

51941



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA NORMA OFICIAL
MEXICANA 059 Y LAS BUENAS PRÁCTICAS DE
MANUFACTURA DE COLOMBIA, ACTUALMENTE
VIGENTES PARA LA ADMINISTRACIÓN, FABRICACIÓN
Y GESTIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA DE
CADA PAÍS.**

T E S I S

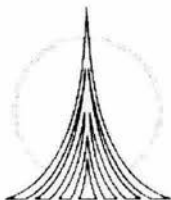
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN PROCESOS FARMACEUTICOS
PRESENTA:

Q.F. MYRIAM ANGÉLICA SABOGAL JIMÉNEZ

DIRECTOR: M. EN C. VICENTE J. HERNÁNDEZ ABAD

MEXICO

SEPTIEMBRE DEL 2004



**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.

Agradecimientos a :

*Fabio, mi esposo y amigo
por su incondicional apoyo y
a mi hija.*

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	4
2. MARCO TEÓRICO DEL PROYECTO	5
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
3. OBJETIVO	9
4. METODOLOGÍA	10
4.1. Esquema explicativo de la metodología para el desarrollo del estudio a lo largo del documento.....	10
4.2. Abreviaturas Utilizadas En el Texto	10
5.DESARROLLO DEL TEMA	11
6.CONCLUSIONES	78
7. RECOMENDACIONES	80
8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	81
ANEXOS	
ANEXO1: CONTENIDO DE LAS NORMAS EN ESTUDIO	82
ANEXO 2: CLASIFICACIÓN DE LAS ÁREAS	84

INTRODUCCIÓN

El estudio comparativo que se presenta, permite por su contenido y metodología tener un panorama más amplio de los requerimientos que engloban las pautas de las Buenas Prácticas de Manufactura y el enfoque que se da desde dos puntos de vista.

Aún cuando en general se observa que en los dos documentos se mencionan los mismos tópicos, se aclara que una normatividad puede ser más específica en requerimientos que la otra, al igual que ciertos puntos de una norma no son contemplados en la otra.

Aún así, los principios que enmarcan las Buenas Prácticas de Manufactura en las normas de ambos países son totalmente aplicables en cada uno de ellos sin importar su origen, y lo que buscan en última instancia es lograr beneficiar a la población a donde llegan los distintos productos de la industria Farmacéutica.

1. MARCO TEÓRICO DEL PROYECTO:

Los requerimientos sobre medicamentos y productos para el cuidado de la salud son cada vez más reconocidos en el mundo entero, y al considerar la regulación que se tiene de los mismos en los diferentes países, se logra que los productos puedan nivelarse internacionalmente, y por tanto competir.

En pos de ello, las autoridades sanitarias han dispuesto normativas orientadas a implementar las prácticas adecuadas de manufactura, que buscan dar la pauta para la fabricación y producción de medicamentos aplicables a sus regiones.

Para el caso de México, la Secretaría de Salud ejerce el control sanitario de los establecimientos, empleando como marco de referencia la Norma Oficial Mexicana, Buenas Prácticas de Fabricación, que establece los requisitos que se deben cumplir durante el proceso de fabricación de los medicamentos que garanticen la calidad de los mismos.

El anteproyecto de esta norma, fue presentado por la Dirección General de Insumos para la Salud al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario el 14 de diciembre de 1994; ya para el 24 de noviembre de 1995 el proyecto de la Norma Oficial Mexicana fue publicado en el Diario Oficial de la Federación, a efecto que dentro de los noventa días posteriores a dicha publicación, los interesados presentaran sus comentarios al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario. Las respuestas a los comentarios recibidos por el mencionado Comité, fueron publicadas previamente a la expedición de la Norma en el Diario Oficial de la Federación y una vez fueron aprobadas por el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, se expidió la Norma Oficial Mexicana o NOM-059-SSA1-1993 el 31 julio 1998 y se puso en vigor a los ciento ochenta días siguientes a su publicación.

Entre tanto en Colombia y de acuerdo con la resolución número 003183 del 23 de agosto de 1995, conforme a lo señalado en el decreto 677 de 1995, El Ministerio de Salud adopta oficialmente el manual de Buenas Prácticas de Manufactura de la organización mundial de la salud (OMS), documento de la Serie de informes técnicos No.823, el cual debe ser de obligatorio cumplimiento por parte de la industria, en los procesos de fabricación y de control de calidad de los productos farmacéuticos elaborados.

Parte de la historia del primer borrador del texto de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), de la OMS, se remonta, cuando fue preparado a pedido de la 20ª Asamblea Mundial de la Salud (resolución WHA 20.34) en 1967 por un grupo de consultores.

Posteriormente, fue comentado y aceptado en la 21ª Asamblea bajo el título de "proyecto de requisitos para la práctica adecuada de fabricación y control de la calidad de medicamentos y especialidades farmacéuticas".

El texto una vez fue estudiado y revisado por el Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones Farmacéuticas en 1968 se publicó como un anexo del informe 22º. Ya para 1971 el texto fue reproducido con algunas modificaciones en el suplemento de la segunda edición de la farmacopea internacional.

Cuando la Asamblea Mundial de la Salud recomendó la primera versión del Esquema OMS de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional en la resolución WHA22.50 (1969), al mismo tiempo aceptó el texto de las BPM como parte integral del esquema. Las versiones revisadas del Esquema de Certificación y del texto de BPM fueron adoptadas mediante la resolución WHA28.65 en 1975.

Ha habido novedades de consideración en lo que respecta a las BPM en los años subsiguientes, y se han preparado importantes documentos nacionales e internacionales ya revisados. Sin embargo, en los últimos años han aparecido nuevos tipos de pautas, tales como textos de las BPM aplicables a la manufactura de sustancias químicas farmacéuticas a granel, a diferencia de la fabricación de formulaciones de formas farmacéuticas (pautas de la Convención de Inspección Farmacéutica, documentos nacionales diversos; 1987). Otra novedad importante en la industria en general es la publicación de las pautas de la International Organization for Standardization (ISO), específicamente las normas ISO 9000 y 9004 para la calidad de los sistemas (1987, revisadas en 1990).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El régimen de vigilancia Sanitaria de fabricación de Preparaciones Farmacéuticas es imprescindible al día de hoy, particularmente para algunos países como es el caso de Colombia, para efectos de tener un control operativo y funcional del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura o de las Normas Técnicas de Fabricación, que garanticen, en un establecimiento, la calidad de los productos que allí se elaboran.

La reglamentación que rige al país en materia farmacéutica, como se vió en el marco teórico del proyecto, es adoptada oficialmente del manual de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS, documento de obligatorio cumplimiento por parte de la industria.

Esta reglamentación se hace extensiva a todos los fabricantes nacionales o no que suministran desde materias primas a productos terminados y a granel para los laboratorios del país.

Dado que en México se encuentran ubicados algunos laboratorios que pueden ofrecer este tipo de productos, la labor del Organismo Gubernamental Colombiano se relaciona con él en cuanto a la exigencia del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura y los delineamientos planteados en el Decreto 677 de legislación sanitaria que regulan la producción, importación, comercialización y distribución de las Preparaciones Farmacéuticas en el país. Así mismo en este Decreto se encuentran consignados los criterios y procedimientos de acreditación de Entidades Públicas para verificar la idoneidad y las condiciones de trabajo de los mismos, para la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura y de evaluación farmacéutica.

Este proceso de exigencia para verificar la idoneidad técnica, científica y administrativa y las condiciones de trabajo de los laboratorios, para la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura está sujeto a la correcta aplicación de normas y procedimientos eficaces por parte de las autoridades sanitarias correspondientes a fin de expedir certificación en la cual conste que el fabricante cumple con las condiciones técnicas, sanitarias, higiénicas que garanticen el buen funcionamiento del mismo y la garantía de la calidad de los productos.

En tales situaciones la labor de vigilancia de la fabricación y control debe ser coherente con las políticas y normatividad del país, efectuándose de manera oportuna y eficaz, de tal forma que contribuya a mejorar realmente las buenas prácticas, al ejercer una gestión responsable y eficiente.

Es importante destacar que, independientemente del modelo reglamentario empleado para verificar el sistema de calidad de un establecimiento, se deben establecer procedimientos eficaces a fin de elegir los puntos débiles que ponen

en riesgo la calidad del producto, garantizar que las operaciones que se llevan a cabo puedan lograr la obtención de un producto que no tenga problemas y, por supuesto, vigilar el desempeño global del sistema para que no haya fallos en cualquier fase del proceso. Las deficiencias en cualquiera de estas partes conducen a una falta de control y mala interpretación de las normas gubernamentales vigentes, relativas a la fabricación y al control de calidad de los productos farmacéuticos elaborados.

Si el proceso de vigilancia y de auditoría propiamente dicho no se realiza de un modo pertinente y objetivo ajustándose completamente a la norma, puede ocasionar minar la confianza de la entidad que ejerce la labor; de ahí la importancia de fomentar un control ceñido a la normatividad existente.

En este contexto es fundamental, que se quiera analizar las diferencias y puntos comunes en los procedimientos y condiciones técnicas de la normatividad existente tanto de un país como del otro, a la luz de los principios de las Buenas Prácticas de Manufactura que operan en cada uno, y lograr con ello proveer de elementos objetivos que contribuyan a entender la actuación del ente fabricante y vigilante teniendo presente que, juntos de una u otra forma están encaminados a lograr la obtención de buenos productos.

3. OBJETIVO:

Se busca realizar un paralelo de la normatividad que rige a México y a Colombia en cuanto a Buenas Prácticas de Manufactura en la Industria Farmacéutica y encontrar similitudes y diferencias que permitan dar un marco conceptual que permita entender la actuación de los organismos de vigilancia, así como la de los laboratorios fabricantes.

4. METODOLOGÍA:

Teniendo en cuenta que la Norma de la OMS adoptada por Colombia consta de tres apartes y un anexo, que hacen del documento más extenso comparado con el Documento de la NOM 059, se tuvo en cuenta para desarrollar el trabajo, partir de cada uno de los numerales indicados de esta última, resaltada en letra recta y en negrilla, y buscar en la norma de la OMS el numeral que relacionara el mismo aspecto que se iba a estudiar, si aplicaba. Los numerales de la norma Colombiana se indican con letra más chica e inclinada. En algunos puntos solo se destaca del ítem de la norma de la OMS lo comparable más relevante con respecto al punto en estudio.

En varios casos se observó que el aspecto en estudio, no tenía un similar en la norma de la OMS así que se hace el comentario explicativo si da lugar y se referencian los numerales que por alguna razón pueden estar relacionados (si los hay).

Al final del documento se dan las conclusiones del estudio.

4.1. Esquema explicativo de la metodología para el desarrollo del estudio a lo largo del documento.

Planteamiento literal punto por punto de la NOM 059 resaltada en letra recta y en negrilla

→ **5. Organización de un establecimiento**

5.1 El establecimiento debe contar...

Planteamiento literal de las BPM de la OMS indicado con letra más chica e inclinada

→ *10.1 Principio. El establecimiento y mantenimiento de un sistema de garantía de la calidad adecuado, como también la apropiada fabricación y ...*

Planteamiento de los comentarios del punto en estudio mostrados en letra recta

→ **Comentario**

Los numerales de la norma colombiana...

4.2. Abreviaturas utilizadas en el texto

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMS	Organización Mundial de La Salud
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
USP/NF	Farmacopea de los Estados Unidos
PNO	Procedimiento Normalizado de Operación
SSA	Secretaría de Salud

5. DESARROLLO DEL TEMA

Para comenzar a desglosar el estudio no se tuvieron en cuenta para el comparativo los primeros numerales que tratan ambos documentos, ya que en los dos casos son generalidades.

En el numeral 5 de la Norma Oficial Mexicana, se empiezan a tratar los requerimientos para “la Organización de un establecimiento”, que es el punto de partida para buscar numeral a numeral la relación con la Norma Colombiana, de acuerdo con la metodología establecida anteriormente.

5. Organización de un establecimiento

5.1 El establecimiento debe contar con una organización interna acorde con el tamaño de la empresa y los productos que fabrica.

5.2 Debe existir un organigrama detallado y actualizado en donde se identifique claramente que el encargado de producción y el del área de calidad no reporten el uno al otro.

10.1 Principio. El establecimiento y mantenimiento de un sistema de garantía de la calidad adecuado, como también la apropiada fabricación y control de los medicamentos dependen de los recursos humanos. De ahí que se deba contar con suficiente personal calificado para que el fabricante pueda realizar las tareas de las cuales es responsable. Todas las personas involucradas deben comprender claramente sus responsabilidades, las cuales deben determinarse por escrito. Además deben conocer los principios de las BPM que les incumben.

10.3 El fabricante debe preparar un organigrama, y las tareas específicas de cada individuo deben definirse por escrito. Además, cada uno debe poseer la suficiente autoridad para cumplir con sus responsabilidades. Las respectivas tareas pueden ser delegadas, siempre que lo sean a personas idóneas. No debe haber vacíos ni superposiciones en las responsabilidades del personal en lo que respecta al cumplimiento de las BPM.

18.7 Cada compañía debe contratar personal que posea las calificaciones y la competencia apropiadas para la producción y control de calidad de los ingredientes farmacéuticos activos. Cada una debe contar con el número adecuado de empleados que posean la educación, los conocimientos técnicos, y la experiencia práctica para llevar a cabo la tarea que les corresponda.

18.8 Cada compañía debe poseer una organización bien definida que esté representada en un organigrama. Las responsabilidades de cada empleado deben describirse por escrito para asegurar que no existan lagunas ni repeticiones. Las responsabilidades asignadas a una sola persona no deben ser tan vastas como para poner en peligro la calidad del producto.

Comentario

Los numerales de la norma colombiana no especifican que la organización deba ser acorde con el tamaño de la empresa, pero se menciona que se debe contar con suficiente personal calificado para que el fabricante pueda realizar las tareas de las cuales es responsable (10.1) o que la organización debe estar bien definida y que esté representada en un organigrama (18.8), esta última exigencia sí es solicitada por la NOM 059.

En cuanto a que las personas encargadas de dirigir tanto Control de calidad como Producción deben ser diferentes, es exigencia por parte de las dos normatividades.

5.3 El responsable sanitario debe ocupar el mayor nivel jerárquico del área técnica o reportar directamente a esta posición o al puesto más alto del establecimiento.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

Comentario

En este punto, la norma Colombiana no hace alusión a que deba haber un responsable sanitario, se debe tener en cuenta que la norma fue adoptada por la OMS, quien dio pautas al trabajo en diversos países que lo adoptaron. Para el caso Colombiano el responsable sanitario lo menciona el Decreto 677, que es el documento que rige la legislación del país, actualmente.

5.4 Debe existir un número suficiente de auxiliares de responsable y supervisores de área para cubrir y supervisar las funciones operativas dentro del horario de trabajo.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

Comentario

En el documento de BPM de la OMS adoptado por Colombia no se aclara que deban haber supervisores pero en algunos apartes sí se menciona que debe haber suficiente personal que asuma responsabilidades y funciones designadas, que no pongan en peligro la calidad de los productos, como lo vemos a continuación:

10.1 ...” De ahí que se deba contar con suficiente personal calificado para que el fabricante pueda realizar las tareas de las cuales es responsable. Todas las personas involucradas deben comprender claramente sus responsabilidades, las cuales deben determinarse por escrito...”

10.2 El fabricante debe contar con un número suficiente de empleados que posean la experiencia y las calificaciones adecuadas. Las responsabilidades encargadas a cada persona no deben ser tan numerosas como para constituir un riesgo para la calidad.

10.3 El fabricante debe preparar un organigrama, y las tareas específicas de cada individuo deben definirse por escrito. Además, cada uno debe poseer la suficiente autoridad para cumplir con sus responsabilidades. Las respectivas tareas pueden ser delegadas, siempre que lo sean a personas idóneas. No debe haber vacíos ni superposiciones en las responsabilidades del personal en lo que respecta al cumplimiento de las BPM.

5.5 Los encargados de las áreas de producción y calidad, deben tener como mínimo estudios de licenciatura en el área farmacéutica o química, así como título y cédula profesionales.

*10.7 El personal principal encargado de supervisar la fabricación de los productos farmacéuticos y el control de su calidad debe poseer una educación científica y experiencia práctica adecuadas y acordes con las exigencias de la legislación nacional. Su educación debe incluir el estudio de una combinación adecuada de las siguientes ciencias: a) química (analítica u orgánica) o bioquímica, b) ingeniería química, c) microbiología, d) ciencias y tecnología farmacéuticas, e) farmacología y toxicología, f) fisiología, o g) otras ciencias afines. Debe poseer también experiencia práctica en la fabricación y garantía de la calidad de los productos farmacéuticos. A fin de obtener esa experiencia, puede ser necesario un período preparatorio, durante el cual ejerzan sus responsabilidades bajo la orientación de un profesional. Un experto debe poseer educación científica y experiencia práctica que le permitan tener criterio profesional independiente, basado en la aplicación de principios científicos a los problemas prácticos que se planteen en la fabricación y control de la calidad de los productos farmacéuticos. En Colombia, el profesional que reúne estas calidades es el **Químico Farmacéutico**.*

5.6 El encargado del área de producción se encargará de realizar las siguientes funciones, sin perjuicio de las obligaciones y responsabilidades que correspondan al responsable sanitario, conforme a la Ley General de Salud y al Reglamento de Insumos para la Salud:

5.6.1 Que los productos se fabriquen dentro de especificaciones, de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación, procedimientos normalizados de operación y documentos autorizados.

5.6.2 Que las áreas, equipos y sistemas críticos cumplan con lo indicado en la presente Norma.

5.6.3 Que se lleven a cabo estudios de validación de los procesos de fabricación y de los sistemas involucrados.

10.6 Los jefes de los departamentos de producción y control de la calidad generalmente comparten algunas responsabilidades relacionadas con la calidad. Estas pueden incluir, según las reglamentaciones de cada país:

- a) Autorización de procedimientos escritos u otros documentos, Incluyendo modificaciones;*
- b) Vigilancia y control del lugar de fabricación;*
- c) Higiene de la planta;*
- d) Validación del proceso y calibración de los instrumentos de análisis;*
- e) Capacitación, abarcando los principios de la garantía de la calidad y su aplicación;*
- f) Aprobación y vigilancia de proveedores de materiales;*
- g) Aprobación y vigilancia de los fabricantes contractuales;*
- h) Establecimiento y vigilancia de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos;*
- i) Retención de registros;*
- j) Vigilancia del cumplimiento de las exigencias de las BPM;*
- k) Inspección, investigación y obtención de muestras, con el fin de controlar los factores que pudieran influir en la calidad de los productos.*

10.9 El jefe del departamento de producción tiene generalmente las siguientes responsabilidades:

- a) Asegurar que los productos se fabriquen y almacenen en concordancia con la documentación apropiada, a fin de obtener la calidad exigida.*
- b) Aprobar las instrucciones relacionadas con las operaciones de fabricación, incluyendo los controles durante el procesado, y asegurar su estricto cumplimiento.*
- c) Asegurar que los registros de producción sean evaluados y firmados por la persona designada, antes de que se pongan a disposición del departamento de control de la calidad.*
- d) Vigilar el mantenimiento del departamento en general, instalaciones y equipos.*
- e) Asegurar que se lleven a cabo las debidas comprobaciones del procesado y las calibraciones de los equipos de control, como también que esas comprobaciones se registren y que los informes estén disponibles.*
- f) Asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de producción y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.*

2.1 "Dentro del concepto de garantía de la calidad, las Buenas Prácticas de Manufactura constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Las reglamentaciones que rigen las BPM tienen por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos. Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada (en particular, por contaminantes imprevistos) y confusión (causada por la colocación de etiquetas equivocadas en los envases.) El texto de las BPM exige:

- a) Que todos los procesos de fabricación se definan claramente, se revisen sistemáticamente a la luz de la experiencia, y se compruebe que son el medio de fabricar productos farmacéuticos que tengan la calidad adecuada para cumplir con las especificaciones;*

- b) *que se comprueben las etapas críticas de los procesos de fabricación y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos.*
- c) *que se disponga de todos los medios necesarios, incluyendo los siguientes:*
 - i) *personal adecuadamente calificado y capacitado.*
 - ii) *infraestructura y espacio apropiados.*
 - iii) *equipos y servicios adecuados.*
 - iv) *materiales, envases, y etiquetas correctos.*
 - v) *procedimientos e instrucciones aprobados.*
 - vi) *almacenamiento y transporte apropiados.*
 - vii) *personal, laboratorios y equipos adecuados para efectuar los controles durante el proceso de producción, bajo la responsabilidad de la gerencia de producción....”*

Comentario

En el documento de BPM de la OMS adoptado por Colombia también se mencionan, las funciones que se describen para el encargado de la producción y las funciones que comparte con el encargado de Control de Calidad, solo varían un poco con respecto a las mencionadas en el texto de la NOM 059.

Los apartados 10. 6 y 2.1 mencionan la necesidad de llevar a cabo validaciones, seguir especificaciones y contar con la infraestructura apropiada.

5.7 El encargado del área de calidad se encargará de realizar las siguientes funciones, sin perjuicio de las obligaciones y responsabilidades que correspondan al responsable sanitario, conforme a la Ley General de Salud y al Reglamento de Insumos para la Salud:

5.7.1 Las aprobaciones y rechazos de todos los componentes utilizados en la fabricación de los productos terminados.

5.7.2 Que todos los análisis se realicen conforme a las buenas prácticas de laboratorio.

5.7.3 Que se cumplan con todos los PNO’s relacionados a la función de calidad.

5.7.4 Que se lleven a cabo estudios de validación de los procesos de fabricación y de los sistemas involucrados.

5.7.5 La asignación de fechas de reanálisis a las materias primas y fechas de caducidad a los productos y reactivos.

5.7.6. Que la documentación relativa a la fabricación y control de los lotes producidos se conserve.

5.7.7 Que por cada queja se realicen las investigaciones correspondientes y asegurarse de que se implementen las acciones correctivas necesarias, si procede.

5.7.8 La evaluación de proveedores.

10.7 Los jefes de los departamentos de producción y control de la calidad generalmente comparten algunas responsabilidades relacionadas con la calidad. Estas pueden incluir, según las reglamentaciones de cada país:

- a) *Autorización de procedimientos escritos u otros documentos, Incluyendo modificaciones;*
- b) *Vigilancia y control del lugar de fabricación;*
- c) *Higiene de la planta;*
- d) *Validación del proceso y calibración de los instrumentos de análisis;*
- e) *Capacitación, abarcando los principios de la garantía de la calidad y su aplicación;*
- f) *Aprobación y vigilancia de proveedores de materiales;*
- g) *Aprobación y vigilancia de los fabricantes contractuales;*
- h) *Establecimiento y vigilancia de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos;*

- i) *Retención de registros;*
- j) *Vigilancia del cumplimiento de las exigencias de las BPM;*
- k) *Inspección, investigación y obtención de muestras, con el fin de controlar los factores que pudieran influir en la calidad de los productos.*

10.10 *El jefe del departamento de control de la calidad por lo general tiene las siguientes responsabilidades:*

- a) *Aprobar o rechazar las materias primas, de envasado, intermedios, a granel, y productos acabados.*
- b) *Evaluar los registros de los lotes.*
- c) *Asegurar que se lleven a cabo todas las pruebas necesarias.*
- d) *Aprobar las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de pruebas y otros procedimientos de control de la calidad.*
- e) *Aprobar y controlar los análisis llevados a cabo por contrato.*
- f) *Vigilar el mantenimiento del departamento, las instalaciones y los equipos.*
- g) *Asegurar que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo las correspondientes a los procedimientos analíticos, y de los equipos de control.*
- h) *Asegurar que se realice la capacitación inicial y continua del personal y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.*

1.2 *"El sistema de garantía de la calidad apropiado para la fabricación de productos farmacéuticos debe asegurar:*

- a) *Que los productos farmacéuticos estén diseñados y elaborados de tal forma que se tengan en cuenta los requisitos de las BPM y otros códigos relacionados, tales como la práctica adecuada de laboratorio (PAL) y la práctica clínica adecuada (PCL.)*
- b) *que las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito y que se adopten los requisitos de las BPM;*
- c) *que las responsabilidades gerenciales estén claramente especificadas en las descripciones de trabajo;*
- d) *que se tomen las medidas necesarias para la fabricación, provisión y uso de materia prima y de envasado adecuados;*
- e) *que se efectúen todos los controles necesarios de las materias primas, productos intermedios y productos a granel, y otros controles, calibraciones, y comprobaciones durante el procesado.*
- f) *que el producto acabado sea procesado y controlado correctamente y de acuerdo con los procedimientos definidos..."*

6.4 *Toda queja acerca de un defecto en un producto debe ser registrada, incluyendo todos los detalles originales, e investigada cuidadosamente. La persona responsable del control de la calidad debe participar permanentemente en el estudio de estos problemas.*

9.8 *En el departamento de control de la calidad y en otros departamentos pertinentes recaerá la responsabilidad de la aprobación de los proveedores a quienes se pueda confiar la responsabilidad de proveer materias primas y de envasado que reúnan las especificaciones establecidas.*

16.17 *El departamento de control de la calidad debe llevar a cabo una evaluación de los productos farmacéuticos acabados, y cuando fuere necesario, de los materiales de partida y productos intermedios.*

16.18 *El departamento de control de la calidad debe establecer fechas de caducidad y especificaciones sobre el tiempo de conservación, sobre la base de pruebas de estabilidad referentes a las condiciones de almacenamiento.*

Comentario

Las funciones que se describen para el encargado del Control de Calidad varían un poco con respecto a las mencionadas en el texto de la NOM 059. Sin embargo los numerales 10.7, 1.2, 6.4, 9.8, 16.17, 16.18 hacen referencia a algunas otras tareas que debe asumir Control de Calidad, siendo similares a las exigidas en la NOM 059, que le competen administrar o manejar el Jefe responsable del área de Control de Calidad.

6. Personal

6.1 Las obligaciones y responsabilidades del personal deben establecerse por escrito.

10.3 El fabricante debe preparar un organigrama, y las tareas específicas de cada individuo deben definirse por escrito. Además, cada uno debe poseer la suficiente autoridad para cumplir con sus responsabilidades. Las respectivas tareas pueden ser delegadas, siempre que lo sean a personas idóneas. No debe haber vacíos ni superposiciones en las responsabilidades del personal en lo que respecta al cumplimiento de las BPM.

6.2 Debe existir un programa documentado para la capacitación y entrenamiento del personal en las funciones que le sean asignadas y en lo referente a PNO's. Este programa debe indicar como mínimo: contenido, participantes, frecuencia y constancia de realización.

10.11 El fabricante debe llevar a cabo la capacitación del personal sobre la base de un programa escrito preparado para todos los empleados cuyas responsabilidades incluyen el ingreso a las áreas de producción o los laboratorios de control (incluyendo el personal técnico, de mantenimiento y de limpieza) y también para todos aquellos cuyas actividades puedan influir en la calidad del producto.

10.12 Además de la capacitación básica acerca de la teoría y práctica de las BPM, el personal nuevo debe recibir capacitación adecuada a las responsabilidades que se le asigna. La capacitación debe ser continua y periódicamente debe evaluarse su efectividad. Los programas de capacitación deben estar al alcance de todo el personal, y deben ser aprobados por el jefe de producción o el de control de la calidad, según corresponda. Así mismo, se debe llevar un registro de dichos programas.

10.13 Deben ofrecerse programas especiales de capacitación para el personal que trabaja en áreas donde existe peligro de contaminación, como por ejemplo, las áreas que deben permanecer limpias, y aquellas donde se manipulan materiales altamente activos, tóxicos y sensibles.

10.14 Durante las sesiones de capacitación deben discutirse cuidadosamente el concepto de garantía de la calidad, y todas aquellas medidas que puedan elevar la comprensión y aplicación de dicho concepto.

10.4 Todo el personal debe conocer los principios que rigen las BPM con relación a su trabajo, y debe recibir adiestramiento inicial y continuado para satisfacer sus necesidades laborales, incluyendo capacitación en cuestiones relacionadas con la higiene. Se debe motivar al personal para que se esfuerce en establecer y mantener normas de calidad adecuadas.

6.3 El personal debe portar ropa limpia y confortable y el equipo de protección, diseñado para evitar la contaminación de los productos y de las áreas de fabricación, así como riesgos de salud ocupacional.

10.21 Para asegurar la protección del producto contra la contaminación, el personal debe vestir ropas adecuadas a las labores que realiza, incluyendo cobertores para la cabeza. Una vez usadas, las ropas que volverán a usarse deben colocarse en contenedores separados y cerrados hasta que sean lavadas, y si fuere necesario, desinfectadas o esterilizadas.

10.23 Los procedimientos relacionados con la higiene personal, incluyendo el uso de ropas protectoras, se aplican a todas las personas que ingresan a las áreas de producción, ya se trate de empleados temporales o permanentes, o no empleados, como por ejemplo empleados de contratistas, visitantes, administradores o inspectores.

6.3.1 Los requerimientos de indumentaria para cada área de fabricación deben estar definidos por escrito.

17.10 A las áreas limpias no deben ingresar personas que visten ropas de calle, y el personal que ingresa a los cambiadores debe vestir ropas protectoras de uso en la fábrica. Con respecto al cambio de ropas y el aseo personal, se deben seguir procedimientos escritos.

17.11 El tipo de ropas y la calidad de las mismas deben conformarse al tipo de proceso de fabricación y de lugar de trabajo, y las ropas deben vestirse de tal forma que los productos estén protegidos de la contaminación.

17.12 Las personas que ingresan en las áreas limpias no deben usar reloj, pulsera, ni joyas, ni tampoco cosméticos de los cuales puedan desprenderse partículas.

17.13 La vestimenta de las personas en el lugar de trabajo debe ser acorde al grado del aire del área respectiva. A continuación se describen las ropas exigidas para cada grado de aire:

Grado D: El cabello, y cuando corresponda, la barba deben cubrirse. Se deben usar ropas de protección y calzados o cubrecalzados apropiados. Deben adoptarse medidas apropiadas para evitar la contaminación proveniente de fuera del área limpia.

Grado C: El cabello, y cuando corresponda, la barba deben cubrirse. Se deben usar trajes de una o dos piezas, cerrados en las muñecas y con cuello alto, y calzados o cubrecalzados apropiados. De la vestimenta empleada no debe desprenderse virtualmente fibra o partícula alguna.

Grado B: Un cobertor de cabeza debe cubrir totalmente el cabello, y cuando corresponda, la barba; los bordes inferiores de dicho cobertor deben meterse dentro del cuello del traje; debe usarse una máscara para evitar que la cara desprenda gotas de sudor; deben usarse guantes esterilizados de goma o material plástico que no estén recubiertos de talco, como también calzados esterilizados o desinfectados; las bocamangas de los pantalones deben meterse dentro de los calzados y los extremos de las mangas de las ropas deben meterse dentro de los guantes. De la vestimenta empleada virtualmente no debe desprenderse fibra o partícula alguna, y ella debe retener toda partícula que se desprenda del cuerpo humano.

17.14 A cada empleado de la sala de grado B se le debe suministrar vestimenta protectora limpia y esterilizada para cada sesión de trabajo, o al menos una vez al día si los resultados del control lo justifican. Los guantes deben desinfectarse regularmente durante las operaciones, y las máscaras y los guantes deben cambiarse para cada sesión de trabajo, como mínimo. Es posible que sea necesario utilizar ropas desechables.

6.3.2 Se debe contar con un PNO de lavado de indumentaria.

17.15 La limpieza y el lavado de las ropas utilizadas en las áreas limpias debe efectuarse de tal forma que nos se les adhieran partículas contaminantes que posteriormente puedan desprenderse de las mismas. Es conveniente contar con instalaciones separadas para dichas ropas. Si las ropas se deterioran debido a la limpieza o lavado inadecuados, puede aumentar el riesgo de que ellas se desprendan partículas. Las operaciones de lavado y esterilización deben efectuarse de conformidad con procedimientos operativos normalizados.

6.3.3. En caso de usar indumentaria desechable se debe contar con un PNO para su disposición final.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

Comentario

No se aclara en el documento de la norma Colombiana qué se debe hacer en caso de que se use ropa desechable. Sin embargo, sí es claro que todo se documente con un PNO como lo pide el numeral 17.15.

6.4 El personal de nuevo ingreso debe pasar un examen médico.

6.5 Se debe hacer periódicamente un examen médico a todo el personal de las áreas de fabricación, así como después de una ausencia debida a enfermedades transmisibles y tomar las acciones necesarias en caso de diagnóstico positivo.

10.16 Todo el personal, antes de ser contratado y durante el tiempo de empleo, debe someterse a exámenes médicos. Además, el personal que realice inspecciones visuales debe someterse a exámenes oculares.

6.6 Debe evitarse la entrada a las áreas de fabricación al personal que padezca infecciones, enfermedad contagiosa o lesiones abiertas.

10.18 Si una persona muestra signos de estar enferma o sufre lesiones abiertas, de tal forma que pueda verse afectada la calidad de los productos, no debe permitírsele manipular materias primas, de envasado, o de procesado, o bien productos farmacéuticos, hasta que se considere que la condición ha desaparecido.

10.19 Se debe encarecer a todos los empleados a que informen a su supervisor inmediato acerca de condiciones (relativas a las instalaciones, equipos o personal) que consideren que puedan influir negativamente en los productos.

17.9 "...Una persona competente designada especialmente debe responsabilizarse de decidir acerca de las medidas que deban adoptarse con respecto al personal que podría estar causando situaciones anormales de peligro microbiológico."

6.7 Si el personal tiene que salir de la planta, debe cambiarse la ropa de trabajo para volvérsela a poner al momento de reingresar al área de fabricación correspondiente.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

Comentario

En la norma de la OMS se hace alusión solamente del cambio de ropa que debe realizar el personal si trabaja en área limpia, como lo veremos en el siguiente numeral:

17.10 A las áreas limpias no deben ingresar personas que visten ropas de calle, y el personal que ingresa a los cambiadores debe vestir ropas protectoras de uso en la fábrica. Con respecto al cambio de ropas y el aseo personal, se deben seguir procedimientos escritos.

6.8 El personal debe cumplir con los PNO's para cada área de fabricación.

15.2 Todas las operaciones de manejo de materiales y productos, tales como cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, despacho, procesado, envasado y distribución, deben efectuarse de conformidad con procedimientos o instrucciones escritas, y cuando sea necesario se registren.

6.9 El personal no debe usar joyas ni cosméticos en las áreas de producción.

17.12 Las personas que ingresan en las áreas limpias no deben usar reloj, pulsera, ni joyas, ni tampoco cosméticos de los cuales puedan desprenderse partículas.

7. Documentación legal y técnica

7.1 Aspectos generales.

7.1.1 Todos los documentos deben ser escritos en español, impresos en un medio que asegure su legibilidad, empleando vocabulario sencillo, indicando el tipo, naturaleza, propósito o uso del documento. La organización de su contenido será tal que permita su fácil comprensión.

7.1.2 Los documentos deben ser emitidos a través de un método de reproducción que evite cualquier posibilidad de error durante la transcripción.

2.1 " ...d) que las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sea específicamente aplicable a los medios de producción disponibles.

e) que los operadores estén capacitados para efectuar correctamente los procedimientos.

f) que se mantengan registros (en forma manual o por medio de aparatos de registro) durante la fabricación, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones definidas han sido en realidad efectuados y que la cantidad y calidad del producto son las previstas; cualquier desviación significativa debe registrarse e investigarse exhaustivamente;

g) que los registros referentes a la fabricación y distribución, los cuales permiten averiguar la historia completa de un lote, se mantengan de tal forma que sean completos y accesibles..."

14.4 El contenido de los documentos debe estar libre de expresiones ambiguas: deben expresarse claramente el título, la naturaleza y el propósito. Deben redactarse en forma ordenada y deben ser fáciles de verificar. Las copias de los mismos deben ser claras y legibles. Los documentos de trabajo reproducidos a partir de los originales no deben contener errores originados en el proceso de reproducción.

7.1.3 La documentación se debe archivar en forma tal que sea de fácil y rápido acceso.

14.9 " ...Los registros de lotes archivados electrónicamente deben ser protegidos mediante una grabación de reserva en cinta magnética, microfilm, impresos u otros medios. Es especialmente importante que, durante el periodo de retención, pueda disponerse fácilmente de los datos pertinentes."

7.1.4 Todos los documentos maestros deben incluir: título, tipo de documento, paginación, fecha de emisión, nombre, firma y posición dentro de la empresa de las personas que elaboraron, revisaron y autorizaron el documento.

14.2 Todos los documentos deben ser diseñados, revisados y distribuidos cuidadosamente. Deben cumplir con las exigencias pertinentes enunciadas en las autorizaciones de fabricación y comercialización.

14.3 Los documentos deben ser aprobados, firmados y fechados por las personas autorizadas. Ningún documento debe modificarse sin autorización.

7.1.5 Los originales de los documentos maestros que presenten modificaciones, se retendrán durante 5 años, después de su cancelación o sustitución.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

Comentario

En la norma de la OMS no se especifica qué tiempo debe retenerse un documento que ha sido modificado; sólo se comenta que los registros que se hagan deberán mantenerse por un año, como lo indica el numeral a continuación.

14.8 Debe mantenerse un registro de todas las acciones efectuadas o completadas, de tal forma que se pueda tomar conocimiento de todas las actividades importantes relacionadas con la fabricación de productos farmacéuticos.

Todos los registros, incluyendo los referentes a los procedimientos normalizados de operación, se deben mantener por un año, como mínimo, después de la fecha de caducidad del producto acabado.

7.1.6 Debe existir un sistema que permita la revisión, distribución y cualquier modificación o cancelación de un documento maestro. Dicho sistema debe incluir las instrucciones detalladas, el personal involucrado y definir las responsabilidades para asegurar la distribución de los documentos actualizados y el retiro de los obsoletos.

14.2 Todos los documentos deben ser diseñados, revisados y distribuidos cuidadosamente. Deben cumplir con las exigencias pertinentes enunciadas en las autorizaciones de fabricación y comercialización.

14.5 Los documentos deben revisarse regularmente y mantenerse actualizados. Si se modifica un documento, de debe establecer un sistema por el cual se impida el uso accidental de documentos que ya hayan sido modificados.

14.7 Si se modifica un documento, la modificación debe ser firmada y fechada, y se debe poder leer la información original que ha sido modificada. En caso que sea apropiado, debe expresarse el motivo de la modificación.

7.1.7 Los documentos destinados al registro de datos durante el proceso deben ser diseñados con suficiente espacio para los datos que habrán de registrarse.

14.6 Cuando en un documento deben ingresarse datos, éstos deben ser claros, legibles e indelebles. Debe haber suficiente espacio para el ingreso de todos los datos solicitados.

7.1.8 La conservación de los registros de producción, acondicionamiento, control y distribución de los lotes elaborados, debe ser de un año después de la fecha de caducidad del producto.

14.8 Debe mantenerse un registro de todas las acciones efectuadas o completadas, de tal forma que se pueda tomar conocimiento de todas las actividades importantes relacionadas con la fabricación de productos farmacéuticos. Todos los registros, incluyendo los referentes a los procedimientos normalizados de operación, se deben mantener por un año, como mínimo, después de la fecha de caducidad del producto acabado.

7.2 El establecimiento debe contar como mínimo con los siguientes documentos legales:

7.2.1 Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento expedido por la SSA, según el caso.

7.2.2 Constancia de aviso del responsable sanitario.

7.2.3 Registro en el padrón ante la SECOFI.

7.2.4 Organigrama del establecimiento, indicando los puestos clave y las personas que los ocupan.

7.2.5 Edición vigente de la FEUM, así como los suplementos correspondientes.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

Comentario

En el documento de las BPM de la OMS adoptado por Colombia no se tiene especificado la exigencia de documentos legales y técnicos. Solamente se hace alusión a las instrucciones, especificaciones, fórmulas maestras y PNO's para las diferentes actividades que deban llevarse a cabo en la planta. El objetivo de la descripción de los tipos de documentos legales que se deben reunir no es del alcance de la norma en estudio. En Colombia el Decreto 677 sí hace alusión al

tipo de documentación que se debe reunir. En la norma sólo se menciona, en algunos apartados ciertos documentos que se piden en la NOM 059. A continuación se muestra:

“Consideraciones generales

Los productos farmacéuticos autorizados deben ser producidos solamente por fabricantes registrados (que posean autorización de fabricación), cuyas actividades sean inspeccionadas regularmente por las autoridades nacionales. ...”

10.3 *“El fabricante debe preparar un organigrama, y las tareas específicas de cada individuo deben definirse por escrito”. ...*

14.17 *En el laboratorio de control de la calidad deben estar a disposición farmacopeas, patrones de referencia, espectros de referencia y otros materiales de referencia.*

7.2.6 Relación de medicamentos registrados.

7.2.7 Expediente legal de cada producto, el cual debe estar conformado por los siguientes documentos como mínimo:

7.2.7.1 Original del oficio de otorgamiento de registro emitido por la SSA.

7.2.7.2 Original de oficios de aprobación o rechazo a modificaciones que haya tenido el producto, emitidos por la SSA.

7.2.7.3 Proyectos de marbete para envases primarios, secundarios y etiquetas, autorizados por el departamento técnico de la SSA, para todas las presentaciones expresadas en el oficio de registro.

7.2.7.4 Cualquier otro oficio emitido por la SSA, con relación al producto.

7.2.8 Libro de control de estupefacientes y psicotrópicos, en su caso.

7.3 El establecimiento debe contar, como mínimo, con los siguientes documentos técnicos:

7.3.1 Planos actualizados del establecimiento, entre los cuales se deben incluir los de los sistemas críticos.

7.3.2 Relación del equipo de producción.

7.3.3 Relación de equipos e instrumentos analíticos.

7.3.4 El expediente maestro de cada producto, el cual debe estar conformado por los siguientes documentos:

7.3.4.1 Información sometida para la obtención del registro.

7.3.4.2 Información sometida para la solicitud de modificaciones a las condiciones originales del registro del producto.

7.3.4.3 Fórmula cualitativa-cuantitativa.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

Comentario

Como se había observado anteriormente el alcance de la norma colombiana no especifica este tipo de documentos. En Colombia el Decreto 677 hace alusión al tipo de documentos que debe reunir un establecimiento con carácter farmacéutico.

7.3.5 Orden maestra de producción para cada tamaño de lote, la cual debe incluir:

7.3.5.1 Nombre del producto, forma farmacéutica y concentración.

7.3.5.2 Relación completa de los componentes que intervienen en la elaboración del medicamento, aparezca o no en el producto terminado, incluyendo clave, nombre y cantidad.

7.3.5.3 Instrucciones completas para la elaboración del producto, detallando equipo principal, parámetros críticos y precauciones a seguir.

7.3.5.4 Indicación de los rendimientos máximos y mínimos, tanto en etapas intermedias, como al final del proceso.

7.3.6 Orden maestra de acondicionamiento para cada presentación, y de acuerdo con el equipo de acondicionamiento, la cual debe contener la siguiente información:

7.3.6.1 Nombre del producto, forma farmacéutica y concentración.

7.3.6.2 Relación completa de los materiales para el acondicionamiento, incluyendo clave, nombre y cantidad.

7.3.6.3 Instrucciones detalladas para el proceso de acondicionamiento.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

Comentario

En la Norma adoptada por Colombia, no se presenta la exigencia de la orden maestra de producción como tal, pero se pide las instrucciones de envasado como a continuación se muestra, que reúne algunos de los documentos solicitados similarmente en la NOM 059.

Instrucciones de envasado

14.25 Se debe contar con instrucciones de envasado autorizadas oficialmente para cada producto, tamaño del envase y tipo de producto. Normalmente ellas deben incluir, o hacer referencia a:

- a) El nombre del producto.*
- b) Una descripción de su forma farmacéutica, potencia y método de aplicación, cuando corresponda.*
- c) El tamaño del envase, en lo que respecta a su número, peso o volumen del producto en el recipiente final.*
- d) Una lista completa de todos sus materiales de envasado exigidos para un lote de tamaño normal, incluyendo cantidades, tamaños y tipos, con el código o número de referencia relacionados con las especificaciones para cada material de envasado.*
- e) Cuando sea apropiado, un ejemplo o copia de los materiales impresos de envasado, correspondientes, con indicación del lugar donde se han colocado el número del lote y la fecha de caducidad del producto.*
- f) Precauciones especiales a ser observadas, incluyendo un cuidadoso examen del área de envasado y de los equipos, a fin de cerciorarse de que la línea de producción esté en condiciones adecuadas, antes de comenzar las operaciones.*
- g) Una descripción de la operación de procesado incluyendo cualquier operación subsidiaria importante, y de los equipos a ser usados;*
- h) Detalles acerca de los controles durante el procesado, con instrucciones para el muestreo y los límites de aceptabilidad.*

Registros del procesado de lotes

14.26 Debe mantenerse un registro de procesado para cada lote procesado. Dicho registro debe basarse en las partes pertinentes de la fórmula maestra aprobada que esté en vigencia. El método de preparación de tales registros debe diseñarse de tal forma que se eviten los errores de transcripción.

7.3.7 Especificaciones del producto.

Especificaciones para productos intermedios y a granel

14.20 *Se debe contar con especificaciones para los productos intermedios y a granel en caso de que éstos sean adquiridos o expedidos, o si los datos obtenidos de los productos intermedios se utilizan en la evaluación del producto final. Dichas especificaciones deben ser similares a las especificaciones para las materias primas o para los productos acabados, como corresponda.*

Especificaciones para productos acabados

14.21 *Las especificaciones para productos acabados deben incluir:*

- a) *El nombre designado del producto y el código de referencia si corresponde.*
- b) *el (los) nombre(s) designado(s) del(los) ingrediente(s) activo(s) y si corresponde, la(s) denominación(es) común(es) internacional(es).*
- c) *La fórmula o una referencia de la fórmula.*
- d) *Una descripción de la forma farmacéutica y detalles del envase.*
- e) *Instrucciones para efectuar el muestreo y las pruebas, o una referencia a estos procedimientos.*
- f) *Las normas de calidad y de cantidad, con los límites de aceptabilidad.*
- g) *Condiciones de almacenamiento y precauciones cuando sea aplicable.*
- h) *Tiempo de vida útil.*

7.3.8 Método analítico para el producto.

14.42 *Deben establecerse por escrito los procedimientos para los análisis que se efectúan con materiales y productos en las distintas etapas de la fabricación, describiendo los métodos y equipos empleados. Deben registrarse las pruebas efectuadas.*

Control de materias primas, y de productos intermedios, a granel, y acabados

16.2 *En todas las pruebas deben cumplirse las instrucciones dadas en el procedimiento escrito para cada material o producto. El resultado debe ser verificado por el supervisor antes de que el material o producto sea autorizado o rechazado.*

7.3.9 Especificaciones de materias primas, o referencia de las mismas utilizadas en el establecimiento.

14.18 *Las especificaciones para las materias primas y envases primarios, o para los materiales de envasado impresos, deben contener, cuando sea pertinente, una descripción de los materiales, incluyendo:*

- a) *El nombre designado (la denominación común internacional, cuando corresponda) y el código de referencia interna.*
- b) *La referencia, si la hubiere, a una monografía de la farmacopea.*
- c) *Normas de calidad y cantidad, con los límites de aceptación.*

Según las prácticas de la compañía, pueden agregarse otros datos a las especificaciones, tales como:

- a) *Datos referentes al proveedor y al productor original de los materiales.*
- b) *Una muestra de los materiales impresos.*
- c) *Instrucciones para el muestreo y las pruebas o una referencia a los procedimientos.*
- d) *Condiciones de almacenamiento y precauciones que deben tomarse.*
- e) *El tiempo máximo de almacenamiento permitido antes de un nuevo examen.*

Los materiales de envasado deben conformarse a las especificaciones, destacando la importancia de que dichos materiales sean compatibles con el producto farmacéutico que contienen. Los materiales deben examinarse para verificar si no tienen defectos importantes, como también si las marcas que los identifican son correctas.

7.3.10 Descripción de la presentación o presentaciones del producto y el tipo de envase primario y secundario.

7.3.11 Especificaciones para material de acondicionamiento.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

Comentario

No se encuentran explícitamente requeridas las especificaciones para material de acondicionado en la norma de la OMS.

Sin embargo, en el siguiente numeral se hace alusión a que en las instrucciones de envasado deben relacionarse todos los materiales de envasado de acuerdo a las especificaciones de los materiales de envasado impresos.

14.25 *"Se debe contar con instrucciones de envasado autorizadas oficialmente para cada producto, tamaño del envase y tipo de producto. Normalmente ellas deben incluir, o hacer referencia a:*

- a) *El nombre del producto.*
- b) *Una descripción de su forma farmacéutica, potencia y método de aplicación, cuando corresponda.*
- c) *El tamaño del envase, en lo que respecta a su número, peso o volumen del producto en el recipiente final.*
- d) *Una lista completa de todos sus materiales de envasado exigidos para un lote de tamaño normal, incluyendo cantidades, tamaños y tipos, con el código o número de referencia relacionados con las especificaciones para cada material de envasado.*
- e) *Cuando sea apropiado, un ejemplo o copia de los materiales impresos de envasado, correspondientes, con indicación del lugar donde se han colocado el número del lote y la fecha de caducidad del producto."*

7.3.12 PNO para limpieza y operación de los equipos utilizados en la fabricación de los productos.

7.3.13 PNO's para la limpieza de las áreas de fabricación.

7.3.14 PNO's para las operaciones relacionadas con los sistemas críticos del establecimiento.

14.46 *"Deben establecerse procedimientos normalizados de operaciones y registros de las acciones efectuadas, como también cuando sea apropiado, de las conclusiones resultantes, acerca de lo siguiente:*

- a) *ensamblaje de equipos y su comprobación;*
- b) *aparatos de análisis y su calibración;*
- c) *mantenimiento, limpieza y saneamiento;*
- d) *cuestiones relativas al personal, incluyendo idoneidad, capacitación, vestimenta e higiene;*
- e) *control del medio ambiente;..."*

15.17 *"... Los equipos de producción deben limpiarse de conformidad con procedimientos detallados por escrito y guardarse limpios y secos."*

11.4 *"... Las instalaciones deben limpiarse adecuadamente, y en caso necesario, desinfectarse de acuerdo a procedimientos detallados por escrito."*

7.4. Se debe contar con el expediente de cada lote elaborado, el cual debe contener como mínimo con:

7.4.1 Orden de producción de cada lote elaborado, mediante la cual pueda comprobarse que el producto fue fabricado e inspeccionado de acuerdo con los procedimientos y las instrucciones descritas en el expediente maestro.

7.4.2 Orden de acondicionamiento, mediante la cual pueda comprobarse que el producto fue revisado, identificado y acondicionado de acuerdo con lo establecido en los procedimientos e instrucciones del expediente maestro.

7.4.3 Reportes analíticos del producto en sus distintas etapas.

14.28 Durante el procesado y en el momento que se lleva a cabo cada acción deben registrarse los datos indicados a continuación. Una vez completado el procesado, dicho registro debe ser firmado y fechado por la persona responsable de las operaciones de procesado. Los datos exigidos son:

- a) El nombre del producto.
- b) El número del lote que se está fabricando;
- c) Fechas y horas de inicio de las etapas intermedias importantes, y del completamiento de la producción.
- d) El nombre de la persona responsable de cada etapa de producción.
- e) Las iniciales del(los) operador(es) de las diversas etapas más importantes de la producción y cuando corresponda, de la(s) persona(s) que verificó(verificaron) cada una de estas operaciones (control de peso, por ejemplo).
- f) El número del lote y/o número de análisis de control y las cantidades de cada una de las materias primas que se hayan pesado (incluyendo el número del lote y la cantidad de cualquier material recuperado o reprocesado que se haya agregado).
- g) Cualquier operación o hecho relacionados con el procesado y los equipos utilizados.
- h) Los controles efectuados durante el procesado y las iniciales de la(s) persona(s) que los haya efectuado como también los resultados obtenidos.
- i) La cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas pertinentes de la fabricación (rendimiento), juntamente con comentarios o explicaciones acerca de las desviaciones significativas del rendimiento esperado.
- j) Notas detalladas acerca de problemas especiales, incluyendo una autorización firmada referente a toda desviación de la fórmula maestra.

14.31 La siguiente información debe registrarse en el momento de efectuarse cada acción, y debe identificarse claramente a la persona responsable mediante su firma o santo y seña electrónico:

- a) El nombre del producto, el número del lote y la cantidad de material a granel a ser envasado como también el número de lote y la cantidad de producto acabado que se espera obtener, y la cantidad real obtenida, y la conciliación.
- b) La fecha(s) y hora(s) de las operaciones de envasado.
- c) El nombre de la persona responsable que efectúa la operación de envasado.
- d) Las iniciales de los operadores de cada una de las etapas significativa
- e) los controles efectuados con el fin de verificar la identidad, y conformidad con las instrucciones de envasado, incluyendo los resultados de los controles durante el procesado.
- f) los detalles de las operaciones de envasado efectuadas, incluyendo referencias a los equipos y a las líneas de envasado utilizadas, y de ser necesario, las instrucciones para dejar el producto sin envasar, o bien un registro de la devolución al área de almacenamiento de un producto que no se haya envasado.
- g) de ser posible, muestras de los materiales impresos utilizados en el envasado, incluyendo muestras que tienen el número de lote, fecha de caducidad y cualquier otro dato sobreimpreso.
- h) notas acerca de cualquier problema especial, incluyendo detalles de cualquier desviación de las instrucciones de envasado con la autorización escrita de la persona responsable.
- i) las cantidades y números de referencia o identificación de todos los materiales impresos usados en el envasado y los productos a granel expedidos, utilizados, eliminados o devueltos al inventario y las cantidades de producto obtenidas, con el fin de hacer posible una adecuada conciliación.

Documentación de los lotes

18.28 Durante la producción de cada lote de productos intermedios y de ingredientes farmacéuticos activos debe complementarse un registro de fabricación. El registro debe contener las partes pertinentes de la fórmula maestra, e incluir los siguientes datos:

- a) El nombre del producto (y la denominación común internacional, si corresponde) o etapa, y el tamaño y número de lote.
- b) Las fechas de las distintas etapas de producción.
- c) Los detalles de la producción, incluso una referencia a los principales equipos utilizados, y los rendimientos.
- d) El número de lote o el de referencia (o el número del análisis de control), si lo hubiere, de las materias primas empleadas en la producción;
- e) Un registro de los controles efectuados durante el procesado y de los resultados obtenidos.

- f) *Los detalles de cualquier desviación de la fórmula maestra, y autorización firmada para la misma (o bien de cualquier desviación no prevista que haya sido sometida a investigación en lo que respecta a la calidad del producto).*
- g) *Información sobre los materiales recuperados, y sobre los procedimientos empleados.*
- h) *Las iniciales de los operadores y la firma de la persona responsable de las operaciones de producción, y la fecha de la firma.*
- i) *Todos los registros analíticos relacionados con el lote, o una referencia que permita obtenerlos.*
- j) *La decisión de autorizar o rechazar el lote en cuestión, con la fecha y la firma de la persona responsable de la decisión.*
- k) *Información sobre el examen de los registros de producción (véase la sección 16.15).*

7.5 Se debe contar con los registros de los resultados analíticos de materias primas, material de acondicionamiento y producto terminado, así como la documentación que avale los resultados del laboratorio de control conforme a los requerimientos de las buenas prácticas de laboratorio.

14.42 Deben establecerse por escrito los procedimientos para los análisis que se efectúan con materiales y productos en las distintas etapas de la fabricación, describiendo los métodos y equipos empleados. Deben registrarse las pruebas efectuadas.

14.43 *Los registros de los análisis deben incluir, como mínimo, los siguientes datos:*

- a) *el nombre del material o producto y cuando corresponda, de la forma farmacéutica;*
- b) *el número del lote y cuando corresponda, el nombre del fabricante y/o del proveedor;*
- c) *referencias a las especificaciones y procedimientos de análisis pertinentes;*
- d) *los resultados de los análisis, incluyendo observaciones y cálculos, y referencia a las especificaciones (límites);*
- e) *las fechas de los análisis;*
- f) *las iniciales de las personas que efectuaron los análisis ;*
- g) *las iniciales de las personas que verificaron los análisis y los cálculos cuando corresponda;*
- h) *una indicación clara de la autorización o rechazo (o alguna disposición sobre la condición del material o producto), y la fecha y la firma de la persona designada como responsable.*

7.6 Se debe contar con los registros de distribución que contengan, como mínimo, la siguiente información para cada lote de producto distribuido:

7.6.1 Nombre del producto.

7.6.2 Presentación.

7.6.3 Número de lote.

7.6.4 Identificación del cliente o receptor.

7.6.5 Cantidad enviada.

7.6.6 Fecha de envío y recibo.

14.45 *Deben mantenerse registros de la distribución de cada lote de un producto, a fin de facilitar el retiro del lote si fuere necesario.*

18.55 *Deben mantenerse registros de la distribución de cada lote de un ingrediente farmacéutico activo, con el propósito de facilitar el retiro del lote si fuere necesario, conforme a procedimientos escritos.*

7.5 *"... registros de distribución, los cuales deben contener información suficiente sobre los clientes mayoristas y los destinatarios de la distribución directa (incluyendo, en el caso de los productos exportados, los destinatarios que han recibido muestras para ensayos clínicos y muestras médicas)."*

7.7 Deben existir registros de quejas, que contengan toda la información relacionada con:

7.7.1 El motivo.

7.7.2 La revisión de las muestras y datos de la misma.

7.7.3 Los resultados de las investigaciones realizadas para cada una.

7.7.4 La determinación de las acciones correctivas y medidas adoptadas, así como el seguimiento respectivo, sobre la implementación de las mismas.

7.7.5 La determinación de la responsabilidad.

14.46 "Deben establecerse procedimientos normalizados de operaciones y registros de las acciones efectuadas, como también cuando sea apropiado, de las conclusiones resultantes, acerca de lo siguiente:...

g) quejas;..."

6.3 Se debe contar con procedimientos escritos que describan las medidas que deban adoptarse, incluyendo la necesidad de que un producto sea retirado, en caso de queja referente a posibles defectos del mismo.

6.4 Toda queja acerca de un defecto en un producto debe ser registrada, incluyendo todos los detalles originales, e investigada cuidadosamente. La persona responsable del control de la calidad debe participar permanentemente en el estudio de estos problemas.

6.6 Cuando sea necesario, debe efectuarse un seguimiento, que podría incluir el retiro del producto, luego de la investigación y evaluación de la queja.

6.7 Se debe tomar nota de todas las decisiones y medidas adoptadas como resultado de una queja y referirlas a los registros correspondientes al lote en cuestión.

7.8 Deben existir registros de devoluciones, que contengan la siguiente información como mínimo para cada una:

7.8.1 Nombre del producto y presentación.

7.8.2 Cantidad devuelta.

7.8.3 Nombre y localización de quien devuelve.

7.8.4 Causa y dictamen técnico de la devolución.

7.8.5 Destino del producto y autorizaciones correspondientes.

14.46 "Deben establecerse procedimientos normalizados de operaciones y registros de las acciones efectuadas, como también cuando sea apropiado, de las conclusiones resultantes, acerca de lo siguiente:...

i) devoluciones."

Comentario

No se encuentra detallado en el documento de la OMS los requerimientos que deben contener los registros de devoluciones.

8. Diseño y construcción de un establecimiento de la industria químico farmacéutica.

8.1 El establecimiento debe estar localizado, diseñado, construido y conservado de acuerdo con las operaciones que en él se efectúen. Su construcción y distribución deben asegurar la protección de los productos contra contaminación.

11.1 Principio. Las instalaciones deben ser ubicadas, diseñadas, construidas, adaptadas y mantenidas de tal forma que sean apropiadas para las operaciones que se realizarán en ellas. Es necesario que en su planificación y diseño se trate de reducir al mínimo el riesgo de error, y de permitir una adecuada limpieza y mantenimiento del orden, a fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo y la suciedad, y en general toda condición que pueda influir negativamente en la calidad de los productos.

Generalidades

11.2 Las instalaciones deben estar ubicadas en un ambiente tal, que consideradas en conjunto con las medidas destinadas a proteger las operaciones de fabricación, ofrezcan el mínimo riesgo de contaminar materiales o productos.

11.3 Las instalaciones usadas para la fabricación de productos farmacéuticos deben estar diseñadas y construidas para facilitar el saneamiento adecuado.

11.4 Las instalaciones deben mantenerse en buen estado de conservación, y se debe asegurar que las operaciones de mantenimiento y reparación no pongan en peligro la calidad de los productos. Las instalaciones deben limpiarse adecuadamente, y en caso necesario, desinfectarse de acuerdo a procedimientos detallados por escrito.

11.5 La provisión de electricidad y las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser tales que no influyan negativamente, ya sea directa o indirectamente, en los productos farmacéuticos durante su fabricación y almacenamiento, o en el funcionamiento apropiado de los equipos.

11.6 Las instalaciones deben ser diseñadas y equipadas de tal forma que ofrezcan la máxima protección contra el ingreso de insectos y animales.

8.1.1 Debe colocarse en la entrada de la empresa, en la fachada, un rótulo donde se indique el nombre y clasificación del establecimiento, y otro que indique el nombre y número de autorización del responsable, el número de la cédula profesional, su horario de asistencia y el nombre de la institución superior que expidió el título profesional.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

Comentario

En el documento de la norma de la OMS no se encuentra especificado este requerimiento, pero se debe recordar que los países que adoptaron este documento como norma oficial de las BPM deben tener documentos legislativos complementarios que se ajusten a las necesidades de cada país.

8.1.2 Debe permitir la seguridad y acceso controlado del personal a las áreas de producción, almacenes y control de calidad.

10.5 Deben adoptarse las medidas necesarias para impedir el ingreso de personas no autorizadas a las áreas de producción, almacenamiento y control de la calidad. El personal que no trabaja en dichas áreas no debe utilizarlas como pasillos para ir a otras áreas.

8.1.3 Debe existir un área de recepción y distribución que garantice la conservación de la calidad de los insumos y productos.

11.13 En los lugares de recepción y despacho, los productos y materiales deben estar protegidos de las condiciones del tiempo. Las áreas de recepción deben diseñarse y equiparse de tal forma que los contenedores de materiales puedan limpiarse si fuere necesario antes de su almacenamiento.

8.1.4 Las actividades de conservación deben ser programadas, realizadas y documentadas de tal manera que eviten los riesgos de contaminación al producto.

11.4 Las instalaciones deben mantenerse en buen estado de conservación, y se debe asegurar que las operaciones de mantenimiento y reparación no pongan en peligro la calidad de los productos. Las instalaciones deben limpiarse adecuadamente, y en caso necesario, desinfectarse de acuerdo a procedimientos detallados por escrito.

14.46 “Deben establecerse procedimientos normalizados de operaciones y registros de las acciones efectuadas, como también cuando sea apropiado, de las conclusiones resultantes, acerca de lo siguiente:...

c) mantenimiento, limpieza y saneamiento;...”

15.23 Las operaciones de mantenimiento y reparación no deben presentar ningún riesgo para la calidad de los productos.

8.1.5 Las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad no deben ser usadas como vías de acceso para el personal.

10.5 Deben adoptarse las medidas necesarias para impedir el ingreso de personas no autorizadas a las áreas de producción, almacenamiento y control de la calidad. El personal que no trabaja en dichas áreas no debe utilizarlas como pasillos para ir a otras áreas.

8.1.6 Debe contar con sistemas de descarga de aguas residuales. El sistema de descarga de aguas negras debe ser independiente del drenaje pluvial.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

Comentario

En la norma Colombiana no se encuentra explícito este requerimiento de estudio pero se hace alusión a este numeral de la NOM 059, cuando se habla de:

12.3 La cañería fija debe tener carteles que indiquen su contenido y si es posible, la dirección del flujo.

8.2 Las dimensiones de las diferentes áreas deben ser en función de la capacidad de producción, de la diversidad de productos y tipo de operaciones al que se destine cada una.

8.2.1 Se debe contar con áreas que posean el tamaño, diseño y construcción para efectuar los procesos de fabricación correspondientes, así como permitir un flujo de materiales y personal que no ponga en riesgo la calidad de los productos y procesos, y garantice su seguridad y eficiencia.

11.1 Principio. Las instalaciones deben ser ubicadas, diseñadas, construidas, adaptadas y mantenidas de tal forma que sean apropiadas para las operaciones que se realizarán en ellas. Es necesario que en su planificación y diseño se trate de reducir al mínimo el riesgo de error, y de permitir una adecuada limpieza y mantenimiento del orden, a fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo y la suciedad, y en general toda condición que pueda influir negativamente en la calidad de los productos.

11.2 Las instalaciones deben estar ubicadas en un ambiente tal, que consideradas en conjunto con las medidas destinadas a proteger las operaciones de fabricación, ofrezcan el mínimo riesgo de contaminar materiales o productos.

11.21 *Es preferible que las instalaciones estén ubicadas de tal forma que la producción pueda llevarse a cabo en un orden lógico y concordante con la secuencia de las operaciones de producción. Así mismo, deben reunir las condiciones exigidas de limpieza.*

11.22 *Las áreas de trabajo y de almacenamiento durante el procesado deben permitir la lógica ubicación de los equipos y materiales, de tal forma que se reduzca al mínimo el riesgo de confusión entre los distintos productos y sus componentes, se evite la contaminación cruzada, y se reduzca el riesgo de omisión y aplicación errónea de cualquiera de las operaciones de fabricación o control.*

18.11 *Todas las instalaciones, incluyendo las áreas que contengan tanques abiertos, deben estar construidas apropiadamente. Así mismo deben ofrecer un ambiente adecuado para efectuar las operaciones de producción, y ser suficientemente amplias y aptas para el uso a que están destinadas. Las instalaciones no deben constituir factores que contribuyan a la confusión o contaminación real o potencial de los ingredientes farmacéuticos activos. Además, deben estar planificadas de tal forma que permitan un ordenamiento lógico de las operaciones.*

8.3 Las superficies interiores de las áreas de producción deben contar con acabados sanitarios.

11.23 *"... las superficies interiores (paredes, pisos y cielorrasos) deben tener un terminado suave y estar libres de grietas y aberturas, y no despedir partículas. Además, deben ser fáciles de limpiar adecuadamente, y si es necesario, de desinfectar."*

17.17 *Todas las áreas limpias, todas las superficies expuestas deben ser suaves, impermeables y sin grietas, para reducir al mínimo el desprendimiento o la acumulación de partículas o microorganismos y permitir la aplicación constante de sustancias limpiadoras y desinfectantes, donde sea apropiado.*

8.4 Las instalaciones de ductos de ventilación, líneas de energía eléctrica y otros servicios inherentes a las áreas de producción deben encontrarse ocultas o fuera de éstas. Su ubicación y diseño debe ser tal, que permita su mantenimiento.

11.24 *Las cañerías, artefactos lumínicos, puntos de ventilación y otros servicios deben ser diseñados y ubicados de tal forma que no causen dificultades en la limpieza. Siempre que sea posible, por razones de mantenimiento, se debe tener acceso a los mismos desde fuera de las áreas de producción.*

11.25 *Los drenajes deben ser de tamaño adecuado y no deben permitir la contracorriente. En lo posible, se debe tratar de evitar la instalación de canales abiertos, pero si esto es inevitable, ellos deben ser de poca profundidad para facilitar la limpieza y la desinfección.*

8.4.1 Las áreas deben estar iluminadas y ventiladas y contar, en caso de que así lo requieran, con control de aire, polvo, temperatura y humedad.

11.5 *La provisión de electricidad y las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser tales que no influyan negativamente, ya sea directa o indirectamente, en los productos farmacéuticos durante su fabricación y almacenamiento, o en el funcionamiento apropiado de los equipos.*

8.4.2 Los sistemas de ventilación y extracción de aire deben estar diseñados de tal forma que no permitan el ingreso de contaminantes externos.

11.26 *Las áreas de producción deben tener una ventilación efectiva, con instalaciones de control de aire (incluyendo el control de la temperatura y donde sea necesario, de la humedad y de las filtraciones) adecuadas a los productos que en ellas se manipulan, a las operaciones realizadas y al ambiente exterior. Dichas áreas deben ser vigiladas regularmente durante el proceso de producción y fuera de él, con el fin de asegurar el cumplimiento de sus especificaciones de diseño.*

11.31 *En el diseño del laboratorio debe contemplarse el empleo de materiales de construcción adecuados. Además, se debe prever una adecuada ventilación y prevenir la formación de vapores nocivos. Los laboratorios biológicos, microbiológicos y de radioisótopos deben contar con instalaciones independientes, entre ellas las de control de aire.*

8.4.3 Las lámparas de las áreas de producción deben estar diseñadas y construidas de tal forma que eviten la acumulación de polvo y permitan su limpieza. Deben contar con cubierta protectora lisa.

11.24 *"... artefactos lumínicos, puntos de ventilación y otros servicios deben ser diseñados y ubicados de tal forma que no causen dificultades en la limpieza. Siempre que sea posible, por razones de mantenimiento, se debe tener acceso a los mismos desde fuera de las áreas de producción."*

8.5 Las áreas de producción, acondicionamiento, y sus servicios inherentes (particularmente los sistemas de aire) de penicilínicos, cefalosporínicos, citotóxicos, inmunodepresores, hormonales, hemoderivados, biológicos virales, biológicos microbianos y otros considerados como de alto riesgo por la autoridad sanitaria, deben ser completamente independientes.

18.12 *"...la fabricación de productos estériles y de ciertos antibióticos, hormonas y sustancias citostáticas, la compañía debe contar con áreas separadas, diseñadas específicamente, cerradas, y dotadas de sistemas independientes de provisión de aire."*

15.12 *Se debe evitar la contaminación cruzada mediante la adopción de las siguientes medidas técnicas y administrativas, entre otras. Se recomienda:*

- a) *Que la producción se lleve a cabo en áreas segregadas (lo cual puede ser necesario para productos tales como penicilinas, vacunas vivas, preparaciones bacterianas vivas y ciertas sustancias biológicas), "por campañas" (es decir, con intervalos de tiempo) y limpieza adecuada entre una y otra producción;*
- b) *que se establezcan áreas herméticas, con diferencias de presión y dotadas de extractores de aire;*
- c) *que se reduzca al mínimo la contaminación causada por la recirculación; o el reingreso de aire no tratado o insuficientemente tratado;*
- d) *que se utilice vestimenta apropiada en las áreas donde se procesan los productos que corren un riesgo especial de contaminación;*
- e) *que se empleen procedimientos de limpieza y descontaminación de eficacia conocida, ya que la limpieza incorrecta de los equipos constituye una fuente común de contaminación;*
- f) *que se sustituya un "sistema cerrado" de producción;*
- g) *que se lleven a cabo pruebas para verificar si quedan residuos;*
- h) *que se usen etiquetas que indiquen el estado de limpieza de los equipos.*

8.6 Las instalaciones destinadas para el manejo de animales de laboratorio deben encontrarse aisladas de las áreas de fabricación.

11.10 *Los lugares destinados a los animales deben permanecer aislados de las demás áreas con entradas separadas (accesos para animales exclusivamente) y contar con aparatos de control del aire.*

8.7 Los almacenes deben tener capacidad y condiciones de temperatura y humedad relativa requeridos para la conservación de materia prima, materiales y productos.

11.11 *Las áreas de almacenamiento deben poseer la capacidad suficiente para el almacenamiento ordenado de materiales y productos de diversas categorías, es decir, materiales de partida y de envasado, materiales intermedios y a granel; productos acabados, en cuarentena, autorizados para expedición, devueltos o retirados del mercado.*

11.12 *Las áreas de almacenamiento deben diseñarse o adaptarse para asegurar las buenas condiciones de almacenamiento, en particular, deben estar limpias y secas, y mantenidas a temperaturas aceptables. En los casos en que se requieren condiciones de almacenamiento especiales (determinada temperatura y humedad, por ejemplo), éstas deben establecerse, controlarse, y vigilarse.*

8.8 Las condiciones de trabajo (temperatura, vibraciones, humedad, ruido, polvo), no deben perjudicar al operador ni al producto, directa o indirectamente.

11.5 La provisión de electricidad y las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser tales que no influyan negativamente, ya sea directa o indirectamente, en los productos farmacéuticos durante su fabricación y almacenamiento, o en el funcionamiento apropiado de los equipos.

8.9 Las presiones diferenciales de aire de las áreas de producción deben estar balanceadas de tal forma que eviten cualquier tipo de contaminación.

17.25 Debe mostrarse que los patrones de corriente de aire no presenten riesgo de contaminación, así por ejemplo, se debe tener especial cuidado para asegurar que las corrientes de aire no distribuyan partículas provenientes de personas, máquinas, u operaciones que generan partículas, hacia un área de mayor riesgo para los productos.

15.12 Se debe evitar la contaminación cruzada mediante la adopción de las siguientes medidas técnicas y administrativas, entre otras. Se recomienda:

- a) Que la producción se lleve a cabo en áreas segregadas (lo cual puede ser necesario para productos tales como penicilinas, vacunas vivas, preparaciones bacterianas vivas y ciertas sustancias biológicas), "por campañas" (es decir, con intervalos de tiempo) y limpieza adecuada entre una y otra producción;*
- b) que se establezcan áreas herméticas, con diferencias de presión y dotadas de extractores de aire;*
- c) que se reduzca al mínimo la contaminación causada por la recirculación o el reingreso de aire no tratado o insuficientemente tratado;*
- d) que se utilice vestimenta apropiada en las áreas donde se procesan los productos que corren un riesgo especial de contaminación;*
- e) que se empleen procedimientos de limpieza y descontaminación de eficacia conocida, ya que la limpieza incorrecta de los equipos constituye una fuente común de contaminación;*
- f) que se sustituya un "sistema cerrado" de producción;*
- g) que se lleven a cabo pruebas para verificar si quedan residuos;*
- h) que se usen etiquetas que indiquen el estado de limpieza de los equipos.*

8.10 Las áreas de producción deben contar con indicadores de presión diferencial.

17.26 Debe instalarse un sistema de advertencia que indique cuando existe una falla en el suministro del aire. Entre una y otra área donde la diferencia de presión de aire es importante, debe instalarse un indicador de presión, y las diferencias deben registrarse regularmente.

8.11 Los pasillos internos de los módulos de producción deben contar con aire filtrado.

17.24 Debe mantenerse una presión de aire positiva con relación a las áreas circundantes en todas las condiciones de operación, mediante el suministro de suficiente cantidad de aire filtrado y su limpieza efectiva con descargas del mismo. Además, se debe prestar especial atención a la protección de la zona de menor riesgo, es decir al ambiente inmediato al cual están expuestos y con el cual toman contacto los productos y los componentes limpios. Es posible que las recomendaciones concernientes al suministro de aire y a las diferencias de presión tengan que ser modificadas, en caso de que sea necesario albergar materiales tales como los patógenos, los muy tóxicos, los radioactivos, o materiales víricos o bacterianos vivos. Para algunas operaciones tal vez sea preciso contar con instalaciones de descontaminación y de tratamiento del aire que sale de un área limpia.

8.12 Las áreas de producción donde se generen polvos deben contar con sistemas de recolección y procedimientos para la disposición final de polvos colectados.

15.10 Cuando en la producción se emplean materiales secos, deben tomarse precauciones especiales para prevenir la generación de polvo y su diseminación.

15.11 Se debe evitar la contaminación de una materia prima o de un producto por otra materia prima o producto. Este riesgo de contaminación cruzada accidental surge de la generación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles, u organismos provenientes de materiales y productos durante las operaciones de procesado como también de residuos que quedan en los equipos, de insectos que se introducen en el lugar y de contaminantes provenientes de las ropas y de la piel de los operarios, etc. La importancia de dicho riesgo varía según el tipo de contaminante y el producto que se contamine. Entre los contaminantes más peligrosos se encuentran los materiales altamente sensibilizantes, las preparaciones biológicas, tales como organismos vivos, ciertas hormonas, sustancias citotóxicas y otros materiales sumamente activos. Los productos en los cuales la contaminación sería más significativa son los que se administran mediante inyección o se aplican a las heridas abiertas, y los administrados en grandes dosis y/o por largo tiempo.

8.13 El diseño de los sistemas de extracción debe ser tal que evite una potencial contaminación cruzada.

17.25 Debe mostrarse que los patrones de corriente de aire no presenten riesgo de contaminación, así por ejemplo, se debe tener especial cuidado para asegurar que las corrientes de aire no distribuyan partículas provenientes de personas, máquinas, u operaciones que generan partículas, hacia un área de mayor riesgo para los productos.

8.14 Las tuberías fijas deben estar identificadas, con base al código de colores de la NOM-028-STPS-1994 "para servicios generales".

12.3 La cañería fija debe tener carteles que indiquen su contenido y si es posible, la dirección del flujo.

12.4 Todas las cañerías y otros artefactos de servicios deben marcarse debidamente y cuando se trata de gases y líquidos, debe prestarse especial atención a que se empleen conexiones o adaptadores que no sean intercambiables entre sí.

8.15 Si los drenajes están conectados directamente a una coladera o alcantarilla, deben tener una trampa o algún dispositivo que evite contaminación.

11.25 Los drenajes deben ser de tamaño adecuado y no deben permitir la contracorriente. En lo posible, se debe tratar de evitar la instalación de canales abiertos, pero si esto es inevitable, ellos deben ser de poca profundidad para facilitar la limpieza y la desinfección.

17.21 Siempre que sea posible, se debe evitar la instalación de sumideros y drenajes, o bien excluirlos de las áreas donde se efectúan operaciones asépticas. Donde haya necesidad de instalarlos, deben diseñarse, ubicarse y mantenerse de tal manera que se reduzca al mínimo el riesgo de contaminación microbiana; deben contar con trampas con cierres de aire que sean eficientes y fáciles de limpiar, con el fin de prevenir el sobreflujo. Todo canal ubicado sobre el piso debe ser de tipo abierto y de fácil limpieza, y estar conectado con drenajes que estén fuera del área, para impedir el ingreso de contaminantes microbianos.

8.16 Cuando se requiera tener un canal, éste debe ser de fácil limpieza y sanitización.

11.25 "... En lo posible, se debe tratar de evitar la instalación de canales abiertos, pero si esto es inevitable, ellos deben ser de poca profundidad para facilitar la limpieza y la desinfección."

17.20 En la instalación de tuberías y ductos no deben quedar huecos difíciles de limpiar.

11.24 Las cañerías, artefactos luminicos, puntos de ventilación y otros servicios deben ser diseñados y ubicados de tal forma que no causen dificultades en la limpieza. Siempre que sea posible, por razones de mantenimiento, se debe tener acceso a los mismos desde fuera de las áreas de producción.

8.17 Debe existir un área específica para efectuar las operaciones de acondicionamiento, que facilite el flujo de personal, materiales y productos.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

Comentario

En el documento estudiado no aparece contemplado que deba existir un área de acondicionamiento como tal, sin embargo el ítem estudiado puede ser apoyado por los siguientes numerales:

15.6 En todo momento durante el procesado, todos los materiales, recipientes a granel, equipos principales y cuando sea apropiado, las habitaciones utilizadas deben ser identificadas con carteles o de otra forma, con indicación del producto o material, que se está procesando, su actividad (si corresponde), y el número del lote. Si fuere apropiado, dicha indicación debe también mencionar la etapa en que se encuentra la producción.

18.11 Todas las instalaciones, incluyendo las áreas que contengan tanques abiertos, deben estar construidas apropiadamente. Así mismo deben ofrecer un ambiente adecuado para efectuar las operaciones de producción, y ser suficientemente amplias y aptas para el uso a que están destinadas. Las instalaciones no deben constituir factores que contribuyan a la confusión o contaminación real o potencial de los ingredientes farmacéuticos activos. Además, deben estar planificadas de tal forma que permitan un ordenamiento lógico de las operaciones.

8.18 El laboratorio de control de calidad debe estar separado físicamente de las áreas de producción y almacenes, contar con espacio e instalaciones para las pruebas y análisis que se realicen, existir separación física entre las áreas de análisis, instrumentos de medición, área de reactivos y pruebas microbiológicas.

11.29 Los laboratorios de control de calidad deben estar separados de las áreas de producción. A su vez, las áreas donde se emplean métodos de prueba biológicos, microbiológicos o por radioisótopos, deben estar separadas entre sí.

11.30 Los laboratorios de control deben estar diseñados de conformidad con las operaciones que en ellos se habrán de efectuar. Se debe contar con espacio adecuado de almacenamiento para muestras, patrones de referencia (si fuere necesario, con refrigeración) y registros.

11.31 En el diseño del laboratorio debe contemplarse el empleo de materiales de construcción adecuados. Además, se debe prever una adecuada ventilación y prevenir la formación de vapores nocivos. Los laboratorios biológicos, microbiológicos y de radioisótopos deben contar con instalaciones independientes, entre ellas las de control de aire.

11.32 Podría ser necesario contar con un cuarto separado para los instrumentos, a fin de protegerlos de las interferencias eléctricas, las vibraciones, la humedad excesiva y otros factores externos, o bien para el caso de que sea necesario aislarlos.

8.19 Se debe contar con un área específica para las muestras de retención de los productos fabricados.

11.30 Los laboratorios de control deben estar diseñados de conformidad con las operaciones que en ellos se habrán de efectuar. Se debe contar con espacio adecuado de almacenamiento para muestras, patrones de referencia (si fuere necesario, con refrigeración) y registros.

16.16 Las muestras recogidas de cada lote de producto acabado deben ser retenidas por un mínimo de un año después de la fecha de caducidad. Normalmente los productos acabados deben mantenerse en su envasado final y almacenados en las condiciones recomendadas. Si se producen envases excepcionalmente grandes, podrán guardarse muestras más pequeñas en recipientes apropiados. Las muestras de materias primas activas deben retenerse por un año por lo menos después de la fecha de caducidad del correspondiente producto acabado. Siempre que su estabilidad lo permita, otras materias primas (salvo los disolventes, gases, y agua) deben retenerse por un mínimo de dos años. La cantidad de las muestras de materiales y productos retenidos debe ser suficiente para que éstos puedan ser sometidos a dos nuevos exámenes completos, como mínimo.

8.20 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 sanitarios no deben comunicarse directamente ni localizarse en vías de paso con las áreas de producción o almacenamiento y deben estar provistos de:

8.20.1 Ventilación.

8.20.2 Agua fría y caliente.

8.20.3 Lavabos.

8.20.4 Mingitorios e inodoros.

11.8 Las instalaciones destinadas al cambio de ropa y su guarda, como también las de limpieza y arreglo personal deben ser fácilmente accesibles y adecuadas al número de usuarios. Los baños no deben comunicarse directamente con las áreas de producción o almacenamiento.

Comentario

En la Norma de la OMS no se indica específicamente qué servicios deben tener las zonas destinadas para el cambio y almacenamiento de ropa o sanitarios, del personal que labora en la empresa.

8.21 En caso de contar con comedor, éste debe estar separado de las áreas de fabricación.

11.7 Las áreas destinadas a descanso y refrigerio deben estar separadas de las demás.

8.22 Se debe contar con un área específica para el taller de mantenimiento separada de las otras áreas de fabricación.

11.9 Si fuere posible, los talleres deben estar separados de las áreas de producción. Si las herramientas y repuestos se guardan en el área de producción, ellas deben guardarse en cuartos separados o en armarios destinados exclusivamente al efecto.

8.23 Se debe contar con un área destinada al servicio médico, separada físicamente de las áreas de fabricación.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

9. Control de la fabricación.

9.1. Generalidades.

9.1.1 El manejo de materia prima, materiales de acondicionamiento y productos debe seguir procedimientos e instrucciones escritas.

13.11 Deben adoptarse procedimientos o medidas adecuados para asegurar la identidad del contenido de cada recipiente de materia prima. Asimismo, se deben identificar los recipientes de material a granel de los cuales se han retirado muestras.

18.38 Una vez recibidas, las materias primas deben ser sometidas a cuarentena y muestreo, examinadas para verificar si se han cumplido las especificaciones establecidas, como también autorizadas o rechazadas, almacenadas, etiquetadas y despachadas, todo conforme a instrucciones escritas.

14.34 Deben establecerse procedimientos de operación normalizados para el etiquetado interno, la cuarentena y el almacenamiento de las materias primas, los de envasado, y otros materiales, como sea apropiado.

14.44 *Deben establecerse por escrito los procedimientos de autorización y rechazo de los materiales y productos, especialmente el procedimiento para la autorización de venta de un producto acabado por una persona autorizada.*

9.1.1.1 Debe contarse con un PNO para el manejo de las sustancias y productos que contengan estupefacientes y psicotrópicos, que considere los aspectos de la regulación sanitaria vigente.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

Comentario

En la norma Colombiana no se indica el requerimiento de que el manejo de estupefacientes y psicotrópicos deba realizarse bajo la regulación sanitaria vigente. Sin embargo sí se indica en la parte que toca a las instalaciones que deben mantenerse almacenados en forma segura, como a continuación se muestra:

11.17 *Los materiales sumamente activos, narcóticos, otros fármacos peligrosos, y las sustancias que presentan riesgos especiales de uso indebido, incendio, o explosión deben almacenarse en lugares seguros y bien protegidos.*

9.1.2 Productos intermedios y productos a granel adquiridos como tales, deben ser manejados como si fueran materias primas.

13.22 *Al ser recibidos, los productos intermedios y a granel adquiridos como tales, deben ser manejados como si fueran materias primas.*

18.40 *Siempre que sea necesario, los productos intermedios deben someterse a prueba, de conformidad con las especificaciones correspondientes; además, deben estar conspicuamente identificados, etiquetados, y almacenados.*

9.1.3 En el manejo de materias primas y productos secos deben tomarse precauciones para controlar la generación y dispersión de polvos.

15.10 *Cuando en la producción se emplean materiales secos, deben tomarse precauciones especiales para prevenir la generación de polvo y su diseminación.*

15.11 *Se debe evitar la contaminación de una materia prima o de un producto por otra materia prima o producto. Este riesgo de contaminación cruzada accidental surge de la generación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles, u organismos provenientes de materiales y productos durante las operaciones de procesado como también de residuos que quedan en los equipos, de insectos que se introducen en el lugar y de contaminantes provenientes de las ropas y de la piel de los operarios, etc. La importancia de dicho riesgo varía según el tipo de contaminante y el producto que se contamine. Entre los contaminantes más peligrosos se encuentran los materiales altamente sensibilizantes, las preparaciones biológicas, tales como organismos vivos, ciertas hormonas, sustancias citotóxicas y otros materiales sumamente activos. Los productos en los cuales la contaminación sería más significativa son los que se administran mediante inyección o se aplican a las heridas abiertas, y los administrados en grandes dosis y/o por largo tiempo.*

15.12 *Se debe evitar la contaminación cruzada mediante la adopción de las siguientes medidas técnicas y administrativas, entre otras. Se recomienda:*

- a) *Que la producción se lleve a cabo en áreas segregadas (lo cual puede ser necesario para productos tales como penicilinas, vacunas vivas, preparaciones bacterianas vivas y ciertas sustancias biológicas), "por campañas" (es decir, con intervalos de tiempo) y limpieza adecuada entre una y otra producción;*
- b) *que se establezcan áreas herméticas, con diferencias de presión y dotadas de extractores de aire;*
- c) *que se reduzca al mínimo la contaminación causada por la recirculación o el reingreso de aire no tratado o insuficientemente tratado;*

- d) que se utilice vestimenta apropiada en las áreas donde se procesan los productos que corren un riesgo especial de contaminación;
- e) que se empleen procedimientos de limpieza y descontaminación de eficacia conocida, ya que la limpieza incorrecta de los equipos constituye una fuente común de contaminación;
- f) que se sustituya un "sistema cerrado" de producción;
- g) que se lleven a cabo pruebas para verificar si quedan residuos;
- h) que se usen etiquetas que indiquen el estado de limpieza de los equipos.

9.1.4 Al inicio y durante el proceso las materias primas, materiales de acondicionamiento, envases con producto a granel, equipos y áreas utilizadas, deben identificarse indicando el producto que se está elaborando, el número de lote y, cuando proceda, la fase de producción.

15.6 *En todo momento durante el procesado, todos los materiales, recipientes a granel, equipos principales y cuando sea apropiado, las habitaciones utilizadas deben ser identificadas con carteles o de otra forma, con indicación del producto o material, que se está procesando, su actividad (si corresponde), y el número del lote. Si fuere apropiado, dicha indicación debe también mencionar la etapa en que se encuentra la producción.*

9.1.5 Las etiquetas de identificación de los envases, equipos o áreas, deben ser claras, inequívocas y de un formato aprobado.

14.10 *Las etiquetas colocadas en los recipientes, equipos o instalaciones deben ser claras e inequívocas y preparadas de conformidad con el formato establecido por la compañía. A menudo resulta conveniente que en las etiquetas se usen colores, además de palabras, para indicar la condición en que se encuentra el producto (en cuarentena, aceptado, rechazado o estéril, por ejemplo).*

9.1.6 El acceso a las áreas de fabricación queda limitado al personal autorizado.

15.7 *El acceso al recinto donde se efectúa la producción, debe limitarse al personal autorizado.*

9.1.7 Los PNO's deben estar accesibles al personal involucrado.

14.2 *Todos los documentos deben ser diseñados, revisados y distribuidos cuidadosamente. Deben cumplir con las exigencias pertinentes enunciadas en las autorizaciones de fabricación y comercialización.*

18.30 *"... Las fórmulas maestras y los procedimientos detallados y normalizados de operación relacionados con el sistema deben estar disponibles y debe verificarse la exactitud de los registros. ..."*

9.1.8 El muestreo para el control del proceso debe llevarse a cabo con base a PNO's.

14.36 *Deben establecerse procedimientos de operación normalizados para el muestreo, los cuales especifiquen la(s) persona(s) autorizada(s) para recoger muestras.*

9.1.9 El producto terminado en su empaque final, se considera en retención temporal hasta que sean efectuados todos sus análisis y sea liberado por control de calidad para su distribución.

1.2 *"El sistema de garantía de la calidad apropiado para la fabricación de productos farmacéuticos debe asegurar:*

- g) *que los productos farmacéuticos no sean vendidos ni suministrados antes de que las personas autorizadas (véase también la sección 10.6) hayan certificado que cada lote de producción ha sido fabricado y controlado en concordancia con los requisitos establecidos por las autoridades encargadas de la comercialización y con otras reglamentaciones pertinentes a la producción, control y expedición de los productos farmacéuticos...."*

3.2 *" Todo poseedor de una autorización de fabricante debe contar con un departamento de control de la calidad. ... Los requisitos básicos del control de la calidad son los siguientes:*

- g) *No se debe autorizar la venta o suministro de ningún lote de productos antes de su certificación por la(s) persona(s) autorizada(s) en el sentido de que el lote conforme a los requisitos de la autorización de comercialización. En algunos países, la legislación exige que la autorización de circulación del lote provenga conjuntamente de la persona autorizada del departamento de producción y de la persona autorizada del departamento de control de la calidad...*"

3.23 *Los productos acabados deben mantenerse en cuarentena hasta su expedición final, después de lo cual deben almacenarse como existencia utilizable, en las condiciones establecidas por el fabricante.*

14.44 *Deben establecerse por escrito los procedimientos de autorización y rechazo de los materiales y productos, especialmente el procedimiento para la autorización de venta de un producto acabado por una persona autorizada.*

9.1.10 Se debe contar con registros de humedad y temperatura, los cuales demuestren que las condiciones son adecuadas para el almacenamiento de las materias primas, material de acondicionamiento y productos.

11.12 *Las áreas de almacenamiento deben diseñarse o adaptarse para asegurar las buenas condiciones de almacenamiento, en particular, deben estar limpias y secas, y mantenidas a temperaturas aceptables. En los casos en que se requieren condiciones de almacenamiento especiales (determinada temperatura y humedad, por ejemplo), éstas deben establecerse, controlarse, y vigilarse.*

15.16 *Se deben llevar a cabo y registrarse todos los controles durante el procesado y los controles ambientales.*

9.1.11 En caso de que se requiera un mantenimiento correctivo del equipo durante la producción deben establecerse PNO's para evitar la contaminación del producto.

14.47 *Deben mantenerse libros diarios de operaciones con los equipos importantes e indispensables y en ellos deben registrarse, como sea apropiado, las comprobaciones, calibraciones, mantenimiento, limpieza, o reparaciones incluyendo fechas e identidad de las personas que lleven a cabo esas operaciones.*

15.23 *Las operaciones de mantenimiento y reparación no deben presentar ningún riesgo para la calidad de los productos.*

17.30 *Siempre que sea posible, el montaje de los equipos y el mantenimiento de los mismos deben ser tales que las operaciones, mantenimiento y reparaciones, puedan llevarse a cabo fuera del área estéril. Los equipos que necesitan ser desmantelados para su mantenimiento deben ser nuevamente esterilizados después del reensamblaje, si esto es viable.*

17.31 *Cuando el mantenimiento de los equipos se efectúa dentro de un área estéril, deben emplearse instrumentos y herramientas estériles, y el área debe ser esterilizada y desinfectada, cuando sea apropiado, antes de volver a iniciar el procesado, en caso de que no se hayan mantenido los patrones de esterilización y/o asepsis durante el trabajo de mantenimiento.*

17.32 *Todos los equipos, incluyendo esterilizadores, sistemas de filtración de aire, y sistema de tratamiento de agua, incluso destiladores, deben ser sometidos a un plan de mantenimiento, y comprobación y control; debe registrarse la autorización de uso otorgada después del mantenimiento de los mismos.*

9.2. Control de adquisición y recepción de materias primas y material de acondicionamiento.

9.2.1 Adquisición.

13.4 *La adquisición de las materias primas es una operación importante que debe involucrar a personal que posea conocimientos profundos acerca de los productos y sus proveedores.*

9.2.1.1 Las materias primas y material de acondicionamiento deben comprarse a proveedores aprobados, de conformidad con el sistema de control de calidad interno.

9.8 En el departamento de control de la calidad y en otros departamentos pertinentes recaerá la responsabilidad de la aprobación de los proveedores a quienes se pueda confiar la responsabilidad de proveer materias primas y de envasado que reúnan las especificaciones establecidas.

9.9 Antes de que un proveedor sea aprobado e incluido en las especificaciones, debe ser evaluado. En esta evaluación se deben tener en cuenta los antecedentes del proveedor y la naturaleza de los materiales requeridos. Si es necesaria una auditoría, en ella debe determinarse la capacidad del proveedor de cumplir con las normas de las BPM con respecto a los ingredientes farmacéuticos activos (véase la sección 18).

9.2.1.2 Debe realizarse con base a las especificaciones internas.

13.5 Las materias primas deben adquirirse solamente de los proveedores que figuran en la especificación respectiva, y siempre que sea posible, directamente del productor. Se recomienda que el tema de las especificaciones establecidas por el fabricante para los materiales de partida sea discutido por éste con los proveedores. Es conveniente que el fabricante y los proveedores deliberen acerca de todos los aspectos de la producción y del control de materias primas, incluyendo la manipulación, etiquetado, requisitos de envasado, como también los procedimientos que deben observarse en caso de queja o rechazo.

9.2.2 Recepción.

9.2.2.1 Al recibir cualquier envío, se debe verificar que los recipientes se encuentren identificados (nombre, cantidad y número de lote o equivalente), cerrados, que no presenten deterioro o daños de cualquier tipo que puedan afectar las características de calidad del material que contienen y que concuerde con lo indicado en la orden de compra y factura.

13.6 En cada envío se deben revisar los contenedores para comprobar que el envase y el sello no hayan sido alterados y que haya concordancia entre el pedido, la nota de envío y las etiquetas del proveedor.

13.7 Se deben revisar todos los materiales recibidos, para asegurar que el envío corresponda al pedido. Los contenedores deben limpiarse si fuere necesario y deben incluirse los datos correspondientes en las etiquetas.

13.8 Cualquier daño en los contenedores u otro problema que pueda influir negativamente en la calidad de un producto debe registrarse y comunicarse al departamento de control de calidad para su debida investigación.

9.2.2.2 Al recibir cada lote de materia prima o material de acondicionamiento se debe asignar un número de lote interno.

14.38 Debe establecerse un procedimiento normalizado de operación que incluya los detalles del sistema de numeración de lotes, con el objeto de asegurar que cada lote de producto intermedio, a granel, o acabados se identifique con un número de lote específico.

14.39 Los procedimientos normalizados de operaciones para la numeración de los lotes que se apliquen a la etapa de procesado y a la etapa respectiva de envasado deben estar relacionados entre si.

14.40 Al establecer un procedimiento normalizado de operaciones para la numeración de los lotes se debe asegurar que no se repitan los mismos números de lotes; esto se aplica también al reprocesado.

14.41 La asignación de números a los lotes debe registrarse inmediatamente, en un libro diario de operaciones, por ejemplo. En el registro debe incluirse la fecha de asignación, la identidad del producto y el tamaño del lote.

9.2.2.3 Los recipientes se deben colocar sobre tarimas o anaqueles de tal manera que se facilite su limpieza, inspección y manejo.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

Comentario

El requerimiento en estudio no se indica en la Norma de la OMS pero es claro que el manejo que se debe dar a los recipientes que llegan, deberá ser apropiado como lo indica el siguiente numeral:

11.13 En los lugares de recepción y despacho, los productos y materiales deben estar protegidos de las condiciones del tiempo. Las áreas de recepción deben diseñarse y equiparse de tal forma que los contenedores de materiales puedan limpiarse si fuere necesario antes de su almacenamiento.

9.3. Control del almacenamiento de materias primas, material de acondicionamiento y producto.

9.3.1 Debe realizarse con base en lo establecido en PNO's que consideren la clara identificación y separación por medios físicos o sistemas de control.

15.2 Todas las operaciones de manejo de materiales y productos, tales como cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, despacho, procesado, envasado y distribución, deben efectuarse de conformidad con procedimientos o instrucciones escritas, y cuando sea necesario se registren.

9.3.2 Debe realizarse utilizando equipo que esté de acuerdo con sus características.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

Comentario

Cuando se habla de equipos en la norma Colombiana no se muestra que los equipos específicamente para el control del almacenamiento deban estar de acuerdo con sus características, sin embargo el principio general del apartado de equipos que trata la norma, lo indica y se menciona además en otro numeral que los equipos usados para pesaje, registro y control (se puede interpretar que también aquellos presentes en las áreas de almacenamiento) se deban someter a mantenimiento y calibración.

12.1 Principio. Los equipos se deben diseñar, construir, adaptar, ubicar y mantener de conformidad a las operaciones que se habrán de realizar. El diseño y ubicación de los equipos deben ser tales que se reduzca al mínimo el riesgo de que se cometan errores, y que se pueda efectuar eficientemente la limpieza y mantenimiento de los mismos, con el fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo y la suciedad y en general todo aquello que pueda influir negativamente en la calidad de los productos.

15.22 Los equipos e instrumentos de medición, pesaje, registro y control deben someterse a servicios de mantenimiento y calibración a intervalos preestablecidos, y debe mantenerse un registro de estas operaciones. Para asegurar el funcionamiento satisfactorio de los instrumentos, estos deben ser controlados diariamente o antes de su empleo en análisis. Deben indicarse claramente las fechas en que se efectúan los trabajos de mantenimiento y calibración y las fechas en que debe efectuarse una recalibración.

9.3.3 Se debe contar con PNO's para la limpieza y mantenimiento de los almacenes.

14.49 Deben establecerse por escrito procedimientos por los cuales se asigne la responsabilidad por el saneamiento describiendo detalladamente los horarios de limpieza, métodos, equipos, y materiales a ser empleados y las instalaciones objeto de la limpieza. Dichos procedimientos escritos deben cumplirse.

9.3.4 Se debe contar con un PNO basado en el sistema de primeras entradas primeras salidas (PEPs).

13.3 Todos los materiales y productos deben almacenarse en condiciones apropiadas establecidas por el fabricante y en un orden tal que pueda efectuarse la segregación de los lotes y la rotación de las existencias, según la regla de que los primeros que llegan son los primeros que salen.

9.3.5 Las materias primas, materiales de acondicionamiento y productos en cualquiera de sus etapas de fabricación, deben colocarse sobre tarimas.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

9.3.6 Las materias primas y los materiales de acondicionamiento deben muestrearse de acuerdo con el PNO correspondiente, analizarse y dictaminarse antes de su uso. Los envases muestreados, deben indicarlo en su identificación.

14.36 Deben establecerse procedimientos de operación normalizados para el muestreo, los cuales especifiquen la(s) persona(s) autorizada(s) para recoger muestras.

16.7 Cada contenedor de muestra debe tener una etiqueta que indique:

- a) el nombre del material sometido a muestreo;*
- b) el número del lote;*
- c) el número del contenedor de donde se ha recogido la muestra;*
- d) la firma de la persona que ha recogido la muestra; y*
- e) la fecha del muestreo.*

16.8 Antes de autorizar el uso de materias primas o de envasado, el jefe de control de la calidad debe cerciorarse de que se ha comprobado que los materiales reúnen las especificaciones referentes a la identidad, actividad, pureza, y otros indicadores de la calidad.

16.9 Una muestra proveniente de cada contenedor de materia prima debe someterse a prueba (véase también la sección 13.11).

16.10 Cada lote de materiales de envasado impresos debe ser examinado inmediatamente después de su recepción.

9.3.7 Las materias primas y los materiales de acondicionamiento, cuya vigencia de aprobación ha terminado, deben ponerse en retención temporal, para su reanálisis y/o disposición final.

14.19 En los documentos que describen los procedimientos de prueba se debe indicar la frecuencia exigida para la revaloración de cada una de las materias primas, según lo determine su estabilidad.

16.18 El departamento de control de la calidad debe establecer fechas de caducidad y especificaciones sobre el tiempo de conservación, sobre la base de pruebas de estabilidad referentes a las condiciones de almacenamiento.

18.51 Por lo general no es necesario establecer fechas de caducidad para los ingredientes farmacéuticos activos. Si las pruebas no indican un período razonable de conservación, como por ejemplo dos años o más en las condiciones previstas de almacenamiento, entonces se puede etiquetar el producto con una fecha arbitraria apropiada de caducidad, sometiéndolo a una prueba en esa fecha o antes.

14.34 Deben establecerse procedimientos de operación normalizados para el etiquetado interno, la cuarentena y el almacenamiento de las materias primas, los de envasado, y otros materiales, como sea apropiado.

13.19 Todo material de envasado primario o material de envasado impreso desactualizado u obsoleto debe ser destruido, o debe registrarse el destino que se le asigna.

9.3.8 Las materias primas, material de acondicionamiento o productos rechazados deben ser identificados como tales y trasladados a una área específica delimitada, para evitar su uso en cualquier proceso productivo. Deben ser confinados, destruidos, devueltos o reprocesados, según dictamen, lo que debe quedar registrado.

Materiales rechazados y recuperados

13.25 Los materiales y productos deben ser identificados como tales y almacenados separadamente en áreas restringidas. Deben ser devueltos a los proveedores o, cuando sea apropiado, reprocesados o eliminados. Cualquiera sea la determinación adoptada, ésta debe ser aprobada por la persona autorizada y debidamente registrada.

18.59 El fabricante debe establecer instrucciones por escrito acerca de la forma como deben manejarse los materiales rechazados, sean éstas materias primas, productos intermedios, materiales de envasado, o ingredientes farmacéuticos activos. Los materiales rechazados deben ser claramente identificados como tales y almacenados bajo estricto control hasta su eliminación, reprocesamiento, o devolución al proveedor.

9.3.9 Se debe contar con un programa para el control y erradicación de fauna nociva.

14.46 " Deben establecerse procedimientos normalizados de operaciones y registros de las acciones efectuadas, como también cuando sea apropiado, de las conclusiones resultantes, acerca de lo siguiente:..

- e) control del medio ambiente;*
- f) control de animales e insectos nocivos;..."*

9.4. Preparación y surtido de materias primas y material de acondicionamiento.

9.4.1 Deben existir PNO's que especifiquen como mínimo:

9.4.1.1 Que el manejo se realice sólo por personal autorizado.

9.4.1.2 Que asegure que son medidos, pesados y/o contados con exactitud. Estas operaciones deben ser verificadas y registradas por una segunda persona.

13.13 Las materias primas deben ser expedidas solamente por las personas designadas, de conformidad con un procedimiento escrito, a fin de asegurar que los materiales respectivos sean correctamente pesados y medidos y colocados en envases limpios y adecuadamente etiquetados.

Comentario

En la norma Colombiana no se enfatiza que el procedimiento escrito para el surtido de las materias primas expedidas deban ser verificadas y registradas por una segunda persona, solamente que deben ser expedidas por personas designadas.

9.4.1.3 Medidas para evitar la contaminación cruzada.

15.10 Cuando en la producción se emplean materiales secos, deben tomarse precauciones especiales para prevenir la generación de polvo y su diseminación.

15.11 Se debe evitar la contaminación de una materia prima o de un producto por otra materia prima o producto. Este riesgo de contaminación cruzada accidental surge de la generación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles, u organismos provenientes de materiales y productos durante las operaciones de procesado como también de residuos que quedan en los equipos, de insectos que se introducen en el lugar y de contaminantes

provenientes de las ropas y de la piel de los operarios, etc. La importancia de dicho riesgo varía según el tipo de contaminante y el producto que se contamine. Entre los contaminantes más peligrosos se encuentran los materiales altamente sensibilizantes, las preparaciones biológicas, tales como organismos vivos, ciertas hormonas, sustancias citotóxicas y otros materiales sumamente activos. Los productos en los cuales la contaminación sería más significativa son los que se administran mediante inyección o se aplican a las heridas abiertas, y los administrados en grandes dosis y/o por largo tiempo.

15.12 Se debe evitar la contaminación cruzada mediante la adopción de las siguientes medidas técnicas y administrativas, entre otras. Se recomienda:

- a) Que la producción se lleve a cabo en áreas segregadas (lo cual puede ser necesario para productos tales como penicilinas, vacunas vivas, preparaciones bacterianas vivas y ciertas sustancias biológicas), "por campañas" (es decir, con intervalos de tiempo) y limpieza adecuada entre una y otra producción;
- b) que se establezcan áreas herméticas, con diferencias de presión y dotadas de extractores de aire;
- c) que se reduzca al mínimo la contaminación causada por la recirculación o el reingreso de aire no tratado o insuficientemente tratado;
- d) que se utilice vestimenta apropiada en las áreas donde se procesan los productos que corren un riesgo especial de contaminación;
- e) que se empleen procedimientos de limpieza y descontaminación de eficacia conocida, ya que la limpieza incorrecta de los equipos constituye una fuente común de contaminación;
- f) que se sustituya un "sistema cerrado" de producción;
- g) que se lleven a cabo pruebas para verificar si quedan residuos;
- h) que se usen etiquetas que indiquen el estado de limpieza de los equipos.

9.4.1.4 El tipo de indumentaria que debe llevar el personal en función de las características de la materia prima y del área.

17.11 El tipo de ropas y la calidad de las mismas deben conformarse al tipo de proceso de fabricación y de lugar de trabajo, y las ropas deben vestirse de tal forma que los productos estén protegidos de la contaminación.

17.13 La vestimenta de las personas en el lugar de trabajo debe ser acorde al grado del aire del área respectiva. A continuación se describen las ropas exigidas para cada grado de aire:

Grado D: El cabello, y cuando corresponda, la barba deben cubrirse. Se deben usar ropas de protección y calzados o cubrecalzados apropiados. Deben adoptarse medidas apropiadas para evitar la contaminación proveniente de fuera del área limpia.

Grado C: El cabello, y cuando corresponda, la barba deben cubrirse. Se deben usar trajes de una o dos piezas, cerrados en las muñecas y con cuello alto, y calzados o cubrecalzados apropiados. De la vestimenta empleada no debe desprenderse virtualmente fibra o partícula alguna.

Grado B: Un cobertor de cabeza debe cubrir totalmente el cabello, y cuando corresponda, la barba; los bordes inferiores de dicho cobertor deben meterse dentro del cuello del traje; debe usarse una máscara para evitar que la cara desprenda gotas de sudor; deben usarse guantes esterilizados de goma o material plástico que no estén recubiertos de talco, como también calzados esterilizados o desinfectados; las bocamangas de los pantalones deben meterse dentro de los calzados y los extremos de las mangas de las ropas deben meterse dentro de los guantes. De la vestimenta empleada virtualmente no debe desprenderse fibra o partícula alguna, y ella debe retener toda partícula que se desprenda del cuerpo humano.

9.4.1.5 Que el surtido sea verificado y ambas operaciones registradas.

13.14 El peso y volumen de cada material expedido deben ser controlados y esta operación debe registrarse.

Falta página

N° 44

- a) El nombre del producto.
- b) Una descripción de su forma farmacéutica, potencia y método de aplicación, cuando corresponda.
- c) El tamaño del envase, en lo que respecta a su número, peso o volumen del producto en el recipiente final.
- d) Una lista completa de todos sus materiales de envasado exigidos para un lote de tamaño normal, incluyendo cantidades, tamaños y tipos, con el código o número de referencia relacionados con las especificaciones para cada material de envasado.
- e) Cuando sea apropiado, un ejemplo o copia de los materiales impresos de envasado, correspondientes, con indicación del lugar donde se han colocado el número del lote y la fecha de caducidad del producto.
- f) Precauciones especiales a ser observadas, incluyendo un cuidadoso examen del área de envasado y de los equipos, a fin de cerciorarse de que la línea de producción esté en condiciones adecuadas, antes de comenzar las operaciones.
- g) Una descripción de la operación de procesado incluyendo cualquier operación subsidiaria importante, y de los equipos a ser usados;
- h) Detalles acerca de los controles durante el procesado, con instrucciones para el muestreo y los límites de aceptabilidad.

Comentario

En la norma de la OMS no es indicado el uso de órdenes de producción como tal, solamente se menciona las instrucciones de envasado, cuando se va a fabricar un lote de producto. Estas instrucciones de envasado reúnen algunos de los requerimientos que se nombran a los de la orden de producción.

9.5.1.2 Cuando se requieran efectuar ajustes de la cantidad a surtir, en función de la potencia de las materias primas, deben calcularse y verificarse por personal autorizado y quedar documentados en la orden de producción.

9.5.1.3 La recepción de los materiales la debe realizar personal autorizado, quien después de verificar firmará en la orden.

9.5.1.4 La orden de producción correspondiente debe estar a la vista del personal que realiza el proceso antes y durante la producción.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

9.5.1.5 El área de trabajo debe estar libre de materiales, documentos e identificaciones de lotes procesados con anterioridad o ajenos al lote que se va a procesar.

9.5.1.6 Antes de iniciar la producción, se debe autorizar el uso del área previa verificación y documentación de que el equipo y las áreas están limpios e identificados, de acuerdo con el PNO correspondiente.

14.27 Antes de comenzar una operación de procesado, se debe verificar si los equipos y el lugar de trabajo están libres de productos, documentos, o materiales correspondientes al proceso anterior que ya no se requieren para el proceso que están por iniciarse y que los equipos estén limpios y preparados para el uso. Dicha verificación debe registrarse.

15.15 Antes de iniciar una operación de procesado, deben adoptarse las medidas necesarias para asegurar que el área de trabajo y los equipos estén limpios y libres de materiales de partida, productos, residuos de productos, etiquetas, o documentos que no sean necesarios para la nueva operación.

15.25 Antes de iniciar las operaciones de envasado, deben adoptarse medidas para asegurar que el área de trabajo, las líneas de envasado, las máquinas impresoras y otros equipos estén limpios y libres de productos, materiales o

documentos previamente usados que no son necesarios para la nueva operación. Mediante una lista de control apropiada debe verificarse que dichas líneas estén listas, y esta operación debe registrarse.

9.5.1.7 El encargado del proceso debe verificar que el personal que intervenga en la producción use la indumentaria y los equipos de seguridad, de acuerdo con la orden de producción y/o al PNO correspondiente.

18.19 Se debe contar con programas escritos de saneamiento. Estos deben incluir procedimientos comprobados de limpieza de las instalaciones y equipos, normas de calidad para el agua, instrucciones referentes a la higiene en la fabricación y manipulación de productos, e instrucciones relacionadas a la higiene en la fabricación y manipulación de productos, e instrucciones relacionadas con la salud, prácticas higiénicas, vestimenta del personal, procedimientos de disposición de materiales desechados y residuos no utilizables.

18.20 Dichos programas deben ser puestos en práctica, como asimismo ponerse a conocimiento del personal involucrado, y destacarse su importancia en las sesiones de capacitación permanente de funcionarios.

18.21 Las personas deben usar ropas de protección y otros artículos de protección apropiados para las operaciones respectivas.

“Consideraciones Generales

La guía tampoco cubre aspectos de seguridad para el personal involucrado en la fabricación, ya que ellos se rigen por la legislación de cada país. No obstante, el fabricante es responsable de garantizar la seguridad de los trabajadores.”

9.5.1.8 Las operaciones deben realizarse de acuerdo con la orden de producción y registrarse en la misma en el momento de llevarse a cabo.

18.33 El procesado debe efectuarse de conformidad con la fórmula maestra.

14.28 Durante el procesado y en el momento que se lleva a cabo cada acción deben registrarse los datos indicados a continuación. Una vez completado el procesado, dicho registro debe ser firmado y fechado por la persona responsable de las operaciones de procesado. Los datos exigidos son:

- a) El nombre del producto.*
- b) El número del lote que se está fabricando;*
- c) Fechas y horas de inicio de las etapas intermedias importantes, y del completamiento de la producción.*
- d) El nombre de la persona responsable de cada etapa de producción.*
- e) Las iniciales del(los) operador(es) de las diversas etapas más importantes de la producción y cuando corresponda, de la(s) persona(s) que verificó(verificaron) cada una de estas operaciones (control de peso, por ejemplo).*
- f) El número del lote y/o número de análisis de control y las cantidades de cada una de las materias primas que se hayan pesado (incluyendo el número del lote y la cantidad de cualquier material recuperado o reprocesado que se haya agregado).*
- g) Cualquier operación o hecho relacionados con el procesado y los equipos utilizados.*
- h) Los controles efectuados durante el procesado y las iniciales de la(s) persona(s) que los haya efectuado como también los resultados obtenidos.*
- i) La cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas pertinentes de la fabricación (rendimiento), juntamente con comentarios o explicaciones acerca de las desviaciones significativas del rendimiento esperado.*
- j) Notas detalladas acerca de problemas especiales, incluyendo una autorización firmada referente a toda desviación de la fórmula maestra.*

9.5.1.9 La orden de producción debe indicar las operaciones que deben ser supervisadas.

9.5.1.10 La orden de producción debe precisar los parámetros y controles del proceso que sean requeridos.

18.23 Es necesario contar con instrucciones escritas acerca de cada una de las etapas de la fabricación, almacenamiento, y control de la calidad de los productos. Dichas instrucciones deben ser actualizadas en la medida de lo necesario.

18.34 Deben definirse los pasos que son de importancia crítica para la calidad de los ingredientes farmacéuticos activos y deben comprobarse los procedimientos aplicados.

18.35 El procesado debe ser supervisado y llevado a cabo por personas competentes.

18.36 Durante el procesado, los frascos, los recipientes, y los equipos importantes deben ser etiquetados en forma inequívoca o identificados con el nombre del producto y el número del lote.

18.37 Además de la documentación relacionada con el lote, debe estar disponible la información concerniente a las actividades diarias de cada departamento de procesado.

18.28 Durante la producción de cada lote de productos intermedios y de ingredientes farmacéuticos activos debe complementarse un registro de fabricación. El registro debe contener las partes pertinentes de la fórmula maestra, e incluir los siguientes datos:

- a) El nombre del producto (y la denominación común internacional, si corresponde) o etapa, y el tamaño y número de lote.
- b) Las fechas de las distintas etapas de producción.
- c) Los detalles de la producción, incluso una referencia a los principales equipos utilizados, y los rendimientos.
- d) El número de lote o el de referencia (o el número del análisis de control), si lo hubiere, de las materias primas empleadas en la producción;
- e) Un registro de los controles efectuados durante el procesado y de los resultados obtenidos.
- f) Los detalles de cualquier desviación de la fórmula maestra, y autorización firmada para la misma (o bien de cualquier desviación no prevista que haya sido sometida a investigación en lo que respecta a la calidad del producto).
- g) Información sobre los materiales recuperados, y sobre los procedimientos empleados.
- h) Las iniciales de los operadores y la firma de la persona responsable de las operaciones de producción, y la fecha de la firma.
- i) Todos los registros analíticos relacionados con el lote, o una referencia que permita obtenerlos.
- j) La decisión de autorizar o rechazar el lote en cuestión, con la fecha y la firma de la persona responsable de la decisión.
- k) Información sobre el examen de los registros de producción (véase la sección 16.15).

18.29 En caso de que haya sido necesario llevar a cabo la producción y el control bajo contrato, debe incluirse esta información en el registro del lote.

14.25 " Se debe contar con instrucciones de envasado autorizadas oficialmente para cada producto, tamaño del envase y tipo de producto. Normalmente ellas deben incluir, o hacer referencia a:...

- f) Precauciones especiales a ser observadas, incluyendo un cuidadoso examen del área de envasado y de los equipos, a fin de cerciorarse de que la línea de producción esté en condiciones adecuadas, antes de comenzar las operaciones.
- g) Una descripción de la operación de procesado incluyendo cualquier operación subsidiaria importante, y de los equipos a ser usados;
- h) Detalles acerca de los controles durante el procesado, con instrucciones para el muestreo y los límites de aceptabilidad."

15.1 Principio. De conformidad con las autorizaciones de fabricación y comercialización, en las operaciones de producción se deben cumplir procedimientos claramente definidos, con el objeto de obtener productos que reúnan las condiciones de calidad exigidas.

15.16 Se deben llevar a cabo y registrarse todos los controles durante el procesado y los controles ambientales.

9.5.1.1 Los resultados de las pruebas y/o análisis realizados durante el proceso, deben registrarse en la orden de producción o anexarse.

14.42 *Deben establecerse por escrito los procedimientos para los análisis que se efectúan con materiales y productos en las distintas etapas de la fabricación, describiendo los métodos y equipos empleados. Deben registrarse las pruebas efectuadas.*

14.43 *Los registros de los análisis deben incluir, como mínimo, los siguientes datos:*

- a) *el nombre del material o producto y cuando corresponda, de la forma farmacéutica;*
- b) *el número del lote y cuando corresponda, el nombre del fabricante y/o del proveedor;*
- c) *referencias a las especificaciones y procedimientos de análisis pertinentes;*
- d) *los resultados de los análisis, incluyendo observaciones y cálculos, y referencia a las especificaciones (límites);*
- e) *las fechas de los análisis;*
- f) *las iniciales de las personas que efectuaron los análisis ;*
- g) *las iniciales de las personas que verificaron los análisis y los cálculos cuando corresponda;*
- h) *una indicación clara de la autorización o rechazo (o alguna disposición sobre la condición del material o producto), y la fecha y la firma de la persona designada como responsable.*

14.44 *Deben establecerse por escrito los procedimientos de autorización y rechazo de los materiales y productos, especialmente el procedimiento para la autorización de venta de un producto acabado por una persona autorizada.*

14.48 *Deben registrarse debidamente y en orden cronológico el uso dado a los equipos importantes e indispensables, y las áreas en que han sido procesados los productos.*

14.28 *Durante el procesado y en el momento que se lleva a cabo cada acción deben registrarse los datos indicados a continuación. Una vez completado el procesado, dicho registro debe ser firmado y fechado por la persona responsable de las operaciones de procesado. Los datos exigidos son:*

- a) *El nombre del producto.*
- b) *El número del lote que se está fabricando;*
- c) *Fechas y horas de inicio de las etapas intermedias importantes, y del completamiento de la producción.*
- d) *El nombre de la persona responsable de cada etapa de producción.*
- e) *Las iniciales del(los) operador(es) de las diversas etapas más importantes de la producción y cuando corresponda, de la(s) persona(s) que verificó(verificaron) cada una de estas operaciones (control de peso, por ejemplo).*
- f) *El número del lote y/o número de análisis de control y las cantidades de cada una de las materias primas que se hayan pesado (incluyendo el número del lote y la cantidad de cualquier material recuperado o reprocesado que se haya agregado).*
- g) *Cualquier operación o hecho relacionados con el procesado y los equipos utilizados.*
- h) *Los controles efectuados durante el procesado y las iniciales de la(s) persona(s) que los haya efectuado como también los resultados obtenidos.*
- i) *La cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas pertinentes de la fabricación (rendimiento), juntamente con comentarios o explicaciones acerca de las desviaciones significativas del rendimiento esperado.*
- j) *Notas detalladas acerca de problemas especiales, incluyendo una autorización firmada referente a toda desviación de la fórmula maestra.*

16.12 *Deben mantenerse registros de los controles efectuados durante el procesado, los cuales formarán parte de los registros de los lotes (véase la sección 15.2)*

18.2 *"...La observación de esas prácticas, que complementan las pruebas de control efectuadas desde el inicio hasta el final del ciclo de producción, contribuirán sustancialmente a la producción permanente de lotes uniformes de ingredientes farmacéuticos activos de alta calidad."*

18.29 *En caso de que haya sido necesario llevar a cabo la producción y el control bajo contrato, debe incluirse esta información en el registro del lote.*

18.31 Los registros deben mantenerse de tal forma que puedan recuperarse los datos sobre las actividades relacionadas con la producción y el control de la calidad de los ingredientes farmacéuticos activos.

9.5.1.12 Los encargados de producción y del área de calidad deben revisar, documentar y evaluar cualquier desviación a la orden de producción y definir las acciones conducentes.

15.3 Siempre que sea posible, debe evitarse cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos. Cuando haya que efectuar alguna desviación, esta debe ser aprobada por escrito por la persona asignada, con participación del departamento de control de la calidad, cuando sea apropiado.

3.2 " Los requisitos básicos del control de la calidad son los siguientes:

- f) Deben registrarse los resultados de la inspección y ensayo de materiales y de productos intermedios, a granel y acabados, para verificar si cumplen con las especificaciones; el examen de un producto debe incluir la revisión y evaluación de la documentación de producción pertinente y un estudio de las desviaciones de los procedimientos especificados.
- g) No se debe autorizar la venta o suministro de ningún lote de productos antes de su certificación por la(s) persona(s) autorizada(s) en el sentido de que el lote conforme a los requisitos de la autorización de comercialización. En algunos países, la legislación exige que la autorización de circulación del lote provenga conjuntamente de la persona autorizada del departamento de producción y de la persona autorizada del departamento de control de la calidad..."

3.4 La evaluación del producto terminado debe abarcar todos los factores pertinentes, incluyendo las condiciones de producción, los resultados de los ensayos realizados durante el proceso de producción, la fabricación (incluyendo el envasado), la documentación, el cumplimiento de las especificaciones del producto acabado, y el examen del paquete final.

Examen de los registros de producción

16.15 Los registros de producción y control deben ser examinados, y si un lote no cumple con las especificaciones establecidas, debe someterse a una investigación completa. Esta investigación debe, si es preciso, extenderse a otros lotes del mismo producto y de otros productos que pudieran haber tenido alguna vinculación con el defecto o la discrepancia. La investigación efectuada debe registrarse por escrito, incluyendo las conclusiones de la misma y su seguimiento.

9.5.1.13 El rendimiento final y los rendimientos intermedios indicados en la orden de producción, deben ser registrados y comparados contra sus límites, en caso de excederlos se debe llevar a cabo una investigación y anexar el resultado de la misma en la orden de producción.

15.4 En la medida de lo necesario, debe efectuarse el control de los rendimientos y la conciliación de las cantidades para asegurar que no haya discrepancias que superen los límites aceptables.

15.19 Cualquier desviación significativa del rendimiento esperado debe ser registrada e investigada.

15.33 Si durante la conciliación se observa alguna discrepancia significativa o inusual entre la cantidad del producto a granel y los materiales de envasado impresos y el número de unidades producidas, el hecho debe investigarse hasta encontrar una explicación satisfactoria antes de autorizar la expedición de los productos.

9.5.1.14 Deben existir PNO's que garanticen la separación e identificación de los productos.

15.5 No deben llevarse a cabo operaciones con diferentes productos simultánea o consecutivamente, en la misma habitación, a menos que no haya riesgo alguno de confusión o contaminación cruzada.

15.6 En todo momento durante el procesado, todos los materiales, recipientes a granel, equipos principales y cuando sea apropiado, las habitaciones utilizadas deben ser identificadas con carteles o de otra forma, con indicación del producto o material, que se está procesando, su actividad (si corresponde), y el número del lote. Si fuere apropiado, dicha indicación debe también mencionar la etapa en que se encuentra la producción.

15.26 El nombre y el número del lote del producto que se está manejando deben ser exhibidos en cada estación o línea de envasado.

9.5.1.15 Deben realizarse controles durante el proceso que garanticen que el producto permanece dentro de especificaciones.

3.2 "... Los requisitos básicos del control de la calidad son los siguientes:...

- f) Deben registrarse los resultados de la inspección y ensayo de materiales y de productos intermedios, a granel y acabados, para verificar si cumplen con las especificaciones; el examen de un producto debe incluir la revisión y evaluación de la documentación de producción pertinente y un estudio de las desviaciones de los procedimientos especificados..."

3.4 La evaluación del producto terminado debe abarcar todos los factores pertinentes, incluyendo las condiciones de producción, los resultados de los ensayos realizados durante el proceso de producción, la fabricación (incluyendo el envasado), la documentación, el cumplimiento de las especificaciones del producto acabado, y el examen del paquete final.

15.16 Se deben llevar a cabo y registrarse todos los controles durante el procesado y los controles ambientales.

9.5.1.16 Debe revisarse la orden de producción, de acondicionamiento, los registros, resultados analíticos, etiquetas y demás documentación inherente. Comprobando que cumple con las especificaciones de proceso establecidas; sólo el área de calidad puede dictaminar (liberar o rechazar).

3.2 "... Los requisitos básicos del control de la calidad son los siguientes:...

- d) Deben mantenerse registros (manualmente o mediante instrumentos registradores), que sirvan para demostrar que se han llevado a cabo todos los procedimientos de muestreo, inspección y ensayo, y que cualquier desviación ha sido plenamente registrada e investigada.
- e) Los productos terminados deben contener ingredientes que se adecúen a la composición cualitativa y cuantitativa del producto, conforme a su descripción en la autorización de comercialización; los ingredientes deben tener la pureza exigida, los envases apropiados y la etiquetas correspondientes.
- f) Deben registrarse los resultados de la inspección y ensayo de materiales y de productos intermedios, a granel y acabados, para verificar si cumplen con las especificaciones; el examen de un producto debe incluir la revisión y evaluación de la documentación de producción pertinente y un estudio de las desviaciones de los procedimientos especificados.
- g) No se debe autorizar la venta o suministro de ningún lote de productos antes de su certificación por la(s) persona(s) autorizada(s) en el sentido de que el lote conforme a los requisitos de la autorización de comercialización. En algunos países, la legislación exige que la autorización de circulación del lote provenga conjuntamente de la persona autorizada del departamento de producción y de la persona autorizada del departamento de control de la calidad..."

3.4. La evaluación del producto terminado debe abarcar todos los factores pertinentes, incluyendo las condiciones de producción, los resultados de los ensayos realizados durante el proceso de producción, la fabricación (incluyendo el envasado), la documentación, el cumplimiento de las especificaciones del producto acabado, y el examen del paquete final.

9.5.2. Control de la producción de formas farmacéuticas sólidas.

9.5.2.1 Los equipos en que se generen polvos, deben estar provistos de sistemas de extracción eficientes y situados e instalados de forma que se evite contaminación cruzada, en cubículos físicamente separados, a menos que todos sean utilizados para fabricar el mismo lote de producto.

9.5.2.2 La disposición de los polvos colectados debe realizarse en base a PNO's y conforme a lo que establezcan las disposiciones aplicables. La limpieza de los colectores debe llevarse a cabo de acuerdo con el PNO correspondiente.

15.10 Cuando en la producción se emplean materiales secos, deben tomarse precauciones especiales para prevenir la generación de polvo y su diseminación.

15.11 Se debe evitar la contaminación de una materia prima o de un producto por otra materia prima o producto. Este riesgo de contaminación cruzada accidental surge de la generación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles, u organismos provenientes de materiales y productos durante las operaciones de procesado como también de residuos que quedan en los equipos, de insectos que se introducen en el lugar y de contaminantes provenientes de las ropas y de la piel de los operarios, etc. La importancia de dicho riesgo varía según el tipo de contaminante y el producto que se contamine. Entre los contaminantes más peligrosos se encuentran los materiales altamente sensibilizantes, las preparaciones biológicas, tales como organismos vivos, ciertas hormonas, sustancias citotóxicas y otros materiales sumamente activos. Los productos en los cuales la contaminación sería más significativa son los que se administran mediante inyección o se aplican a las heridas abiertas, y los administrados en grandes dosis y/o por largo tiempo.

15.12 Se debe evitar la contaminación cruzada mediante la adopción de las siguientes medidas técnicas y administrativas entre otras. Se recomienda:

- a) Que la producción se lleve a cabo en áreas segregadas (lo cual puede ser necesario para productos tales como penicilinas, vacunas vivas, preparaciones bacterianas vivas y ciertas sustancias biológicas), "por campañas" (es decir, con intervalos de tiempo) y limpieza adecuada entre una y otra producción;*
- b) que se establezcan áreas herméticas, con diferencias de presión y dotadas de extractores de aire;*
- c) que se reduzca al mínimo la contaminación causada por la recirculación o el reingreso de aire no tratado o insuficientemente tratado;*
- d) que se utilice vestimenta apropiada en las áreas donde se procesan los productos que corren un riesgo especial de contaminación;*
- e) que se empleen procedimientos de limpieza y descontaminación de eficacia conocida, ya que la limpieza incorrecta de los equipos constituye una fuente común de contaminación;*
- f) que se sustituya un "sistema cerrado" de producción;*
- g) que se lleven a cabo pruebas para verificar si quedan residuos;*
- h) que se usen etiquetas que indiquen el estado de limpieza de los equipos.*

9.5.2.3 Debe contarse con un control que evite contaminación cruzada en las mangas y filtros de los secadores de lecho fluidizado. Para productos en que este control no sea suficiente, se debe emplear un juego de mangas y/o filtros exclusivos por producto.

9.5.2.4 Se debe contar con un registro del uso e inspección de tamices, dosificadores, punzones y matrices para detectar el momento en que no cumplen con las especificaciones.

9.5.2.5 Las cápsulas de gelatina dura vacías, deben ser consideradas y tratadas como una materia prima.

9.5.2.6 Control de la producción de formas farmacéuticas líquidas y semisólidas no estériles.

9.5.2.6.1 El área de producción debe contar con suficientes tanques y marmitas de preparación con tapa y cuando se requiera, enchaquetados y con sistemas de agitación.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

9.5.2.6.2 Los tanques, recipientes, líneas de conducción y bombas deben ser diseñados, contruidos e instalados de forma que puedan limpiarse y sanitizarse fácilmente.

15.18 Los recipientes a ser llenados deben limpiarse antes del llenado. Se debe prestar especial atención a la eliminación de contaminantes tales como fragmentos de vidrio y partículas metálicas.

16.18.11 Todas las instalaciones, incluyendo las áreas que contengan tanques abiertos, deben estar construidas apropiadamente. Así mismo deben ofrecer un ambiente adecuado para efectuar las operaciones de producción, y ser suficientemente amplias y aptas para el uso a que están destinadas. Las instalaciones no deben constituir factores que contribuyan a la confusión o contaminación real o potencial de los ingredientes farmacéuticos activos. Además, deben estar planificadas de tal forma que permitan un ordenamiento lógico de las operaciones.

11."... Las instalaciones deben limpiarse adecuadamente, y en caso necesario, desinfectarse de acuerdo a procedimientos detallados por escrito."

9.5.2.6.3 Se debe contar con tomas identificadas de agua purificada.

9.5.2.6.4 Después de sanitizar los sistemas de agua por medios químicos debe seguirse un procedimiento validado a fin de garantizar que el agente sanitizante ha sido eliminado.

15.21 Las tuberías usadas para agua destilada o desionizada y cuando sea apropiado, otras tuberías de agua deben ser desinfectadas de conformidad con procedimientos escritos que detallen los límites de la contaminación microbiológica y las medidas que deben adoptarse.

15.17 Deben adoptarse medidas destinadas a indicar la existencia de fallas en los equipos o servicios (la provisión de agua y gas para los equipos, por ejemplo). Los equipos defectuosos deben retirarse del uso hasta que el defecto haya sido corregido. Los equipos de producción deben limpiarse de conformidad con procedimientos detallados por escrito y guardarse limpios y secos.

17.32 Todos los equipos, incluyendo esterilizadores, sistemas de filtración de aire, y sistema de tratamiento de agua, incluso destiladores, deben ser sometidos a un plan de mantenimiento, y comprobación y control; debe registrarse la autorización de uso otorgada después del mantenimiento de los mismos.

17.42 Deben controlarse regularmente las fuentes de provisión de agua, los equipos de tratamiento de agua y el agua tratada, para verificar si existen sustancias químicas, contaminación biológica, o contaminación con endotoxinas, con el fin de asegurar, antes de usarla, que el agua cumple con las especificaciones correspondientes al uso que se le quiere dar. Deben mantenerse registros de los resultados obtenidos y de las medidas adoptadas.

9.5.2.6.5 Las líneas de conducción por las que se transfieren materias primas o productos, deben ser de un material inerte que no contamine y estar identificadas.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

Comentario

En la norma de la OMS se menciona en general que los equipos no afecten los productos que contienen, no se aclara si sean líneas de conducción.

12.10 Los equipos de producción no deben presentar riesgos para los productos. Las partes de los equipos de producción que entran en contacto con el producto no deben ser reactivos, aditivos, ni absorbentes, hasta tal punto que puedan influir en la calidad del producto.

15.20 Debe comprobarse que las tuberías y otros equipos destinados al transporte de productos de un área a otra estén conectados correctamente.

9.5.2.6.6 Se debe garantizar la homogeneidad del producto durante las distintas fases del proceso.

9.5.2.6.7 Cuando el producto no se envase inmediatamente, se deben especificar sus condiciones y periodo máximo de almacenamiento.

9.5.2.6.8 Se deben mantener registros de las temperaturas de proceso en las etapas críticas del mismo.

9.5.2.6.9 Se deben llevar gráficas de control de peso o volumen durante el proceso de llenado y anexarlas a la orden de producción.

-No se encuentra mencionado en el documento estudiado

9.5.3. Control de la producción de formas farmacéuticas estériles.

9.5.3.1 La producción de formas farmacéuticas estériles debe realizarse en áreas limpias a las que el personal, el producto y/o los materiales ingresen o salgan cumpliendo con los requisitos que establezca el PNO correspondiente a fin de evitar contaminación.

17.1 La producción de preparaciones estériles debe llevarse a cabo en áreas limpias, el ingreso a las cuales debe efectuarse a través de cierres de aire herméticos, tanto para el personal como para los materiales. Las áreas limpias deben mantenerse de conformidad con normas apropiadas de limpieza, a las cuales se debe suministrar solamente aire que ha pasado por filtros de comprobada eficiencia.

9.5.3.2 Las áreas limpias deben mantenerse con el grado de limpieza que corresponda a su clasificación (ver anexo 1), recibiendo aire que haya pasado a través de filtros con el grado de eficiencia establecido en el diseño y construcción.

17.1 La producción de preparaciones estériles debe llevarse a cabo en áreas limpias, el ingreso a las cuales debe efectuarse a través de cierres de aire herméticos, tanto para el personal como para los materiales. Las áreas limpias deben mantenerse de conformidad con normas apropiadas de limpieza, a las cuales se debe suministrar solamente aire que ha pasado por filtros de comprobada eficiencia.

17.3 Las áreas limpias destinadas a la fabricación de preparaciones estériles se clasifican según las características exigidas del aire, en grados A, B, C, y D (véase el Cuadro 1). Para obtener aire que posea las características exigidas, deben emplearse los métodos indicados por las autoridades del país respectivo. Debe mencionarse que:

** Los sistemas de corriente de aire laminar deben suministrar una velocidad de aire homogénea de aproximadamente 0.30 m/s para la corriente vertical y de aproximada 0.45m/s para la corriente horizontal, pero la precisión de la velocidad del aire dependerá del tipo de equipo empleado.*

9.5.3.3 Las diversas operaciones de preparación de materiales y productos, llenado y esterilización, deben realizarse en zonas separadas dentro del área limpia.

17.2 Las diversas operaciones de preparación de componentes (tales como recipientes y cierres), preparación de productos, llenado, y esterilización deben llevarse a cabo en zonas separadas dentro del área limpia.

9.5.3.4 Para productos que se procesen por técnica de llenado aséptico debe cumplirse con los parámetros que se establezcan en un protocolo de prueba de simulación de proceso.

17.40 El empleo de medios nutritivos que estimulan el crecimiento microbiano en ensayos destinados a simular las operaciones asépticas (llenado de medios estériles, "llenado de caldos") constituye un factor importante en la comprobación general de un proceso aséptico. Tales ensayos deben reunir las siguientes características:

- Deben simular lo más fielmente posible operaciones reales, teniendo en cuenta factores tales como la complejidad de las operaciones, el número de empleados que están trabajando y el tiempo de duración.
- Debe ser posible que en el(los) medio(s) seleccionado(s) se pueda cultivar un amplio espectro de microorganismos, incluyendo aquellos que se esperaría encontrar en un ambiente donde se efectúa el llenado.
- Deben incluir un número suficiente de unidades de producción para que se tenga un alto grado de seguridad de que, de existir, podrían ser detectados aún los niveles bajos de contaminación.

Se recomienda la inclusión de un mínimo de 3.000 unidades de producción en cada llenado de caldo. Se debe procurar llegar al nivel cero de crecimiento, debiendo ser considerada inaceptable cualquier cifra superior a 0,1% de unidades contaminadas. Toda contaminación debe ser investigada. Los llenados de caldo deben repetirse a intervalos regulares, y siempre que tenga que efectuarse una comprobación como resultado de alguna alteración significativa en la producción, instalaciones, equipos u operaciones de procesado.

9.5.3.5 Los procesos de esterilización deben estar validados.

17.54 Todos los procedimientos de esterilización, deben ser validados. Se debe prestar especial atención cuando el método de esterilización adoptado no se conforma a las normas nacionales o a las de la Farmacopea, o bien cuando se emplea con una preparación que no sea una simple solución acuosa o aceitosa. En todo caso, el método de esterilización debe conformarse a las autorizaciones de fabricación y comercialización.

9.5.3.6 En las áreas limpias debe estar presente el mínimo de personas necesarias; esto es especialmente importante durante los procesos asépticos, en cuyo caso y en la medida de lo posible, deben inspeccionarse y controlarse desde el exterior.

17.6 Sólo el número mínimo necesario de personal, debe estar presente en las áreas limpias; esto es especialmente importante durante los procesos asépticos. De ser posible, las inspecciones y los controles deben efectuarse desde fuera de las áreas respectivas.

9.5.3.7 El personal empleado en estas áreas (incluyendo el de limpieza y el de mantenimiento) debe recibir capacitación en: conceptos básicos de microbiología, técnicas de vestido, técnicas asépticas, reglas de higiene y otros temas específicos para productos estériles.

17.7 Todos los empleados (incluyendo el personal de limpieza y mantenimiento) que trabajan en dichas áreas deben someterse regularmente a programas de capacitación en disciplinas relacionadas con la correcta fabricación de productos estériles, incluyendo la higiene y conocimientos básicos de microbiología. En caso de que sea necesario el ingreso a las áreas de personas extrañas que no hayan recibido dicha capacitación (personal de construcción o mantenimiento contratado afuera), deben ser supervisadas cuidadosamente.

9.5.3.8 El material y diseño de la ropa debe ser confortable y generar el mínimo de partículas. La utilizada en el área aséptica debe ser previamente esterilizada.

17.11 El tipo de ropas y la calidad de las mismas deben conformarse al tipo de proceso de fabricación y de lugar de trabajo, y las ropas deben vestirse de tal forma que los productos estén protegidos de la contaminación.

17.13 La vestimenta de las personas en el lugar de trabajo debe ser acorde al grado del aire del área respectiva. A continuación se describen las ropas exigidas para cada grado de aire:

Grado D: El cabello, y cuando corresponda, la barba deben cubrirse. Se deben usar ropas de protección y calzados o cubrecalzados apropiados. Deben adoptarse medidas apropiadas para evitar la contaminación proveniente de fuera del área limpia.

Grado C: El cabello, y cuando corresponda, la barba deben cubrirse. Se deben usar trajes de una o dos piezas, cerrados en las muñecas y con cuello alto, y calzados o cubrecalzados apropiados. De la vestimenta empleada no debe desprenderse virtualmente fibra o partícula alguna.

Grado B: Un cobertor de cabeza debe cubrir totalmente el cabello, y cuando corresponda, la barba; los bordes inferiores de dicho cobertor deben meterse dentro del cuello del traje; debe usarse una máscara para evitar que la cara desprenda gotas de sudor; deben usarse guantes esterilizados de goma o material plástico que no estén recubiertos de talco, como también calzados esterilizados o desinfectados; las bocamangas de los pantalones deben meterse dentro de los calzados y los extremos de las mangas de las ropas deben meterse dentro de los guantes. De la vestimenta empleada virtualmente no debe desprenderse fibra o partícula alguna, y ella debe retener toda partícula que se desprenda del cuerpo humano.

17.15 La limpieza y el lavado de las ropas utilizadas en las áreas limpias debe efectuarse de tal forma que nos les adhieran partículas contaminantes que posteriormente puedan desprenderse de las mismas. Es conveniente contar con instalaciones separadas para dichas ropas. Si las ropas se deterioran debido a la limpieza o lavado inadecuados, puede aumentar el riesgo de que ellas se desprendan partículas. Las operaciones de lavado y esterilización deben efectuarse de conformidad con procedimientos operativos normalizados.

9.5.3.9 El sistema de aire debe controlarse de tal manera que cumpla con los parámetros de su diseño (flujo, velocidad, diferenciales de presión, cantidad de partículas, humedad, temperatura, biocarga y ruido).

17.25 Debe mostrarse que los patrones de corriente de aire no presenten riesgo de contaminación, así por ejemplo, se debe tener especial cuidado para asegurar que las corrientes de aire no distribuyan partículas provenientes de personas, máquinas, u operaciones que generan partículas, hacia un área de mayor riesgo para los productos.

Comentario

En este ítem la norma Colombiana no puntualiza qué debe controlarse en el sistema de aire.

9.5.3.10 Se debe contar con indicadores y/o alarmas para detectar oportunamente fallas en el sistema de aire, para tomar las medidas necesarias.

17.26 Debe instalarse un sistema de advertencia que indique cuando existe una falla en el suministro del aire. Entre una y otra área donde la diferencia de presión de aire es importante, debe instalarse un indicador de presión, y las diferencias deben registrarse regularmente.

9.5.3.11 El equipo, los sistemas de aire, agua y esterilización, deben ser objeto de mantenimiento y calificación de manera periódica y documentada.

17.32 Todos los equipos, incluyendo esterilizadores, sistemas de filtración de aire, y sistema de tratamiento de agua, incluso destiladores, deben ser sometidos a un plan de mantenimiento, y comprobación y control; debe registrarse la autorización de uso otorgada después del mantenimiento de los mismos.

9.5.3.12 Deben tomarse en cuenta los resultados del control ambiental durante las operaciones asépticas, para dictaminar un lote, como complemento al resultado analítico final.

17.37 Durante las operaciones, las áreas limpias deben controlarse a intervalos preestablecidos, mediante el conteo microbiano del aire y de las superficies; cuando se llevan a cabo operaciones asépticas, dicho control debe ser suficientemente frecuente como para asegurar que el ambiente esté dentro de las especificaciones. Deben tenerse en cuenta los resultados del control en la evaluación de los lotes para su posterior autorización. Se debe controlar también regularmente la calidad del aire con respecto al contenido de partículas. A veces es conveniente efectuar controles adicionales, aún cuando no se efectúen operaciones de producción, como por ejemplo después de la comprobación de los sistemas, de la esterilización y de la fumigación.

9.5.3.13 Deben existir PNO's que establezcan tiempo límite entre:

- la esterilización y la utilización de los materiales,
- la preparación y esterilización/llenado del producto,
- la recolección de agua grado inyectable y su uso,
- el inicio y término del llenado.
- tiempo de permanencia del personal dentro de las áreas involucradas.

17.46 Después del proceso final de esterilización, el manejo de los componentes, recipientes de productos a granel y equipos debe efectuarse de tal forma que no se contaminen nuevamente. Debe identificarse debidamente la etapa del procesamiento de componentes, recipientes de productos a granel, y equipos.

17.47 El intervalo entre el lavado y el secado y la esterilización de los componentes, recipientes de productos a granel y otros equipos, como también el intervalo entre la esterilización y el uso, deben ser lo más breves posibles, y deben someterse a un límite de tiempo acorde con las condiciones de almacenamiento comprobadas.

17.48 El tiempo transcurrido entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de filtros retenedores de bacterias debe ser lo más breve posible. Debe establecerse un tiempo máximo aceptable para cada producto, teniendo en cuenta su composición y el método de almacenamiento recomendado.

17.43 Las actividades efectuadas en áreas estériles deben reducirse al mínimo, especialmente cuando se están efectuando operaciones asépticas y el movimiento de personal debe ser metódico y controlado, con el fin de evitar el excesivo desprendimiento de partículas y organismos por efecto de la actividad demasiado vigorosa. Debido a la naturaleza de la vestimenta empleada, la temperatura y la humedad del ambiente no deben ser tan altas que causen incomodidad.

9.5.3.14 Después del llenado, los productos parenterales deben inspeccionarse para la detección de partículas y otros defectos de acuerdo con un PNO.

9.5.3.15 Los operarios que realicen la inspección para el control de partículas de productos estériles deben someterse a controles periódicos de agudeza visual.

17.86 Los recipientes llenos de productos Parenterales deben inspeccionarse individualmente. Si la inspección es visual, debe efectuarse bajo condiciones adecuadas y controladas de iluminación. Los inspectores deben someterse a controles regulares de vista, con anteojos puestos si los usan normalmente, y durante las inspecciones deben tener descansos frecuentes. Si se utilizan otros métodos de inspección, éstos deben comprobarse y los aparatos empleados deben ser controlados a intervalos regulares.

9.5.3.16 Se debe realizar la prueba de hermeticidad a los productos parenterales de acuerdo con un PNO.

17.84 Los recipientes deben ser cerrados mediante métodos debidamente comprobados. Se debe verificar la integridad de algunas muestras empleando procedimientos adecuados.

17.85 Los recipientes cerrados herméticamente al vacío deben verificarse mediante el control de muestras de los mismos, para establecer si el vacío se ha mantenido después de transcurrido un tiempo predeterminado.

9.6. Control del acondicionamiento.

9.6.1. Consideraciones generales.

9.6.1.1 Cada lote de producto se debe controlar mediante una orden de acondicionamiento, verificada por personal autorizado.

9.6.1.2 Deben existir áreas específicas para el acondicionamiento para evitar confusiones y mezclas de los materiales y/o productos.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

Comentario

Ya se había comentado que no se menciona en la norma de la OMS una orden de acondicionamiento y en general pautas para tener en cuenta en la zona de acondicionamiento específicamente como tal. Sin embargo el trabajo organizado en esta área puede apoyarse por los siguientes numerales:

11.22 Las áreas de trabajo y de almacenamiento durante el procesado deben permitir la lógica ubicación de los equipos y materiales, de tal forma que se reduzca al mínimo el riesgo de confusión entre los distintos productos y sus componentes, se evite la contaminación cruzada, y se reduzca el riesgo de omisión y aplicación errónea de cualquiera de las operaciones de fabricación o control.

13.20 Antes de ser utilizados, todos los productos y materiales de envasado deben ser examinados en ocasión de su envío al departamento de envasado, en lo que respecta a su cantidad, identidad y conformidad con las respectivas instrucciones de envasado.

9.6.1.3 Antes de iniciar el acondicionamiento, se debe verificar que el equipo y las áreas estén limpios, libres de materiales ajenos e identificados conforme a PNO's.

14.27 Antes de comenzar una operación de procesado, se debe verificar si los equipos y el lugar de trabajo están libres de productos, documentos, o materiales correspondientes al proceso anterior que ya no se requieren para el proceso que están por iniciarse y que los equipos estén limpios y preparados para el uso. Dicha verificación debe registrarse.

15.15 Antes de iniciar una operación de procesado, deben adoptarse las medidas necesarias para asegurar que el área de trabajo y los equipos estén limpios y libres de materiales de partida, productos, residuos de productos, etiquetas, o documentos que no sean necesarios para la nueva operación.

15.25 Antes de iniciar las operaciones de envasado, deben adoptarse medidas para asegurar que el área de trabajo, las líneas de envasado, las máquinas impresoras y otros equipos estén limpios y libres de productos, materiales o documentos previamente usados que no son necesarios para la nueva operación. Mediante una lista de control apropiada debe verificarse que dichas líneas estén listas, y esta operación debe registrarse.

9.6.1.4 El personal que intervenga en el acondicionamiento, debe usar la indumentaria indicada en el PNO respectivo.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

Comentario

El manejo de la indumentaria que debe usar el personal en el área de acondicionamiento, puede ser apoyado e interpretado por la norma de la OMS de acuerdo a los siguientes numerales:

18.19 Se debe contar con programas escritos de saneamiento. Estos deben incluir procedimientos comprobados de limpieza de las instalaciones y equipos, normas de calidad para el agua, instrucciones referentes a la higiene en la fabricación y manipulación de productos, e instrucciones relacionadas a la higiene en la fabricación y manipulación de productos, e instrucciones relacionadas con la salud, prácticas higiénicas, vestimenta del personal, procedimientos de disposición de materiales desechados y residuos no utilizables.

18.20 Dichos programas deben ser puestos en práctica, como asimismo ponerse a conocimiento del personal involucrado, y destacarse su importancia en las sesiones de capacitación permanente de funcionarios.

18.21 Las personas deben usar ropas de protección y otros artículos de protección apropiados para las operaciones respectivas.

9.6.1.5 Las operaciones de acondicionamiento se deben realizar de acuerdo con la orden respectiva y registrarse conforme se vayan llevando a cabo.

14.28 Durante el procesado y en el momento que se lleva a cabo cada acción deben registrarse los datos indicados a continuación. Una vez completado el procesado, dicho registro debe ser firmado y fechado por la persona responsable de las operaciones de procesado. Los datos exigidos son:

- a) El nombre del producto.
- b) El número del lote que se está fabricando;
- c) Fechas y horas de inicio de las etapas intermedias importantes, y del completamiento de la producción.
- d) El nombre de la persona responsable de cada etapa de producción.
- e) Las iniciales del(los) operador(es) de las diversas etapas más importantes de la producción y cuando corresponda, de la(s) persona(s) que verificó(verificaron) cada una de estas operaciones (control de peso, por ejemplo).
- f) El número del lote y/o número de análisis de control y las cantidades de cada una de las materias primas que se hayan pesado (incluyendo el número del lote y la cantidad de cualquier material recuperado o reprocesado que se haya agregado).
- g) Cualquier operación o hecho relacionados con el procesado y los equipos utilizados.
- h) Los controles efectuados durante el procesado y las iniciales de la(s) persona(s) que los haya efectuado como también los resultados obtenidos.
- i) La cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas pertinentes de la fabricación (rendimiento), juntamente con comentarios o explicaciones acerca de las desviaciones significativas del rendimiento esperado.
- j) Notas detalladas acerca de problemas especiales, incluyendo una autorización firmada referente a toda desviación de la fórmula maestra.

9.6.1.6 En la orden de acondicionamiento se deben indicar las operaciones que deben supervisarse.

9.6.1.7 Los controles que se lleven a cabo se deben indicar en la orden de acondicionamiento.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

Comentario

Los numerales de la norma de la OMS que pueden relacionarse con este aspecto en estudio, son:

18.34 Deben definirse los pasos que son de importancia crítica para la calidad de los ingredientes farmacéuticos activos y deben comprobarse los procedimientos aplicados.

18.35 El procesado debe ser supervisado y llevado a cabo por personas competentes.

18.36 Durante el procesado, los frascos, los recipientes, y los equipos importantes deben ser etiquetados en forma inequívoca o identificados con el nombre del producto y el número del lote.

18.37 Además de la documentación relacionada con el lote, debe estar disponible la información concerniente a las actividades diarias de cada departamento de procesado.

18.34 Deben definirse los pasos que son de importancia crítica para la calidad de los ingredientes farmacéuticos activos y deben comprobarse los procedimientos aplicados.

18.28 Durante la producción de cada lote de productos intermedios y de ingredientes farmacéuticos activos debe complementarse un registro de fabricación. El registro debe contener las partes pertinentes de la fórmula maestra, e incluir los siguientes datos:

- a) El nombre del producto (y la denominación común internacional, si corresponde) o etapa, y el tamaño y número de lote.
- b) Las fechas de las distintas etapas de producción.
- c) Los detalles de la producción, incluso una referencia a los principales equipos utilizados, y los rendimientos.
- d) El número de lote o el de referencia (o el número del análisis de control), si lo hubiere, de las materias primas empleadas en la producción;
- e) Un registro de los controles efectuados durante el procesado y de los resultados obtenidos.
- f) Los detalles de cualquier desviación de la fórmula maestra, y autorización firmada para la misma (o bien de cualquier desviación no prevista que haya sido sometida a investigación en lo que respecta a la calidad del producto).
- g) Información sobre los materiales recuperados, y sobre los procedimientos empleados.
- h) Las iniciales de los operadores y la firma de la persona responsable de las operaciones de producción, y la fecha de la firma.
- i) Todos los registros analíticos relacionados con el lote, o una referencia que permita obtenerlos.
- j) La decisión de autorizar o rechazar el lote en cuestión, con la fecha y la firma de la persona responsable de la decisión.
- k) Información sobre el examen de los registros de producción (véase la sección 16.15).

18.29 En caso de que haya sido necesario llevar a cabo la producción y el control bajo contrato, debe incluirse esta información en el registro del lote.

14.25 Se debe contar con instrucciones de envasado autorizadas oficialmente para cada producto, tamaño del envase y tipo de producto. Normalmente ellas deben incluir, o hacer referencia a:

- a) El nombre del producto.
- b) Una descripción de su forma farmacéutica, potencia y método de aplicación, cuando corresponda.
- c) El tamaño del envase, en lo que respecta a su número, peso o volumen del producto en el recipiente final.
- d) Una lista completa de todos sus materiales de envasado exigidos para un lote de tamaño normal, incluyendo cantidades, tamaños y tipos, con el código o número de referencia relacionados con las especificaciones para cada material de envasado.
- e) Cuando sea apropiado, un ejemplo o copia de los materiales impresos de envasado, correspondientes, con indicación del lugar donde se han colocado el número del lote y la fecha de caducidad del producto.
- f) Precauciones especiales a ser observadas, incluyendo un cuidadoso examen del área de envasado y de los equipos, a fin de cerciorarse de que la línea de producción esté en condiciones adecuadas, antes de comenzar las operaciones.
- g) Una descripción de la operación de procesado incluyendo cualquier operación subsidiaria importante, y de los equipos a ser usados;
- h) Detalles acerca de los controles durante el procesado, con instrucciones para el muestreo y los límites de aceptabilidad.

15.16 Se deben llevar a cabo y registrarse todos los controles durante el procesado y los controles ambientales.

9.6.1.8 Los resultados de las pruebas realizadas durante el acondicionamiento se deben registrar y anexar en la orden respectiva.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

Comentario

En cualquier etapa de la fabricación es necesario ir recopilando las pruebas que se le realizan a los distintos materiales y productos, por supuesto en el acondicionamiento no puede faltar. Los puntos que apoyan que deba ser de tal forma en la norma de la OMS, son:

18.29 En caso de que haya sido necesario llevar a cabo la producción y el control bajo contrato, debe incluirse esta información en el registro del lote.

14.42 Deben establecerse por escrito los procedimientos para los análisis que se efectúan con materiales y productos en las distintas etapas de la fabricación, describiendo los métodos y equipos empleados. Deben registrarse las pruebas efectuadas.

14.43 Los registros de los análisis deben incluir, como mínimo, los siguientes datos:

- a) el nombre del material o producto y cuando corresponda, de la forma farmacéutica;*
- b) el número del lote y cuando corresponda, el nombre del fabricante y/o del proveedor;*
- c) referencias a las especificaciones y procedimientos de análisis pertinentes;*
- d) los resultados de los análisis, incluyendo observaciones y cálculos, y referencia a las especificaciones (límites);*
- e) las fechas de los análisis;*
- f) las iniciales de las personas que efectuaron los análisis ;*
- g) las iniciales de las personas que verificaron los análisis y los cálculos cuando corresponda;*
- h) una indicación clara de la autorización o rechazo (o alguna disposición sobre la condición del material o producto), y la fecha y la firma de la persona designada como responsable.*

16.12 Deben mantenerse registros de los controles efectuados durante el procesado, los cuales formarán parte de los registros de los lotes (véase la sección 15.2)

18.2 "...la fabricación de ingredientes farmacéuticos activos. La observación de esas prácticas, que complementan las pruebas de control efectuadas desde el inicio hasta el final del ciclo de producción, contribuirán sustancialmente a la producción permanente de lotes uniformes de ingredientes farmacéuticos activos de alta calidad."

18.31 Los registros deben mantenerse de tal forma que puedan recuperarse los datos sobre las actividades relacionadas con la producción y el control de la calidad de los ingredientes farmacéuticos activos.

14.48 Deben registrarse debidamente y en orden cronológico el uso dado a los equipos importantes e indispensables, y las áreas en que han sido procesados los productos.

14.28 Durante el procesado y en el momento que se lleva a cabo cada acción deben registrarse los datos indicados a continuación. Una vez completado el procesado, dicho registro debe ser firmado y fechado por la persona responsable de las operaciones de procesado. Los datos exigidos son:

- a) El nombre del producto.*
- b) El número del lote que se está fabricando;*
- c) Fechas y horas de inicio de las etapas intermedias importantes, y del completamiento de la producción.*
- d) El nombre de la persona responsable de cada etapa de producción.*
- e) Las iniciales del(los) operador(es) de las diversas etapas más importantes de la producción y cuando corresponda, de la(s) persona(s) que verificó(verificaron) cada una de estas operaciones (control de peso, por ejemplo).*
- f) El número del lote y/o número de análisis de control y las cantidades de cada una de las materias primas que se hayan pesado (incluyendo el número del lote y la cantidad de cualquier material recuperado o reprocesado que se haya agregado).*
- g) Cualquier operación o hecho relacionados con el procesado y los equipos utilizados.*
- h) Los controles efectuados durante el procesado y las iniciales de la(s) persona(s) que los haya efectuado como también los resultados obtenidos.*
- i) La cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas pertinentes de la fabricación (rendimiento), juntamente con comentarios o explicaciones acerca de las desviaciones significativas del rendimiento esperado.*
- j) Notas detalladas acerca de problemas especiales, incluyendo una autorización firmada referente a toda desviación de la fórmula maestra.*

9.6.1.9 Los encargados de acondicionamiento y del área de calidad deberán revisar, documentar y evaluar cualquier desviación a la orden de acondicionamiento y definir las acciones conducentes.

15.3 Siempre que sea posible, debe evitarse cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos. Cuando haya que efectuar alguna desviación, esta debe ser aprobada por escrito por la persona asignada, con participación del departamento de control de la calidad, cuando sea apropiado.

3.2 "... Los requisitos básicos del control de la calidad son los siguientes:..

- f) Deben registrarse los resultados de la inspección y ensayo de materiales y de productos intermedios, a granel y acabados, para verificar si cumplen con las especificaciones; el examen de un producto debe incluir la revisión y evaluación de la documentación de producción pertinente y un estudio de las desviaciones de los procedimientos especificados.*
- g) No se debe autorizar la venta o suministro de ningún lote de productos antes de su certificación por la(s) persona(s) autorizada(s) en el sentido de que el lote conforme a los requisitos de la autorización de comercialización. En algunos países, la legislación exige que la autorización de circulación del lote provenga conjuntamente de la persona autorizada del departamento de producción y de la persona autorizada del departamento de control de la calidad.*
- h) Debe retenerse un número suficiente de materia prima y productos para posibilitar un examen del producto en el futuro si fuere necesario; los productos retenidos deben guardarse en el paquete final, a menos que dicho paquete sea excepcionalmente voluminoso.*

3.3 El departamento de control de calidad tendrá también otras atribuciones, tales como establecer, comprobar y poner en práctica todos los procedimientos de control de calidad, evaluar, mantener y almacenar las sustancias de referencia normalizadas, asegurar el correcto etiquetado de los envases de materiales y productos, asegurar que se controle la estabilidad de los ingredientes farmacéuticos activos, participar en la investigación de las quejas relacionadas con la calidad del producto, y participar en la vigilancia del medio ambiente. Todas estas operaciones deben efectuarse conforme a los procedimientos escritos y en los casos en que sea necesario, deben registrarse.

3.4 La evaluación del producto terminado debe abarcar todos los factores pertinentes, incluyendo las condiciones de producción, los resultados de los ensayos realizados durante el proceso de producción, la fabricación (incluyendo el envasado), la documentación, el cumplimiento de las especificaciones del producto acabado, y el examen del paquete final.

3.5 El personal encargado del control de la calidad debe tener acceso a las áreas de producción para llevar a cabo, como sea apropiado, los trabajos de muestreo e investigación.

16.15 Los registros de producción y control deben ser examinados, y si un lote no cumple con las especificaciones establecidas, debe someterse a una investigación completa. Esta investigación debe, si es preciso, extenderse a otros lotes del mismo producto y de otros productos que pudieran haber tenido alguna vinculación con el defecto o la discrepancia. La investigación efectuada debe registrarse por escrito, incluyendo las conclusiones de la misma y su seguimiento.

9.6.1.10 Al finalizar las operaciones de acondicionamiento se debe documentar el balance de los materiales y del producto. Las devoluciones, destrucciones y/o entrega de productos que procedan se deben realizar de acuerdo con PNO's.

15.33 Si durante la conciliación se observa alguna discrepancia significativa o inusual entre la cantidad del producto a granel y los materiales de envasado impresos y el número de unidades producidas, el hecho debe investigarse hasta encontrar una explicación satisfactoria antes de autorizar la expedición de los productos.

9.6.1.11 La devolución de material impreso debe documentarse. Esta información complementa el expediente del producto.

15.34 Una vez completada una operación de envasado, todos los materiales de envasado que tengan el código del lote envasado deben ser eliminados y este hecho debe registrarse. Si los materiales impresos no codificados son devueltos al inventario, se debe seguir un procedimiento escrito.

15.29 Se debe prestar especial atención cuando se utilizan etiquetas sueltas, y cuando se efectúa una sobreimpresión fuera de la línea de envasado, y en operaciones de envasado manual. Normalmente y para evitar confusiones, es preferible utilizar las etiquetas dispensadas en rollos, antes que las sueltas. Si bien la verificación por medio electrónicos automáticos de todas las etiquetas en la línea de producción puede ser útil para evitar errores, se debe controlar este sistema, cerciorándose que los instrumentos de lectura electrónica de códigos, los contadores de etiquetas u otros aparatos similares estén funcionando correctamente.

Comentario

Los puntos anteriormente mencionados de la norma de la OMS pueden dar la pauta de lo que se debe hacer cuando se trabaja con materiales de acondicionamiento.

9.6.1.12 El rendimiento final y los rendimientos intermedios indicados en la orden de producción, deben ser registrados y comparados contra sus límites; en caso de excederlos se debe llevar a cabo una investigación y anexar el resultado de la misma en la orden de producción.

15.33 Si durante la conciliación se observa alguna discrepancia significativa o inusual entre la cantidad del producto a granel y los materiales de envasado impresos y el número de unidades producidas, el hecho debe investigarse hasta encontrar una explicación satisfactoria antes de autorizar la expedición de los productos.

15.4 En la medida de lo necesario, debe efectuarse el control de los rendimientos y la conciliación de las cantidades para asegurar que no haya discrepancias que superen los límites aceptables.

15.19 Cualquier desviación significativa del rendimiento esperado debe ser registrada e investigada.

9.6.1.13 Debe revisarse el orden de producción, de acondicionamiento, los registros, resultados analíticos, etiquetas y demás documentación inherente. Comprobando que cumple con las especificaciones de proceso establecidas; sólo el área de calidad puede dictaminar (liberar o rechazar).

3.2 "... Los requisitos básicos del control de la calidad son los siguientes:..."

- d) Deben mantenerse registros (manualmente o mediante instrumentos registradores), que sirvan para demostrar que se han llevado a cabo todos los procedimientos de muestreo, inspección y ensayo, y que cualquier desviación ha sido plenamente registrada e investigada.
- e) Los productos terminados deben contener ingredientes que se adecúen a la composición cualitativa y cuantitativa del producto, conforme a su descripción en la autorización de comercialización; los ingredientes deben tener la pureza exigida, los envases apropiados y la etiquetas correspondientes.
- f) Deben registrarse los resultados de la inspección y ensayo de materiales y de productos intermedios, a granel y acabados, para verificar si cumplen con las especificaciones; el examen de un producto debe incluir la revisión y evaluación de la documentación de producción pertinente y un estudio de las desviaciones de los procedimientos especificados..."

3.4 La evaluación del producto terminado debe abarcar todos los factores pertinentes, incluyendo las condiciones de producción, los resultados de los ensayos realizados durante el proceso de producción, la fabricación (incluyendo el envasado), la documentación, el cumplimiento de las especificaciones del producto acabado, y el examen del paquete final.

9.6.2. Control de la rotulación.

9.6.2.1 Deben existir áreas específicas para la rotulación de los materiales, que permitan evitar confusiones y mezclas.

9.6.2.2 La rotulación de los materiales debe ser revisada y verificada por personal autorizado, quien debe registrarla.

15.28 Se debe verificar si es correcta la impresión (de los códigos y fechas de caducidad, por ejemplo), ya sea que se efectúe en forma independiente o como parte del proceso de envasado, y esa verificación debe registrarse. Si la impresión se efectúa manualmente, debe verificarse a intervalos regulares.

9.6.2.3 Deben existir PNO's que garanticen la seguridad en el manejo de los materiales a rotular, de los rotulados, de los materiales para impresión y de los obsoletos.

14.32 Deben establecerse procedimientos de operación y registros normalizados para la recepción de cada envío de materias primas y de materiales primarios y de envasado impresos.

9.6.2.4 Debe existir una área específica para el almacenamiento de materiales rotulados, si procede.

11.18 Los materiales de envasado impresos son considerados sumamente importantes con respecto a la concordancia de los medicamentos con sus respectivas etiquetas, y debe prestarse especial atención al almacenamiento seguro y resguardo de dichos materiales.

13.17 Se debe prestar especial atención a los materiales de envasado impresos. Deben almacenarse en condiciones seguras, a fin de impedir que personas no autorizadas tengan acceso a ellos. Para evitar confusión, las etiquetas sueltas y otros materiales sueltos deben almacenarse y transportarse en contenedores cerrados independientes. Los materiales de envasado deben expedirse solamente a las personas designadas, conforme a un procedimiento aprobado y documentado.

9.7. Maquilas

9.7.1 Las responsabilidades entre el maquilador y el contratante deben estar claramente establecidas en un contrato que debe contener, además de los aspectos comerciales, las especificaciones de proceso, producto y rendimiento.

8.1 Principio. La producción y el análisis por contrato deben ser definidos, mutuamente acordados, y controlados, con el fin de evitar malentendidos que puedan dar como resultado que un producto, trabajo, o análisis sean de calidad insuficiente. Debe existir un contrato escrito entre el contratante y el contratista, el cual estipule claramente las obligaciones de cada una de las partes. En el contrato debe establecerse claramente la forma en que la persona encargada de autorizar la circulación de cada lote de productos destinados a la venta, o de expedir el certificado de análisis, debe cumplir plenamente con sus responsabilidades.

8.3 Se debe contar con un contrato escrito que abarque la fabricación y/o análisis de productos, como también toda gestión técnica relacionada con éstos.

9.7.2 El contratante debe notificar por escrito a la SSA las partes del proceso a realizar por el maquilador.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

9.7.3 En el contrato de maquila el contratante asume la responsabilidad de la calidad del producto.

8.3 Se debe contar con un contrato escrito que abarque la fabricación y/o análisis de productos, como también toda gestión técnica relacionada con éstos.

18.3 El fabricante tiene la obligación de asumir la responsabilidad por la calidad de los ingredientes farmacéuticos que produce. Solamente el fabricante puede evitar errores y prevenir contratiempos mediante la imposición del cuidado necesario tanto en el proceso de producción como en los procedimientos de control. El fabricante debe

ofrecer pruebas fehacientes de haber cumplido con las BPM, a partir de la etapa en que el proceso o los materiales de partida empleados influyen de manera significativa en la calidad del ingrediente farmacéutico en cuestión. Este paso debe determinarse en cada caso individual mediante un acuerdo entre la autoridad competente y el fabricante.

9.7.4 El maquilador debe proporcionar al contratante la documentación original referente a la fabricación del producto maquilado.

8.15 *Los registros relacionados con la fabricación, análisis y distribución, como también las muestras de referencia, deben permanecer en manos del contratante o bien estar a su disposición. En caso que se reciban quejas o se alberguen sospechas de que existen defectos en el producto, todo registro que guarde relación con la evaluación de la calidad del producto, debe estar especificado en los procedimientos del contratante relacionados con el retiro del producto del mercado por defectos de fabricación, y deberá ser accesible para las partes contratantes.*

9.7.5 El contratante debe tener la posibilidad de supervisar la fabricación de su producto.

8.4 *El contrato debe permitir que el contratante someta a auditoría las instalaciones del contratista.*

8.6 *El contratante es responsable de evaluar si el contratista es suficientemente competente para efectuar debidamente el trabajo o las pruebas requeridas, y de asegurar, por medio del contrato, que se cumplan las BPM descritas en esta guía.*

9.7.6 El contratante debe asegurar que los productos o materiales enviados por el maquilador se ajusten a las especificaciones.

8.8 *El contratante debe asegurarse de que todos los productos procesados y los materiales entregados por el contratista estén conforme a todas las especificaciones correspondientes o bien que la comercialización del producto haya sido aprobada por la(s) persona(s) autorizada(s).*

9.8. Control de la distribución.

9.8.1 Deben establecerse PNO's para el control de la distribución de los productos.

15.2 *Todas las operaciones de manejo de materiales y productos, tales como cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, despacho, procesado, envasado y distribución, deben efectuarse de conformidad con procedimientos o instrucciones escritas, y cuando sea necesario se registren.*

14.45 *Deben mantenerse registros de la distribución de cada lote de un producto, a fin de facilitar el retiro del lote si fuere necesario.*

9.8.2 El sistema de distribución de los medicamentos debe establecerse de acuerdo con la política de primeras entradas primeras salidas (PEPs).

13.3 *Todos los materiales y productos deben almacenarse en condiciones apropiadas establecidas por el fabricante y en un orden tal que pueda efectuarse la segregación de los lotes y la rotación de las existencias, según la regla de que los primeros que llegan son los primeros que salen.*

9.8.3 Debe garantizarse la identificación e integridad de los productos.

14.11 *Todos los productos farmacéuticos acabados deben ser identificados mediante la etiqueta, de la forma exigida por las leyes del país respectivo y conteniendo los siguientes datos, como mínimo:*

- a) *El nombre del producto farmacéutico.*
- b) *Una lista de los ingredientes activos (con sus respectivas denominaciones comunes internacionales, cuando corresponda), con indicación de la cantidad de cada uno y una declaración de los contenidos netos, como por ejemplo, el número de unidades farmacéuticas, peso o volumen.*
- c) *Número de lote asignado por el fabricante.*
- d) *Fecha de caducidad, en forma no codificada.*

- e) *Condiciones especiales de almacenamiento o manipulación que pudieran ser necesarias.*
- f) *Indicaciones de uso y advertencias o precauciones que pudieran ser necesarias.*
- g) *Nombre y dirección del fabricante o de la compañía o la persona responsable de colocar el producto en el mercado.*

9.8.4 Los productos se deben manejar en condiciones de temperatura y humedad de acuerdo con lo establecido en la etiqueta.

13.23 Los productos acabados deben mantenerse en cuarentena hasta su expedición final, después de lo cual deben almacenarse como existencia utilizable, en las condiciones establecidas por el fabricante.

9.8.5 Debe mantenerse un registro de distribución de cada lote de producto para facilitar su retiro del mercado en caso necesario.

7.5 Para que el retiro del producto sea efectivo, la persona responsable del retiro debe tener a su disposición los registros de distribución, los cuales deben contener información suficiente sobre los clientes mayoristas y los destinatarios de la distribución directa (incluyendo, en el caso de los productos exportados, los destinatarios que han recibido muestras para ensayos clínicos y muestras médicas).

9.8.6 Devoluciones y quejas.

9.8.6.1 Debe existir un PNO para el control de los productos devueltos que considere como mínimo:

9.8.6.1.1 Que deben ponerse en retención temporal y ser evaluados por control de calidad para determinar si deben liberarse, reprocesarse o destruirse.

9.8.6.1.2 Registros de recepción, evaluación y destino.

3.3 "El departamento de control de calidad tendrá también otras atribuciones, tales como ..., participar en la investigación de las quejas relacionadas con la calidad del producto, y participar en la vigilancia del medio ambiente. Todas estas operaciones deben efectuarse conforme a los procedimientos escritos y en los casos en que sea necesario, deben registrarse."

6.3 Se debe contar con procedimientos escritos que describan las medidas que deban adoptarse, incluyendo la necesidad de que un producto sea retirado, en caso de queja referente a posibles defectos del mismo.

11.16 El almacenamiento de materiales o productos rechazados, retirados del mercado, o devueltos debe efectuarse por separado.

9.8.6.2 Debe existir un PNO para el manejo de quejas que considere como mínimo:

9.8.6.2.1 La obligatoriedad de la atención de todas las quejas.

6.1 Principio. Todas las quejas y otras informaciones relacionadas con productos potencialmente defectuosos deben examinarse cuidadosamente de conformidad con procedimientos establecidos por escrito.

9.8.6.2.2 La necesidad de identificar la causa de la queja.

6.4 Toda queja acerca de un defecto en un producto debe ser registrada, incluyendo todos los detalles originales, e investigada cuidadosamente. La persona responsable del control de la calidad debe participar permanentemente en el estudio de estos problemas.

9.8.6.2.3 Definición de las actividades a realizar respecto al problema.

6.3 Se debe contar con procedimientos escritos que describan las medidas que deban adoptarse, incluyendo la necesidad de que un producto sea retirado, en caso de queja referente a posibles defectos del mismo.

6.6 Cuando sea necesario, debe efectuarse un seguimiento, que podría incluir el retiro del producto, luego de la investigación y evaluación de la queja.

9.8.6.2.4 Los casos que se requieran notificar a la autoridad sanitaria y la forma de hacerlo.

6.9 Se debe informar a las autoridades competentes si un fabricante tiene intenciones de adoptar alguna medida como resultado de un defecto del producto, su deterioro, o cualquier otro problema serio de calidad.

9.8.6.2.5 La forma de notificar al cliente, en su caso.

8.16 En el contrato se debe describir el manejo de las materias primas, y productos a granel, intermedios y acabados, en caso de que sean rechazados. Se debe describir así mismo el procesamiento de información, si por el análisis efectuado según contrato se demuestra que el producto analizado debe ser rechazado.

9.8.6.2.6 Los registros de los resultados obtenidos y las decisiones tomadas en relación a las quejas.

6.7 Se debe tomar nota de todas las decisiones y medidas adoptadas como resultado de una queja y referirlas a los registros correspondientes al lote en cuestión.

9.9. Control de recuperación o reproceso de materiales.

9.9.1 Debe elaborarse un PNO para la recuperación y/o reproceso de productos.

13.25 Los materiales y productos deben ser identificados como tales y almacenados separadamente en áreas restringidas. Deben ser devueltos a los proveedores o, cuando sea apropiado, reprocessados o eliminados. Cualquiera sea la determinación adoptada, ésta debe ser aprobada por la persona autorizada y debidamente registrada.

9.9.2 La recuperación y/o el reproceso deben llevarse a cabo con la revisión y autorización previa del área de calidad.

13.27 Para poder introducir total o parcialmente lotes que reúnan las condiciones de calidad exigidas, en otro lote del mismo producto, en una etapa determinada de la fabricación, se necesita una autorización previa. Así mismo, para recuperar un lote por ese medio, debe hacerse de conformidad con un procedimiento determinado, una vez que se hayan evaluado los riesgos, inclusive la posibilidad de que la operación influya en el tiempo de conservación del producto. La recuperación del lote debe registrarse.

9.9.3 Debe elaborarse una orden de producción y/o acondicionamiento específica para el lote a recuperar y/o reprocessar, la cual debe ser autorizada por el responsable sanitario.

13.26 Solo en casos excepcionales habrán de reprocessarse los productos rechazados. El reprocessado será permitido solamente si no se ve afectada la calidad del producto, si se reúnen todas las especificaciones y si se efectúa de conformidad con un proceso bien definido y autorizado, una vez hecha la evaluación de los riesgos existentes. Se debe registrar el reprocessado y asignarse un nuevo número al lote reprocessado.

13.27 Para poder introducir total o parcialmente lotes que reúnan las condiciones de calidad exigidas, en otro lote del mismo producto, en una etapa determinada de la fabricación, se necesita una autorización previa. Así mismo, para recuperar un lote por ese medio, debe hacerse de conformidad con un procedimiento determinado, una vez que se hayan evaluado los riesgos, inclusive la posibilidad de que la operación influya en el tiempo de conservación del producto. La recuperación del lote debe registrarse.

9.9.4 La liberación de un lote reprocessado debe contar con la autorización del responsable sanitario.

3.2 "... Los requisitos básicos del control de la calidad son los siguientes:...

- g) *No se debe autorizar la venta o suministro de ningún lote de productos antes de su certificación por la(s) persona(s) autorizada(s) en el sentido de que el lote conforme a los requisitos de la autorización de comercialización. En algunos países, la legislación exige que la autorización de circulación del lote provenga conjuntamente de la persona autorizada del departamento de producción y de la persona autorizada del departamento de control de la calidad.*
- h) *Debe retenerse un número suficiente de materia prima y productos para posibilitar un examen del producto en el futuro si fuere necesario; los productos retenidos deben guardarse en el paquete final, a menos que dicho paquete sea excepcionalmente voluminoso."*

Materiales rechazados y recuperados

13.25 *Los materiales y productos deben ser identificados como tales y almacenados separadamente en áreas restringidas. Deben ser devueltos a los proveedores o, cuando sea apropiado, reprocesados o eliminados. Cualquiera sea la determinación adoptada, ésta debe ser aprobada por la persona autorizada y debidamente registrada.*

13.28 *El departamento de control de la calidad debe tener presente la necesidad de llevar a cabo pruebas adicionales de cualquier producto que haya sido reprocesado, o bien de un producto en el cual se haya incorporado un producto reprocesado.*

9.10. Control de la contaminación.

9.10.1 Las áreas utilizadas para la producción y acondicionamiento deben estar separadas y comunicarse entre sí de acuerdo con un orden que corresponda a la secuencia de las operaciones y a los niveles de limpieza requeridos, de forma que se minimice el riesgo de confusión, se evite la contaminación cruzada y se disminuya el riesgo de omisión o ejecución errónea de cualquier fase de la fabricación.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

Comentario

En cualquier área debe prevenirse la contaminación y la confusión, hace énfasis la norma de la OMS, que se apoya en los siguientes numerales:

11.21 *Es preferible que las instalaciones estén ubicadas de tal forma que la producción pueda llevarse a cabo en un orden lógico y concordante con la secuencia de las operaciones de producción. Así mismo, deben reunir las condiciones exigidas de limpieza.*

11.22 *Las áreas de trabajo y de almacenamiento durante el procesado deben permitir la lógica ubicación de los equipos y materiales, de tal forma que se reduzca al mínimo el riesgo de confusión entre los distintos productos y sus componentes, se evite la contaminación cruzada, y se reduzca el riesgo de omisión y aplicación errónea de cualquiera de las operaciones de fabricación o control.*

11.27 *Las instalaciones de envasado de productos farmacéuticos deben estar diseñadas y planificadas de tal forma que se eviten confusiones y contaminaciones cruzadas.*

9.10.2 Se debe contar con sistemas de inyección y extracción de aire filtrado en las áreas de producción y acondicionamiento, que eviten contaminación cruzada; la contaminación por el ambiente externo y la contaminación ambiental.

11.26 *Las áreas de producción deben tener una ventilación efectiva, con instalaciones de control de aire (incluyendo el control de la temperatura y donde sea necesario, de la humedad y de las filtraciones) adecuadas a los productos que en ellas se manipulan, a las operaciones realizadas y al ambiente exterior. Dichas áreas deben ser vigiladas regularmente durante el proceso de producción y fuera de él, con el fin de asegurar el cumplimiento de sus especificaciones de diseño.*

9.10.3 El acceso a las áreas de producción y acondicionamiento debe ser restringido y definido por PNO's que indiquen la indumentaria requerida y su uso para cada área.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

Comentario

Ya se ha comentado que en la Norma de la OMS no es claro el manejo para el área de acondicionamiento, pero sí se hace la acotación generalizada en cualquier área de que debe haber restricción de personal no autorizado:

10.5 Deben adoptarse las medidas necesarias para impedir el ingreso de personas no autorizadas a las áreas de producción, almacenamiento y control de la calidad. El personal que no trabaja en dichas áreas no debe utilizarlas como pasillos para ir a otras áreas.

10.15 Es preferible que a los visitantes y al personal no específicamente capacitado, no se les permita el ingreso a las áreas de producción y de control de calidad. Si ello es inevitable, esas personas deben ser bien informadas de antemano, especialmente acerca de las exigencias de higiene y de uso de ropas adecuadas. Además, dicho ingreso debe supervisarse cuidadosamente.

9.10.4 Las áreas y equipos deben limpiarse y sanitizarse de acuerdo con PNO's específicos que aseguren la disminución de microorganismos y otros contaminantes a límites preestablecidos.

17.34 Es sumamente importante el saneamiento de las áreas limpias. Deben limpiarse en forma completa y con frecuencia y de conformidad con un plan escrito aprobado por el departamento de control de la calidad. En caso de que se empleen desinfectantes, debe usarse más de un tipo, cambiándolos periódicamente. Deben efectuarse controles periódicos a fin de detectar cepas de microorganismos resistentes. En vista de su limitada eficacia, la luz ultravioleta no debe usarse en sustitución de la desinfección química.

17.35 Los desinfectantes y detergentes deben controlarse para detectar su posible contaminación microbiana; las diluciones deben mantenerse en recipientes limpios y no deben ser guardadas por mucho tiempo a no ser que hayan sido esterilizadas. Si un recipiente está parcialmente vacío, no debe rellenarse.

17.36 La fumigación de las áreas limpias puede ser útil para reducir la contaminación microbiológica en los lugares inaccesibles.

11.3 Las instalaciones usadas para la fabricación de productos farmacéuticos deben estar diseñadas y construidas para facilitar el saneamiento adecuado.

11.23 Los materiales primarios de envasado, y los productos a granel intermedios que están expuestos al ambiente, las superficies interiores (paredes, pisos y cielorrasos) deben tener un terminado suave y estar libres de grietas y aberturas, y no despedir partículas. Además, deben ser fáciles de limpiar adecuadamente, y si es necesario, de desinfectar.

12.7 El diseño de los equipos de producción debe ser tal que permita la limpieza fácil y completa sobre la base de un cronograma fijo.

9.10.5 Se deben realizar evaluaciones periódicas para verificar que los límites de contaminación microbiológica en áreas y superficies, se mantienen dentro de lo establecido.

17.37 Durante las operaciones, las áreas limpias deben controlarse a intervalos preestablecidos, mediante el conteo microbiano del aire y de las superficies; cuando se llevan a cabo operaciones asépticas, dicho control debe ser suficientemente frecuente como para asegurar que el ambiente esté dentro de las especificaciones. Deben

tenerse en cuenta los resultados del control en la evaluación de los lotes para su posterior autorización. Se debe controlar también regularmente la calidad del aire con respecto al contenido de partículas. A veces es conveniente efectuar controles adicionales, aún cuando no se efectúen operaciones de producción, como por ejemplo después de la comprobación de los sistemas, de la esterilización y de la fumigación.

9.11. Validación

9.11.1 Los procesos de producción deben ser validados en base a protocolos que tomen en cuenta los aspectos de:

9.11.2 Personal, áreas, materias primas, equipo y sistemas generales. El grado y alcance del trabajo de validación dependerá de la naturaleza y complejidad del producto y proceso involucrado.

9.11.3 Los métodos analíticos deben ser validados, de acuerdo con lo establecido en el apartado 9.12 “control del laboratorio analítico”.

9.11.4 Los sistemas críticos y equipos de producción y acondicionamiento deben ser calificados de acuerdo con protocolos que tomen en cuenta su diseño, construcción, instalación y operación.

9.11.5 La documentación relativa a los estudios de validación debe estar completa, ordenada y disponible.

9.11.6 Debe existir un sistema de control de cambios que regule las modificaciones que puedan afectar la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso, método o sistema.

9.11.7 Los procesos deben ser objeto de revalidación en base a políticas que establezca la empresa, para garantizar que siguen siendo capaces de proporcionar los resultados previstos.

5.1 Los estudios de validación constituyen una parte esencial de las BPM y deben efectuarse conforme a protocolos definidos de antemano. Debe prepararse y archivar un informe escrito que resuma los resultados y las conclusiones registrados. Deben establecerse procesos y procedimientos sobre la base de un estudio de validación, los cuales se sometan periódicamente a una revalidación para asegurar que con ellos se puedan seguir obteniendo los resultados deseados. Se debe prestar especial atención a la validación de los procedimientos de procesado, pruebas y limpieza.

Validación del proceso

5.2 Los procesos de importancia crítica deben validarse prospectivamente y retrospectivamente.

5.3 Siempre que se adopte una fórmula o método de preparación, se deben tomar medidas para demostrar que son adecuados para el procesado habitualmente empleado. Debe demostrarse que el proceso definido, utilizando los materiales y equipos especificados, da como resultado un producto que uniformemente posee la calidad exigida.

5.4 Se debe validar toda modificación importante del proceso de fabricación, incluyendo cualquier cambio en equipos o materiales que puedan influir en la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso.

10.8 “ Los jefes de los departamentos de producción y control de la calidad generalmente comparten algunas responsabilidades relacionadas con la calidad. Estas pueden incluir, según las reglamentaciones de cada país:

d) Validación del proceso y calibración de los instrumentos de análisis;...”

17.52 Debe validarse la eficacia de cualquier sistema nuevo de procesado, y esa validación debe repetirse a intervalos regulares y especialmente cuando se ha hecho un cambio importante en el procesado o en los equipos utilizados.

9.12. Control del laboratorio analítico.

9.12.1 Se debe contar con especificaciones escritas para la evaluación de cada lote de materia prima, producto a granel, material de acondicionamiento y producto terminado.

Especificaciones para las materias primas y de envasado

14.18 *Las especificaciones para las materias primas y envases primarios, o para los materiales de envasado impresos, deben contener, cuando sea pertinente, una descripción de los materiales, incluyendo:*

- a) *El nombre designado (la denominación común internacional, cuando corresponda) y el código de referencia interna.*
- b) *La referencia, si la hubiere, a una monografía de la farmacopea.*
- c) *Normas de calidad y cantidad, con los límites de aceptación.*

Según las prácticas de la compañía, pueden agregarse otros datos a las especificaciones, tales como:

- a) *Datos referentes al proveedor y al productor original de los materiales.*
- b) *Una muestra de los materiales impresos.*
- c) *Instrucciones para el muestreo y las pruebas o una referencia a los procedimientos.*
- d) *Condiciones de almacenamiento y precauciones que deben tomarse.*
- e) *El tiempo máximo de almacenamiento permitido antes de un nuevo examen.*

Los materiales de envasado deben conformarse a las especificaciones, destacando la importancia de que dichos materiales sean compatibles con el producto farmacéutico que contienen. Los materiales deben examinarse para verificar si no tienen defectos importantes, como también si las marcas que los identifican son correctas.

Especificaciones para productos intermedios y a granel

14.20 *Se debe contar con especificaciones para los productos intermedios y a granel en caso de que éstos sean adquiridos o expedidos, o si los datos obtenidos de los productos intermedios se utilizan en la evaluación del producto final. Dichas especificaciones deben ser similares a las especificaciones para las materias primas o para los productos acabados, como corresponda.*

Especificaciones para productos acabados

14.21 *Las especificaciones para productos acabados deben incluir:*

- a) *El nombre designado del producto y el código de referencia si corresponde.*
- b) *el (los) nombre(s) designado(s) del(los) ingrediente(s) activo(s) y si corresponde, la(s) denominación(es) común(es) internacional(es).*
- c) *La fórmula o una referencia de la fórmula.*
- d) *Una descripción de la forma farmacéutica y detalles del envase.*
- e) *Instrucciones para efectuar el muestreo y las pruebas, o una referencia a estos procedimientos.*
- f) *Las normas de calidad y de cantidad, con los límites de aceptabilidad.*
- g) *Condiciones de almacenamiento y precauciones cuando sea aplicable.*
- h) *Tiempo de vida útil.*

9.12.2 Se debe contar con PNO's para el muestreo de materia prima, producto a granel, material de acondicionamiento y producto terminado.

14.36 *Deben establecerse procedimientos de operación normalizados para el muestreo, los cuales especifiquen la(s) persona(s) autorizada(s) para recoger muestras.*

16.3 *Las muestras deben ser representativas de los lotes de material de los cuales han sido recogidas, de conformidad con el procedimiento escrito aprobado.*

9.12.3 Se debe contar con métodos de análisis validados para producto a granel, producto terminado y materia prima en caso de no aparecer en cualquier farmacopea internacional ni en la FEUM.

3.2 *"...Los requisitos básicos del control de la calidad son los siguientes:...*

- c) *Los métodos de ensayo deben ser validados....*
- f) *Deben registrarse los resultados de la inspección y ensayo de materiales y de productos intermedios, a granel y acabados, para verificar si cumplen con las especificaciones; el examen de un producto debe incluir la revisión y evaluación de la documentación de producción pertinente y un estudio de las desviaciones de los procedimientos especificados...."*

10.10 "El jefe del departamento de control de la calidad por lo general tiene las siguientes responsabilidades:

- a) Aprobar o rechazar las materias primas, de envasado, intermedios, a granel, y productos acabados...
- g) Asegurar que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo las correspondientes a los procedimientos analíticos, y de los equipos de control...."

9.12.4 Se debe contar con métodos de prueba para el material de acondicionamiento.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

Comentario

Los controles que se le realicen a cualquier tipo de material o materia prima en la norma de la OMS, deben estar apoyados por documentos escritos.

14.42 *Deben establecerse por escrito los procedimientos para los análisis que se efectúan con materiales y productos en las distintas etapas de la fabricación, describiendo los métodos y equipos empleados. Deben registrarse las pruebas efectuadas.*

9.12.5 Se debe contar con un programa de calibración de instrumentos de medición.

10.8 " Los jefes de los departamentos de producción y control de la calidad generalmente comparten algunas responsabilidades relacionadas con la calidad. Estas pueden incluir, según las reglamentaciones de cada país:...

- d) Validación del proceso y calibración de los instrumentos de análisis;..."

12.5 *Para llevar a cabo las operaciones de producción y control se debe contar con balanzas y otros equipos de medición, dotados del alcance y precisión adecuados, los cuales deben ser calibrados conforme a un cronograma fijo.*

15.22 *Los equipos e instrumentos de medición, pesaje, registro y control deben someterse a servicios de mantenimiento y calibración a intervalos preestablecidos, y debe mantenerse un registro de estas operaciones. Para asegurar el funcionamiento satisfactorio de los instrumentos, estos deben ser controlados diariamente o antes de su empleo en análisis. Deben indicarse claramente las fechas en que se efectúan los trabajos de mantenimiento y calibración y las fechas en que debe efectuarse una recalibración.*

9.12.6 Se deben realizar los estudios de estabilidad, de acuerdo con lo requerido por la NOM-073-SSA1-1993.

Estudios de estabilidad

16.17 *El departamento de control de la calidad debe llevar a cabo una evaluación de los productos farmacéuticos acabados, y cuando fuere necesario, de los materiales de partida y productos intermedios.*

16.18 *El departamento de control de la calidad debe establecer fechas de caducidad y especificaciones sobre el tiempo de conservación, sobre la base de pruebas de estabilidad referentes a las condiciones de almacenamiento.*

16.19 *"Debe prepararse por escrito y ponerse en práctica un programa permanente de determinación de la estabilidad, que incluya elementos tales como los siguientes:..."*

9.12.7 Deben conservarse muestras de retención representativas de cada lote de producto, así como de cada uno de los materiales involucrados en la fabricación de éste.

El tiempo de retención debe ser de cuando menos 1 año después de su fecha de caducidad.

16.16 *Las muestras recogidas de cada lote de producto acabado deben ser retenidas por un mínimo de un año después de la fecha de caducidad. Normalmente los productos acabados deben mantenerse en su envasado final y almacenados en las condiciones recomendadas. Si se producen envases excepcionalmente grandes, podrán*

guardarse muestras más pequeñas en recipientes apropiados. Las muestras de materias primas activas deben retenerse por un año por lo menos después de la fecha de caducidad del correspondiente producto acabado. Siempre que su estabilidad lo permita, otras materias primas (salvo los disolventes, gases, y agua) deben retenerse por un mínimo de dos años. La cantidad de las muestras de materiales y productos retenidos debe ser suficiente para que éstos puedan ser sometidos a dos nuevos exámenes completos, como mínimo.

9.12.8 Deben existir PNO's para la limpieza, mantenimiento y operación de cada uno de los instrumentos y equipos del laboratorio analítico que contemplen los registros correspondientes.

15.22 Los equipos e instrumentos de medición, pesaje, registro y control deben someterse a servicios de mantenimiento y calibración a intervalos preestablecidos, y debe mantenerse un registro de estas operaciones. Para asegurar el funcionamiento satisfactorio de los instrumentos, estos deben ser controlados diariamente o antes de su empleo en análisis. Deben indicarse claramente las fechas en que se efectúan los trabajos de mantenimiento y calibración y las fechas en que debe efectuarse una recalibración.

12.8 Los equipos e instrumentos del laboratorio de control deben ser adecuados a los procedimientos de análisis previstos.

12.9 Deben seleccionarse instrumentos de limpieza y lavado que no constituyan fuente de contaminación.

18.17 "... Los equipos destinados a la medición, registro, y control deben calibrarse y verificarse a intervalos regulares y empleando métodos adecuados. Deben mantenerse registros adecuados de estas operaciones."

18.18 Los equipos defectuosos deben marcarse inmediatamente con etiquetas alusivas, y repararse o retirarse lo más pronto posible. Las operaciones de mantenimiento técnico y reparación deben documentarse debidamente.

9.12.9 Los reactivos deben prepararse de acuerdo con la FEUM y suplementos vigentes. En caso de que en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

9.12.10 La etiqueta de los reactivos debe indicar como mínimo: nombre, fecha de preparación, nombre de quien lo preparó, referencia de su registro, concentración, factor de valoración, caducidad, condiciones de almacenamiento, fecha de revaloración y fecha de recepción cuando se compran preparados.

13.32 Los reactivos hechos en el laboratorio deben prepararse de conformidad con procedimientos escritos y deben etiquetarse debidamente. En la etiqueta se debe indicar la concentración, el factor de normalización, el tiempo de conservación, la fecha en que debe efectuarse la renormalización, y las condiciones de almacenamiento. La etiqueta debe estar firmada y fechada por la persona que haya preparado el reactivo.

9.12.11 Las sustancias de referencia primarias y secundarias deben fecharse, almacenarse, manejarse y utilizarse de manera que no se afecte su calidad. Se debe registrar el origen, identidad, cualquier información relativa a su preparación y caracterización, la fecha en que se usa y su vida útil.

Patrones de referencia

13.34 Los patrones de referencia pueden estar disponibles en forma de patrones de referencia oficiales. Los patrones de referencia preparados por el fabricante deben ser analizados, autorizados, y almacenados como patrones de referencia oficiales. Así mismo, deben mantenerse en un área segura bajo la responsabilidad de una persona designada al efecto.

9.12.12 Los medios de cultivo deben prepararse de acuerdo con la FEUM y suplementos vigentes.

En caso de que en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

Reactivos y medios de cultivo

13.31 Todos los reactivos y medios de cultivo deben registrarse al recibirse o al prepararse.

13.32 Los reactivos hechos en el laboratorio deben prepararse de conformidad con procedimientos escritos y deben etiquetarse debidamente. En la etiqueta se debe indicar la concentración, el factor de normalización, el tiempo de conservación, la fecha en que debe efectuarse la renormalización, y las condiciones de almacenamiento. La etiqueta debe estar firmada y fechada por la persona que haya preparado el reactivo.

9.12.12.1 Deben utilizarse controles negativos y positivos como testigos durante el uso de los medios de cultivo.

13.33 Se deben aplicar tanto controles positivos como negativos, a fin de verificar si los medios de cultivo son apropiados. El tamaño del inóculo utilizado en los controles positivos debe ser apropiado para la sensibilidad requerida.

10. Equipo de fabricación

10.1 Se debe contar con el equipo que posea el diseño y tamaño correspondientes a los procesos de fabricación, y estar localizado de manera tal que facilite su operación, limpieza y mantenimiento.

12.1 Principio. Los equipos se deben diseñar, construir, adaptar, ubicar y mantener de conformidad a las operaciones que se habrán de realizar. El diseño y ubicación de los equipos deben ser tales que se reduzca al mínimo el riesgo de que se cometan errores, y que se pueda efectuar eficientemente la limpieza y mantenimiento de los mismos, con el fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo y la suciedad y en general todo aquello que pueda influir negativamente en la calidad de los productos.

12.6 Los equipos de producción deben ser diseñados, mantenidos y ubicados de tal forma que puedan usarse para los fines previstos.

12.7 El diseño de los equipos de producción debe ser tal que permita la limpieza fácil y completa sobre la base de un cronograma fijo.

10.2 El equipo debe estar construido de tal forma que facilite su desmontaje, limpieza, montaje y mantenimiento.

18.14 El diseño, construcción, ubicación, y mantenimiento de los equipos destinados a la fabricación de productos debe realizarse de tal forma que dichos equipos:

- a) Sean apropiados para el uso a que están destinados*
- b) Puedan limpiarse debidamente sin dificultad.*

c) Faciliten la reducción al mínimo del riesgo de contaminación de productos y recipientes durante el proceso de producción.

d) Permitan una operación eficiente y, si corresponde, comprobada y confiable.

14.35 Deben establecerse procedimientos de operación normalizados para cada instrumento y equipo, y debe colocarse la transcripción escrita de los mismos cerca de dichos instrumentos y equipos.

17.30 Siempre que sea posible, el montaje de los equipos y el mantenimiento de los mismos deben ser tales que las operaciones, mantenimiento y reparaciones, puedan llevarse a cabo fuera del área estéril. Los equipos que necesitan ser desmantelados para su mantenimiento deben ser nuevamente esterilizados después del reensamblaje, si esto es viable.

17.32 Todos los equipos, incluyendo esterilizadores, sistemas de filtración de aire, y sistema de tratamiento de agua, incluso destiladores, deben ser sometidos a un plan de mantenimiento, y comprobación y control; debe registrarse la autorización de uso otorgada después del mantenimiento de los mismos.

10.2.1 El equipo debe estar construido de tal manera que las superficies en contacto con los componentes de la fórmula, los materiales del proceso o los productos, no sean reactivas, aditivas o absorbivas como para alterar la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza del producto.

12.10 Los equipos de producción no deben presentar riesgos para los productos. Las partes de los equipos de producción que entran en contacto con el producto no deben ser reactivos, aditivos, ni absorbentes, hasta tal punto que puedan influir en la calidad del producto.

10.2.2 Cualquier sustancia requerida para la operación del equipo, como lubricantes, refrigerantes u otros, no deben estar en contacto con los componentes de la fórmula, envases primarios del producto o del producto en sí.

10.2.3 Los accesorios como fanques y tolvas deben contar con cubiertas.

10.2.4 Los engranajes y partes móviles deben estar protegidos para evitar la contaminación del producto en proceso y por seguridad del operario.

No se encuentra mencionado en el documento estudiado

10.3 Limpieza y mantenimiento del equipo.

10.3.1 El equipo y los utensilios deben limpiarse, mantenerse y sanitizarse de acuerdo con un programa establecido para prevenir el mal funcionamiento o contaminación.

18.15 Los equipos destinados a la producción y a la realización de pruebas deben limpiarse, esterilizarse en caso necesario, usarse y mantenerse de conformidad con instrucciones específicas consignadas por escrito. Los equipos de uso múltiple deben ser sometidos a limpieza e inspección de limpieza antes de iniciar la fabricación de otro producto. Deben mantenerse registros de tales procedimientos.

14.46 "Deben establecerse procedimientos normalizados de operaciones y registros de las acciones efectuadas, como también cuando sea apropiado, de las conclusiones resultantes, acerca de lo siguiente:...

- a) ensamblaje de equipos y su comprobación;
- b) aparatos de análisis y su calibración;
- c) mantenimiento, limpieza y saneamiento;"

10.3.2 Se debe retirar toda la documentación y etiquetas, adheridas al equipo que identifique al lote del proceso anterior.

14.27 Antes de comenzar una operación de procesado, se debe verificar si los equipos y el lugar de trabajo están libres de productos, documentos, o materiales correspondientes al proceso anterior que ya no se requieren para el proceso que están por iniciarse y que los equipos estén limpios y preparados para el uso. Dicha verificación debe registrarse.

15.15 Antes de iniciar una operación de procesado, deben adoptarse las medidas necesarias para asegurar que el área de trabajo y los equipos estén limpios y libres de materiales de partida, productos, residuos de productos, etiquetas, o documentos que no sean necesarios para la nueva operación.

10.3.3 Deben existir PNO's de limpieza y mantenimiento escritos y aplicarse para la limpieza y mantenimiento del equipo y utensilios usados durante la producción, envasado o manejo del producto.

18.15 Los equipos destinados a la producción y a la realización de pruebas deben limpiarse, esterilizarse en caso necesario, usarse y mantenerse de conformidad con instrucciones específicas consignadas por escrito. Los equipos de uso múltiple deben ser sometidos a limpieza e inspección de limpieza antes de iniciar la fabricación de otro producto. Deben mantenerse registros de tales procedimientos.

14.46 "Deben establecerse procedimientos normalizados de operaciones y registros de las acciones efectuadas, como también cuando sea apropiado, de las conclusiones resultantes, acerca de lo siguiente:...

- a) ensamblaje de equipos y su comprobación;
- b) aparatos de análisis y su calibración;
- c) mantenimiento, limpieza y saneamiento;"

14.47 Deben mantenerse libros diarios de operaciones con los equipos importantes e indispensables y en ellos deben registrarse, como sea apropiado, las comprobaciones, calibraciones, mantenimiento, limpieza, o reparaciones incluyendo fechas e identidad de las personas que lleven a cabo esas operaciones.

10.3.4 El equipo debe permanecer limpio, protegido e identificado cuando no se esté utilizando.

18.15 Los equipos destinados a la producción y a la realización de pruebas deben limpiarse, esterilizarse en caso necesario, usarse y mantenerse de conformidad con instrucciones específicas consignadas por escrito. Los equipos de uso múltiple deben ser sometidos a limpieza e inspección de limpieza antes de iniciar la fabricación de otro producto. Deben mantenerse registros de tales procedimientos.

18.16 De ser necesario, debe comprobarse de antemano que los equipos destinados a la producción y a la realización de pruebas son aptos para estos fines.

10.3.5 Se debe verificar la limpieza del equipo antes de ser utilizado.

15.25 Antes de iniciar las operaciones de envasado, deben adoptarse medidas para asegurar que el área de trabajo, las líneas de envasado, las máquinas impresoras y otros equipos estén limpios y libres de productos, materiales o documentos previamente usados que no son necesarios para la nueva operación. Mediante una lista de control apropiada debe verificarse que dichas líneas estén listas, y esta operación debe registrarse.

10.3.6 El equipo debe estar calificado para el producto que se va a fabricar.

10.4 Todo equipo utilizado en la producción, empaque o manejo de los productos debe encontrarse localizado e instalado de tal manera que:

10.4.1 No obstaculice los movimientos del personal y facilite el flujo de los materiales.

10.4.2 Se asegure el orden durante los procesos y se controle el riesgo de confusión u omisión de alguna etapa del proceso.

10.4.3 Permita su limpieza y la de las áreas adyacentes, y no interfiera con otras operaciones del proceso.

10.4.4 Esté físicamente separado y, cuando sea necesario, aislado de cualquier otro equipo para evitar el congestionamiento de las áreas de producción, así como la posibilidad de contaminación cruzada.

18.14 El diseño, construcción, ubicación, y mantenimiento de los equipos destinados a la fabricación de productos debe realizarse de tal forma que dichos equipos:

- a) Sean apropiados para el uso a que están destinados
- b) Puedan limpiarse debidamente sin dificultad.
- c) Faciliten la reducción al mínimo del riesgo de contaminación de productos y recipientes durante el proceso de producción.
- d) Permitan una operación eficiente y, si corresponde, comprobada y confiable.

14.47 Deben mantenerse libros diarios de operaciones con los equipos importantes e indispensables y en ellos deben registrarse, como sea apropiado, las comprobaciones, calibraciones, mantenimiento, limpieza, o reparaciones incluyendo fechas e identidad de las personas que lleven a cabo esas operaciones.

14.48 Deben registrarse debidamente y en orden cronológico el uso dado a los equipos importantes e indispensables, y las áreas en que han sido procesados los productos.

10.5 Equipo automático, mecánico y electrónico.

10.5.1 Deben ser calibrados e inspeccionados, de acuerdo con un programa escrito diseñado para asegurar su funcionamiento. Las operaciones de calibración e inspección deben documentarse.

10.5.2 Con el fin de asegurar la exactitud de los datos manejados por estos sistemas, se debe implementar un sistema de protección de los mismos para evitar modificaciones a las fórmulas o registros efectuadas por personal no autorizado.

10.5.3 Se debe mantener un respaldo en copias fieles, cintas o microfilms, de toda la información archivada en las computadoras o los sistemas relacionados, para asegurar que la información emitida por estos sistemas es exacta, completa y que no existen modificaciones inadvertidas.

14.9 Esta permitido registrar datos por medio de sistemas electrónicos de procesamiento de datos, o bien por sistemas fotográficos y otros medios confiables. Las fórmulas maestras y los procedimientos normalizados de operación detallados que se refieran al sistema en uso deben estar disponibles, y debe verificarse la exactitud de los riesgos. Si la documentación se maneja a través de métodos de procesamiento de datos, sólo las personas autorizadas podrán ingresar nuevos datos a la computadora o modificar los existentes, y se debe mantener un registro de las modificaciones y supresiones; para el acceso al sistema debe establecerse un santo y seña u otro medio de restringirlo y el ingreso de datos importantes debe verificarse independientemente. Los registros de lotes archivados electrónicamente deben ser protegidos mediante una grabación de reserva en cinta magnética, microfilm, impresos u otros medios. Es especialmente importante que, durante el periodo de retención, pueda disponerse fácilmente de los datos pertinentes.

10.6 Filtros.

10.6.1 Los filtros empleados en la producción o el envasado de productos deben ser de materiales que no liberen fibras u otros cuerpos extraños. No se permite el uso de filtros de asbesto.

17.80 No deben emplearse filtros que desprenden fibras. El uso de filtros que contienen asbestos debe descartarse totalmente.

10.6.2 Si es necesario el uso de prefiltros que liberen fibras, posteriormente se debe filtrar la solución a través de un filtro que las retenga.

17.79 Debido a los potenciales riesgos adicionales que podría significar el empleo del método de filtración, a diferencia de otros métodos de esterilización, sería aconsejable emplear un filtro de doble capa de filtración o

efectuar una segunda filtración con otro filtro retenedor de microorganismos, inmediatamente antes del llenado. La filtración final estéril debe llevarse a cabo lo más cerca posible al punto de llenado.

10.6.3 Los filtros deben ser compatibles con el producto a filtrar.

17.83 El filtro debe ser de naturaleza tal que no afecte al producto eliminando alguno de sus ingredientes o agregándole sustancias.

10.6.4 Debe efectuarse la prueba de integridad a los filtros utilizados en la esterilización de una solución, antes y después de este proceso. Estas operaciones deben verificarse y documentarse.

17.81 Debe controlarse la integridad del filtro empleando un método apropiado, tal como la prueba de punto de burbujeo inmediatamente después de cada uso (también sería conveniente verificar el filtro de esta manera antes del uso). El tiempo requerido para filtrar un volumen conocido de solución a granel y la diferencia de presión a ser empleada a lo largo de la filtración deben determinarse durante la validación, y si existen diferencias significativas, éstas debe consignarse en el registro del lote.

11. Destrucción y disposición final de residuos

11.1 Se debe contar con un sistema documentado que garantice el cumplimiento de las disposiciones legales en materia ecológica para la disposición final de residuos.

11.2 Se debe dar aviso a las autoridades competentes para llevar a cabo la disposición final de los mismos.

13.38 Deben adoptarse las medidas necesarias para el almacenamiento apropiado y seguro de los materiales desechados a ser eliminados. Las sustancias tóxicas y los materiales inflamables deben almacenarse en contenedores de adecuado diseño, separados y cerrados, de conformidad a la legislación de cada país.

13.39 No se debe permitir la acumulación de materiales desechados. Deben ser recolectados en receptáculos adecuados para su traslado a los puntos de retiro fuera de los edificios, y deben ser eliminados en forma inocua y sanitaria, a intervalos regulares y frecuentes.

6. Conclusiones

La norma de la OMS hace énfasis en un sistema de “Garantía de Calidad ” que debe poseer toda organización como una herramienta administrativa que abarca estructura organizativa, procedimientos y procesos.

En la Norma Mexicana a pesar de que se indica que debe haber una organización acorde con el tamaño y los productos que se fabrican en una empresa, no se menciona cómo debe ejercerse la administración de Calidad en las mismas.

Existe en ambos países una exigencia por parte de las autoridades respectivas para que haya inspección de los establecimientos farmacéuticos. En cualquier caso es necesario el cumplimiento de las Buenas prácticas de Manufactura y de Laboratorio.

Se observa en los documentos estudiados que el fabricante debe contar con un sistema de control que abarque desde la materia prima y el control del producto en proceso hasta el control del producto terminado, a fin de garantizar la calidad de los productos que elabora.

En ambos documentos es claro que la persona encargada del área de producción y de Control de calidad debe ser un Químico Farmacéutico / Químico Fármaco- Biólogo titulado, con cédula profesional, que tenga las calidades y la formación en los temas pertinentes para llevar a cabo la dirección del área respectiva.

Dentro de la documentación que se indica en la Norma de la OMS, no se hace diferenciación en cuanto a la exigencia de una documentación técnica y una documentación legal; solamente son mencionados documentos de orden técnico principalmente. La exigencia por parte de la NOM 059 sí es muy explícita en ese sentido y puntualiza que debe reunirse a nivel técnico y a nivel legal en cuanto a documentación se refiere.

Un requerimiento que solicita la NOM 059 de la documentación técnica indica órdenes de producción y acondicionamiento, que son mencionados en la norma Colombiana, como instrucciones de fabricación y envasado (donde se contempla material de envasado impreso). Por los demás documentos se pide tener especificaciones, PNO, registros que son iguales a ambas normatividades

En la NOM 059 se dan pautas claras para tener en cuenta cuando se trabajan en áreas donde hay producción de líquidos y semisólidos no estériles, además de sólidos y formas farmacéuticas estériles. En la Norma Colombiana, a lo largo del documento pueden encontrarse en uno que otro numeral ciertas recomendaciones para el manejo de la producción de estas formas farmacéuticas. Sin embargo solamente se dan los requerimientos en forma muy específica cuando se trabaja con productos estériles y hay otro aparte de las recomendaciones cuando se fabrican ingredientes farmacéuticos activos.

En el documento de la OMS no está mencionada la necesidad de un área de acondicionamiento junto con la documentación pertinente, como tal. A este respecto se mencionan algunas recomendaciones en el área de envasado y los procedimientos de envasado respectivos, cuando

los materiales son impresos, o se les debe poner algún tipo de etiqueta. En la NOM 059 sí está muy explícito que debe existir desde una orden de acondicionamiento, área específica y las recomendaciones a tener en cuenta del manejo de los materiales allí.

En cuanto a las recomendaciones dadas para manejo de Control de Calidad, trabajo del laboratorio analítico, producción en general, manejo de quejas y devoluciones, manejo de equipos, manejo de materiales y productos, son similares en ambas Normatividades.

En el tema de los códigos normativos aceptados oficialmente, se acepta para el caso de México en primer lugar la FEUM (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos), seguido de la USP/NF.

Para Colombia es aceptado, al no poseer una Farmacopea propia, la USP/NF, en primera instancia, seguido de la Británica (BP), Codex Francés, Alemana (DAB), Europea e Internacional (OMS) o la que en su momento rija para la Unión Europea.

Las pautas dadas en el tópico de Validación son muy claras en la NOM 059 y dan observaciones específicas cuando se maneja personal, equipos, sistemas críticos, métodos analíticos, procesos a diferencia de las indicaciones que se presentan en la norma Colombiana, que son muy generales para estos mismos criterios.

La clasificación de áreas en una y otra normatividad es distinta, sin embargo en la Norma de la OMS se hace la salvedad de qué tipo de área corresponde con el Patrón Federal de los Estados Unidos 209 E de la siguiente forma: Clase 100 (A y B), clase 10.000 (grado C), y clase 100.000 (grado D), siendo comparable en este sentido a la clasificación dada por la norma Mexicana. Ver Anexo 2.

La NOM 059 referencia la NOM- NOM-073-SSA1-1993 para llevar a cabo los estudios de estabilidad en México. A diferencia del documento de la OMS que sí presenta los criterios para la realización y el reporte de los estudios de estabilidad.

7. Recomendaciones

La OMS en su documento le da mucha importancia a todo el sistema de calidad que debe mantenerse en las organizaciones para que sea el soporte de las Buenas Prácticas de Manufactura. Este aspecto sería apropiado si se contemplara en la norma Mexicana de tal forma que complemente todos los requerimientos que solicita, siendo el marco de trabajo para llevar a cabo todas las acciones pertinentes.

Uno de los temas tratados en la norma Colombiana son el principio y los criterios a tener en cuenta cuando se hace producción y análisis por contrato. Este tema si bien, se dan algunos lineamientos en la NOM 059, no es tan aclaratorio para el caso. De ahí que sería importante ver en esta norma como debe procederse y, todos los puntos a tener en cuenta entre el contratante y el contratista, y los distintos alcances en el contrato.

Al igual, la autoinspección y las auditorías de calidad, no es un punto tratado en la NOM 059. Este tema al ser necesario cuando se tiene un sistema de calidad basado en las BPM, resulta de especial interés ya que nos puede brindar herramientas que nos permitan visualizar como se encuentra el sistema en una organización. Si se incluyeran en la norma podría ser un complemento interesante para el sistema de calidad que se pide, y para la mejora en general.

Reevaluando los puntos de la norma de la OMS adoptado por Colombia podría obtenerse una norma más enfática y puntual, para el país, en los requerimientos que se piden en cuanto a Buenas Prácticas de Manufactura, con ello suministrar mayores elementos para realizar una mejor gestión en las inspecciones por parte de los funcionarios de las autoridades nacionales, encargados para tal labor.

Es necesario complementar el presente estudio a la luz de los documentos legislativos de cada país, con el ánimo de disponer de un mejor panorama que permitan tener mejor claridad sobre las exigencias y manejos de ambos países, en el ámbito farmacéutico:

- Colombia, Ministerio de Salud, Decreto 677 del 26 de abril de 1995
- México, Secretaría de Salud. Reglamento de Insumos para la salud, publicada en el Diario oficial el 4 de febrero de 1998.

8. Referencia Bibliográficas

- 1- Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas Prácticas de Fabricación. Para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica Dedicados a la Fabricación de Medicamentos. (México, 1993)
- 2- México, Secretaría de Salud. Reglamento de Insumos para la salud, publicado en el Diario oficial el 4 de febrero de 1998. (México, 1998)
- 3- Buenas Prácticas de Manufactura. Colombia. Ministerio de Salud, Santa fe de Bogotá, DC. 1994. (Colombia, 1994)
- 4- Decreto 677. Legislación Sanitaria. INVIMA. Ministerio de Salud. República de Colombia. (Colombia, 1995)
- 5- Comité de Expertos de la OMS en especificaciones farmacéuticas para las preparaciones farmacéuticas. Organización Mundial de la Salud –OMS- Ginebra 1992. Informe 32. (Suiza, 1992)
- 6- Cassanova, Peggy. Análisis Comparativo Sobre legislaciones en Medicamentos en Países de la Región. Organización Panamericana de la Salud –OPS- Washington, DC. 1999
- 7- Conferencia Panamericana sobre armonización de la Reglamentación Farmacéutica Serie de Medicamentos Esenciales y Tecnológica No. 6. OPS y OMS. División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud.

ANEXO1: CONTENIDO DE LAS NORMAS EN ESTUDIO

NORMA MEXICANA

0. Introducción
1. Objetivo y campo de aplicación
2. Referencias
3. Definiciones
4. Símbolos y abreviaturas
5. Organización de un establecimiento
6. Personal
7. Documentación legal y técnica
8. Diseño y construcción de un establecimiento de la industria químico farmacéutica
9. Control de la fabricación
10. Equipo de fabricación
11. Destrucción y disposición final de residuos
12. Concordancia con normas internacionales y mexicanas
13. Bibliografía
14. Observancia de la norma
15. Anexos
1. Clasificación de áreas
16. Vigencia

NORMA COLOMBIANA

- Introducción
Consideraciones generales
Glosario
Primera parte: Administración de la calidad en la industria farmacéutica: filosofía y elementos esenciales.

1. Garantía de la calidad
2. Buenas prácticas de manufactura de productos farmacéuticos (BPM)
3. Control de calidad
4. Saneamiento e higiene
5. Validación
Validación del procesado
6. Quejas
7. Retiro de un producto
8. Producción y análisis por contrato
Generalidades
El contratante
El contratista
El contrato
9. Autoinspección y auditoría de calidad
Puntos de la autoinspección
Equipo para la autoinspección
Frecuencia de la autoinspección
Informe de la autoinspección
Seguimiento
Auditoría de la calidad
Auditoría de los proveedores
10. Personal
Generalidades
Personal clave
Capacitación
Higiene personal
11. Instalaciones
Generalidades
Áreas accesorias
Áreas de almacenamiento
Áreas de pesaje
Área de producción
Área de control de la calidad
12. Equipos
13. Materiales
Generalidades
Materias primas
Materiales de envasado
Materiales intermedio y a granel
Productos acabados
Materiales rechazados y recuperados
Productos retirados
Productos devueltos
Reactivos y medios de cultivo
Patrones de referencia
Materiales desechados
Miscelánea
14. Documentación
Generalidades
Documentos exigidos

Segunda Parte. Buenas prácticas de producción y de control de la calidad.

- 15. Buenas prácticas de producción
 - Generalidades
 - Prevención de la contaminación cruzada y bacteriana
 - Contaminación de la producción
 - Operaciones de procesado: productos intermedios y a granel
 - Operaciones de envasado
- 16. Buenas prácticas de control de la calidad
 - Control de materias primas, de productos intermedios, a granel, y acabados
 - Requisitos exigidos en las pruebas
 - Examen de los registros de producción
 - Estudios de estabilidad

Tercera Parte. Pautas complementarias y de apoyo.

- 17. Productos farmacéuticos estériles
 - Explicación
 - Generalidades
 - Fabricación de preparaciones estériles
 - Personal
 - Instalaciones
 - Equipos
 - Saneamiento
 - Procesado
 - Esterilización
 - Filtración de productos farmacéuticos que no pueden esterilizarse en su recipiente final
 - Acabado de productos estériles
 - Control de la calidad
- 18. Buenas prácticas de manufactura para ingredientes farmacéuticos activos (sustancias farmacéuticas a granel)
 - Explicación
 - Generalidades
 - Personal
 - Instalaciones
 - Equipos
 - Saneamiento
 - Documentación
 - Retención de registros y muestras de referencia
 - Producción

ANEXO 2: CLASIFICACION DE LAS AREAS

NOM 059 MEXICANA

PARTICULAS NO VIABLES	CLASE 100 AREA CRITICA ASEPTICA (BAJO FLUJO UNIDIRECCIONAL)	3,530 / m ³
	CLASE 10,000 AREA CRITICA ASEPTICA (FUERA DE FLUJO UNIDIRECCIONAL)	353,000 / m ³
	CLASE 100,000 (AREA LIMPIA)	3,530,000 / m ³
partículas de 0.5 micras y mayores	CLASE 100 AREA CRITICA ASEPTICA (BAJO FLUJO UNIDIRECCIONAL)	< 3 / m ³
	CLASE 10,000 AREA ASEPTICA (FUERA DE FLUJO UNIDIRECCIONAL)	< 20 / m ³
	CLASE 100,000 (AREA LIMPIA)	< 100 / m ³
PARTICULAS VIABLES	CLASE 100 AREA CRITICA ASEPTICA (BAJO FLUJO UNIDIRECCIONAL)	< 3 / m ³
	CLASE 10,000 AREA ASEPTICA (FUERA DE FLUJO UNIDIRECCIONAL)	< 20 / m ³
	CLASE 100,000 (AREA LIMPIA)	< 100 / m ³
TEMPERATURA	18 - 23° C	
HUMEDAD RELATIVA	30 - 60 % *	
CAMBIOS DE AIRE / HORA	NO MENOS DE 20	
VELOCIDAD DE FLUJO DE AIRE EN AREA CRITICA ASEPTICA (BAJO FLUJO UNIDIRECCIONAL)	27 m/min ± 20 % **	
PRESION DIFERENCIAL	NO MENOS DE 0.05 CM DE COLUMNA DE AGUA ENTRE AREAS ASEPTICAS	
	NO MENOS DE 0.12 CM DE COLUMNA DE AGUA ENTRE AREA ASEPTICA Y NO ASEPTICA	

* O MENOR CUANDO LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO EN PROCESO LO REQUIERA

** O MAYOR CUANDO LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO, PROCESO O AREA, LO REQUIERA

BPM DE LA OMS

GRADO	MAXIMO No. DE PARTICULAS PERMITIDAS POR m ³		MAXIMO No. DE MICROORGANISMOS VIABLES PERMITIDOS POR m ³
	0.5 - 5.0 □m	> 0.5 □m	
A (Estación de corriente de aire laminar)	3.500	ninguna	menos de 1
B	3.500	ninguna	5
C	350.000	2.000	100
D	3.500.000	20.000	500