



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

17

Zej

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

**BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA Y
LABORATORIO EN EL NUEVO MARCO DE LA
NORMALIZACION EN MEXICO**

**TRABAJO ESCRITO VIA CURSOS
DE EDUCACION CONTINUA
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

**P R E S E N T A
MA. DE LOS DOLORES CAMPOS ECHEVERRIA**

México D.F.

1995

FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE 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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: PROFRA. OLGA VELAZQUEZ MADRAZO

VOCAL: PROF. FEDERICO GALDEANO BIENZOBAS

SECRETARIO: PROFRA. MA. DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

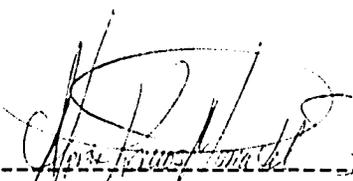
1º SUPLENTE: PROFRA. MA. DE LOURDES GOMEZ RIOS

2º SUPLENTE: PROFRA. NORMA TRINIDAD GONZALEZ MONZON

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

FACULTAD DE QUIMICA Y OTROS CENTROS DE INFORMACION

ASESOR DEL TEMA:



QFB MA. DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

SUSTENTANTE:



MARIA DE LOS DOLORES CAMPOS ECHEVERRIA

A TI SEÑOR: GRACIAS.

A mis Padres con amor y gratitud.
En especial a mi madre por su amor,
generosidad y servicio.

A mis hermanos con cariño.

Con amor a Juan Carlos.

Y a mis Hijos:

Adriana
Diana
Diego

A todos mis familiares y amigos

A todos aquellos que hicieron posible
la realización de éste trabajo.

Especialmente a la QFB Ma. del Socorro Alpizar R.
por su amistad y gran ayuda

INDICE

INTRODUCCION	1
OBJETIVO	2
CAPITULO I	NORMALIZACION 3
CAPITULO II	BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA 12
CAPITULO III	DOCUMENTACION 31
CAPITULO IV	INSTALACIONES 42
CAPITULO V	EQUIPO 52
CAPITULO VI	CONTROL DE MATERIAS PRIMAS Y MATERIALES 56
CAPITULO VII	CONTROL DE LA FABRICACION 61
CAPITULO VIII	CONTROL EN EL ACONDICIONAMIENTO 68
CAPITULO IX	DISTRIBUCION, QUEJAS Y MANEJO DE PRODUCTOS DEVUELTOS 72
CAPITULO X	CONTROL DE CALIDAD 74
CAPITULO XI	BUENAS PRACTICAS DE LABORATORIO 75
CAPITULO XII	VALIDACION 84
CAPITULO XIII	AUTOINSPECCION Y AUDITORIAS DE CALIDAD 85
CAPITULO XIV	INTERRELACION CON LOS SISTEMAS DE CALIDAD TOTAL	. 86
CONCLUSIONES	87
BIBLIOGRAFIA	88

INTRODUCCION

La distribución del consumo y producción de los medicamentos es sumamente irregular en el mundo, la automedicación y el descubrimiento de un gran número de sustancias farmacológicamente activas favorecen un consumo que no siempre está basado en principios científicos y que en muchas ocasiones se trata de medicamentos no esenciales y a veces con efecto terapéutico nulo ó al menos dudoso. Para garantizar que se cumplan las metas de dar a la población medicamentos seguros, puros y eficaces, el gobierno debe contar con un amplio programa de medicamentos que incluya todos los aspectos relacionados con ellos, incluyendo el control de calidad de los mismos. Para lograr tal control es necesario unificar los criterios y tener bases científicas para evaluarlos, para lo cual la emisión y observancia de las normas de buenas prácticas de manufactura son esenciales.

Con esto se debe entender claramente que las normas no pretenden ser un obstáculo para el desarrollo, sino por el contrario constituyen una herramienta de competitividad para el fabricante y un medio de protección y de confianza para el consumidor.

Aunque la industria farmacéutica ha contado con esquemas bien definidos de aseguramiento de la calidad, dada la trascendencia de sus productos, la tendencia actual es la de reforzar éstos sistemas en todas las organizaciones, para asegurar su permanencia en el mercado, su competitividad, en un momento dado cumplir con los requisitos legales ó de un esquema de certificación y/o llegar a ser empresas que vivan bajo un sistema de calidad total.

Así el aspecto de calidad sigue creciendo como factor de éxito en el mercado, y para lograr la calidad de sus productos la industria farmacéutica sigue teniendo como herramientas básicas a las Buenas Prácticas de Manufactura, y a las Buenas Prácticas de Laboratorio como medio para asegurar la confiabilidad de los resultados obtenidos en las evaluaciones de calidad de los productos.

OBJETIVO

El presente trabajo tiene como objetivos:

- Resaltar la importancia que tienen las Buenas Prácticas de Manufactura y las Buenas Prácticas de Laboratorio dentro del proceso de normalización que se está generando en México y el mundo.
- Mostrar la interrelación que guardan las Buenas Prácticas de Manufactura y las Buenas Prácticas de Laboratorio con los Sistemas de Calidad Total.
- Señalar los requisitos básicos de las Buenas Prácticas de Manufactura y de las Buenas Prácticas de Laboratorio para la Industria Farmacéutica.

I NORMALIZACION

La normalización es una disciplina que conjunta los esfuerzos técnicos, administrativos, económicos y científicos, para crear un orden en actividades específicas, por medio de la elaboración y aplicación de reglas comunes llamadas normas.

Esta disciplina se ha convertido en una herramienta significativa que facilita el acceso y permanencia en el mercado, al ayudar a obtener productos de calidad reconocida tanto a nivel nacional como internacional.

La normalización bien orientada debe llevarse a cabo como un proceso evolutivo y como tal se desarrolla bajo ciertos lineamientos, el primero de los cuales es que sea una actividad coordinada por un organismo central ya sea a nivel empresarial, sectorial, nacional, regional ó internacional; lo cual le da mayor productividad al proceso al evitar una duplicidad de esfuerzos y funciones.

Al realizar este proceso se debe de tener presente toda la información existente y actualizada, relacionada con el objeto a normalizar para que se obtenga una norma que se pueda homogeneizar con las ya existentes, que tenga equilibrio entre los aspectos científicos, tecnológicos, legislativos y económicos del lugar en el que se pretende establecer y se obtenga la participación de todos los sectores involucrados. Al seguir estos lineamientos el resultado será una norma actualizada, tecnológicamente adecuada, fundamentada en la ciencia y la experiencia con una tendencia futurista y que no se contraponga a la economía del lugar de aplicación; todo esto le da flexibilidad para posibles cambios futuros, le permite cumplir un objetivo bien definido y confiere a todos los involucrados con ella el compromiso de superación permanente

La normalización otorga grandes beneficios al país que la desarrolla no solo en los aspectos técnicos y económicos, sino también en el aspecto social. Algunos de los beneficios de esta actividad son:

- Los fabricantes tienen acceso a nuevos mercados.
- Se obtiene garantía de calidad de los productos.
- Se mejora la productividad.
- Se disminuyen los costos.
- Se promueve la comunicación y el intercambio de conocimientos
- Se mejora la competitividad tanto a nivel nacional como a nivel internacional.
- Se responde a las necesidades de los clientes.
- Se consideran los aspectos de seguridad.

Dentro de la industria farmacéutica se puede decir que el objetivo fundamental de la normalización es mejorar y hacer más eficiente el desarrollo de nuevos productos y el control de los ya existentes, al hacer el proceso de normatividad más eficiente, justo y realista.

I.1 NORMA

Existen varias definiciones de lo que es una norma, entre ellas no existe gran diferencia, las dos siguientes son de las más utilizadas, la primera es la que da la Organización Internacional de Normalización (ISO):

"Especificación técnica u otro documento accesible al público, elaborado en cooperación y con el consenso o la aprobación general de todas las partes interesadas, basado en la combinación de los resultados de la ciencia, la tecnología y la experiencia, cuyo objetivo es beneficiar al máximo a toda la comunidad y que ha sido aprobado por un organismo habilitado nacional, regional o internacional".

La Agencia Española de Normalización y Certificación (AENOR) presenta la siguiente definición:

"Documento establecido por consenso y aprobado por un organismo reconocido, que proporciona, para un uso común y repetido, reglas, directrices o características para ciertas actividades o sus resultados, con el fin de conseguir un grado óptimo de orden en un contexto dado."

Ambas definiciones contienen los conceptos básicos de una norma y que son:

a) Documento que contiene especificaciones técnicas. En México puede darse el caso de que sea una norma voluntaria o bien que sea obligatoria como se verá mas adelante.

b) Accesible al público. Toda aquella persona que tenga interés particular en conocer un documento lo puede hacer de manera sencilla en la Dirección General de Normas.

c) Elaborado con el consenso de las partes interesadas que son:

Los fabricantes; ya que son los que conocen del bien que se pretende normalizar en cuanto al proceso de fabricación, las evaluaciones de calidad para el mismo, y los aspectos técnico-económicos involucrados en la producción. Por otro lado son los mejores traductores de los requisitos del cliente en cuanto a características de calidad cualitativa y cuantitativa.

Organismos del Gobierno; la importancia de su participación está en vigilar que se cumpla con todos los requisitos para: evitar riesgos en la seguridad de las personas y en su salud y para proteger al medio ambiente en general o al

medio ambiente laboral; así como en vigilar la transparencia y eficiencia de la elaboración y observancia de las normas y coordinar y divulgar las actividades.

Usuarios y consumidores; se requiere su participación ya que la nueva tendencia, en cuanto a calidad se refiere, tiene como objetivo muy bien definido el satisfacer los requisitos y expectativas del cliente. Es necesario conocer su opinión ya que en el contexto de compra-venta es quien sufrirá ó disfrutará de las características de un producto. Aún cuando al hablar de medicamentos es difícil que el consumidor sepa que es lo que requiere de uno en especial, puede aportar datos valiosos en cuanto a las características de éstos que le gustaría fueran diferentes ó permanecieran iguales, así como en la evaluación de la eficacia de éstos.

Centros de Investigación y Universidades; son quienes pueden contribuir mejor en cuanto a los adelantos científicos, y al verse fuera del aspecto de compra venta juegan un papel muy importante en la elaboración de las normas.

Asociaciones y Colegios Profesionales; dentro de este grupo se encuentran aquellas asociaciones y/o personas que pueden aportar propuestas para mejoras técnicas basadas en la experiencia profesional y también constituyen una opinión que está fuera del proceso de compra-venta del bien ó servicio.

Otros; aquellos que de alguna manera desde su campo específico puedan hacer alguna aportación importante.

d) Basado en los resultados de la experiencia y el desarrollo tecnológico; este aspecto le confiere a la norma la característica de ser un medio ágil y eficaz, capaz de ser puesto en práctica, y que permita una oportunidad de desarrollo cuando se dé el caso de un atraso económico ó tecnológico.

e) Aprobado por el Organismo Nacional Acreditado; lo cual le confiere validez y confianza.

Elaborar una norma nueva es un proceso que requiere de una gran inversión de tiempo, dinero y esfuerzo; es necesario que todos los sectores involucrados participen de una manera activa en la elaboración de las normas, ya que dada la urgencia de contar con ellas en el país, se ha tratado de adoptar las ya existentes en otros países, pero la poca integración ha creado una cierta desconfianza e indiferencia hacia los documentos emitidos ya sea por la traducción ó por los aspectos que encierran en si.

Las normas son así elementos de comunicación e información que proporcionan eficazmente (9):

Definiciones, terminología y nomenclatura.
Especificaciones de materias primas, productos, materiales y/o de servicios.
Medidas, dimensiones y tolerancias.

Características y/o especificaciones de los instrumentos para medir y métodos de medición.
Métodos de muestreo, verificación, ensayo y análisis.
Símbolos gráficos, unidades, contraseñas, etc.
Especificaciones sobre procesos productivos.
Recomendaciones para sistemas de administración y aseguramiento de la calidad.
Requisitos de Higiene y Seguridad Industrial.
Reglas de diseño y proyecto.
Procedimientos de elaboración, fabricación, envase, embalaje, transporte, instalación y servicio.
Requisitos que debe cumplir la información en la publicidad del producto ó del servicio.
Criterios sobre protección y mejoramiento del medio ambiente y de la salud.
Requisitos para la elaboración de normas y para verificar el cumplimiento de las mismas.

Existen varios tipos de normas dependiendo de quien las elabora, quien las adopta y su aplicabilidad; así se tiene la siguiente clasificación:

Normas de Empresa: Especifican de forma clara y precisa como deben hacerse las cosas dentro de una empresa, deben ser elaboradas contemplando todas las normas existentes, a nivel nacional e internacional, que tengan relación con lo que se pretenda normalizar; no reúnen los requisitos de participación en su elaboración, ni el involucramiento del organismo reconocido para su utilización.

Normas Sectoriales: Son aquellas promovidas y elaboradas entre los industriales de un sector y que no reúnen al igual que las de empresa todos los requisitos para su aplicación.

Normas Nacionales: Son aquellas elaboradas con la participación de todas las partes involucradas y que merecen, tras una información pública, la sanción final de un organismo reconocido legalmente en un ámbito nacional.

Normas Regionales: Son las elaboradas por un organismo de normalización regional que agrupa a un determinado número de países, se preparan con la participación de representantes acreditados de todos los países que forman parte de la organización.

Normas Internacionales: Son aquellas elaboradas por un organismo normalizador internacional, elaboradas con la participación de representantes acreditados de cada país participante, el ámbito de aplicación de éstas normas es mundial.

Ventajas de la aplicación de las normas (9):

Para los fabricantes:

Reduce variedades y tipos de productos. Permite la adecuación de sus productos a las tendencias del mercado.

Disminuye "stocks" y costos de producción, al disminuir los rechazos y devoluciones de materias primas, materiales y productos.

Mejora la administración y el diseño.

Agiliza el tratamiento de los pedidos, al tener conciencia de la importancia de éstos, darle atención al cliente y disminuir actividades inútiles.

Facilita la comercialización de los productos y su exportación, al hacer más competitivos los productos, de acuerdo a las exigencias tanto nacionales como internacionales.

Para los consumidores:

Establece un nivel de calidad y seguridad del producto, ya que las características de un mismo producto no variarán de compra a compra y se tendrá la seguridad de que su uso no representa ningún riesgo.

Proporciona información de las características del producto.

Facilita la comparación entre diferentes ofertas, al tender el consumidor a comprar no solo por el precio sino por la relación precio-calidad de los productos.

Simplifica la gestión de compras, al ser el consumidor más selectivo e ir identificando marcas de calidad.

Para la Administración:

Simplifica la elaboración de textos legales mediante la referencia a las normas.

Ayuda al desarrollo económico.

Agiliza el comercio.

I.2 SISTEMA DE NORMALIZACION NACIONAL

El primero de Julio de 1992 entra en vigor en el país la Ley Federal Sobre Metrología y Normalización, mediante esta ley se crea la Comisión Nacional de Normalización para coordinar los esfuerzos en materia de normalización, tanto del Sector Público (todas las dependencias como son SEDESOL, SS, SECTUR, SECOFI, etc), como del Sector Privado (Industrias, comercios, asociaciones, institutos, etc); también en esta ley se designa a la Secretaría de Comercio y Fomento Industrial como institución encargada de llevar a cabo todas las acciones necesarias para fortalecer las actividades de normalización, verificación y certificación en el país, en coordinación con las dependencias involucradas.

El Sector Público se encarga de elaborar todas aquellas normas denominadas como Normas Oficiales Mexicanas ó NOM; éstas normas son emitidas por la dependencias encargada de regular el aspecto a normalizar, una vez emitida una NOM se convierte en un reglamento de orden público, es decir que su cumplimiento es de carácter obligatorio y es la misma dependencia quien se encarga de verificar su cumplimiento.

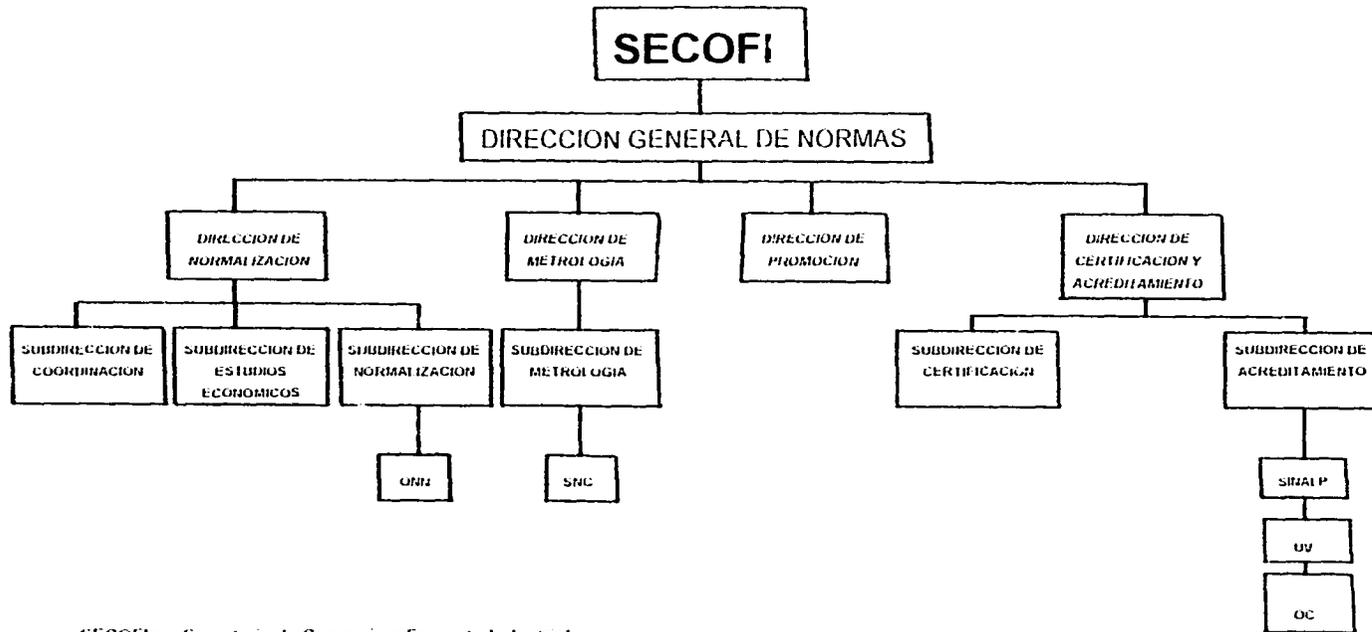
Las Normas Oficiales Mexicanas tienen como finalidad principal establecer los patrones que deben cumplirse en productos, procesos y/o servicios, cuando se vea involucrado un riesgo de seguridad, daños en la salud y/o alteraciones al medio ambiente.

Dentro de estas normas también se contemplan los aspectos relacionados con los instrumentos de medición, métodos de medida y de verificación de las mismas.

Las normas elaboradas por el sector privado son las denominadas Normas Mexicanas, el cumplimiento de éstas normas es de carácter voluntario y tienen como finalidad elevar el nivel de calidad de un producto ó servicio, mejorar la productividad dentro de un sector dado, ó regular algún aspecto de interés especial. Estas normas son más rigurosas que las normas oficiales ya que sus especificaciones siempre son superiores a las de éstas.

Otro de los objetivos de la Ley Federal Sobre Metrología y Normalización, es el de promover la concurrencia de todos los sectores involucrados en la elaboración y aplicación de las normas tanto oficiales como mexicanas, y fomentar la transparencia y eficiencia de estos procesos.

Ante el reto de fortalecer los esquemas de Normalización, Verificación y Certificación se crea la Dirección General de Normas (DGN) como organismo responsable de regular y coordinar los esfuerzos que se realicen en cualquiera de las áreas mencionadas. Un organigrama muy general de la DGN es el siguiente:



- SECOFI= Secretaría de Comercio y Fomento Industrial
- ONN= Organismos Nacionales de Normalización
- SNC= Sistema Nacional de Calibración
- SINALP= Sistema Nacional de Acreditamiento de Laboratorios de Prueba
- UV= Unidades de Verificación
- OC= Organismos de Certificación

La Secretaría de Salud es quien tiene la autoridad otorgada por el gobierno Mexicano para realizar todas las actividades relacionadas con la industria farmacéutica, por lo tanto quien tiene que emitir las NOM relacionadas con la producción de medicamentos y en especial en cuanto a Buenas Prácticas de Manufactura se refiere.

En el proceso de normalización del área de la Salud se tiene como instrumentos a los siguientes:

Ley General de Salud.

Ley del Seguro Social.

Ley Federal del Trabajo.

Ley de Equilibrio Ecológico.

Normas Técnicas y Reglamentos involucrados.

Farmacopea Nacional y sus Suplementos.

Dentro de este proceso se pretende aprovechar a todos los sectores involucrados con el fin de obtener altos estándares científicos, tecnológicos, éticos y regulatorios.

Para lograr los objetivos se hace necesaria una planificación adecuada, que dada la urgencia de normalización, no pierda de vista cuales son las prioridades y se establezca un plazo de compromiso no solo en cuanto a la elaboración de las normas sino también en cuanto a su cumplimiento, éste debe de ser lo más justo posible, y por último deben quedar muy bien establecidos los métodos para verificar la aplicación adecuada de las normas.

La elaboración de una buena norma requiere de un ambiente que promueva la armonía en las actitudes de todos los que participan, debe de recordarse que se está dentro de una cadena de cliente-proveedor en la que el servicio de calidad es la clave del éxito, se debe dar una apertura justa a todas las acciones, y restaurar la credibilidad y la confianza en el trabajo de los demás, aclarando que siempre y cuando éste sea de calidad, y sobre todo tener una participación activa en el proceso para que todos los intereses sean equilibrados.

La elaboración de una norma oficial mexicana es un proceso que requiere al menos de lo siguiente:

- a) Un análisis de costo - beneficio real y satisfactorio.

b) Una cuidadosa elaboración tomando como base toda la información y experiencia existentes.

c) La aprobación de las autoridades correspondientes.

d) La publicación del anteproyecto de norma, donde se dispone de 90 días para la comunicación de todo el público con la dependencia responsable de la emisión de la misma.

En este período es muy importante que todos aquellos expertos y público en general que no tuvieron la oportunidad de participar en la elaboración de la misma, den a conocer sus puntos de vista.

e) Consideración y respuesta a los comentarios que se reciban en el período de comunicación.

f) La aprobación como Norma Oficial Mexicana.

g) Publicación de la norma, siendo válida al día siguiente de su publicación en el Diario Oficial de la Federación.

Todo esto representa una gran inversión de tiempo y de recursos económicos por lo que es muy importante que se dé una muy buena comunicación entre todos los involucrados para obtener la mejor norma posible, que en el caso de la Industria Farmacéutica será contra la que se evalúe el funcionamiento adecuado de la planta, así como la calidad de los productos.

II BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA

Las Buenas Prácticas de Manufactura ó Prácticas Adecuadas de Manufactura se pueden definir como el conjunto mínimo de reglas y patrones de actividades relacionadas entre sí y cuya aplicación permite obtener productos farmacéuticos que cumplan con los requisitos de calidad requeridos, entre los que destacan: pureza, seguridad y eficacia.

II.1 ANTECEDENTES

Desde su creación la Organización Mundial de la Salud puso de manifiesto su interés por la seguridad de las personas que consumían algún fármaco. Se fueron realizando sugerencias para tener seguridad en los medicamentos que se producían en el mundo, pero es hasta el año 1967 cuando la vigésima asamblea requiere la preparación de un documento sobre Buenas Prácticas de Manufactura; este documento fué elaborado por un grupo de consultores y fué presentado a la asamblea vigésimo primera, la cual lo aprobó.

En 1968 fué revisado por el grupo de expertos en preparaciones farmacéuticas y fué publicado como anexo al reporte de la vigésimo segunda reunión de este grupo en 1969.

Después de algunas revisiones el texto fué publicado en el suplemento de la segunda edición de la Farmacopea Internacional en 1971. Aunque desde 1969 se adoptó el texto dentro del esquema de Certificación de Calidad de Productos Farmacéuticos dentro del Comercio Internacional.

Se realizó una revisión al texto sobre Buenas Prácticas de Manufactura en 1975 y desde entonces, hasta 1990 se tiene una nueva revisión de éstas por parte de los expertos de la OMS.

Por otra parte en los Estados Unidos se tienen datos de que en Agosto de 1890 el gobierno se empieza a preocupar por proteger a la población en las áreas de Salud Pública y Seguridad y pone en marcha una ley que prohibía la importación de alimentos, licores y fármacos que estuvieran adulterados.

Para controlar la manufactura, venta y transporte de productos adulterados se crea una cláusula de comercio en la constitución de los Estados Unidos: The Wiley Act ó Ley de Alimentos y Fármacos Puros, en 1906. El acta era muy general y su lenguaje muy inespecífico para lo concerniente al área de medicamentos, y después de varias experiencias desagradables se dieron cuenta que también le faltaba exigir pruebas de seguridad para los mismos.

En 1938 se decreta el Acta Federal para Medicamentos, Alimentos y Cosméticos y se otorga a la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) la responsabilidad de que los nuevos fármacos sean seguros al administrarse de acuerdo a las indicaciones del fabricante, dada ésta situación la industria farmacéutica desarrolla métodos y pruebas para descubrir la acción de los principios activos en animales antes de realizar las pruebas clínicas en humanos.

En la década de los 40's la FDA en unión con la Industria Farmacéutica preparan las bases para constituir las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP's).

En 1962 el Gobierno Estadounidense aprueba una nueva legislación que exige que los nuevos fármacos además de seguros, sean eficaces; se dice además que si no están fabricados conforme a las Buenas Prácticas de Manufactura el producto está adulterado. La FDA es autorizada y responsable de efectuar visitas de inspección a los sitios de fabricación de medicamentos para verificar que se cumpla con los estándares de operación apropiados.

En 1963 la FDA y la Industria Farmacéutica, en cooperación, desarrollan como reglamento a las Buenas Prácticas de Manufactura, con el fin de asegurar la producción y distribución de medicamentos seguros y eficaces. Lleva 8 años su revisión lo cual demuestra, desde entonces, su carácter evolutivo.

Para 1976 la FDA propone una extensa revisión de las Buenas Prácticas de Manufactura para asegurar aún más que los medicamentos fueran producidos en condiciones seguras y adecuadas. De entonces a la fecha han sido motivo de una constante revisión.

En la década de los 80's surgieron varias guías sobre Buenas Prácticas de Manufactura tanto nacionales como internacionales, algunas de ellas son las siguientes:

Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practice
("Guía Anaranjada") del Reino Unido, en 1983.

Bonne Pratique de fabrication et de production
pharmaceutique, en Francia 1985.

ASEAN Good Manufacturing Practices, en la Asociación de
Naciones del Sureste de Asia, en 1988.

EEC Guide to Good Manufacturing Practices for Medicinal
Products, de la Comunidad Económica Europea, en 1989.

En cuanto a Sistemas de Calidad, en 1987 surgen las guías ISO 9000, que cubren los aspectos más sobresalientes de lo que un sistema de calidad debe de incluir.

En México la salud y la seguridad de la población también han sido y son una preocupación constante del gobierno, como se

puede observar en la Constitución Política, donde el artículo cuarto habla del derecho a la salud.

Hasta antes de los años 50's la mayoría de los medicamentos que se consumían en el país eran importados, al ir desarrollándose la industria farmacéutica surgió la necesidad de tener esquemas de regulación sanitaria, siendo el Código Sanitario, desde 1960, el medio de regulación aplicado por la Secretaría de Salubridad y Asistencia, hoy Secretaría de Salud. Las inspecciones sanitarias que se realizaban a principios de los años 80's tenían aún como base el reglamento mencionado por lo que surge una gran inquietud tanto de las autoridades como de los profesionales farmacéuticos por actualizar los reglamentos. En 1982 las entonces Secretaría de Salubridad y Asistencia y la Secretaría de Patrimonio y Fomento Industrial publican los requisitos mínimos que debía cumplir la Industria farmacéutica en la elaboración de medicamentos.

Por su parte el sector privado, representado en ese entonces por la Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas y la Asociación Farmacéutica Mexicana, editan la primera Guía Para Efectuar Prácticas Correctas de Manufactura en la Industria Farmacéutica, en 1983, buscando adecuar al aspecto práctico las Buenas Prácticas de Manufactura.

Con el objetivo de llevar la salud a todos los sectores de la población se publica la Ley General de Salud en 1984, surgen posteriores reformas y se emite la segunda edición en 1992.

Se establece la aplicación de Las Buenas Prácticas de Manufactura como tales, en los años 1984-85, sirviendo como medio de garantía de calidad de los medicamentos, seguridad para los consumidores y medio para vigilar el buen desempeño de la Industria Farmacéutica en México.

En 1985 se unen varios grupos relacionados con la Industria Farmacéutica para formar una comisión de profesionales que trabajaran en lo relacionado a las Buenas Prácticas de Manufactura, estos grupos fueron la Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas, la Asociación Farmacéutica Mexicana, el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos de México, Producción Químico-Farmacéutica y la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica, el grupo formado es el conocido como CIPAM, éste grupo publicó la segunda edición de la Guía Para Efectuar Prácticas Adecuadas de Manufactura en la Industria Farmacéutica, en 1986, es importante señalar que en el grupo de trabajo también hubo representantes de la Secretaría de Salud. La tercera edición de la Guía fué publicada en 1989 y fué avalada por la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

En la Ley General de Salud de 1992 se estableció que: "La Secretaría de Salud ejercerá el control sanitario a través del sistema de validación de procesos mediante la calificación de Buenas Prácticas de Manufactura..." creándose así la necesidad de contar con documentos consistentes tanto para la autoridad como para los fabricantes, con el fin de tener uniformidad de

7

criterios, hacer más ágil y más justo el proceso de verificación sanitaria y adaptarse a las necesidades cambiantes del comercio internacional en cuestión de medicamentos, además de satisfacer la necesidad inminente de contar con normas bien definidas en cuanto a los aspectos de seguridad en el uso de los medicamentos

La Industria Farmacéutica no se puede quedar atrás en lo referente a calidad de sus productos y por eso está incorporando dentro de sus esquemas de Aseguramiento de la Calidad, los conceptos mundiales referentes a Sistemas de Calidad, ya que el lograr los objetivos no depende de una porción de la empresa solamente, sino de todo el conjunto desde la dirección, con un compromiso real y la participación de todos y cada uno de los que forman parte de la misma, incluyendo además a los proveedores y distribuidores con quienes se trabaja.

En el pasado año 1994 se han empezado a publicar los proyectos de norma de la Secretaría de Salud para la industria farmacéutica, el pasado 4 de noviembre se publicó en el Diario Oficial de la Federación el proyecto de norma NOM-073-SSA1-1993 Estabilidad de Medicamentos, y están en revisión otros más, relacionados con las Buenas Prácticas de Manufactura, éstos proyectos incluirán conceptos sobre lo que debe contener un Sistema de Calidad para la Industria Farmacéutica, además de los conceptos básicos de las auditorías de calidad.

Para la emisión de estas normas se ha realizado un análisis de costo-beneficio, encontrándose justificable su aplicación; estas normas pretenden proporcionar a la industria farmacéutica las directrices mínimas que se requieren para alcanzar y mantener la calidad de los productos farmacéuticos, desde un sistema básico de organización interna hasta la evaluación de los esquemas operacionales.

II.2 VOCABULARIO

Al hablar de aspectos de Aseguramiento de la Calidad se hace necesario definir algunos conceptos cuyo significado es más amplio y específico que el del uso común (3).

MEDICAMENTO.-Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y que se indique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

FARMACO O INGREDIENTE ACTIVO.- Toda sustancia natural ó sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

EXCIPIENTE O ADITIVO.- Toda sustancia que se incluya en la formulación de los medicamentos y que actúe como vehículo conservador o modificador de algunas de sus características para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad.

MATERIA PRIMA.- Sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos naturales o sintéticos.

MATERIALES.- Los insumos necesarios para el envase y empaque de los medicamentos.

PRODUCTO A GRANEL.- Cualquier medicamento antes de acondicionar.

IDENTIFICACION.- Señalamiento documental de la naturaleza química y número de lote de las materias primas; de las características de los materiales de empaque de su número de lote y del nombre y del número de lote de los productos en proceso, a granel y terminados.

CONCENTRACION.- Es la cantidad del fármaco presente en el medicamento expresada como peso/peso o unidad de dosis/volumen.

POTENCIA.- Es la actividad biológica del producto expresada en términos de unidades, comparada con una sustancia farmacéutica de referencia.

PUREZA.- Es el grado en el cual las materias primas, los graneles y los productos terminados están exentos de materiales extraños.

PRODUCCION O PROCESO DE MANUFACTURA.- Son todas las operaciones que intervienen en la elaboración de un medicamento.

FABRICACION.- Todas las operaciones necesarias para elaborar un producto hasta la fase de granel previa a su envasado.

ACONDICIONAMIENTO.- Todas las operaciones necesarias para envasar y empaquetar el producto a granel hasta llegar a la presentación final para su conservación, almacenamiento y distribución.

PRODUCTO TERMINADO.- Es el medicamento en su presentación final que se encuentra listo para su distribución y venta una vez que haya sido aprobado.

LOTE.- Es una cantidad específica de cualquier materia prima o producto que haya sido elaborado bajo condiciones equivalentes de operación y durante un período determinado.

NUMERO DE LOTE.- Es cualquier combinación de letras, números ó símbolos, que sirven para la identificación de un lote y bajo el cual se amparan todos los documentos referentes a su manufactura y control.

7

MAQUILA.- Elaboración de un producto por personas físicas ó morales distintas del titular del registro sanitario, en las mismas condiciones en que fué autorizado para su venta por la SSA.

CUARENTENA.- Es la retención temporal de los productos, las materias primas o los materiales de empaque y envase, con el fin de verificar si se encuentran dentro de las especificaciones y regulaciones.

RENDIMIENTO TEORICO.- Es la cantidad de producto que sería obtenida a través de su proceso, basado en la cantidad de materias primas empleadas, en ausencia de cualquier pérdida durante la producción.

RENDIMIENTO INTERMEDIO.- Es la cantidad producida en una fase cualquiera del proceso de manufactura de un producto en particular, referida al rendimiento teórico.

RENDIMIENTO FINAL.- Es la cantidad de producto terminado obtenido al final del proceso de manufactura, referida al rendimiento teórico.

CONTAMINACION.- Es la presencia de entidades físicas, químicas ó biológicas indeseables en un producto.

CONTAMINACION CRUZADA.- Es la presencia en un producto de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de otros procesos de manufactura correspondientes a otros productos.

ENVASE PRIMARIO.- Elementos del sistema de envase que están en contacto directo con el preparado farmacéutico.

ENVASE SECUNDARIO.- Son aquellos componentes que forman parte del empaque en el cual se comercializa el producto y no están en contacto directo con el preparado farmacéutico.

ESPECIFICACION.- Es un documento que establece los requisitos que el producto ó servicio debe cumplir. Incluye la descripción de cada material, sustancia y/ó producto, la definición de todas sus propiedades y características, las tolerancias de variación de los parámetros de calidad así como la descripción de todas las pruebas y análisis utilizados para determinar dichas propiedades.

GARANTIA DE CALIDAD.- Es el conjunto de actividades necesarias para asegurar que los productos farmacéuticos terminados tendrán la calidad requerida para su uso.

DEPARTAMENTO DE GARANTIA DE CALIDAD. - Es aquel que tiene la responsabilidad de proveer a todos los involucrados de la evidencia necesaria para establecer que la garantía de la calidad de los productos farmacéuticos se está logrando satisfactoriamente.

VALIDACION.-Es el método científico, que proporciona la evidencia documental para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier operación ó proceso. (El proceso se encuentra bajo control).

PRACTICAS ADECUADAS DE MANUFACTURA.- Conjunto de normas y actividades relacionadas entre sí destinadas a garantizar que los productos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas para su uso.

AUDITORIA.- Es una revisión periódica y documentada, efectuada por personal externo al área examinada, destinada a verificar si el personal conoce y sigue las Prácticas Adecuadas de Manufactura.

CALIBRACION.- Es el método científico que se usa para demostrar la precisión, reproducibilidad y exactitud de cualquier instrumento de medición de variables.

CERTIFICACION.- Es el método científico que empleando términos de ingeniería permite demostrar que un equipo o instalación física cumple satisfactoriamente los requerimientos mínimos establecidos por el fabricante, con el objeto de garantizar la reproducibilidad y efectividad de la operación del equipo o instalación física de referencia.

Al incluir las Buenas Prácticas de Manufactura como parte importante de un Sistema de Aseguramiento de la Calidad se hace necesario definir otros términos como son (29):

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD.- Conjunto de actividades planeadas y sistemáticas, que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza apropiada, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados.

PRODUCTO O SERVICIO.- Como el resultado de una actividad ó un proceso y que puede ser tangible ó intangible.

CALIDAD.- Conjunto de propiedades y características de un producto o servicio que le confieren la aptitud para satisfacer las necesidades explícitas ó implícitas preestablecidas.

CONTROL DE CALIDAD.- Conjunto de métodos y actividades de carácter operativo, que se utiliza para satisfacer y verificar el cumplimiento de las requisitos de calidad establecidos.

GESTION DE CALIDAD.- Función general de la alta dirección de una empresa, quien determina e implementa la política de calidad, incluye la planeación estratégica, asignación de recursos y otras actividades sistemáticas como planeación de la calidad, operaciones y evaluaciones de la misma.

INSPECCION.- Conjunto de actividades que se desarrollan con el fin de verificar si se está cumpliendo ó no con los requisitos establecidos para un producto ó servicio.

REPROCESO.- Reciclamiento de una parte ó todo un lote de producto de calidad inaceptable a partir de un punto definido de la producción de tal manera que se pueda corregir y llegar a ser de calidad aceptable por una ó más operaciones adicionales.

PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACION (SOP ó PEO).- Documento autorizado que da las instrucciones para llevar a cabo operaciones no necesariamente específicas para un material ó producto dado, sino de una naturaleza más general (p. ejem. operación del equipo, mantenimiento y limpieza; limpieza de locales y control ambiental; muestreo e inspección, etc.).

POLITICA DE CALIDAD.- Conjunto de directrices y objetivos generales de una empresa relativos a la calidad y que son formalmente expresados, establecidos y aprobados por la alta dirección.

PLAN DE CALIDAD.- Documento que establece las prácticas operativas, los procedimientos, los recursos y la secuencia de las actividades relevantes de calidad, referentes a un producto servicio, contrato o proyecto en particular.

RASTREABILIDAD.- Capacidad de reencontrar o reconstruir la historia, aplicación o la localización de un elemento o de una actividad, ó de elementos o actividades similares por medio de registros de identificación.

SISTEMA DE CALIDAD.- estructura organizacional, conjunto de recursos, responsabilidades y procedimientos establecidos para asegurar que los productos procesos ó servicios cumplan satisfactoriamente con el fin a que están destinados y que están dirigidos hacia la gestión de calidad.

DOCUMENTACION.- Todos los procedimientos, especificaciones, manuales, licencias, permisos y autorizaciones existentes en un establecimiento dedicado al proceso de medicamentos.

Los conceptos básicos de Aseguramiento de la Calidad, Buenas Prácticas de Manufactura y Control de Calidad están íntimamente relacionados tal como lo describen la Organización Mundial de la Salud y la Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de la Comunidad Europea, quienes los describen de la siguiente manera:

II.3 ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

El Aseguramiento de la Calidad es aquella parte de un sistema que incluye todos los aspectos que individual ó colectivamente influyen en la calidad de un producto. Constituye la suma de los esfuerzos organizados que se realizan con el fin de asegurar que los medicamentos sean de la calidad requerida para su uso preestablecido. Incluye a las Buenas Prácticas de Manufactura y a las Buenas Prácticas de Laboratorio.

El sistema de Aseguramiento de la Calidad debe de dar la certeza de que:

a) Los productos farmacéuticos sean diseñados y desarrollados de una manera tal que se tomen en cuenta los requisitos de las Buenas Prácticas de Manufactura y Laboratorio.

b) Las operaciones de producción y control estén claramente especificadas y que las Buenas Prácticas de Manufactura estén adoptadas en estas operaciones.

c) Las responsabilidades administrativas estén claramente especificadas.

d) Se hayan realizado las disposiciones necesarias para el uso correcto de las materias primas y materiales de empaque.

e) Se lleven a cabo todos los controles necesarios para materias primas, productos intermedios y productos a granel y además se lleva a cabo cualquier otro control de proceso, así como las validaciones necesarias.

f) El producto terminado esté debidamente procesado y verificado, de acuerdo a procedimientos definidos.

g) Los productos farmacéuticos no sean surtidos, ni vendidos antes de que una persona autorizada haya certificado que cada lote ha sido producido y controlado de acuerdo a los requerimientos de la autorización de venta y de cualquier otra regulación referente a la producción, control y liberación de los productos farmacéuticos en cuestión.

h) Existan disposiciones satisfactorias para asegurar, tanto como sea posible, que los productos farmacéuticos son almacenados por el fabricante, posteriormente distribuidos y manejados de tal manera que su calidad sea mantenida durante toda su vida de anaquel.

i) Exista un procedimiento de autoinspección y/o auditoría de calidad, el cual regularmente estime la efectividad y aplicabilidad del sistema de Aseguramiento de la Calidad.

II.4 BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA EN LA PRODUCCION Y EL CONTROL DE CALIDAD.

Las Buenas Prácticas de Manufactura constituyen aquella parte del Aseguramiento de la calidad que permite garantizar que los productos son consistentemente producidos y controlados de acuerdo a los estándares apropiados para su uso preestablecido y que estos estándares son los requeridos por la autorización de venta.

Las Buenas Prácticas de Manufactura están relacionadas con producción tanto como con control de calidad y sus requisitos básicos para el área de producción son que:

a) Todos los procesos de manufactura estén claramente definidos, sistemáticamente revisados con base en la experiencia y muestren ser capaces de producir consistentemente productos farmacéuticos de la calidad requerida y que cumplan con sus especificaciones.

b) Los pasos críticos de los procesos de manufactura y los cambios significativos al proceso sean validados.

c) Se cuente con todas las facilidades necesarias para desarrollar las Buenas Prácticas de Manufactura incluyendo:

- Personal apropiadamente calificado y capacitado.
- Locales y espacios adecuados.
- Equipo y servicios adecuados.
- Materiales, recipientes e identificaciones correctos.
- Procedimientos e instrucciones bien elaborados, probados y aprobados.
- Transporte y almacenaje adecuados.

d) Las instrucciones y procedimientos estén claramente escritos en lenguaje inequívoco, específicamente aplicado a las facilidades provistas.

e) Los trabajadores sean capacitados adecuadamente para llevar a cabo los procedimientos correctamente.

f) Se realicen registros durante todo el proceso de manufactura, lo cual demuestre que todos los pasos requeridos por un proceso definido y las instrucciones fueron realizados y que la cantidad y la calidad del producto es la esperada. Y que cualquier desviación sea registrada, completamente investigada, se pongan en práctica acciones correctivas para evitar defectos en ése lote, así como nuevas desviaciones en el futuro y se dé seguimiento, evaluación y registro a las mismas.

g) Los registros de fabricación, incluyendo los de distribución sean conservados de una manera clara, estén actualizados, accesibles en el momento que se requieran y permitan reconstruir la historia completa de un producto.

h) El almacenamiento y la distribución adecuados de los productos minimicen cualquier riesgo de alteración en la calidad de los mismos.

i) Se disponga de un sistema de retirada de cualquier lote de producto de los puntos de distribución ó venta.

j) Las reclamaciones sobre productos comercializados sean examinadas, las causas sobre los defectos de calidad sean investigadas y se tomen las medidas apropiadas para evitar la reincidencia.

Control de Calidad.

El control de calidad es la parte de las Buenas Prácticas de Manufactura a la cual le concierne todo lo relacionado con el muestreo, especificaciones y ensayos, así como con los procedimientos de organización, documentación y liberación, que garanticen que se han llevado a cabo todos los ensayos necesarios y pertinentes, así como que las materias primas, materiales y productos no son liberados para su suministro ó venta, hasta que su calidad haya sido considerada satisfactoria.

Es necesario que todo fabricante de medicamentos cuente con un departamento de Control de Calidad y que éste sea independiente del departamento de Producción, con el fin de que su funcionamiento sea el adecuado; también es necesario que sea independiente de otros departamentos, y debe estar bajo la autoridad de una persona cuya capacitación y experiencia sean las apropiadas. Se debe contar con los recursos adecuados para asegurar que todas las medidas sean efectiva y confiablemente llevadas a cabo.

Los requisitos básicos del Control de Calidad son que:

a) Existan las facilidades adecuadas, instalaciones, personal capacitado y que se disponga de procedimientos aprobados para el muestreo, inspección y ensayo de las materias primas, materiales, productos intermedios, a granel y terminados, y donde proceda, para la evaluación y control de las condiciones ambientales de acuerdo a los fines de las Buenas Prácticas de Manufactura.

b) El muestreo de las materias primas, materiales y productos intermedios, a granel y terminado debe ser realizado por personal y por métodos aprobados por Control de Calidad.

c) Los métodos de ensayo estén validados.

d) Se realicen registros que demuestren que todos los procedimientos de muestreo, inspección y ensayo sean llevados a cabo. Que cualquier desviación sea registrada y completamente investigada y corregida.

e) Los productos terminados contengan los ingredientes apropiados cumpliendo con la composición cuali y cuantitativa del producto de acuerdo a la Autorización de Venta, sean de la pureza requerida, se encuentren dentro del envase apropiado y correctamente etiquetados.

f) Se lleve a cabo un registro con los resultados de la inspección y ensayo de las materias primas, materiales y productos intermedios, a granel y terminados conforme a sus especificaciones.

g) No se autorice la distribución ni venta de ningún lote de producto antes de que el Director Técnico ó la persona autorizada certifique que dicho producto cumple con los requisitos de la autorización de Venta.

La autorización de venta del producto incluye la revisión y evaluación de la documentación pertinente de la producción y la evaluación de las desviaciones de los procedimientos especificados.

h) Se conserven suficientes muestras de retención de materias primas y productos para permitir de ser necesario su evaluación en el futuro, y el producto sea conservado en su empaque final a menos que se produzca en envases excepcionalmente grandes.

El departamento de Control de Calidad como un todo tendrá también otras tareas, tales como establecer, validar e implementar todos los procedimientos de Control de Calidad, mantener los estándares de referencia de las substancias y las muestras de retención de las materias primas y productos, asegurar el etiquetado correcto de los contenedores de materiales y productos, asegurar la evaluación de la estabilidad de los productos, etc.. Todas éstas operaciones deberán llevarse a cabo de acuerdo a procedimientos escritos y cuando se requiera serán registrados.

El personal de Control de Calidad para la realización de sus actividades debe tener acceso a las áreas de producción.

II.5 ORGANIZACION Y PERSONAL.

El primer aspecto que se contempla dentro del Sistema de Calidad para la Industria Farmacéutica es el aspecto organizacional del establecimiento.

Se requiere que se cuente con una organización bien definida, donde estén claramente especificadas las responsabilidades, autoridades y relaciones entre los diferentes puestos laborales y/o grupos de trabajo.

Deberá contarse con un organigrama claro y actualizado donde se puedan observar las relaciones entre los diferentes puestos, su jerarquía y las líneas de comunicación directa.

Dentro de la organización deberá estar perfectamente establecido que el responsable del departamento de Control de Calidad y el de Producción no tendrán línea de reporte uno al otro y ambos estarán al mismo nivel de autoridad.

Dentro de la organización deberá existir un Responsable Sanitario que se sugiere esté a un nivel gerencial, dada la trascendencia de sus funciones.

El establecer y lograr que un buen Sistema de Aseguramiento de la Calidad funcione depende de las personas, por lo que se hace necesario especificar dentro de una organización como "personal", al grupo de personas que forman la infraestructura humana de la misma. Deberá existir un número adecuado de personas capacitadas para desempeñar todas las actividades que sean necesarias en la elaboración de los productos farmacéuticos.

Si se pudiera pensar en la institución de un Sistema de Aseguramiento de la Calidad como una forma de bienestar material las siguientes ecuaciones nos revelan la importancia del factor humano en el éxito o fracaso del mismo (10):

$$BM = (RM + RH)h$$

Donde: BM = Bienestar Material
RM = Recursos Materiales
RH = Recursos Humanos
h = Herramientas, éstas pueden ser las normas, los modelos de calidad, etc..

y además:

$$RH = H + E + C$$

Donde: H = Habilidades
E = Educación
C = Compromiso

Esto nos indica que no solo es necesario que exista una cantidad adecuada de personas para desarrollar las actividades sino que se requiere personal con la habilidad, educación, experiencia y capacidad de compromiso suficiente para el buen desempeño de cada una de ellas.

Es necesario que exista por escrito una descripción detallada de cada puesto, donde se especifiquen claramente las tareas que le corresponden a la persona que lo ocupe, las responsabilidades que le son atribuidas, la autoridad con la que se cuenta, la línea directa de reporte, tanto para con su jefe como con los subordinados, en su caso. En éstas descripciones de puesto se incluirán además las características de escolaridad, experiencia y capacitación especializada que se requieren para cubrir el puesto.

Las responsabilidades asignadas a cada puesto no deberán ser excesivas para evitar poner en riesgo la calidad de los productos ó servicios.

Es responsabilidad de la empresa la selección, capacitación y evaluación del personal y para el mejor desempeño de éste en su trabajo se requiere la motivación. La capacitación del personal debe de ser en las operaciones que va a desempeñar en particular y en todo lo referente a las Buenas Prácticas de Manufactura, así como en aspectos de higiene. La capacitación en cuanto a Buenas Prácticas de Manufactura debe de ser conducida por una persona calificada, y con la frecuencia necesaria para asegurar que el empleado esté familiarizado con los requisitos aplicables a su trabajo y debe evaluarse la efectividad práctica de ésta capacitación en forma periódica. La motivación del personal se dará através del establecimiento y mantenimiento de altos estándares de calidad.

La responsabilidad de lo que se realice en una empresa farmacéutica ante las autoridades del país la tiene el Responsable Sanitario, quien contará con la ayuda del Auxiliar de Responsable. Es de suma importancia que dentro de la organización se tenga presente que las instrucciones que emita el Responsable Sanitario con el fin de cumplir con los requisitos de calidad necesarios para los productos, ó con los requiritos legales para su fabricación deben ser aceptados por todo el personal al que involucre su cumplimiento. Las determinaciones que tome el Responsable Sanitario estarán basadas en principios científicos, legales y el entendimiento de los problemas prácticos que se encuentran en la producción y el control de los productos farmacéuticos, por lo que la educación, la experiencia y el buen juicio de la persona que desempeñe éste cargo son muy importantes. Dentro de las actividades principales del Responsable Sanitario se encuentran las siguientes:

- Participar y/o tener conocimiento y aprobar cada una de las políticas internas y Procedimientos Estándar de Operación concernientes con la calidad de los productos, puesto que a él compete responder ante las autoridades sobre la identidad, pureza y eficacia de las productos que se elaboren.

- Atender las Visitas de Inspección Sanitaria. El Auxiliar de Responsable será quien las atienda en caso de ausencia.

- Autorizar la liberación de materias primas, materiales y productos, así como la liberación de antibióticos ya sea para su uso ó para venta y distribución.

- Autorizar cualquier cambio en la cantidad de excipientes de la fórmula cuantitativa de algún producto, cuando se requiera cumplir con especificaciones, siempre y cuando no se alteren la biodisponibilidad, estabilidad y efectividad del mismo.

- Autorizar los cambios posibles en las instalaciones, dando aviso a las autoridades correspondientes.

- Informar oportunamente a la SS de cualquier cambio importante en el establecimiento tal como: cambio de domicilio,

razón social, de propietario, cesión de derechos, fabricación de nuevas líneas de productos, etc.

- De existir productos maquilados, revisará y autorizará cada uno de los lotes para su aprobación ó rechazo.

Si el Responsable Sanitario deja de prestar sus servicios en una empresa el titular del establecimiento debe notificarlo a la SS, en un plazo no mayor de 15 días hábiles, y tramitará el permiso del nuevo responsable en un plazo no mayor de 30 días hábiles.

Dentro de los puestos clave de una empresa farmacéutica se encuentran los de los gerentes de Control de Calidad y Producción; las Guías de la CIPAM y los proyectos de Norma de la SSA proponen que quienes ocupen éstos puestos sean personas que como mínimo tengan la licenciatura en el área Química y/o Farmacéutica, con su correspondiente título y cédula profesional debidamente registrados, y que además tengan experiencia en la Industria Farmacéutica, y la autoridad dentro de la organización para poder desarrollar sus funciones con la responsabilidad correspondiente.

Las responsabilidades mínimas que debe cumplir el Gerente de Producción son:

- Asegurar la fabricación y el almacenamiento apropiado de los productos de acuerdo a los requisitos establecidos.

- Aprobar las instrucciones relacionadas con las operaciones de producción incluyendo los controles de proceso y asegurar estrictamente su establecimiento.

- Asegurar que los registros de producción sean evaluados y firmados por la persona correspondiente antes de ser enviados al departamento de Control de Calidad.

- Verificar que se realice el mantenimiento de las instalaciones y equipo de su área.

- Asegurar que se lleven a cabo los procesos de validación, control de la calibración del equipo y que se realicen los registros respectivos, además de que se encuentren actualizados y disponibles.

- Asegurar que se cumpla con lo establecido por las Buenas Prácticas de manufactura en todos los aspectos que le conciernen.

- Asegurar que la capacitación inicial y continuada del personal de su departamento se esté llevando a cabo y que sea la necesaria.

- Elaborar y una vez aprobados difundir los procedimientos estándar de operación que sean necesarios, dentro de su área así como verificar y evaluar el establecimiento de los mismos.

Las responsabilidades mínimas del gerente de Control de calidad son las siguientes:

- Aprobar ó rechazar todas las materias primas, materiales y productos en proceso ó terminados por medio de la emisión del certificado analítico correspondiente.

- Asegurar que todos las pruebas necesarias se lleven a cabo.

- Evaluar los registros de fabricación de cada lote de producto, antes de dar un dictamen del mismo. De existir algún error debe ser profundamente investigado.

- Elaborar los Procedimientos Estándar de Operación correspondientes a las actividades de muestreo, métodos de análisis y demás actividades relacionadas con su área. Y una vez aprobados verificar y evaluar su cumplimiento.

- Verificar el mantenimiento de las instalaciones y el equipo de su departamento.

- Garantizar que se llevan a cabo las validaciones necesarias de los métodos analíticos, así como el mantenimiento y calibración del equipo, por medio de registros actualizados y disponibles.

- Aprobar y vigilar los contratos con laboratorios de Tercería.

- Establecer fechas de caducidad para materias primas y productos de acuerdo a estudios realizados, así como condiciones de almacenamiento de los mismos.

- Asegurar que la capacitación inicial y continuada de su personal se esté llevando a cabo y que es la adecuada a las necesidades.

- Asegurar que se lleve a cabo la investigación y el registro de las quejas sobre los productos, y que las acciones correctivas se lleven a cabo.

- Conservar la documentación de cada lote de producto por el tiempo establecido de 5 años, ó en el caso de que el producto cuente con fecha de caducidad, por un año más a partir de la fecha de vencimiento de ésta. Estos registros deberán estar actualizados y disponibles cuando sean requeridos.

Existen actividades relacionadas con la calidad en las que los gerentes de producción y de control de calidad participan en conjunto. Estas son como mínimo las siguientes:

- La elaboración y/o autorización de procedimientos estándar de operación, así como de las modificaciones a los mismos.
- Evaluación y control de las condiciones ambientales de la fabricación.
- Higiene de la planta
- Validación de procesos
- Capacitación, incluyendo la aplicación de los principios de aseguramiento de la calidad.
- Evaluación, aprobación y seguimiento de proveedores.
- Evaluación, aprobación y seguimiento de maquiladores.
- Establecimiento y evaluación de las condiciones de almacenaje para materiales y productos.
- Conservación de registros.
- Evaluación del cumplimiento de los requisitos de las Buenas Prácticas de Manufactura.
- La inspección, investigación y toma de muestras, para identificar factores que puedan afectar la calidad del producto.

Cada persona dentro de la organización debe entender y tener presente las responsabilidades que le corresponden por tal motivo se hace énfasis en que se especifiquen por escrito las actividades y responsabilidades de cada puesto. En grandes organizaciones algunas de las actividades que corresponden a los Gerentes de Producción ó de Control de Calidad son delegadas en personas con un nivel de preparación adecuado, deberá definirse también por escrito el personal que desarrollará las labores y asumirá las obligaciones de las personas claves en ausencia de éstas, sin embargo se debe tener bien claro que la responsabilidad no puede ser delegada.

Las personas claves son el soporte de las personas que de ellas dependen y deberán delegar por escrito las responsabilidades en las personas a su cargo.

Dentro de la organización los niveles de supervisión e inspección deben estar ocupados por personal con los conocimientos y la experiencia necesaria para poder resolver problemas que se pudieran presentar durante los procesos de fabricación.

II.5.1 CAPACITACION Y ENTRENAMIENTO

El fabricante deberá contar con un programa escrito de capacitación para todo el personal que por su trabajo tenga que ver con las áreas de producción ó en el laboratorio de control, no se debe de olvidar a las personas de mantenimiento y limpieza, ó a cualquier persona cuya ignorancia sobre las disposiciones de las Buenas Prácticas de Manufactura ponga en riesgo la calidad de los productos.

En todo lo concerniente a la capacitación deben de existir programas aprobados y registros de los mismos.

Además de conocer todo el personal los aspectos generales de las Buenas Prácticas de manufactura deberá cada quien conocer perfectamente los métodos y procedimientos que operan en su respectivo departamento.

El personal que labore en áreas donde la contaminación represente un peligro, p. ejem, área aséptica, ó áreas donde se manejen materiales altamente tóxicos, activos, sensibilizantes ó de alto riesgo deberá tener una capacitación más específica y continúa con su respectivo registro y de acuerdo a un programa preestablecido, siendo ésta capacitación responsabilidad del jefe del departamento.

Durante las sesiones de capacitación las conceptos relativos al aseguramiento de la calidad y sus medidas deberán ser profundamente tratados y discutidos con el fin de mejorar su entendimiento y el cumplimiento de las mismas.

Todos los empleados deberán ser instruidos y alentados a reportar a su supervisor inmediato cualquier condición (de la planta, equipo ó personal) que consideren que pueda afectar la calidad del producto ó servicio generado.

II.5.2 HIGIENE Y SALUD

La salud del personal es uno de los aspectos que deberá considerarse desde antes de su contratación, deberá contarse con requisitos mínimos de aceptación sobre éste aspecto y deberán realizarse exámenes médicos iniciales y periódicos, y después de haber sufrido alguna enfermedad transmisible.

Deberán existir programas precisos y adecuados sobre higiene y salud. Los procedimientos que se establezcan en éste aspecto deberán ser conocidos por todo el personal que labora en las áreas de producción y control y deberán seguirse estrictamente.

Es necesario asegurar que no interviene en la fabricación de los productos ninguna persona afectada por alguna enfermedad infecciosa ó que tenga lesiones expuestas.

Todo el personal debe ser entrenado en las prácticas de higiene personal. Todos los involucrados en la manufactura del producto deberán observar normas estrictas de higiene personal. En particular debe instruirse a todo el personal en lavar sus manos antes de entrar a las áreas de producción, así como antes de iniciar cada operación, de igual forma y en particular en las etapas en que el proceso así lo indique, utilizando para reforzar ésta práctica todos los recursos materiales y audiovisuales necesarios.

Estará estrictamente prohibido dentro de las áreas de trabajo ingerir alimentos, bebidas y golosinas, mascar chicle, fumar, expectorar, conservar alimentos, bebidas, tabaco, accesorios del fumador y medicamentos personales. Así como la utilización de cosméticos y artículos de joyería.

El personal utilizará ropa limpia y confortable apropiada a las tareas que lleve a cabo, especialmente diseñada para evitar la contaminación de los productos y de las áreas de trabajo. Se describirán por escrito los requisitos de indumentaria para cada actividad y para cada área. Así como las condiciones de lavado de la ropa.

Debe evitarse el contacto directo entre las manos del operador y las materias primas, materiales de empaque primario, o productos intermedio ó a granel.

Cada persona deberá contar con el equipo de protección personal adecuado a las labores que realice.

Los procedimientos de higiene y seguridad ocupacional deberán ser aplicados por toda persona que entre a las áreas de producción, sin importar si son empleados temporales ó de tiempo completo, ó si son ó no empleados de la compañía. Aún con éstas disposiciones el acceso a las áreas de fabricación y control de calidad deberá estar restringido, y a menos que sea inevitable el acceso debe tenerse una apropiada supervisión sobre las personas que no estén familiarizadas con éste tipo de disposiciones.

III DOCUMENTACION

Un sistema adecuado de documentación constituye una de las bases de un Sistema de Aseguramiento de la Calidad. La documentación permite reducir el riesgo de error por manejo de la información en forma verbal, con ella se asegura que todo el personal conoce que hacer, como, con que y cuando. Al ser la documentación un pilar del sistema de Aseguramiento de la Calidad, está relacionada con todos los aspectos de las Buenas Prácticas de Manufactura, puesto que permite reconstruir la historia de cualquier lote fabricado antes de tomar una decisión sobre su aprobación y en un momento dado permite realizar una investigación profunda por alguna causa especial. El control de la información constituye además un instrumento esencial en la investigación sobre la variabilidad de los procesos.

Todos los documentos maestros que se empleen deben ser diseñados y elaborados por personas competentes y responsables, posteriormente deben ser revisados y autorizados por personas independientes a quienes los elaboraron y que tengan competencia y autoridad para hacerlo. Deberán incluirse en los documentos el Título, tipo de documento y fecha de emisión, así como el nombre, firma y posición dentro de la organización, de todas las personas que participaron en su creación. Los documentos deberán ser redactados en español, con lenguaje sencillo y preciso evitando toda ambigüedad. Su título, naturaleza y objetivo deben figurar claramente. La disposición debe ser ordenada. No deben existir tachaduras ó enmendaduras en los documentos. Deberá contarse con un sistema de distribución adecuado para que llegue a las personas correspondientes.

La reproducción de los documentos debe realizarse de tal forma que no se introduzca error alguno, y permita su lectura fácilmente.

Los documentos deben mantenerse actualizados mediante la revisión periódica. Se debe de contar con un sistema que establezca claramente los pasos a seguir, así como las responsabilidades al momento de la revisión, modificación, cancelación, sustitución y distribución de un documento, con el fin de evitar el uso de aquellos a los que se sustituye. No se debe cambiar ningún documento sin la autorización correspondiente.

Los documentos no deben ser manuscritos, si se requiere la introducción de datos en ellos, como aquellos que se utilizan durante los procesos, éstas entradas pueden ser escritas a mano con letra clara, legible e indeleble. Cualquier modificación realizada en un dato escrito en un documento debe firmarse y fecharse, la modificación no debe impedir la lectura del dato inicial, cuando sea necesario se indicará la causa de la modificación.

Los protocolos son aquellos documentos que recogen la historia de cada lote de producto, incluyendo su distribución, y todas las demás circunstancias importantes que puedan afectar la calidad del producto final. Los protocolos deben realizarse o completarse en el momento en que se lleva a cabo cada actividad y de forma que puedan seguirse todas las actividades significativas relativas a la fabricación de los medicamentos. Estos documentos deben estar diseñados de tal forma que se cuente con espacio suficiente para el registro, nombre de la persona que lo realizó, fecha y hora de los pasos críticos del proceso y alguna observación especial.

Se requiere que los datos queden registrados mediante sistemas adecuados y que exista un procedimiento detallado del sistema utilizado, debe comprobarse la exactitud de los registros.

Los registros deben mantenerse por el tiempo establecido, actualizados y archivados de tal forma que se permita un fácil acceso a los mismos en cualquier momento y por cualquier circunstancia. Los registros de fabricación, acondicionamiento, control y distribución de los lotes fabricados serán conservados hasta un año después de la fecha de caducidad del producto ó de cinco años cuando no se cuente con dicha fecha.

Los anteproyectos de norma de la SS proponen que los documentos mínimos con los que debe de contar un establecimiento farmacéutico sean:

III.1 Documentos legales y expedientes maestros.

A.- Licencia Sanitaria, ó permiso de funcionamiento emitido por la SS.

B.- Oficio de autorización del Responsable Sanitario.

C.- Oficio de autorización de Auxiliar de Responsable. En función de la capacidad de producción que tenga el establecimiento farmacéutico, los turnos de trabajo y la diversidad de los productos que se fabriquen, podrá haber más de un Auxiliar de responsable, de acuerdo al criterio de la Autoridad Sanitaria.

D.- Oficio del Dictamen de Reconocimiento Legal de la Constitución de la Razón Social por parte del Departamento Jurídico de la SS.

E.- Registro en el Padrón de la SECOFI.

F.- Planos actualizados de las instalaciones.

G.- Organigrama del establecimiento indicando los puestos claves y las personas que los ocupan.

H.- Especificaciones y descripciones de puesto para todo el personal involucrado en la manufactura.

I.- Expediente Legal de cada producto. Integrado por los siguientes documentos:

- Original del oficio de otorgamiento de número de registro emitido por la SS.
- Original del oficio de autorización de fórmula de materias primas, activo(s) y excipiente(s).
- Proyectos de marbete para envases primarios, secundarios y etiquetas del producto para venta al público, al Sector Salud y para exportación, autorizados por el Departamento Técnico de la SS.
- Original de los oficios emitidos por la SS, sobre aprobación ó rechazo a modificaciones que haya tenido el producto.

J.- Expediente maestro de cada producto. Deberá estar escrito para cada tamaño de lote e incluirá:

- Especificaciones de materias primas.
- Especificaciones de producto terminado, nombre comercial y genérico.
- Forma farmacéutica.
- Nombre y cantidad de cada ingrediente activo por unidad de dosis ó medida del producto terminado, indicando la masa ó medida total de cada forma farmacéutica.
- Descripción de la presentación o presentaciones del producto y el tipo de envase primario ó secundario.
- Fecha de caducidad cuando se requiera.
- Cuidados y precauciones para el manejo del producto.
- Fórmula maestra de manufactura. La cual se transforma en orden de manufactura cuando se le asigna un número de lote y debe incluir:
 - a) Fecha de emisión de la fórmula y fecha de aprobación original.
 - b) Nombre del producto, descripción de la forma farmacéutica, concentración y tamaño del lote.
 - c) Relación completa de los ingredientes que intervienen en la elaboración del medicamento, aparezcan ó no en el

producto terminado, incluyendo nombre, número de código ó clave interna, cantidad exacta de cada uno de ellos, especificando las características de pureza y/o potencia cuando se requiera y haciendo referencia a sus especificaciones.

d) Instrucciones completas y detalladas para la elaboración del producto, incluyendo las áreas requeridas y detallando equipo básico secuencia de operaciones y los parámetros críticos cuyos cambios o modificaciones requieren ser aprobados por el responsable ante la SS.

e) Indicaciones convenientes para el cálculo de excesos, cuando se requiera aprobadas por el responsable ante la SS.

f) La indicación de las cantidades máximas y mínimas aceptables en los rendimientos intermedios del proceso de manufactura.

g) Descripción del equipo que debe emplearse en el proceso de manufactura, debiendo indicar su capacidad de operación nominal.

h) Procedimiento estándar de Operación para el lavado y cuando sea necesario, esterilización del equipo y envases primarios.

i) Indicación de las precauciones necesarias para el almacenamiento de graneles y productos terminados.

j) Procedimiento estándar de operación para el muestreo en las etapas en que éste sea necesario, incluyendo cantidad de muestra a tomar, ensayos y límites de aceptación ó rechazo.

k) Indicación de las precauciones especiales que deben tomarse durante el proceso de manufactura

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

m) Formato de la orden de acondicionamiento del producto.

n) Cualquier otro documento que se considere necesario.

III.2 Especificaciones de materia prima y producto.
Las especificaciones de materia prima deben incluir como mínimo los siguientes datos (15, 1):

- a) Nombre de la materia prima.
- b) Fórmula condensada y desarrollada y descripción física.
- c) Código ó número de clave interno.
- d) Proveedores aprobados y de ser posible productor original.
- e) Límites de aceptación, para todos los ensayos tanto cualitativos como cuantitativos.
- f) Métodos de muestreo.

- g) Métodos analíticos y su bibliografía.
- h) Condiciones de su almacenamiento.
- i) Precauciones en su manejo.
- j) Período de reevaluación ó reanálisis.
- k) Cantidad requerida para la muestra de retención.

Las especificaciones de producto terminado deben contener como mínimo:

- a) El nombre del producto y el código de referencia cuando se requiera.
- b) Fórmula ó referencia a ésta.
- c) Descripción de la forma farmacéutica y detalles del empaque.
- d) Instrucciones para el muestreo y análisis ó referencia a los procedimientos respectivos.
- e) Los requerimientos cuali y cuantitativos, con sus respectivos límites de aceptación.
- f) Las condiciones de almacenaje y precauciones de manejo cuando se requieran.
- g) La fecha de caducidad.

Si se requieren especificaciones para producto intermedio ó a granel, éstas deben ser similares a las de producto terminado ó materia prima según corresponda.

III.3 Las especificaciones de los materiales de acondicionamiento deberán contener como mínimo los siguientes datos:

- a) Nombre del material.
- b) Código ó número de clave interno.
- c) Proveedores.
- d) Dibujo y patrón de colores. Una muestra de material impreso.
- e) Características de calidad y su clasificación.
- f) Métodos y planes de muestreo.
- h) Inspecciones a realizar.
- i) Cantidad requerida de cada material para la muestra de retención.

III.4 Registros de materias primas y materiales.

III.4.1 Datos relativos a la recepción de materias primas y materiales de empaque. Mínimo deben incluir:

- a) Nombre de la materia prima ó del material de empaque.
- b) Cantidad recibida.
- c) Nombre del proveedor.
- d) Número de lote del proveedor.
- e) Número de recepción.
- f) Número de lote asignado por el establecimiento.
- g) Fecha de recepción.
- h) Leyendas que indiquen su situación (cuarentena, aprobado ó rechazado)

- i) Leyendas indicando las medidas de precaución necesarias durante el manejo y almacenamiento de cada material.
- j) Nombre de la persona que muestreó y fecha en que se efectuó el muestreo.

III.4.2 Registro de las análisis ó inspecciones efectuados a materias primas y/o materiales, acompañadas del dictamen correspondiente.

III.4.3 Registro de inventario individual de cada materia prima controlada por la SS. Indicando las cantidades surtidas de dichos materiales por el almacén y el uso para el que fueron destinados.

III.4.4 Relación de materias primas y materiales rechazados, especificando el destino final de los mismos.

III.5 Relación de la bibliografía técnica utilizada en el Establecimiento.

III.6 Poseer y utilizar la última edición de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y los suplementos elaborados por la propia SS.

III.7 Relación de estándares de referencia y cepas microbianas utilizadas, con su correspondiente certificado analítico.

III.8 Planos actualizados de los sistemas críticos de aire, agua y vapor.

III.9 Relación del equipo de fabricación instalado con su capacidad correspondiente.

III.10 Relación de áreas, aparatos e instrumentos de control de calidad.

III.11 Relación actualizada de los medicamentos registrados y/o que están en trámite de registro ante la SS.

III.12 Se debe contar con Procedimientos Estándar de Operación para la limpieza, calibración, mantenimiento preventivo y/o correctivo del equipo e instrumentos utilizados en la fabricación, empaque, control y muestreo de los productos. Los cuales incluirán como mínimo:

- a) Nombre del equipo o instrumento indicando serie, modelo y marca.
- b) Planos esquemáticos y ubicación del equipo o instrumento.
- c) Asignación de la responsabilidad para la limpieza, calibración y mantenimiento preventivo y/o correctivo del equipo o instrumento.

d) Programa de limpieza, calibración y mantenimiento preventivo y/o correctivo del equipo de producción, aparatos e instrumentos de control de calidad, debiendo incluir los sistemas críticos de agua, aire y vapor.

e) Descripción detallada de los métodos, utensilios y materiales utilizados en las operaciones de limpieza, así como métodos de desarmado y armado del equipo o instrumento.

f) Instrucciones precisas sobre el manejo del equipo o instrumento accesible al operario.

g) Fecha y firma de la persona que realizó la operación de limpieza.

III.13 Registro de trabajo para cada área y equipo. Este documento debe indicar de manera secuencial, los materiales o productos procesados, ya sea en un área en general o bien en un equipo en particular, los siguientes datos como mínimo deben anotarse cada vez que se emplee, se calibre o se de mantenimiento al área ó equipo en cuestión.

a) Nombre del área ó equipo.

b) Fecha.

c) Material ó producto procesado en la fecha indicada y número de lote correspondiente.

d) Operaciones de calibración o mantenimiento preventivo efectuadas en su caso.

e) Firma del supervisor ó encargado del área ó equipo.

III.14 Procedimiento para la limpieza y mantenimiento de las áreas de trabajo. Cada una de las áreas debe de contar con un programa escrito y bien establecido, sobre la limpieza y mantenimiento preventivo, en el cual se indique: La descripción del área a limpiarse y la frecuencia indicada para ello, el personal encargado y responsable de las operaciones de limpieza, una descripción detallada de las operaciones, utensilios y agentes limpiadores necesarios.

Se requiere que exista un registro donde se vacíen los datos correspondientes a las operaciones de limpieza de cada área y la verificación correspondiente del personal responsable del departamento de producción.

También debe existir un registro de mantenimiento para cada uno de los equipos existentes, en él se registrará cada una de las operaciones realizadas en el equipo, ya sea mantenimiento preventivo ó correctivo, así como las operaciones de verificación de funcionamiento y limpieza adecuados antes de su uso.

III.15 Orden de Fabricación de cada lote elaborado. Se hace énfasis en que para cada lote que se produzca debe de existir un registro de fabricación, en el cual se pueda comprobar que el producto fué fabricado, inspeccionado y analizado de acuerdo a los procedimientos establecidos en el expediente maestro uno de

los documentos que conforman éste registro es la orden de fabricación que debe incluir la información completa relacionada con la fabricación, debiendo contener lo siguiente:

- a) Nombre del producto y fecha de emisión de la orden.
- b) Forma farmacéutica, rendimiento teórico y presentación.
- c) Número de lote del producto.
- d) Ingredientes que intervienen en la elaboración del producto, cantidad y código ó número de clave interno.
- e) Firma de la persona que pesó cada ingrediente y de la persona que verificó la identidad y el peso.
- f) Firma de la persona que realizó los cálculos y de quien los verificó, cuando se requiera.
- g) Lista del equipo necesario.
- h) Resultados de la inspección realizada a las áreas y equipos de fabricación antes de iniciar el proceso.
- i) Instrucciones detalladas de la elaboración del producto, incluyendo espacio para las firmas de las personas que efectuaron y de las que verificaron cada paso significativo del proceso, así como la fecha.
- j) Las instrucciones para efectuar los controles en proceso y el registro de los resultados de dichas pruebas, así como la firma de la persona que las efectuó y la fecha.
- k) El registro de las operaciones de inspección durante el proceso de elaboración, así como sus resultados.
- l) Gráficas de control de proceso.
- m) Resultados de las pruebas de control de calidad efectuadas en producto en proceso y terminado.
- n) Fechas de inicio y término del proceso de fabricación.
- o) Registros de rendimientos intermedios, incluyendo mermas ó excesos y su justificación.
- p) El registro del rendimiento final.
- q) Firma del responsable del departamento de control de calidad, que indique su aprobación del contenido de la orden, una vez cerrada por el departamento de producción.
- r) Registro del dictamen de aprobación ó rechazo del producto por el departamento de control de calidad.

s) Si el lote es fraccionado, deben existir los documentos necesarios, provenientes del departamento de control de calidad, relativos a las diferentes fracciones.

III.16 Cualquier desviación de los procedimientos establecido para la fabricación de un producto, que haya sido aprobada por las autoridades competentes del establecimiento debe encontrarse claramente documentada por escrito en la orden de producción y avalada por el responsable sanitario.

III.17 Orden de acondicionamiento. Para cada lote debe de existir un registro de acondicionamiento en el cual pueda comprobarse que el producto fué revisado, identificado y empacado de acuerdo con lo establecido en el expediente maestro. La orden de acondicionamiento debe contener lo siguiente:

- a) Nombre del producto y fecha de emisión de la orden.
- b) La forma farmacéutica, presentación y rendimiento teórico.
- c) Número de lote del producto y fecha de caducidad cuando corresponda.
- d) Lista completa de todos los materiales que intervienen en el etiquetado y empaque del producto, su cantidad y código ó número de clave interno.
- e) Firma de la persona que surtió los materiales de acondicionamiento y de la persona que los recibió.
- f) Firma de la persona que autorizó la emisión de la orden y de la que revisó su contenido.
- g) Las instrucciones detalladas para el proceso de acondicionamiento.
- h) Resultado de la inspección realizada a las correspondientes áreas y equipo de acondicionamiento antes de iniciar el proceso.
- i) Ejemplares de material impreso debidamente loteado que haya sido empleado en el acondicionamiento, excepto cajas o recipientes colectivos, así como la firma de la persona que haya efectuado la impresión del número de lote ó de cualquier leyenda en etiquetas, plegadizos, ampolletas, etc.. y la firma de la persona que haya inspeccionado dicha impresión.
- j) Resultado de la inspección hecha al producto acondicionado y registro del dictamen de aprobación ó rechazo para dicho producto, emitido por el departamento de control de calidad.
- k) Las fechas de inicio y término del proceso de acondicionamiento.
- l) El registro del rendimiento final.

- m) El registro de mermas y su justificación.
- n) El registro de las cantidades de material impreso sobrante y de su destino final.
- o) La firma de la persona autorizada de control de calidad, que indique su aprobación del contenido de la orden, una vez cerrada por el departamento de producción.

III.18 Registros de los resultados analíticos de materias primas, materiales y productos.

Es responsabilidad del laboratorio de control analítico el conservar la siguiente documentación:

- a) Registros de todos los análisis realizados a fin de garantizar que el material ó producto cumple con las especificaciones establecidas.
- b) Solicitudes de análisis de las muestras recibidas que incluyan la información necesaria: nombre del material, materia prima ó producto, procedencia, cantidad y número de envases, número de código ó clave interna, fecha de recepción, número de control, número de envases muestreados y peso ó tamaño de muestra.
- c) Referencia al método de análisis empleado.
- d) Datos obtenidos durante el análisis incluyendo: gráficas, espectros, etc., debidamente identificados.
- e) Registro de todos los cálculos correspondientes al análisis del lote y que incluyan unidades de medida factores de conversión ó de equivalencia.
- f) Resultados de todas las pruebas realizadas. Con la correspondiente firma de la persona que las efectuó. Firma de la persona que verificó los resultados con las especificaciones originales y su conclusión respecto a la conformidad de los materiales analizados. Firma de la persona que verificó los resultados contra los requisitos originales y su conclusión respecto a la conformidad ó no de los productos a prueba.

III.19 Para cada lote de producto terminado y autorizado para venta ó distribución debe de existir un registro de distribución, a fin de que en caso necesario, se pueda recuperar dicho lote en su totalidad con rapidez y facilidad.

III.20 Registro de quejas. Este registro debe contener toda la información relativa a todas las investigaciones que se realicen tanto en el mercado como en el proceso de manufactura para evaluar las quejas, los datos obtenidos de la queja y de la revisión de la(s) muestra(s), en caso de existir la determinación

de responsabilidades, las acciones correctivas a tomar y la evaluación y seguimiento de éstas.

III.21 Registros referentes a las disposiciones finales de los residuos peligrosos.

III.22 Programa y registro de control médico interno y /o externo efectuado al personal directamente involucrado en la producción.

III.23 Se deberá contar además con todos los procedimientos estándar de operación necesarios de las demás operaciones que se llevan a cabo en la elaboración del producto, así como los registros de las acciones ó conclusiones tomadas, tales como:

- Identificación y almacenamiento de las materias primas y materiales.
- Para el manejo de cada equipo ó instrumento.
- Para el muestreo.
- Para la asignación de números de lote y de análisis ó control.
- Sobre aprobación o rechazo de materiales y productos, así como para la liberación de productos terminados.
- Validación
- etc.

IV INSTALACIONES

Es necesario al hablar de medicamentos que los locales ó edificios donde serán producidos cumplan con una serie de requisitos que deben ser alcanzados a través de una planeación adecuada, donde se debe de considerar no solo el interior de las instalaciones sino además el exterior de las mismas, ya que no es suficiente el cuidar sólo de los detalles internos de los edificios para garantizar la fabricación adecuada del producto, si el medio externo que rodea a la planta puede crear alguna posibilidad de riesgo.

Cuando se va a elegir el lugar para construir una planta farmacéutica se puede hacer uso de todas las herramientas posibles para su construcción, pero como en la mayoría de los casos éstas ya están en funcionamiento se debe de hacer todo aquello que asegure que el entorno no signifique un riesgo en la operación.

Tanto las normas internacionales como los proyectos de norma en nuestro país abarcan los aspectos más importantes y mínimos que deben de cumplirse en las instalaciones para obtener los productos farmacéuticos de la calidad requerida. El concepto general es que todo el conjunto donde se llevará a cabo la producción tenga el tamaño, diseño y construcción adecuados para satisfacer el almacenamiento, actividades y procesos en un ambiente libre de contaminación, así mismo las instalaciones deben permitir que todas las áreas de manufactura, almacenamiento, acondicionamiento, control y demás áreas auxiliares cuenten con las barreras físicas necesarias y sean mantenidas con limpieza y orden para disminuir la posibilidad de error. Además de la consideraciones de tamaño y arreglo espacial se requiere de otros detalles para cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura.

Estos requisitos mínimos son (16, 5, 1, 3)

IV.1 Las instalaciones deben estar localizadas, diseñadas, construídas, adaptadas y deben ser mantenidas de acuerdo a las operaciones que se realicen en ellas, considerando la capacidad de producción y la diversidad de productos, de tal forma que se reduzca al mínimo la posibilidad de error, además de que deben permitir un mantenimiento y una limpieza adecuada para evitar la contaminación cruzada, el ingreso de contaminantes externos, la acumulación de polvo y cualquier otro efecto negativo que pueda afectar la calidad de los productos.

a) El medio que rodee a las instalaciones debe representar un riesgo mínimo de contaminación del producto, éste debe ser un medio libre de condiciones insalubres tales como olores desagradables ó inconvenientes, contaminantes de aire, agua ó tierra, basura, fauna nociva, etc.

Debe de existir un buen sistema de drenaje. La zona debe de contar con las medidas de restricción adecuadas para que no se presenten condiciones insalubres y se debe de contar con todos los servicios.

b) Todos los elementos de la construcción de la planta expuestos al exterior deben ser resistentes al medio ambiente, al uso cotidiano y deben estar protegidos contra fauna nociva.

c) La planta farmacéutica debe estar localizada donde los servicios de agua electricidad y combustible sean de fácil obtención.

d) El establecimiento farmacéutico deberá estar provisto de agua potable en cantidades y presión suficientes para satisfacer las necesidades de los procesos de fabricación, realización de actividades y prestación de servicios.

e) El diseño de la planta debe permitir el acceso de personal de una manera segura y controlada al interior de la misma, y en especial a la áreas de producción, almacenes y control de calidad.

f) Las aguas negras, basura y otros desperdicios industriales serán recolectados y eliminados en forma controlada para evitar la contaminación del medio ambiente.

El establecimiento debe de contar con un sistema de descarga de aguas utilizadas. Así mismo el drenaje de descarga de aguas negras debe ser independiente del drenaje pluvial del establecimiento.

g) Debe de existir un acceso adecuado para el transporte de carga y descarga de los insumos necesarios para el proceso de fabricación y producto terminado. Se debe garantizar que las operaciones necesarias para la carga y descarga tanto de los insumos como de los productos no modifican su calidad.

h) Se debe asegurar que las operaciones de reparación y mantenimiento, así como cualquier adaptación ó modificación a la planta no representen un peligro de contaminación de los productos.

i) Las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad no deben ser utilizadas como vías de acceso de personal.

j) Debe colocarse en la entrada de la empresa un rótulo donde se indique el nombre y la clasificación del establecimiento, así como el nombre del responsable, su número de autorización otorgado por las SS, el número de registro de su título profesional ante las autoridades educativas, su horario de asistencia y el nombre de la institución superior que expidió el título profesional.

IV.2 Dimensiones. Las dimensiones de las diferentes áreas que conforman el establecimiento farmacéutico deberán ser de acuerdo

a la capacidad de producción que se tenga, a la diversidad de productos que se fabriquen y de acuerdo al tipo de operaciones que se destinen para cada área.

IV.3 Diseño y construcción. El diseño y la construcción de la planta farmacéutica debe considerar como mínimo los siguientes requisitos:

a) El establecimiento debe contar con suficiente espacio de trabajo de tal forma que permita la colocación ordenada y lógica del equipo y los materiales. Con el fin de evitar mezclas entre los diferentes componentes, materiales ó productos.

Permitir que las zonas de trabajo queden conectadas según el orden lógico de la secuencia de operaciones y a los niveles requeridos de limpieza además de evitar la contaminación cruzada, disminuye el riesgo de omisión o ejecución errónea de cualquier fase de la fabricación ó de control.

b) El establecimiento debe estar diseñado y construido de tal forma que se pueda mantener limpio siempre.

c) El diseño y la construcción del establecimiento permitirán un flujo de materiales, equipos, personal y operaciones que no ponga en riesgo la calidad de los productos, procesos, materiales ni al personal.

Las normas de la Comunidad Económica Europea en éste punto requieren que los locales se dispongan de tal forma que la producción pueda realizarse en zonas conectadas según el orden lógico correspondiente a la secuencia de las operaciones y a los niveles requeridos de limpieza.

d) El establecimiento farmacéutico contará con áreas específicas para el almacenamiento, fabricación, acondicionamiento y control de calidad. Existirá separación física definida para las diferentes etapas de producción, tomando en cuenta la compatibilidad con otras operaciones que puedan llevarse a efecto en la misma área ó en otras adyacentes, a fin de reducir al mínimo el riesgo de contaminación cruzada. Estas áreas no deben ser vías de paso para el personal.

e) Las superficies interiores de las áreas de fabricación y en áreas asépticas deben ser lisas, sin grietas y pintadas de piso a techo con material impermeable ó impermeabilizado. Así mismo las uniones entre muro-muro y muro-techo deben ser redondeadas.

f) Las instalaciones de ductos de ventilación, líneas de energía eléctrica y otros servicios inherentes a las áreas de fabricación deben encontrarse ocultas ó fuera de las áreas. Su ubicación y diseño permitirán el mantenimiento adecuado de las mismas.

g) El manejo, procesamiento y empaque de productos betalactámicos, cefalosporínicos, oncológicos, inmunodepresores, veterinarios, hormonales, hemoderivados, biológicos virales y biológicos microbianos, considerados como de alto riesgo por la autoridad sanitaria, deben ser independientes de las áreas y

servicios empleados para otro tipo de productos farmacéuticos de uso humano veterinario. A fin de evitar riesgos de contaminación cruzada.

h) Las instalaciones destinadas para el manejo de animales de laboratorio ó bioterio, deben encontrarse aisladas de las áreas de producción. Su diseño y construcción debe ser tal que permita su adecuada limpieza y estará acorde con el tipo y número de animales requeridos para los ensayos a efectuar, debiendo considerar una distribución que permita mantenerlos separados mediante barreras físicas y bajo condiciones controladas de ruido, luz y temperatura durante un período previo a su uso y observación después de inyectados ó inoculados.

IV.4 Iluminación y ventilación.

a) Los establecimientos estarán iluminados y ventilados en forma efectiva y deben contar, en caso de que las áreas así lo requieran con controles de aire, polvos, humedad, temperatura y luz.

Es importante que se tenga bien definida la cantidad de luz adecuada para cada área y que se lleven a cabo, periódicamente, medidas de la cantidad de luz que llega a la superficie de las áreas de trabajo así como registros de las mediciones. Para asegurar que no se cae en el mínimo establecido.

b) Los sistemas de ventilación y extracción de aire estarán diseñados de tal forma que no permitan la introducción de contaminantes externos a las áreas de producción.

c) Los ductos de los sistemas de inyección de aire filtrado y de extracción de polvos deben estar diseñados y ubicados en tal forma que permitan su limpieza y mantenimiento adecuados.

d) El manejo de sistemas de aire para la fabricación, procesamiento y envase de productos tales como betaláctamicos, cefalosporínicos, oncológicos, inmunodepresores, hormonales, biológicos microbianos, veterinarios y otros considerados como de productos de alto riesgo por la autoridad sanitaria, debe ser independiente del sistema de aire empleado para otro tipo de productos a fin de evitar riesgo de contaminación cruzada.

e) Las lámparas que proveen de luz artificial a las áreas de producción deben estar diseñadas y construídas de tal forma que permitan su fácil limpieza. deben contar con pantalla protectora lisa y transparente.

Se requiere que sea bien determinada y evaluada periódicamente la cantidad de luz que llega a las superficies de trabajo, cuidando que sea la adecuada para cada una de las actividades, especialmente en las zonas donde se realizan controles visuales.

IV.5. Todas las áreas que conforman el establecimiento deben mantenerse ordenadas y limpias de acuerdo a los procedimientos estándar de operación y programas de limpieza específicos.

IV.6 Requisitos mínimos para los almacenes de la planta farmacéutica.

a) Los almacenes deben ser del tamaño adecuado y tener espacio suficiente para los productos y materiales, deben contar con iluminación y ventilación adecuada. Su diseño debe ser tal que permitan mantener las materias primas, materiales, productos a granel y terminados en un ambiente seco, limpio y ordenado.

b) Los almacenes estarán equipados con tarimas ó anaqueles de tal forma que las materias primas, materiales y productos no estén colocados directamente sobre el piso.

c) En el área donde sea necesario deben contar con condiciones reguladas de temperatura y /o humedad.

d) Debe existir separación adecuada y eficaz de materias primas, productos en proceso, productos terminados y materiales.

e) Se deberá contar además con el equipo adecuado para el correcto manejo de los materiales.

f) Los almacenes deberán estar contruídos y diseñados de tal forma que garanticen una temperatura y humedad relativa adecuada, para la preservación de las materias primas, materiales y productos, a fin de evitar la alteración de las características de éstos. En las zonas del territorio nacional donde los parámetros de temperatura y humedad relativa son extremosos, los almacenes deben estar contruídos y diseñados de tal forma que garanticen que las características de calidad establecidas de las materias primas, materiales y productos no se alteren durante su almacenamiento.

g) Los establecimientos farmacéuticos que trabajen giros diferentes al de medicamentos de uso humano deben contar en sus almacenes con áreas independientes y con entrada individual para cada giro.

h) Deben existir procedimientos estándar de operación especialmente diseñados para garantizar la limpieza y mantenimiento adecuados de los almacenes.

i) Se debe utilizar un procedimiento estándar de operación para el control de materias primas, materiales y productos basado en el principio de primeras entradas, primeras salidas.

j) Se debe contar con un programa para el control y la erradicación de fauna nociva.

IV.6.1 Los almacenes de un establecimiento farmacéutico deben contar con las siguientes áreas con su respectivo rótulo de identificación:

a) Area de recepción y cuarentena. Esta área debe estar claramente identificada y delimitada. En ésta área se alojarán todos los materiales en espera de análisis y /o inspección y de la aprobación ó rechazo. Los materiales aquí depositados no podrán pasar al almacén de materia prima ó materiales de acondicionamiento hasta que el departamento de control de calidad coloque las etiquetas de identificación correspondiente y se apruebe su paso del área de cuarentena al área de materia prima ó material de acondicionamiento. El área de cuarentena debe contar con una sección claramente identificada para el almacenamiento de materiales rechazados.

Los espacios destinados a la recepción y despacho de materias primas, materiales y productos deben estar protegidos de las inclemencias del tiempo con el fin de no poner en riesgo las características de calidad de éstos. La zona de recepción de materiales y materias primas debe de contar con el espacio y las facilidades necesarias para realizar la limpieza de los envases cuando se requiera antes de introducirlos al almacén.

b) Area de muestreo . Los almacenes deben de contar con un cubículo aislado físicamente y que cuente con sistema de extracción de polvos e inyección de aire filtrado, a fin de evitar contaminación cruzada en el momento de la toma de muestras. En caso de no contar con el sistema de inyección / extracción de aire, se debe contar con un procedimiento de limpieza entre muestreos que asegure mediante análisis la ausencia de trazas del producto muestreado anteriormente, evitando así el riesgo de contaminación cruzada.

c) Area de materiales aprobados. Esta área debe ser un local aislado, en el cual se alojarán las materias primas ó materiales de acondicionamiento aprobados y debidamente identificados. Las áreas de almacenaje de materias primas y las de materiales de acondicionamiento deben estar separadas y claramente identificadas.

d) Area de materias sujetas a control especial. En caso de que se manejen materias primas sujetas a control especial de acuerdo a las reglamentaciones oficiales vigentes, se deben contar con un local ó anaquel cerrado y adecuado para guardar en él las materias primas sujetas a control especial. El manejo de éstos materiales debe efectuarse de acuerdo a lo establecido en el Código Sanitario Vigente.

e) Area de pesado. El área de pesado se encontrará protegida y aislada, con acceso al local de materias primas aprobadas y con su correspondiente sistema de extracción de polvos e inyección de aire filtrado. El balance de presiones de aire debe ser tal que se genere presión negativa con respecto a las áreas contiguas de modo que no haya riesgos de contaminación proveniente de otras

áreas y deben contar con balanzas debidamente calibradas y de capacidad adecuada.

f) Almacén de materiales de acondicionamiento. Esta almacén debe encontrarse aislado y en el deben conservarse bajo llave y con acceso solo al personal autorizado, todo el material impreso necesario para el acondicionamiento, tal como etiquetas, plegadizos, instructivos y cajas colectivas.

g) Area de materiales rechazados y obsoletos. Deberá existir un área separada físicamente, donde se coloquen aquellas materias primas y materiales de acondicionamiento que no cumplan con las especificaciones establecidas y que estén destinados a ser destruidos ó devueltos.

h) Area de devoluciones. En ésta área se colocarán los productos retirados ó devueltos al establecimiento y que se encuentren pendientes de la decisión del departamento de control de calidad.

i) Area de almacenamiento de productos inflamables. En caso de que se manejen productos ó materiales inflamables se debe contar con un área debidamente protegida y separada del resto del almacén, a fin de evitar incendios.

j) Areas especiales. Cuando se manejen productos que por sus características requieren condiciones especiales de almacenamiento, debe contarse con ellas. Como en el caso de materias primas ó materiales muy activos.

k) Almacén de muestras de retención. En ésta área deben encontrarse todas las muestras de retención de las materias primas y productos terminados. Su acceso debe ser restringido al personal de la unidad de garantía de calidad.

Este almacén podrá localizarse físicamente en cualquier área de la planta donde se cuente con las características de delimitación física de espacio, protección ambiental y demás efectos nocivos, seguridad, exclusividad, temperatura y humedad adecuadas.

l) Almacenes de graneles. Los productos semiterminados que se encuentren pendientes del resultado de análisis del departamento de control de calidad, deben encontrarse en ésta área hasta que se autorice su acondicionamiento.

m) Area de cuarentena de productos terminados. En ésta área se localizarán los productos que se encuentren pendientes del resultado del departamento de control de calidad.

n) Almacén de productos terminados aprobados. Aquí se encontrarán todos los productos que hayan sido aprobados por el departamento de control de calidad para su distribución.

IV.7 Requisitos mínimos para las áreas de fabricación.

a) De acuerdo a las formas farmacéuticas que se elaboren, se debe contar con áreas que posean el tamaño, diseño y construcción adecuados para efectuar los procesos de manufactura correspondientes.

b) El conjunto de las áreas de fabricación deben tener espacio suficiente y funcional a fin de facilitar el flujo de materiales. Las áreas de fabricación deben ser seguras y de acceso restringido al personal autorizado.

c) Cuando sea necesario se adaptarán las medidas de seguridad y protección especiales en las áreas donde se fabriquen productos que por su naturaleza así lo requieran.

d) Las áreas de fabricación deben contar con sistemas de extracción e inyección de aire. En los casos en que el producto lo requiera por sus características se deben tener sistemas que regulen la temperatura, la humedad y la calidad del aire.

e) Las presiones diferenciales de aire de las áreas de fabricación deben estar balanceadas de tal forma que sean negativas en relación al pasillo interno del módulo de la fabricación ó áreas adyacente a fin de minimizar contaminaciones cruzadas.

f) Las áreas de fabricación deben contar con medidores de presión diferencial.

g) Los pasillos internos de los módulos de fabricación deben contar con aire filtrado.

h) En las áreas de producción donde se generen polvos deben contar con sistemas de recolección y procedimientos para la disposición final de los polvos colectados.

i) En los establecimientos farmacéuticos donde los ductos generales del sistema de extracción de polvos están conectados en línea a diferentes cubículos de fabricación, deben estar diseñados de tal forma que cuenten con dispositivos ó ángulos de inclinación que reduzcan al mínimo una potencial contaminación cruzada.

IV.8 Tuberías y sistemas de desagüe. Los requisitos mínimos en cuanto a tuberías y sistemas de desagüe en las áreas de fabricación son:

a) Todas las tuberías fijas deben estar identificadas respecto al material que conducen con un código de colores establecido.

b) Los drenajes serán de tamaño adecuado si están conectados directamente a una coladera ó alcantarilla deben tener una trampa

ó algún dispositivo mecánico que evite el síoneo y la emisión de vapores y malos olores.

c) Cualquier canal abierto debe ser poco profundo para facilitar su limpieza y, cuando aplique, su sanitización.

IV.9 Líneas de acondicionamiento. Las líneas de acondicionamiento deben estar separadas mediante barreras físicas a fin de evitar problemas de confusión de productos, etiquetas, materiales de empaque e instructivos para cada forma farmacéutica ó producto que se acondicione.

IV. 10 Control de calidad. El área de control de calidad debe estar separada físicamente de las áreas de producción y almacenes, debe contar con espacio e instalaciones suficientes y adecuadas para las pruebas y análisis que se realicen. Debe existir separación física entre las áreas de análisis, las de los instrumentos de medición, en especial aquellos que son sensibles al efecto de la vibración, humedad, etc, así como las áreas de reactivos y las de pruebas microbiológicas, si son requeridas. Deben además contar con el equipo y material suficiente para la evaluación física, química, microbiológica y biológica de las materias primas y de todos los insumos empleados para llegar a una formulación farmacéutica ó producto y para la comprobación de la estabilidad de los mismos, así como un almacén para las muestras de retención de los productos manufacturados.

IV.11 Areas auxiliares. Requisitos mínimos:

a) Las áreas destinadas para cambio y almacenamiento de ropa de trabajo, lavado, duchas y servicios sanitarios deben estar en lugares de fácil acceso y en correspondencia con el número de trabajadores, Los servicios no deben comunicarse directamente ni localizarse en vías de paso con las áreas de producción ó almacenamiento y deben estar provistos cuando menos de ventilación, agua caliente y fría, lavabos, mingitorios e inodoros, dotación de papel higiênico, toallas de papel ó secadores de aire, jaboneras con detergente líquido y recipientes para basura.

b) Las áreas del comedor deben estar separadas de los módulos de producción, pero en el mismo edificio, En el caso de que el personal tenga que abandonar el edificio par llegar al comedor se debe contar con un procedimiento estándar de operación respecto a la vestimenta al salir del edificio donde se encuentran las áreas de fabricación y para reingresar nuevamente a las mismas.

c) Las áreas de mantenimiento mayor deben estar separadas de las áreas de producción. Las herramientas y piezas que por razones operativas sean requeridas deben mantenerse en un área físicamente independiente de las cubículos de fabricación, reservada exclusivamente para éste uso. En caso de ser requerido un mantenimiento durante el proceso de fabricación, deben

establecerse procedimientos estándar de operación para evitar la contaminación del producto que se esté procesando.

IV.12 SANITIZACION

Todas las áreas que se emplean en la elaboración de los productos farmacéuticos deben ser mantenidas en condiciones bien definidas de limpieza y sanitización. Deben estar libres de roedores, aves, insectos y cualquier otra plaga. Todos los desperdicios orgánicos deben ser eliminados oportunamente de una manera sanitaria.

Deben existir procedimientos escritos con designación de responsabilidades en las actividades de sanitización, y que describan clara y detalladamente los programas, métodos, equipo y materiales a usarse para la limpieza de las instalaciones, éstos procedimientos deben ser cumplidos.

También deben existir procedimientos escritos para el uso adecuado de los agentes raticidas, insecticidas, fungicidas y demás agentes de fumigación, así como de los agentes de limpieza y desinfección. Tales procedimientos deben estar diseñados para prevenir la contaminación del equipo, componentes, contenedores, materiales de empaque o productos.

Todas las operaciones de limpieza deben llevarse a cabo cuando no hay labores en las áreas para prevenir la contaminación. Se debe evaluar los efectos de los residuos de los agentes de limpieza tanto en el personal como en el producto, antes de ser utilizados.

V EQUIPO

El equipo de fabricación de una planta farmacéutica debe estar diseñado, construido, localizado y adaptado de acuerdo a las operaciones a realizar. Debe evitar la posibilidad de error al brindar la capacidad adecuada y permitir la limpieza y mantenimiento efectivos. Su operación debe cumplir con las normas de higiene y seguridad establecidas y deberá demostrarse su confiabilidad (3,5).

V.I Diseño y construcción del equipo.

a) El equipo deberá proveer las características necesarias para la realización de las operaciones para las que sea destinado y que permitan obtener de manera consistente productos que cumplan con las especificaciones establecidas.

b) Cualquier parte que entre en contacto con las materias primas, producto en proceso o terminado no deberá absorber, reaccionar ni adicionarse con los mismos.

c) Su diseño y capacidad serán los adecuados para el proceso.

d) Su diseño y construcción deberán evitar el contacto de las materias primas, materiales ó producto con cualquier material necesario para el correcto funcionamiento del equipo.

e) Se contará con cubiertas para los tanques, tolvas y todos aquellos accesorios que así lo requieran.

f) Los engranes y partes móviles del equipo estarán protegidos para evitar la contaminación del producto y para brindar seguridad al operador.

g) Los motores, bandas, engranes y demás partes que requieran lubricarse deberán estar localizados lejos de las aberturas ó superficies por donde pudiera existir contacto con el producto.

h) Los controles del equipo deben estar localizados en posición accesible al operador y deberán ser comprensibles para él.

i) Su diseño y construcción permitirán que sea limpiado de una manera fácil y completa.

j) El desmontaje y montaje para las operaciones de limpieza y mantenimiento deberán ser fácilmente realizados.

k) Las operaciones de reparación y mantenimiento no deben suponer peligro alguno para la calidad de los productos.

l) Cualquier modificación que se realice a un equipo no deberá poner en riesgo la calidad, seguridad, identidad, pureza ó potencia del producto. Esto es que no se modifiquen las características del diseño. Si algún equipo es modificado, deberá ser evaluado debidamente antes de ser puesto en uso.

V.2 Localización del equipo.

a) El equipo debe instalarse en el área de trabajo de tal manera que se evite todo riesgo de error ó contaminación.

b) Su localización no debe impedir el flujo adecuado de los materiales, ni el movimiento del personal.

c) El orden del proceso no se debe ver afectado por la localización del equipo, no debe de existir riesgo de confusión u omisión de alguna etapa del mismo.

d) La realización de las operaciones en las que se utilizará, así como las actividades de limpieza y mantenimiento deberán ser fácilmente llevadas a cabo. Si la limpieza y el mantenimiento del equipo se llevan a cabo en el mismo sitio donde se encuentra, se deberá contar con todas las facilidades para realizar estas operaciones y con los sistemas adecuados para eliminar los desechos de las mismas.

e) Los equipos deben estar físicamente separados y, cuando sea necesario, aislados.

f) El equipo defectuoso de ser posible debe ser retirado de las áreas de producción ó al menos debe estar claramente rotulado.

V.3 Limpieza, Sanitización y Mantenimiento del Equipo.

a) Deberán existir por escrito los programas, procedimientos e instrucciones claras para la limpieza y el mantenimiento del equipo y los utensilios necesarios para la manufactura, empaque ó almacenamiento de los productos farmacéuticos; dichos programas y procedimientos deberán estar establecidos y cumplirse en forma estricta, con el fin de evitar posibles fallas por mal funcionamiento y evitar la posibilidad de contaminación de los productos. Así la limpieza, mantenimiento y sanitización no deberán poner en riesgo la calidad de los productos.

b) Los datos mínimos que deben contener los procedimientos de limpieza y mantenimiento son:

b).1 Nombre del equipo.

b).2 Asignación de la responsabilidad para la limpieza y el mantenimiento preventivo ó correctivo.

- b).3 Programas de limpieza y mantenimiento, incluyendo los de sanitización cuando sea necesario.
- b).4 Descripción detallada de los pasos a seguir, métodos, equipo y materiales utilizados en las operaciones de limpieza y mantenimiento, así como los métodos de desmontaje y montaje del equipo.
- b).5 Instrucciones precisas para quitar y eliminar las identificaciones que se encuentren adheridas al equipo.
- b).6 Metodología correcta para la adecuada protección del equipo limpio.
- b).7 Instrucciones para inspección de la limpieza del equipo inmediatamente antes de su uso.

c) Deberá contarse con un registro de todas las operaciones de limpieza, mantenimiento y sanitización del equipo. Cuando se realicen operaciones de mantenimiento preventivo ó correctivo dicho registro deberá contener especificadas las condiciones de operación antes y después de efectuado el mantenimiento correspondiente. Se deberá registrar también los resultados de la inspección efectuada al equipo por los responsables del departamento de Producción, luego de su limpieza ó mantenimiento.

d) Los agentes e implementos seleccionados para la limpieza y sanitización del equipo deberán ser cuidadosamente seleccionados, su eficacia será comprobada y deberán ser fácilmente eliminables. Su uso deberá estar de acuerdo con las condiciones de aplicación.

V.4 Manejo del Equipo.

a) Todo el equipo empleado en la manufactura de productos farmacéuticos deberá tener fácilmente disponible un documento donde se especifiquen en forma clara las instrucciones y precauciones para su manejo.

b) Todo equipo que por su naturaleza requiera de precauciones especiales durante su manejo, deberá ser operado únicamente por el personal capacitado para ello.

V.5 Equipo: Automático, Mecánico ó Electrónico.

a) El equipo automático, mecánico ó electrónico incluyendo computadoras ó sistemas relacionados que se utilice en los procesos de fabricación, acondicionamiento ó manejo de los productos deberá ser rutinariamente inspeccionado, calibrado ó verificado de acuerdo a programas y procedimientos escritos y establecidos, para verificar el funcionamiento adecuado de los mismos. Deberán realizarse y mantenerse por escrito registros de estas actividades. Ejemplos de este tipo de equipo son las contadoras de etiquetas, registradoras, hornos, contadoras de tabletas, llenadoras y cualquier otro dispositivo eléctrico ó mecánico cuyo propósito sea mantener una cantidad física ó convertir una señal eléctrica en una forma legible.

b) Deberán existir controles estrictos sobre la computadora y sistemas relacionados para asegurar que los cambios en los documentos maestros y registros de producción y control de calidad solo los realice el personal autorizado.

c) Deberá verificarse por personal autorizado la información proporcionada por la computadora sobre todo en lo referente a formulaciones y registros de datos, con el fin de determinar su exactitud.

d) Debe mantenerse un archivo de la información proporcionada a la computadora. En los casos en que ciertos datos ó cálculos son automáticamente eliminados se deben conservar registros escritos del programa junto con los datos de validación apropiada. Copias en disco duro ó sistemas alternativos tales como duplicados, cintas ó microfilmes deben conservarse para asegurar que los archivos computacionales son exactos y completos y que además están seguros contra cualquier alteración, borradura ó pérdida inadvertida.

V.6 Filtros.

Los filtros utilizados en la elaboración de los productos farmacéuticos tienen como requisitos mínimos los siguientes:

a) Deben estar constituidos por material que no libere fibras u otros materiales durante el proceso de filtrado. Se deberá evitar el uso de filtros de asbesto.

b) Deberán ser de la porosidad apropiada para la operación a realizar.

c) A todo filtro empleado en la esterilización de un producto deberán efectuársele pruebas de integridad debidamente validadas antes y después de efectuar el proceso de filtración.

VI CONTROL DE MATERIAS PRIMAS Y MATERIALES.

El control de materias primas y materiales debe iniciarse desde antes de que éstos sean adquiridos y será una labor conjunta de los involucrados y conedores del insumo dentro de la empresa. Así, el control se iniciará con la selección del proveedor y una alternativa confiable, siendo el criterio más importante de la selección la habilidad del proveedor para surtir el material en cuestión, de conformidad con las especificaciones preestablecidas y a tiempo. El proceso de adquisición debe ser llevado a cabo por personas que conozcan a fondo los requisitos que deben ser cumplidos y a los proveedores.

Así la comunicación y el compromiso entre la industria y los proveedores es cada vez más importante para el cumplimiento de los objetivos de calidad de los productos farmacéuticos.

Los requisitos mínimos que se dan para el control de materias primas y materiales son (1,3, 18):

VI.1 Deberán existir por escrito y estar establecidos procedimientos específicos y detallados para la recepción, identificación, almacenaje, manejo, muestreo, análisis y la aprobación ó rechazo de las materias primas y materiales.

VI.2 Recepción y almacenamiento.

a) Al recibir y antes de aceptar cualquier materia prima ó material de empaque se verificará que los contenedores estén debidamente identificados de acuerdo al contenido, cerrados y que no presenten deterioro, daños ó algún tipo de contaminación que se pueda observar a simple vista. Si se presenta alguna alteración con respecto a los mencionado no debe aceptarse la entrega. El material que se entrega y la cantidad deben ser los que especifica la orden de compra.

b) Cualquier materia prima ó material de empaque que sea aceptado deberá ser almacenado en el área de cuarentena, hasta que haya sido examinado y se dictamine su aprobación ó rechazo. Si se trata de algún material voluminoso puede ser colocado en un lugar previamente establecido para el caso y deberán estar todos los contenedores claramente identificados como material en cuarentena. Deberá registrarse su entrada e informarse a los departamentos involucrados de su existencia.

c) Todo lote de materia prima ó material de empaque deberá estar siempre identificado al menos con los datos de nombre, número ó código de referencia, cantidad recibida, datos del proveedor y la situación en que se encuentra: cuarentena, aprobado ó rechazado. Cada lote deberá ser manejado en forma independiente de los demás lotes de materia prima ó material de empaque.

d) Cada lote que sea recibido contará con un código ó número de referencia ó de control individual y que será el que lo identifique a lo largo de su almacenamiento y proceso. Este número será además el que permita obtener toda la información relacionada con esa materia prima ó material de empaque. Este número deberá ser marcado en cada uno de los contenedores que conforman el lote.

e) Todos los envases que contengan materia prima ó materiales de empaque deben ser almacenados de manera que se evite toda posibilidad de contaminación, confusión ó deterioro. Regularmente serán inspeccionados para comprobar que se encuentren bien cerrados e identificados y que tanto el contenedor como el contenido se encuentren en buen estado.

f) Todos los recipientes deberán ser almacenados sobre tarimas y en anaqueles, deberán encontrarse separados por una distancia que permita su limpieza, inspección y manipulación. Se debe contar con una separación por número de lote ó número de entrada aún entre los lotes del mismo material.

g) Las materias primas y materiales de empaque podrán ser transferidos al almacén de materias primas ó materiales aprobados para su uso, únicamente al ser aprobados por el área de Garantía de Calidad.

VI.3 Muestreo

El muestreo de las materias primas ó materiales de empaque tendrá como objetivo principal el obtener una muestra representativa de todo el lote en cuestión para dictaminar su conformancia respecto a las especificaciones y obtener una muestra de retención de las mismas características que la analizada, sin suponer un riesgo de alteración para el producto contenido en los envases que sean abiertos, ó para las otras materias primas ó materiales que se encuentren en el almacén.

Los requisitos mínimos para ésta actividad son:

a) Si una entrega de materia prima ó material de empaque está compuesta por diferentes lotes, cada lote deberá ser considerado en forma individual para el muestreo ensayo y dictamen de aprobación ó rechazo.

b) Deberán seguirse los procedimientos establecidos para las tomas de muestra, los cuales estarán basados en los criterios estadísticos apropiados para obtener una muestra representativa. Se indicará el número de envases a muestrear y las cantidades necesarias para el análisis y la muestra de retención. Deberán identificarse los envases de los que se extraiga la muestra.

c) El personal que realice el muestreo deberá estar debidamente capacitado y utilizar la indumentaria requerida. En especial cuando se trate de materiales de alto riesgo.

d) El procedimiento de muestreo describirá las maniobras a realizar para evitar cualquier riesgo de contaminación.

e) Los utensilios empleados para el muestreo deberán ser los apropiados, limpios e inertes, estériles cuando sea necesario. Deberá existir un procedimiento estándar de operación para la limpieza y en su caso la esterilización de los utensilios.

f) Las materias primas estériles deberán ser muestreadas en condiciones asépticas, empleando los utensilios y técnicas de muestreo que permitan conservar sus condiciones de esterilidad.

g) Los recipientes donde se coloquen las muestras obtenidas deberán poseer las características de limpieza y/o esterilidad apropiadas, y deberán ser adecuados al tipo de material que se esté muestreando y al tamaño de la muestra.

h) La cantidad que se tome durante el muestreo deberá ser suficiente para realizar los análisis de laboratorio por duplicado y otra cantidad igual a la requerida para efectuar dos análisis completos que será guardada como muestra de retención. La muestra para análisis y la muestra de retención deberán ser colocadas en recipientes separados para evitar la contaminación de la muestra de retención.

i) Cada una de las muestras deberá ser identificada colocando por lo menos los siguientes datos como mínimo en el recipiente:

- Nombre del material.
- Número de lote del proveedor.
- Número de control ó de referencia interno.
- Nombre de la persona que muestreó.
- Fecha del muestreo.

VI.4 Muestras de retención.

a) Deberá conservarse muestra de retención de cada lote de materia prima que se emplee.

b) Las muestras de retención de las materias primas deberán ser conservadas en un sitio específicamente designado para tal efecto y bajo condiciones ambientales establecidas.

c) Las muestras de retención correspondientes a cada lote de materia prima se conservarán hasta cinco años después de haber utilizado tal material, ó bien un año después de la fecha de caducidad del último producto en el que se utilizó dicho material.

VI.5 Análisis de las materias primas.

a) Todas y cada una de las materias primas deberán cumplir con las especificaciones establecidas antes de ser liberadas para su uso.

b) Se realizarán los análisis necesarios para determinar la identidad, pureza y potencia de todas las materias primas. Su aprobación ó rechazo estará sujeto al cumplimiento de las especificaciones.

c) A toda materia prima se le debe asignar una fecha de reanálisis.

VI.6 Evaluación del material de empaque.

a) Se realizarán las pruebas necesarias a todo material para determinar si cumple con las especificaciones. Debe de existir una muestra patrón y es recomendable conservar una muestra de referencia de cada lote.

b) Debe de evitarse toda confusión posible entre materiales impresos. Los empaques que los contengan deben ser seguros, permanecer bien cerrados y perfectamente identificados.

VI.7 Uso de materias primas y materiales aprobados.

a) Toda materia prima ó material aprobado se identificará como tal y será trasladado del almacén de cuarentena al almacén de materias primas ó materiales aprobados respectivamente.

b) Se tendrá un sistema de inventario por lote de cada materia prima ó material, el cual permitirá controlar su utilización. Se utilizarán primero aquellas materias primas ó materiales con mayor antigüedad, siempre y cuando estén dentro del período de vida de los mismos.

VI.8 Envases primarios para uso farmacéutico.

a) Los envases primarios no estarán hechos de materiales reactivos, aditivos ó absorbentes que pudieran alterar al producto. Deberán proporcionar la protección adecuada al mismo.

b) Cuando sea requerido, los envases primarios deberán someterse a procedimientos plenamente establecidos, documentados y aprobados de limpieza, esterilización y /o despirogenización, antes de entrar en contacto con el producto.

VI.9 Reanálisis de materias primas aprobadas.

a) Toda materia prima aprobada será reanalizada de acuerdo a un programa preestablecido ó cuando haya sido expuesta a condiciones que pudieran afectar sus características de calidad.

b) El reanálisis se efectuará sobre nuevas muestras del material, debidamente tomadas.

c) Todo material que se encuentre en proceso de reanálisis no podrá ser utilizado antes de ser liberado como aprobado nuevamente. Mientras se efectúa el reanálisis y se apruebe ó no debe permanecer etiquetado como en cuarentena.

d) Si el material continúa cumpliendo con las especificaciones se liberará para su uso y se le asignará una nueva fecha de reanálisis.

VI.10 Materias primas y materiales rechazados.

a) Toda materia prima ó material de empaque rechazado debe ser claramente identificado como tal y debe ser trasladado a un área específica claramente delimitada designada para el almacenaje de materiales rechazados, para evitar su uso en cualquier proceso de producción. Estos materiales rechazados deben ser destruídos ó devueltos al proveedor a la brevedad posible.

VII CONTROL DE LA FABRICACION.

Las operaciones que conforman el proceso de fabricación deben realizarse bajo procedimientos muy bien definidos con el fin de obtener productos que cumplan desde la primera vez y siempre con las características de calidad establecidas para los mismos.

VII.1 Requisitos generales para el control de la fabricación:

a) Cada una de las actividades que se realizan desde la recepción de las materias primas, hasta la distribución del producto debe realizarse siguiendo instrucciones y procedimientos escritos. Deberá existir el registro de las actividades que indiquen dichos procedimientos.

b) Cualquier desviación de las instrucciones ó procedimientos deberá evitarse. Si ocurriera alguna debe ser aprobada por escrito por la persona autorizada y deberá contarse con la aprobación del departamento de Control de Calidad cuando sea necesario.

c) El control de cada lote de producto se realizará por medio de una orden de fabricación individual, emitida a partir de la fórmula maestra del producto por métodos de reproducción que eviten posibles errores en la misma. La orden de fabricación tendrá su número individual y deberá estar debidamente revisada por el personal autorizado.

d) El lote debe estar formulado para obtener no menos del 100% de la cantidad establecida de principio activo. Cuando sea necesario realizar ajustes de concentración en función de la potencia de los ingredientes de la fórmula maestra, éstos serán calculados, verificados y aprobados por el personal autorizado, los cálculos su verificación y aprobación deben ser registrados en la orden de fabricación.

e) Todos los procesos, métodos y operaciones que se llevan a cabo durante la fabricación de un producto deben ser validados para determinar su confiabilidad y deben ser revalidados a intervalos preestablecidos y de acuerdo a métodos de validación que demuestren la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad del proceso. Deberá realizarse la revalidación del proceso en especial cuando exista un cambio en el proceso de manufactura ó al tratarse de un producto nuevo.

f) Cada operación indicada en los procedimientos estándar de operación debe ser realizada y documentada en el momento de su realización.

V11.2 Pesado y surtido de materias primas.

- a) El pesado y el surtido de las materias primas deberá ser realizado por personal debidamente capacitado y de acuerdo a un procedimiento escrito y establecido.
- b) Deberá surtirse solamente de las materias primas debidamente identificadas, previamente aprobadas por el departamento de control de calidad y que estén aún dentro del periodo de aprobación otorgado. Además de que estén contenidas en recipientes cuya integridad no ponga en duda las características de calidad de las mismas.
- c) Las materias primas se pesarán ó medirán con precisión empleando equipos ó instrumentos de capacidad y sensibilidad adecuadas, asegurando que las materias primas surtidas debidamente identificadas estén en las cantidades señaladas en la orden de fabricación. se deberán emplear para el surtido de los materiales recipientes adecuados, limpios e identificados.
- d) Los pesos y cálculos realizados , así como los números de lote ó control interno se registrarán en la orden de fabricación por la persona que lleve a cabo la operación y su verificación será efectuada por una segunda persona autorizada, quien además comprobará los detalles de aprobación e identificación de cada material empleado así como las características de adecuación, limpieza e identificación de los recipientes empleados.
- e) El material surtido se manejará de tal forma que se aseguren su identidad e integridad a lo largo del proceso y se eviten riesgos de confusión ó contaminación.

V11.3 Control del proceso.

- a) Todas las operaciones necesarias para la fabricación de un producto deben ser realizadas y supervisadas por personal competente, siguiendo procedimientos e instrucciones escritos y realizando los registros en el momento que se realice cada operación.
- b) Antes de iniciar cualquier proceso de fabricación, el responsable del proceso verificará que el equipo y las áreas a emplear estén limpios y debidamente identificados. Igualmente verificará la limpieza de los utensilios.
- c) El responsable del proceso de fabricación se asegurará que el área de trabajo y el equipo estén libres de materiales y documentos no necesarios para las operaciones a efectuar.
- d) El responsable del proceso verificará que el personal que intervenga en la fabricación utilice la indumentaria y los equipos de seguridad requeridos y limpios.

e) Antes de iniciar la fabricación, el encargado del proceso tendrá a la vista la orden de fabricación.

f) El supervisor del departamento de control de calidad verificará que las áreas, equipos y utensilios a utilizar estén en las condiciones requeridas de orden, limpieza e identificación, si existen conducciones u otros elementos del equipo para transporte de los productos de una zona a otra deberá verificar que estén conectados en forma correcta y registrará tales verificaciones en la orden de fabricación.

g) Todos los materiales que entren al área de fabricación deben comprobarse para garantizar que el envío corresponde al pedido de la orden de fabricación. Los envases deberán estar limpios e identificados. Cualquier deterioro de los envases o algún otro problema que pueda afectar la calidad de un material debe investigarse, registrarse y ser objeto de un informe al departamento de control de calidad.

h) Todas las áreas, equipo, recipientes y materiales empleados en la fabricación y almacenamiento del producto deberán estar a todo lo largo del proceso identificados con el nombre del producto que es procesado, su concentración cuando sea requerido, número de lote y cuando sea necesario la fase del proceso en la que se encuentre.

i) La adición de cada materia prima al lote respectivo será efectuada por una persona y verificada por una segunda, ambas debidamente calificadas y autorizadas.

j) Todos los controles de proceso y ambientales que sea necesario realizar durante el proceso de fabricación deberán precisarse claramente en el procedimiento de fabricación, con las especificaciones y límites debidamente autorizados y de acuerdo a las características de calidad establecidas para el producto final.

k) El acceso a las áreas de fabricación deberá ser sólo para el personal autorizado.

l) Los controles de proceso que se lleven a cabo dentro de las áreas de fabricación no deberán representar ningún riesgo para la calidad de los productos. Las pruebas del proceso que sean realizadas por el personal autorizado del departamento de producción deben ser anotadas en las instrucciones de manufactura contenidas o anexas a la orden de fabricación en el momento de su realización.

m) El rendimiento final o cualquier rendimiento intermedio debe registrarse en la orden de fabricación y compararse con el rendimiento teórico. Cualquier desviación significativa deberá justificarse y documentarse.

n) Todo producto a granel deberá ser identificado plenamente con los siguientes datos como mínimo:

- Nombre del producto.
- Etapa del proceso.
- Número de lote.
- Cantidad.
- Número del recipiente y número total de recipientes que contienen el mismo producto a granel.
- Situación del producto (aprobado o rechazado ó en cuarentena).

o) Los productos intermedios ó a granel deberán mantenerse en cuarentena física ó administrativa, inmediatamente después de su elaboración, hasta que hayan sido aprobados para su utilización.

p) Los resultados de las pruebas analíticas efectuadas por el departamento de control de calidad a productos intermedios ó a granel, así como los controles ambientales en su caso deberán quedar registrados y anexados a la orden de fabricación correspondiente.

q) Deben existir procedimientos escritos para el manejo de los productos intermedios ó a granel en cuarentena, aprobados ó rechazados, para evitar errores en las etapas posteriores de la fabricación.

r) De ser necesario contar con una fecha de reanálisis del producto intermedio ó a granel, ésta debe ser indicada en las etiquetas de aprobación del mismo.

s) Todos los productos intermedios y a granel deben ser almacenados bajo condiciones adecuadas establecidas por el fabricante y en forma ordenada para permitir la separación de lotes y la rotación adecuada de las existencias.

VII.4 Control de la contaminación.

a) Durante todas las fases del proceso de fabricación las materias primas y productos deberán protegerse de la contaminación microbiana ó de cualquier otro tipo.

b) Deberán existir procedimientos que regulen las actividades de fabricación simultánea ó consecutiva en las mismas áreas de fabricación, ó en etapas que impliquen la posibilidad de confusión ó riesgo de contaminación cruzada.

c) Deberá evitarse todo riesgo de contaminación cruzada. Deberán existir procedimientos estrictamente seguidos para evitar la contaminación por la liberación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles u organismos provenientes de materiales y productos en proceso, de residuos en la maquinaria, de la ropa de los operarios y todos los demás factores que pudieran causar algún tipo de contaminación.

d) Debe evitarse la entrada de personal ajeno ó no autorizado a las áreas de de fabricación.

e) Si se fabrican productos tales como beta-lactámicos, hormonales, veterinarios, citotóxicos y productos microbiológicos ó cualquier otro de gran actividad ó muy sensibilizantes, deberá tenerse especial cuidado en que las personas que realizan la fabricación de éstos no tengan acceso a las demás áreas de fabricación con la indumentaria empleada en sus áreas de trabajo.

f) Deberán existir procedimientos escritos para evitar y en su caso verificar la posible contaminación de productos con agentes sensibilizantes y/o potentes a bajas concentraciones.

g) La contaminación cruzada deberá evitarse utilizando las medidas técnicas ú organizativas apropiadas entre las cuales se encuentran las siguientes:

- Separación de las zonas de fabricación. En especial si se trabaja con productos altamente sensibilizantes ó muy activos.
- Sistemas apropiados de extracción, recirculación ó introducción de aire.
- Uso de ropa protectora dentro de las áreas donde se fabriquen productos con especial riesgo de contaminación cruzada.
- El uso de procedimientos eficaces de limpieza y descontaminación.
- Uso de sistemas cerrados de fabricación.
- Pruebas para la detección de residuos y el uso de etiquetas que indiquen la situación de limpieza del equipo.

h) Cuando sea apropiado deben existir límites de tiempo para completar cada una de las fases de fabricación. Las desviaciones que se produzcan en relación a éste tiempo podrán ser aceptables si no comprometen la calidad del producto. De existir tales desviaciones deberán ser justificadas y documentadas.

i) Si durante algunas de las etapas del proceso de fabricación se interrumpe el mismo, se debe de asegurar que las condiciones en que se queda el producto en proceso y el tiempo que dure en restablecerse el mismo no pondrán en riesgo las características de calidad del producto.

j) Las medidas adoptadas para evitar la contaminación y su efectividad se comprobarán periódicamente de acuerdo a procedimientos establecidos.

k) Las áreas de fabricación donde se produzcan productos susceptibles de sufrir contaminación microbiana deben ser microbiológicamente evaluadas, de forma periódica.

V11.5 Reprocesamiento. El reproceso de un producto debe ser un hecho excepcional que se llevará a cabo si es autorizado tras una evaluación de riesgos, de acuerdo a un procedimiento definido y sin afectar las características de calidad del producto. De ser aprobado y realizado deberá conservarse un registro de las operaciones realizadas y se realizará una investigación a fondo

para determinar las causas de las desviaciones que dieron lugar al rechazo del producto para evitar fallas posteriores. Además deberá considerarse la necesidad de realizar pruebas adicionales al producto reprocesado para asegurar que su calidad sea satisfactoria.

a) Deben existir por escrito y estar establecidos procedimientos que describan un sistema para el reprocesamiento de lotes de productos ó materiales no acordes a las especificaciones preestablecidas, así como los pasos a seguir para asegurar que los productos reprocesados cumplirán con todas las características, especificaciones y estándares establecidos.

b) Las operaciones de reproceso no deben ser llevadas a cabo sin la revisión y aprobación del departamento de control de calidad.

Vll.6 Maquilas.

Las maquilas constituyen una relación contractual que debe estar basada en las disposiciones regulatorias tanto como en las requerimientos individuales del contratante y la aceptación y cumplimiento de los mismos por parte del maquilador, debe darse una relación basada en la confianza ganada a través de evaluaciones tanto de instalaciones como de sistemas operacionales y de aseguramiento de la calidad del maquilador, y la disposición del contratante para supervisar y colaborar con él. Las condiciones contractuales y las responsabilidades deben estar perfectamente establecidas. El contratante es responsable de asegurar la aptitud del maquilador para realizar exitosamente el trabajo requerido y de asegurar por medio del contrato que cumple con las disposiciones de las buenas prácticas de manufactura, además de contar con las facilidades apropiadas, conocimiento, experiencia y personal capacitado entre otras cosas.

a) El contratante y el maquilador cumplirán con las disposiciones regulatorias vigentes.

b) Debe existir un contrato donde las responsabilidades entre el maquilador y el contratante estén claramente definidas, para obtener productos de la calidad requerida.

En el contrato debe estar bien establecido que el titular junto con quienes elaboren el producto asumen ante la autoridad sanitaria correspondiente la responsabilidad sobre la elaboración del mismo. Aún cuando la responsabilidad final recae sobre el titular del registro sanitario del producto. Otro aspecto a considerar dentro del contrato es la disposición del maquilador para que el contratante realice auditorías de calidad en las instalaciones del maquilador.

c) El contratante deberá proporcionar al maquilador toda la información necesaria referente a la manufactura y control de calidad del producto con objeto de asegurar que el producto final cumpla con las especificaciones establecidas. Se deben informar

además los posibles riesgos ó precauciones a tomar durante su elaboración.

d) El maquilador deberá proporcionar al contratante toda la documentación referente a la manufactura y control de calidad del producto maquilado. El contratante será el encargado de conservar los registros de los lotes maquilados, entre los documentos deben figurar copias de los documentos requeridos por las autoridades competentes, además se encargará de conservar las muestras de retención requeridas.

e) El contratante debe asegurar que todos los productos procesados por el maquilador cumplen con las especificaciones correspondientes y/o que han sido liberados en base a las disposiciones preestablecidas.

f) El maquilador no debe contratar a terceros para la realización del trabajo encargado a él, de ser necesario debe primero ser autorizado por el contratante.

VIII CONTROL EN EL ACONDICIONAMIENTO.

a) Deberán existir por escrito y estar establecidas las instrucciones detalladas para llevar a cabo el acondicionamiento de todos y cada uno de los productos elaborados en el establecimiento.

b) Todas las operaciones de acondicionamiento deberán llevarse a cabo de acuerdo a las instrucciones establecidas y con los materiales especificados en la orden de acondicionamiento correspondiente.

c) El responsable del acondicionamiento debe documentar cada uno de los pasos efectuados durante el acondicionamiento y se encargará de que sean llevados a cabo los controles en proceso especificados en la orden correspondiente.

d) Cualquier desviación de los procedimientos aprobados para el acondicionamiento del producto deberá ser documentada y justificada en la orden correspondiente. Dicha desviación debe haber sido antes aprobada por el departamento de Garantía de Calidad.

e) Durante todas las operaciones del acondicionamiento de un producto debe prestarse especial atención a evitar el riesgo de contaminación cruzada, mezclas o sustituciones de materiales ó productos.

f) Todas las operaciones de acondicionamiento deben realizarse en áreas separadas físicamente de las utilizadas para otro tipo de operaciones.

g) En cada línea de acondicionamiento sólo podrá acondicionarse un lote y presentación del producto a la vez.

h) Las operaciones de acondicionamiento de productos ó recipientes semejantes en apariencia no se realizarán en forma simultánea en áreas comunes a menos que éstas se encuentren físicamente separadas.

i) Antes de iniciar las operaciones de acondicionamiento se debe asegurar que el área de trabajo, las líneas de acondicionado, las máquinas impresoras y demás equipo estén limpias y libres de cualquier producto, material ó documento previamente utilizado y ajeno a las operaciones a realizar.

VIII.1 Surtido de materiales.

a) Una vez solicitado al almacén el material de acondicionamiento, el responsable del almacén surtirá y anotará en la orden de acondicionamiento el número de lote ó de control

del material aprobado y surtido, así como la cantidad surtida de cada uno de los materiales. Una segunda persona verificará y registrará todos los datos. Cada persona firmará en el lugar correspondiente de la orden de fabricación.

b) El responsable del acondicionamiento recibirá los materiales surtidos y verificará su integridad, identidad y cantidad, documentando estas acciones.

c) Si las operaciones de impresión son realizadas separadamente de las demás operaciones de acondicionado deben ser revisadas y registradas.

d) Se debe tener especial atención en que la información impresa ó grabada en el material de acondicionamiento esté clara y sea legible y resistente al desvanecimiento ó borradura.

V111.2 Liberación del área y equipo de acondicionamiento.

a) Antes de iniciar las operaciones de acondicionamiento y después de corroborar el responsable del mismo que las áreas y equipos se encuentran en las condiciones adecuadas el departamento de Garantía de Calidad deberá verificar que:

a).1 El área y equipo de acondicionamiento se encuentren limpios, libres de todo material, producto ó documento ajeno al producto que se va a acondicionar y que se encuentran debidamente identificados con los datos del producto que se va a acondicionar.

a).2 El producto a granel esté debidamente aprobado para su acondicionamiento, plenamente identificado y sea el correspondiente con la orden de acondicionamiento.

a).3 Los envases primarios, secundarios, etiquetas y todo material de empaque correspondan al producto a acondicionar.

a).4 En los materiales impresos aparezcan el número de lote y/o fecha de caducidad asignada por el departamento de control de calidad.

a).5 Las personas encargadas de las operaciones de acondicionamiento posean las instrucciones por escrito para efectuarlas.

a).6 El personal cuente con la indumentaria adecuada, y el equipo de protección personal en caso de ser necesario y de acuerdo a las características del producto correspondiente.

a).7 Se hayan registrado en la orden de acondicionamiento todos los datos relativos al producto, materiales y al proceso en cuestión.

VIII.3 Control de proceso del acondicionamiento.

- a) Se deberán efectuar todos los controles de proceso que se hayan establecido y que estén registrados en la orden de acondicionamiento. Deberán documentarse los resultados de dichos controles.
- b) Las muestras que se tomen de las líneas de acondicionamiento no deberán ser regresadas.

VIII.4 Cálculos de rendimiento.

- a) Al finalizar la operación de acondicionamiento se calcularán los rendimientos obtenidos y se compararán con los rendimientos teóricos, éste dato se asentará en la orden de acondicionamiento correspondiente. cualquier variación significativa deberá justificarse.
- b) En los casos en que un granel se acondicione en forma parcial, deberá registrarse un balance del mismo al final de cada operación.

VIII.5 Destrucción del material impreso remanente.

- a) El material remanente que se encuentre impreso y codificado deberá separarse de cualquier otro material y destruirse en presencia de personal autorizado. Debe existir por escrito y estar establecido un procedimiento para la destrucción de materiales. La destrucción deberá documentarse en la orden de acondicionamiento correspondiente.

VIII.6 Liberación del producto, almacenamiento y cuarentena.

- a) Los productos terminados deberán mantenerse en cuarentena hasta su aprobación final en las condiciones establecidas para su almacenamiento.
- b) Al concluirse las operaciones de acondicionamiento se verificará que en la orden se hayan registrado todos los datos necesarios, se cerrará dicha orden y se anexará toda la documentación del proceso para su evaluación por el departamento de producción y posteriormente por el departamento de control de calidad.
- c) El producto terminado no podrá ser aprobado para su venta hasta que cumpla satisfactoriamente con los requisitos de:
 - Documentación completa de los procesos de fabricación y acondicionamiento
 - Evaluación satisfactoria de tal documentación.

- Dictamen aprobatorio de los resultados analíticos correspondientes
- Cumplir con las disposiciones sanitarias correspondientes cuando proceda

d) Los productos terminados aprobados se almacenarán como existencias utilizables en las condiciones establecidas por el fabricante.

e) En caso de que el producto sea rechazado se le identificará y mantendrá en un área de acceso restringido, en tanto se decida su reproceso ó destrucción que en todo caso serán debidamente autorizados y documentados.

IX DISTRIBUCION, QUEJAS Y MANEJO DE PRODUCTOS DEVUELTOS.

IX.1 Distribución. El control de la distribución de los productos farmacéuticos tiene como finalidad el conservar las características de calidad de los productos hasta que lleguen a manos de los consumidores, así como el contar con un registro adecuado de las partidas de cada lote con el fin de tener una rápida localización del mismo en caso de hacerse necesaria una retirada del mercado.

Para la distribución adecuada de un lote se deben de considerar los siguientes requisitos como mínimo:

A) Debe de existir un procedimiento escrito para efectuar las operaciones de distribución . El cual como mínimo debe contener:

a).1 La indicación clara y estricta de que solamente se distribuirán aquellos productos previamente aprobados y liberados.

a).2 Todas las precauciones necesarias para conservar la integridad e identificación de los envases.

a).3 Indicaciones sobre el manejo de los productos para que no sean expuestos a condiciones ambientales desfavorables que pudieran afectar su calidad, pureza, seguridad ó potencia.

a).4 Las condiciones especiales de distribución para aquellos productos que requieran condiciones especiales de almacenamiento, incluyendo el transporte de los mismos.

a).5 Un sistema de distribución fundamentado en una política de primeras entradas, primeras salidas.

a).6 La existencia de un registro de distribución de cada lote de producto que permita una rápida localización del mismo en caso de hacerse necesaria una retirada del mercado.

b) Los registros de distribución de cada lote deben ser conservados al igual que la documentación del lote, por un año más después de la fecha de caducidad del mismo (5).

IX.2 Quejas.

Debe existir un procedimiento establecido para el manejo de las quejas en el que se especifique al menos que:

a) Exista un responsable para tratar las quejas recibidas.

b) Toda acción tomada respecto a las quejas recibidas sobre cualquier producto elaborado por el establecimiento debe llevarse a cabo en forma rápida y de acuerdo a lo establecido.

c) Cualquier reclamación relativa a un defecto en un producto deberá registrarse con todos los pormenores originales y someterse a una investigación a fondo.

d) Deberán estar definidas las operaciones y métodos a seguir en el manejo del producto involucrado.

e) Todas las decisiones y medidas adoptadas como resultado de una queja deberán registrarse y se hará referencia a ellas en el protocolo del lote.

f) Deberá establecerse la forma de notificar los resultados obtenidos y las decisiones tomadas tanto al cliente como en caso de ser necesario a las autoridades competentes.

IX.3 Devoluciones.

a) Toda devolución deberá ser registrada.

b) los productos que hayan sido devueltos deberán almacenarse en un área separada, a fin de evitar su redistribución o bien su confusión con otros productos. Deberán ser manejados mediante un sistema de cuarentena hasta que Garantía de Calidad emita la decisión correspondiente.

c) Los productos devueltos deberán ser inspeccionados por Garantía de Calidad conforme a procedimientos establecidos por escrito y los resultados de dicha inspección tanto como las decisiones tomadas al respecto deberán conservarse en los registros correspondientes.

X CONTROL DE CALIDAD.

La calidad de un producto farmacéutico es el resultado de las actividades realizadas para su obtención, sin embargo la responsabilidad de verificar y asegurar las características de calidad de ese producto recae significativamente sobre el laboratorio de control de calidad, por lo que el desempeño eficiente de éste laboratorio es una parte fundamental dentro de un sistema de aseguramiento de la calidad basado en las buenas prácticas de manufactura.

Dentro de la industria farmacéutica el control de calidad es aquella parte de la organización que tiene que ver con todo lo relacionado con el muestreo, especificaciones, ensayos, organización, documentación y procedimientos de aprobación, que garanticen la realización de los ensayos pertinentes y necesarios y la no aprobación de los materiales para su uso ni de los productos para su venta o distribución, hasta que su calidad haya sido considerada satisfactoria. El control de calidad no está limitado a las tareas de laboratorio, sino que interviene en todas las decisiones que pueden afectar la calidad del producto.

Dentro de toda industria farmacéutica debe de existir una unidad de control de calidad independiente del área de producción. Dicha unidad estará bajo la autoridad de una persona calificada para dirigirla y contará con todas las facilidades necesarias para garantizar que todas las decisiones de control de calidad se realicen en la práctica de forma fiable.

Dentro de las tareas del departamento de control de calidad se encuentra el establecer, validar y aplicar todos los procedimientos de control de calidad, conservar las muestras de referencia de materias primas y productos, garantizar el etiquetado correcto de los envases de materia prima y producto, realizar el control de la estabilidad de los productos, participar en la investigación en las reclamaciones relativas a la calidad de los productos, etc, realizando todas las actividades de acuerdo a procedimientos escritos, y registrando las actividades que así lo requieran. Evaluará los productos terminados abarcando todos los aspectos significativos, incluyendo las condiciones de producción, resultados del control en proceso, revisión de documentación de la fabricación incluyendo el acondicionamiento, conformidad con la especificación del producto terminado y liberación de acuerdo al reglamento sanitario vigente.

Las actividades del control de calidad requieren de una especial atención para evitar errores que definitivamente influyen en las decisiones tomadas respecto a un producto, por lo que se han estado desarrollando lineamientos que ayuden al correcto desempeño de esta unidad; éstas son las Buenas Prácticas de Laboratorio.

XI BUENAS PRACTICAS DE LABORATORIO.

Las buenas prácticas de laboratorio ó prácticas adecuadas de laboratorio constituyen una herramienta fundamental para el buen desempeño del departamento de control de calidad. Se pueden definir como un conjunto de lineamientos ó recomendaciones basadas en la aplicación de principios técnicos y científicos en la organización y administración de un laboratorio de control de calidad.

En 1975 la "Food and Drug Administration" de los Estados Unidos detectó una serie de irregularidades en la información proporcionada para algunos productos, lo cual motivó a dicha agencia a realizar una investigación en la que encontró diversos errores provocados por la falta de normas en los laboratorios de control. Esto obligó a la FDA a proponer y posteriormente a establecer las normas de buenas prácticas de laboratorio. En el año 1979 son establecidas como reglamento en el "Federal Register", aún cuando el resultado del análisis costo beneficio no fue muy satisfactorio para la industria.

Algunas de las fallas encontradas y que dieron pauta a tomar tales decisiones fueron:

- Fallas humanas al no contarse con personal capacitado y responsable. Se realizaban experimentos mal concebidos, mal ejecutados y reportados con inexactitud. El personal técnico no tenía conciencia clara de la importancia de las observaciones, ni de lo que significaba la adherencia a un protocolo, ó la importancia de los registros. En ocasiones no existía una adecuada supervisión. Inclusive había negligencia en la observación de las prácticas correctas en el laboratorio y en el manejo de animales y procesamiento de datos.

- Fallas debidas al equipo ó instrumentos, por falta de programas de calibración y mantenimiento de los mismos.

- Fallas debidas a los reactivos, estándares de referencia y medios de cultivo utilizados.

- Fallas debidas a los métodos de análisis empleados.

Al analizar los errores encontrados y teniendo en cuenta que el laboratorio de control de calidad existe para llevar a cabo las pruebas ó ensayos requeridos para comprobar si un producto cumple con las especificaciones preestablecidas se designó a la unidad de control de calidad como la responsable de implementar las buenas practicas de laboratorio cuyos requisitos mínimos son:

a) Organización del laboratorio de control de calidad.

Si se entiende por organización la coordinación racional de todos los recursos existentes en forma autónoma y responsable con el fin de conseguir un objetivo, para el correcto desempeño de

este departamento, es indispensable que realice sus funciones de manera independiente a cualquier tipo de interés, en especial debe ser independiente del área de producción.

De acuerdo a las actividades a realizar se puede subdividir en unidades especializadas.

Debe existir un organigrama bien definido del departamento que permita la comunicación necesaria para tomar decisiones ó aplicar acciones correctivas oportunamente.

Y deben estar bien especificadas las funciones del laboratorio.

b) Personal.

La selección del personal que trabajará en el laboratorio debe ser muy escrupulosa, debe contarse con descripciones de puesto bien detalladas donde se especifiquen las responsabilidades de cada uno.

Deben existir programas de adiestramiento y actualización continua del personal así como procedimientos de evaluación del mismo.

Todo el personal debe contar con la educación, formación profesional y experiencia suficiente para asegurar su desempeño.

Dependiendo de las necesidades de la organización y las actividades a realizar deberá contarse con el personal suficiente para asegurar el resultado de las actividades realizadas.

Todo el personal que sea contratado debe recibir un adiestramiento inicial relacionado con la misión, función estructura organizativa, normas, programas de seguridad, control de calidad, etc.. que estén vigentes en la organización, además de recibir el adiestramiento en las actividades y responsabilidades específicas del puesto hasta que adquiera el dominio de las normas y procedimientos de operación y la confianza necesaria para su desenvolvimiento.

c) Instalaciones.

La unidad de control de calidad deberá contar con las instalaciones adecuadas al tipo de actividades a realizar, éstas deben cumplir con los requisitos de ser independientes al área de fabricación, estar bien distribuídas y con espacio suficiente para permitir que el trabajo se realice con orden y limpieza, contar con los servicios necesarios, conservar las características ambientales necesarias para la conservación del equipo y materiales y para el buen desempeño de sus funciones, y contar con anaqueles y mesas de trabajo resistentes, lisos, que permitan una limpieza adecuada y que estén adecuadamente colocados. Deben permitir la libre circulación del personal y de los insumos necesarios. Y deben permitir su adecuada limpieza y mantenimiento. Las instalaciones deben estar conformadas por módulos para cada tipo de actividades por ejemplo:

- Area para análisis físico-químicos.
- Area para análisis microbiológicos.
- Area para instrumentos.
- Bioterio.

- Area para recepción de muestras.
- Area para materiales de referencia.
- Area para procesamiento y archivo de documentos.
- Area de administración.
- Sanitarios, etc.

d) Procedimientos estándar de operación.

Deberán existir procedimientos escritos, validados y aplicados que proporcionen instrucciones, métodos y procedimientos para la realización de las actividades, con el fin de obtener resultados confiables. Algunos de éstos procedimientos pueden ser:

- Limpieza e higiene de las instalaciones.
- Uso, limpieza y calibración de aparatos.
- Limpieza del material.
- Seguridad en el trabajo.
- Manejo de muestras y datos fuera de especificaciones.
- Recepción, preparación y distribución de reactivos.
- Manejo de reclamaciones o inconformidades.
- Registro de datos analíticos.
- Recepción y distribución de muestras.
- etc.

e) Documentación.

El departamento de control de calidad debe de cumplir con los aspectos generales referentes a la documentación de un laboratorio farmacéutico, pero es su responsabilidad la emisión, actualización, validación, implementación, conservación y disposición de los siguientes documentos:

- Especificaciones de materia prima y productos.
- Procedimientos de muestreo.
- Procedimientos de control y resultados de las pruebas. Incluyendo los documentos de trabajo utilizados en el análisis y/o cuadernos de laboratorio.
- Informes y/o certificados analíticos.
- Resultados del control de medio ambiente, cuando sean requeridos.
- Registros de validación de los métodos de ensayo.
- Procedimientos y registros para la calibración de instrumentos y mantenimiento del equipo.

Además de la información incluida en el protocolo de lote, deben conservarse otros datos originales, como cuadernos y/o registros de laboratorio de forma que sea fácil su consulta.

Debe vigilarse que los registros estén completos, la información sea legible y real y que se encuentran anotadas todas las fechas.

f) Muestreo.

El muestreo constituye una de las partes esenciales para la emisión de un juicio sobre la aprobación ó rechazo de una materia prima, material ó producto por lo que es necesario que la toma de muestras se realice con arreglo a procedimientos escritos y aprobados que describan:

- El método de muestreo.
- El equipo que se debe utilizar.
- La cantidad de muestra que debe tomarse.
- Instrucciones par la subdivisión de la muestra.
- Tipo y condiciones del envase que debe utilizarse para la muestra.
- Identificación de los envases muestreados.
- Precauciones especiales que deban observarse, especialmente en relación con el muestreo de materias primas estériles ó nocivas.
- Las condiciones de almacenamiento.
- Instrucciones de limpieza y almacenamiento del equipo de muestreo.

Las muestras de referencia deberán ser representativas del lote de materia prima ó productos de los que se tomen. Deberán estar correctamente identificadas.

g) Materiales de referencia, reactivos y soluciones.

Los materiales de referencia, reactivos y soluciones deben ser los adecuados, debe cuidarse su procedencia manejo, almacenamiento y utilización, así como llevar un registro de ellos.

Los reactivos que se utilicen deben ser de calidad analítica certificada por fabricantes prestigiados ó distribuidores reconocidos. Deberán adquirirse en recipientes llenados en fábrica. El manejo de los reactivos debe ser cuidadoso para conservar su integridad. Deben estar bajo la responsabilidad de una persona adecuada quien llevará un minucioso registro de los mismos.

Los materiales de referencia igualmente estarán a cargo de una persona responsable de su manejo, calidad, cantidad, estabilidad y todo lo relacionado con su existencia previniendo su reposición ó adquisición.

Las soluciones que se utilicen ya sean compradas ó elaboradas deberán estar debidamente registradas y bajo el cuidado de una persona responsable de su uso, conservación, preparación y valoración cuando así lo requieran y de su registro.

Todos los reactivos, soluciones y materiales de referencia deben estar perfectamente identificados, incluyendo su grado de pureza, tipo, fecha de recepción, valoración en su caso, fecha de caducidad, persona que los preparó en su caso y fecha de preparación, precauciones especiales en su manejo y riesgos a la salud, etc. Deberán estar bien protegidos y adecuadamente almacenados.

h) Equipos e instrumentos de laboratorio.

Debe darse la capacitación adecuada al personal involucrado con el manejo, limpieza, calibración y mantenimiento del equipo e instrumentos del laboratorio, con el fin de obtener resultados confiables.

Los instrumentos empleados en el trabajo analítico deben estar apropiadamente instalados, controlados y calibrados.

Deben ser inspeccionados periódicamente y su uso debe estar reglamentado por un procedimiento estándar de operación.

Cada instrumento debe tener un registro donde se encuentren las fechas de calibración y de próxima revisión. También debe llevarse un registro del tiempo de uso, fecha, muestra analizada, observaciones y nombre del analista que lo maneja. Deberá proveerse en cada instrumento una tarjeta que indique los pasos para su manejo, de una manera clara.

El laboratorio deberá contar con un mínimo de los repuestos más indispensables que requieren los equipos.

Deberá contarse con un programa de mantenimiento preventivo para cada instrumento ó equipo.

i) Material de laboratorio.

Se debe de llevar un control adecuado del material que se utilice en el laboratorio desde antes de su compra con el fin de tener el más adecuado a las actividades a realizar. El material que se destine a realizar determinaciones cuantitativas tal como buretas, pipetas volumétricas y matraces aforados debe ser previamente calibrado, al igual que los termómetros cuando así lo requieran. Deberá llevarse un registro de calibraciones en el que figuren los datos correspondientes al material y al método de calibración. Así mismo deberá existir un procedimiento para efectuar tales calibraciones y registros.

Deberá existir un procedimiento donde se den las instrucciones precisas para el tratamiento adecuado del material y será responsabilidad del químico, técnico y personal encargado de su limpieza la conservación del material.

En el procedimiento se deben incluir también las instrucciones claras para la limpieza de dicho material.

j) Ensayos.

El desarrollo del trabajo analítico deberá desarrollarse en forma meticulosa, evitando todas las posibles fuentes de error y cuidando de la precisión, exactitud y reproducibilidad de los resultados, lo que garantizará la confiabilidad del análisis.

El uso de métodos analíticos validados, de procedimientos y protocolos bien diseñados, de sustancias de referencia certificadas y de todos los trámites de registro, informe, etc, realizados con la guía de un procedimiento de operación, permitirán la correcta evaluación de los medicamentos.

El analista debe registrar todas las etapas del análisis incluyendo las operaciones que conlleva un ensayo, condiciones de análisis, sustancia de referencia, etc. Posteriormente debe realizar el informe el cual no debe llevar borrones ni enmiendas y debe estar firmado por la persona responsable del análisis, debidamente fechado e incluir las gráficas correspondientes cuando existan. Los datos y resultados deberán ser revisados y si son correctos deberá firmarse y fecharse el informe por la persona encargada de la verificación. Los resultados serán distribuidos y archivados adecuadamente de acuerdo a los procedimientos establecidos por la propia compañía.

k) Biblioteca.

El laboratorio de control de calidad deberá contar con un acervo de farmacopeas, catálogos y publicaciones de medicamentos que le permitan tener la información suficiente para desempeñar sus funciones, en especial para los casos en que no se cuente con una especificación para alguna materia prima ó producto en especial. Este repertorio deberá ser actualizado frecuentemente.

l) Bioterio.

Si se requiere de la realización de pruebas en animales deberá existir en un área separada del área de fabricación un bioterio, cuyas instalaciones permitan:

- contar con una protección adecuada de los animales
- mantenerlos lejos de áreas ruidosas ó de ruidos repentinos
- una adecuada limpieza y mantenimiento
- espacio suficiente para contar con áreas definidas para el almacenamiento de alimentos, cuarentena de animales nuevos, área de pruebas y almacenamiento del equipo utilizado para las mismas, y área para que habiten los animales
- contar con iluminación, temperatura y humedad relativa adecuadas, siendo lo recomendado una temperatura de 10 a 18 °C y 50% de humedad relativa.

Deberá existir un procedimiento en el que se especifique claramente el manejo de los animales, su alimentación, la forma

efectiva de limpieza y destino de los desechos del área, el sistema de identificación de cada animal, las actividades relacionadas con su ambientación y cuarentena cuando sean nuevos, las acciones a tomar en caso de enfermedad, de ser necesario la forma de sacrificio de los mismos y todos aquellos aspectos relacionados con los animales y su trato.

También deberá existir un procedimiento para la adecuada realización de las pruebas en los animales la interpretación de las mismas y el registro de tales resultados.

m) Programas de pruebas de estabilidad.

Deberá existir un procedimiento que indique las condiciones en las que se efectuarán las pruebas de estabilidad con el fin de obtener los mejores resultados de ellas y establecer fechas de caducidad de los productos de una manera confiable.

El departamento de control de calidad deberá evaluar la calidad y estabilidad de los productos farmacéuticos terminados y cuando sea necesario de las materias primas y productos intermedios.

Deberá establecer fechas de caducidad y especificaciones para vida de anaquel en base a pruebas de estabilidad relacionadas con las condiciones de almacenaje.

Debe de existir un programa escrito para la determinación de la estabilidad, el cual incluirá elementos tales como:

- descripción completa del fármaco en estudio;
- todos los parámetros de prueba, métodos que describan todos los ensayos de potencia, pureza y características físicas y la evidencia documental de que tales pruebas son indicadoras de estabilidad;
- datos para la inclusión de un número suficiente de lotes;
- datos sobre condiciones adecuadas de almacenamiento, muestras de retención adecuadas y toda la información generada, incluyendo la evaluación y las conclusiones del estudio.

En el proyecto de norma NOM-073-SSA1-1993 se dan los lineamientos mínimos para la evaluación de la estabilidad según las formas farmacéuticas y la naturaleza del fármaco en estudio, así como las condiciones específicas para los estudios de estabilidad según su tipo, se propone en ella lo siguiente:

- Pruebas de estabilidad acelerada en tres lotes piloto ó de producción por un período de 3 meses para medicamentos con fármacos conocidos ó de 6 meses para aquellos con fármacos nuevos a 40°C más menos 2°C con 75% de Humedad Relativa más menos 3%, y a 30°C más menos 2°C, con análisis al inicio, 30, 60 y 90 días para los medicamentos con fármacos conocidos y al inicio, 30, 60, 90 y 180 días para los medicamentos con fármacos nuevos, debiendo indicar el tipo y composición del envase primario.

- Pruebas de estabilidad a largo plazo en 3 lotes piloto ó de producción a 30°C más menos 2°C, y/o en las condiciones particulares por un período mínimo de 24 meses.

- Estudios de anaqueil, según el número de lotes producidos anualmente, almacenando las muestras en las condiciones normales ó particulares establecidas, se propone la siguiente tabla:

Número de lotes fabricados por año	Número de lotes analizados por año
1	2
2 a 10	3
11 a 40	4
41 a 80	5
81 a 140	

Dentro de esta norma se incluye además el requisito de que se confirme la estabilidad para los lotes reprocesados y para los que sufran de alguna modificación en su fórmula ó en la composición del material de empaque.

Y se requiere que los estudios sean elaborados con métodos indicadores de estabilidad.

n) Evaluación de laboratorios de tercería.

Corresponde a la unidad de control de calidad la evaluación de las diferentes funciones de los laboratorios de tercería que pueden ser contratadas. Debe evaluarse la capacidad de asistencia técnica, instalaciones, equipo, disponibilidad de sustancias de referencia, confiabilidad, etc.

o) Evaluación de proveedores y maquiladores.

El área de control de calidad participa en el control de proveedores y maquiladores por lo que es importante que se cuente con un procedimiento elaborado en conjunto con las demás áreas involucradas para la evaluación adecuada de éstos.

La evaluación de los proveedores debe de tomar en cuenta la historia del proveedor y la naturaleza de los materiales a ser suministrados.

p) Medidas de Seguridad

El análisis de los productos así como su elaboración involucran una serie de factores que en un momento pueden dar lugar a un accidente al involucrar diversos riesgos por materiales, reactivos ó instrumentos. Es de vital importancia el detectar los factores de riesgo y controlarlos mediante un programa de seguridad bien establecido.

Dicho programa debe de abarcar los conceptos de seguridad, higiene y primeros auxilios, los cuales son de importancia básica tanto para las buenas prácticas de manufactura, como para las buenas prácticas de laboratorio.

Se requiere identificar los factores de riesgo, sitios, operaciones y situaciones con más probabilidad de que ocurra un accidente.

Se debe hacer uso de todos los recursos disponibles para hacer efectivos los sistemas para prevenir accidentes; comunicación visual, señalamientos, alarmas, barreras de seguridad, etc, que indiquen ó alerten sobre el riesgo ó el accidente que se desea prevenir.

En especial en el laboratorio de control de calidad los factores de riesgo que se deben controlar son:

-Físicos.- Fuego, electricidad, calor, humedad, factores mecánicos, material de vidrio ó metal, etc.

-Químicos.- Contacto directo ó indirecto con reactivos, sustancias corrosivas, inflamables, gases, disolventes, explosivos, etc.

-Biológicos.- Contaminación con material infeccioso, animales, cultivos de microorganismos patógenos, etc.

-Radiológicos.- Radiación directa ó indirecta, contacto con material radiactivo (lámpara UV, rayos X), etc.

Una vez identificados los factores de riesgo se debe proceder a implementar las medidas correctivas como son por ejemplo: Instalación de regaderas, campanas de extracción ó de flujo laminar, uso de equipo de protección personal, uniforme incluyendo zapatos antiderrapantes, etc.

Dentro de las medidas preventivas es fundamental la capacitación del personal.

Debe de existir un procedimiento adecuado para la recepción, identificación, manipulación, transportación, depósito, distribución, destrucción y eliminación de materiales riesgosos.

XII VALIDACION.

La validación es un aspecto que se ha desarrollado mucho en los últimos tiempos, dado que representa la evidencia objetiva de que un proceso, método analítico ó servicio está cumpliendo con los objetivos para los que se propuso. Dentro de la regulación se pide que tanto los procesos de fabricación, como los métodos empleados en el laboratorio de control de calidad sean validados y revalidados al cabo de un tiempo ó cuando sufran alguna modificación, para ello se pide como mínimo que (1,18):

a) Los estudios de validación refuercen las buenas prácticas de manufactura y se realicen con arreglo a procedimientos definidos, quedando registrados sus resultados y conclusiones.

b) Deben establecerse procedimientos definidos de validación que garanticen que un proceso específico será capaz de producir consistentemente un producto con sus requisitos de calidad previamente definidos.

c) Cuando se adopte una nueva fórmula de fabricación ó método de preparación, deberán tomarse medidas para demostrar su idoneidad para la elaboración rutinaria. Deberá demostrarse que el proceso definido, utilizando los materiales y el equipo especificados, origina un producto que presenta de forma homogénea la calidad requerida.

d) Deberán validarse las modificaciones importantes del proceso de fabricación, incluyendo cualquier cambio en el equipo ó materiales que puedan afectar la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso.

e) Los procesos y procedimientos deberán ser objeto de revalidación periódica, de forma crítica, para garantizar que siguen siendo capaces de proporcionar los resultados previstos.

XIII AUTOINSPECCION Y AUDITORIAS DE CALIDAD.

a) Periódicamente debe llevarse a cabo la autoinspección dentro de la planta farmacéutica para evaluar el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura, tanto en producción como en control de calidad. Debe existir un programa bien establecido para detectar las fallas e implementar acciones correctivas a la cuales se les debe de dar seguimiento. Todas éstas acciones deben ser documentadas, y debe existir un programa de seguimiento.

b) Debe estar establecida una lista de verificación para contar con un estándar uniforme de requerimientos mínimos, que incluyan:

- Personal.
- Premisas.
- Mantenimiento de las instalaciones y equipo.
- Almacenamiento de materiales y productos.
- Equipo.
- Producción y controles de proceso.
- Control de calidad.
- Documentación.
- Higiene y sanitización.
- Programas de validación y revalidación.
- Calibración y mantenimiento del equipo, etc..

c) El equipo de autoinspección será designado por la dirección designando personal experto en su campo y familiar con las buenas prácticas de manufactura, el cual podrá ser de la compañía ó externo.

d) La autoinspección parcial puede realizarse de acuerdo a las necesidades de la compañía pero una autoinspección completa debe ser efectuada por lo menos una vez al año.

e) Las observaciones realizadas durante la autoinspección deben ser reportadas incluyendo los resultados, evaluaciones y conclusiones y las acciones correctivas recomendadas.

f) Debe darse seguimiento a las acciones correctivas, la dirección evaluará el reporte y las acciones correctivas.

g) Es de utilidad complementar las autoinspecciones con una auditoria de calidad, la cual consiste en la examinación y valoración de todo ó parte del sistema de calidad con el propósito específico de mejorarlo. La auditoría de calidad es normalmente conducida por especialistas externos, ó por un equipo designado por la dirección para este propósito. Tales auditorías pueden también ser extendidas a los proveedores y maquiladores.

XVI INTERRELACION CON LOS SISTEMAS DE CALIDAD TOTAL.

Los sistemas de calidad total tienen como base de soporte la organización, la calidad de los productos, la uniformidad de los procesos, el liderazgo y el compromiso para lograr la satisfacción de las necesidades del cliente. Estos aspectos están tan relacionados entre sí que si uno falla el sistema pierde su significado.

Los sistemas de aseguramiento de la calidad en la industria farmacéutica contienen la mayoría de los aspectos que contienen los sistemas de calidad total, las Buenas prácticas de Manufactura y de Laboratorio confieren al proceso la calidad, que implica la calidad en el producto, el involucramiento y los requisitos de calificación del personal constituyen otro de los aspectos comunes en ambos sistemas. El aspecto organizacional mínimo también está dado en éstas guías, el ampliarlo a toda la organización es más fácil si se cumplen.

Así las Buenas Prácticas de Manufactura constituyen una base sólida donde implementar un sistema de calidad total, se requiere trabajar más en los aspectos administrativos y de compromiso del personal para lograrlo.

Tanto el sistema de aseguramiento de la calidad de la industria farmacéutica como el de calidad total tienen como meta principal el contar con un control definitivo en cada uno de los puntos requeridos para satisfacer las necesidades del cliente, todo a través de la mejora continua.

CONCLUSIONES

* La normalización que emerge de las Buenas Prácticas de Manufactura permite al ámbito regulatorio nacional cumplir con el objetivo de participar en la conservación de la salud de las personas mediante la detección y prevención de riesgos que pudieran surgir de la fabricación, distribución, comercialización y consumo de los medicamentos.

* Al regular las actividades relacionadas con la fabricación de los productos farmacéuticos se pretende asegurar que éstos sean seguros, puros y efectivos. Y que el proceso de verificación sanitaria sea más justo, eficiente y efectivo al contar con criterios uniformes las autoridades y los productores.

* El proceso de normalización debe contar con la participación de todos los sectores involucrados en la materia; a fin de que las normas que se emitan sean las mejores y no constituyan un medio de regulación autoritario ó un obstáculo para el desarrollo de la industria y consecuentemente del país.

* La normalización busca fortalecer la industria nacional, así mismo hacer más fáciles las labores de armonización con otros países, dentro del entorno comercial.

* Las Buenas Prácticas de Manufactura y de Laboratorio son la base esencial de los Sistemas de Calidad de la Industria Farmacéutica y su cumplimiento implica la elaboración de productos con la calidad requerida y en consecuencia la satisfacción del cliente.

* Al igual que en todas las industrias dentro de la Industria Farmacéutica el factor humano es el pilar del Sistema de Calidad, por lo que se hace necesario contar con personal con la debida educación, capacitación, habilidad, capacidad de compromiso y colaboración para llevar a cabo todas las acciones en el momento indicado.

* El seguimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura y de Laboratorio facilita el cubrir todos los requisitos necesarios para cumplir con un esquema de certificación específico.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de la Comunidad Europea. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1992.
- 2.- Current Good Manufacturing Practice Regulations. Food and Drug Administration. USA 1993.
- 3.- Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica. Tercera Edición. CIPAM. México 1989.
- 4.- Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products. Organización Mundial de la Salud. Draft 1990.
- 5.- Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals, A Plan for Total Quality Control. Sidney H. Willig, Murray M. Tuckerman, William S. Hitchings IV. Segunda Edición, Marcel Dekker, Inc. New York 1982.
- 6.- Guías ISO 9000. International Organization for Standardization. Ginebra, Suiza 1992.
- 7.- Memorias del Curso "Normalización y Certificación Nacional e Internacional". UNAM Fac. de Química. Febrero 1994.
- 8.- Memorias del Curso " Auditorias de Calidad". UNAM Fac. de Química. Mayo 1994.
- 9.- Apuntes de los Expositores de la Agencia Española de Normalización. AENOR, UNAM Fac. de Química. Mayo de 1994.
- 10.- Apunte del Expositor Héctor Salgado Prado. CONTENSSISCAL. Curso Sistemas de Calidad , UNAM Fac. de Química. Marzo de 1994.
- 11.- Apuntes del Expositor Eduardo Jiménez Leyva, Seminario sobre Normalización, Universidad del Estado de México, 1994.
- 12.- Proyecto de Norma Oficial Mexicana, Secretaría de Salud, 1993. NOM-SSA-1-1993. " Sistemas de Calidad Vocabulario" *
- 13.- Proyecto de Norma Oficial Mexicana, Secretaría de Salud, 1993. NOM-SSA-2-1993. " Organización de un Establecimiento" *
- 14.- Proyecto de Norma Oficial Mexicana, Secretaría de Salud, 1993. NOM-SSA-3-1993. " Personal" *
- 15.- Proyecto de Norma Oficial Mexicana, Secretaría de Salud, 1993. NOM-SSA-4-1993. "Documentación Legal y Técnica" *
- 16.- Proyecto de Norma Oficial Mexicana, Secretaría de Salud, 1993. NOM-SSA-5-1993. "Características Mínimas de Construcción y Diseño" *

- 17.- Proyecto de Norma Oficial Mexicana, Secretaría de Salud, 1993. NOM-SSA-18-1993."Equipo de Fabricación" *
- 18.- Proyecto de Norma Oficial Mexicana, Secretaría de Salud, 1993. NOM-SSA-19-1993."Control de la Fabricación" *
- 19.- Proyecto de Norma Oficial Mexicana, Secretaría de Salud, 1993. NOM-SSA-21-1993."Maquilas". *
- 20.- Proyecto de Norma Oficial Mexicana, Secretaría de Salud, 1993. NOM-SSA-23-1993. "Distribución, Quejas y Control de Productos devueltos". *
- 21.- Manual de Administración de Laboratorios de Control de Calidad de Medicamentos. Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud.(s/f).
- 22.- Good Laboratory Practice Regulations. Allen F. Hirsch. Marcel Dekker Inc. N.Y. USA 1989.
- 23.- Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993. Estabilidad de Medicamentos.
- 24.- Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms. Howard C. Ansel. 4a. Edición. Lea & Febiger. Philadelphia 1985, pp. 113-116, 387-391.
- 25.- WHO Guidelines on Stability Testing of Pharmaceutical Products Containing Well-Established Drug Substances in Conventional Dosage Forms. WHO/PHARM/ 94.565.
- 26.- The role of PIC in ensuring GMP Standars. Gilbert Besson. Artículo actualizado del primero publicado por WHO Drug Information, 1992, 6 (3), pp 96-97.
- 27.- Guidelines for Laboratory Quality Auditing. Singer , Donald C., Ronald P. Upton. 1a. E. ASQC/ Marcel Dekker Inc. USA 1993.
- 28.- El Programa de Modernización de la Regulación Sanitaria. Mercedes Juan, et al. Secretaría de Salud. México 1994. pp 11-39.
- 29.- ISO/DIS 8402. Quality management and quality assurance. Vocabulary. ISO. Ginebra, Suiza 1991.
- 30.- Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio. Centro Nacional de Metrología. Querétaro, México 1994.
- 31.- Good Manufacturing Practice, GMP for Pharmaceuticals. Communications Production Services. (s/f).

* La numeración de estos proyectos de normas puede variar al momento de ser publicados.