

300627

17



UNIVERSIDAD LA SALLE

**ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS
INCORPORADA A LA U.N.A.M.**

"GUIA DE REQUISITOS DE BUENAS PRACTICAS DE
MANUFACTURA COMO TRABAJO PREVIO PARA
UNA VALIDACION EN LA INDUSTRIA
FARMACEUTICA"

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A :
EDUARDO GONZALEZ GONZALEZ

ASESOR DE TESIS: O.F.B. JOSE LUIS IBARMEA AVILA

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1995

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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

A mis padres, que hicieron posible
el estudiar esta carrera
universitaria.

Eustolia González de González
Jorge González Alarcón

A mis hermanos, por su estímulo,
ejemplo y apoyo incomparable:

Leticia, Georgina, Jorge, Elizabeth,
Nohemí y Alejandro.

**A Linda Patricia, por su amor,
cariño y comprensión otorgado en
todo momento.**

**A la familia García Gutiérrez, con
gratitud, respeto y cariño:**

**Armando, Mary, Patricia, Tatiana y
Carlota**

° A mis amigos, que me enseñaron lo que es la amistad y como vivirla.

A mi Director de Tesis, por su empuje a lograr las cosas.

A las Instituciones Lasallistas que durante 19 años compartieron mi vida.

INDICE

	Pag. No.
INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES Y GENERALIDADES	3
CAPITULO I	
Estipulaciones generales.....	8
CAPITULO II	
Organización y Personal.....	11
CAPITULO III	
Edificios e Instalaciones.....	15
CAPITULO IV	
Equipo	20
CAPITULO V	
Control de materias primas y materiales de acondicionamiento	24
CAPITULO VI	
Controles del proceso de fabricación.....	31
CAPITULO VII	
Controles de acondicionado y etiquetado.....	38
CAPITULO VIII	
Almacenamiento y distribución.....	42
CAPITULO IX	
Controles del laboratorio.....	43
CAPITULO X	
Registros y reportes.....	50
CAPITULO XI	
Devoluciones y recuperación de productos.....	59
LISTA DE MONITOREO	61
CRITERIOS DE EVALUACION	62
APENDICE A	74
CONCLUSIONES	77
BIBLIOGRAFIA	78

INTRODUCCION

Las regulaciones de Buenas Prácticas de Manufacturas (BPM's) mencionadas en esta Tesis se desarrollaron para servir como guía que ayude a garantizar una validación y se refieren al requerimiento de un programa de Aseguramiento de Calidad que proporcione evidencia en la calidad de la manufactura y evalúe el proceso utilizado. Esta evidencia es corroborada y verificada mediante la validación del proceso y no por otro mecanismo. El punto a enfocar para establecer dicha evidencia es el proceso y no el producto. Se ha demostrado anteriormente que pruebas realizadas a producto terminado para cumplir con las especificaciones no sustituyen a la validación del proceso.

Dichas regulaciones establecen los requerimientos mínimos a cumplir en un producto por lo que se convierte en una razón para validar un proceso, una segunda razón para validar es que al introducir un nuevo producto soportado por historial técnico, reduce el número de lotes rechazados durante su fase experimental y durante el comienzo de su producción para cubrir el mercado, lo que reduce costos, la tercera razón es que al validar arroja como resultado un producto mas uniforme y reproducible de una alta calidad.

Mundialmente existen diversas regulaciones para la Industria Farmacéutica, debido al grado de interacción de sus productos con el consumidor, éste trabajo de Tesis se une al esfuerzo realizado anteriormente por otros y permite mediante una guía o lista de chequeo sencilla soportada en las regulaciones existentes de Buenas Prácticas de Manufactura asegurar que los productos cumplan con los requerimientos de seguridad, potencia e identidad, así como que posean sus características de calidad y pureza tomando en cuenta que cualquier fármaco puede ser adulterado si el método, instalaciones o controles usados en su manufactura (fabricación, empaque y almacenamiento) no operan o no son administrados conforme a lo estipulado en las Buenas Prácticas de Manufactura.

En la última década, la Secretaría de Salud en México ha demostrado querer ser mas que un simple mecanismo regulatorio, ha implementado un plan de inspecciones o auditorías para monitorear el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura en la Industria Farmacéutica y las responsabiliza a corregir las condiciones anormales observadas durante sus inspecciones alertando el riesgo a la salud que puede acarrear el incumplimiento. Para lograr que la Industria mejore sus controles para alcanzar niveles de calidad, la Secretaría de Salud empieza a preocuparse por la validación de los procesos.

La presente Tesis fué ideada y desarrollada en parte en Procter & Gamble Co., cabe mencionar que ahí se me otorgó como proyecto bajo el título de Regulaciones de Buenas Prácticas de Manufactura, donde fué iniciada la investigación del material tanto nacional e internacional que permitiera ubicar dicho trabajo como Elemento Clave dentro del programa de Buenas Prácticas de Manufactura de la Compañía Richardson Vikcs S.A de C.V., subsidiaria de Procter & Gamble Co. Dicho material fue encontrado en diversas ediciones del dominio público y transformado para el programa de la Compañía.

Al término de la investigación el proyecto fué aceptado y en el proceso de aprobación conceptualicé la importancia del trabajo realizado y la directa relación que tiene el material (antes de ser transformado para el programa) con la Industria Farmacéutica Mexicana que se encuentra entrando en una etapa sin antecedentes de Validación de sus procesos.

ANTECEDENTES Y GENERALIDADES

Filosofía y Propósito de las Buenas Prácticas de Manufactura.-

A. Permitir a la medicina y consumidores el confiar en los fármacos, sin importar quien los elabora.

B. Asegurar que cada unidad de cada lote se desempeñará exactamente igual que todas las unidades de todos los lotes.

C. Establecer un mínimo de estándares que cumplan todos los que elaboran fármacos.

D. Asegurar que calidad y confiabilidad son incorporados a los productos farmacéuticos desde las primeras fases o etapas de su elaboración y no únicamente analizados en la etapa de producto terminado.

E. Las regulaciones:

1.Son generales, objetivas, contienen relativamente poco detalle de ¿Cómo? cumplirlas.

2.Cada Compañía es responsable de como determinar los procedimientos para llevarlas a cabo.

F. Puntos que han definido las Buenas Prácticas de Manufactura durante los últimos 15 años.

1.Validación de procesos.

2.Procedimientos escritos.

3.Enfoque en los Departamentos de Control de Calidad.

4.Enfasis sobre evaluaciones contínuas y mejora de la calidad al revisar historial, cumplimientos y toda la información disponible.

Historia de las Buenas Prácticas de Manufactura

A. 1906: La primera Ley en Estados Unidos fue dictada debido a la publicidad adversa sobre las condiciones no sanitarias de la industria de la carne.

B. 1938: Las muertes causadas por un fármaco inseguro (Elixir de Sufanilamida, fabricado con dietilen glicol) dió origen a la creación de la FDA (Food and Drug Administration) la cual exigía evidencia de la seguridad antes de que cualquier fármaco saliera al mercado, así como una estricta inspección por parte de las autoridades del gobierno.

- C. 1938-1962: Las Buenas Prácticas de Manufactura se empiezan a desarrollar en la industria farmacéutica motivadas por la FDA. Este Departamento regulatorio condujo inspecciones para controlar los fármacos de acuerdo con los conceptos BPM's contenidos en una guía de inspección, el cumplimiento no era mandatorio todavía.
- D. 1960: A principios de los 60's, el incidente de la Talidomida llamó la atención de todo el mundo sobre la seguridad y calidad farmacéutica.
- E. 1962: Las Leyes en Estados Unidos fueron cambiadas para exigir evidencia sobre la seguridad y la eficacia antes de ser aprobado cualquier fármaco para su distribución. También se requirió por primera vez el cumplimiento con BPM 's para fármacos.
- F. 1963: Las primeras regulaciones BPM fueron emitidas.
- G. 1970: A principios de los 70's los incidentes ocurridos con parenterales contaminados estimularon regulaciones adicionales.
- H. 1976: Se proponen regulaciones para productos parenterales, dichas regulaciones fueron terminadas hasta 1992.
- I. 1979: Se revisaron las regulaciones para las BPM's.
- J. 1983: De nueva cuenta, una tragedia (Envenenamiento con Tylenol) estimularon nuevas regulaciones. Se adicionaron regulaciones para empaques.
- K. 1984-a la fecha: Menores cambios a las regulaciones, pero la mayoría de los cambios se dieron en la forma de implementar BPM 's a través de diversas guías.
- L. 1987: Se emiten las guías sobre validación de procesos.
- M. 1989: Se proponen una revisión a los requerimientos del control de etiquetas para favorecer el uso de sistemas de inspección automatizados para reducir errores (regulación no terminada aún).
- N. 1990: Nuevo programa de inspección preliminar en la FDA requiere más inspecciones antes de aprobar nuevos fármacos.
- O. 1991: Se propone que existan terminales de esterilización (donde sea factible) para productos que requieran ser estériles en lugar de procesos asépticos.
- P. 1992-1993: Se promueve el conducir en otros países inspecciones por parte de la FDA, incrementando la frecuencia y el detalle de las inspecciones.

Validación.

- A. Los conceptos de la validación iniciaron con los BPM's, pero tomó especial importancia a mediados de los 70's como resultado de la contaminación de los productos parenterales.
- B. En 1980 casi no existían guías escritas y el entendimiento por la validación era pobre.
- C. Se puede definir al proceso de validación como sigue: El proceso de validación es el establecimiento de evidencia documentada que provea un alto grado de aseguramiento de que un proceso en específico consistentemente producirá un producto que cumpla las especificaciones predeterminadas y con los atributos de calidad.
- D. **a.** Los elementos de validación incluyen:
 - (1) Establecer, si no existiesen, las especificaciones de calidad del producto.
 - (2) Identificar los factores que pueden causar variabilidad en la calidad del producto (ejemplo: tiempo de mezclado, temperatura del proceso).
 - (3) Preparar el protocolo para efectuar las corridas de pruebas (corridas de validación), definiendo los criterios para determinados éxitos/fallas.
 - (4) Efectuar corridas de calificación a las instalaciones (para asegurar que el equipo opera apropiadamente) y corridas de calificación de desempeño (para asegurar por medio de pruebas que el producto cumple las especificaciones establecidas).
 - (5) Incluir "el peor de los casos" en las corridas.
 - (6) Desarrollar múltiples corridas (al menos tres corridas exitosas consecutivas)
 - (7) Preparar un reporte conteniendo toda la información.
 - (8) Establecer un sistema para revalidar en forma calendarizada.
- b.** Validación retrospectiva, prospectiva y concurrente.
 - (1) La validación prospectiva siempre es requerida para nuevos productos o nuevos procesos.
 - (2) La validación retrospectiva es posible cuando el producto ha sido exitosamente manufacturado mediante un bien documentado y consistente proceso por un periodo de tiempo.

(a) Este tipo de validación involucra revisiones de los datos de producción y datos de análisis de muchos lotes, quizá docenas, para adquirir certeza de que el proceso es válido.

(b) Si la documentación sobre el proceso esta extraviada, si el proceso cambio con el tiempo o si los resultados de análisis son incompletos, la validación retrospectiva no puede ser desempeñada

E. Protocolos/Planes de Validación.

1. El elemento mas importante de la validación es el establecimiento de especificaciones del proceso. Ejemplos:

a. Mezclado: definir especificaciones en términos de contenido uniforme o unidades de dosificación.

b. Computadoras: especificar exactamente que se espera que el sistema haga.

c. Procedimientos de limpieza: especificar cuantitativamente las substancias (suciedad) a ser removidas.

2. Identificar los factores que afectan la variabilidad y preparar un plan para controlarlos. Identificar las partes que requieran un conocimiento profundo que puedan requerir investigarse.

3. "peor de los casos" es comúnmente utilizado para ocasionar discusiones positivas.

a. En una validación los factores que ocasionan variabilidad deben ser estudiados y los extremos de sus límites (rangos) deben utilizarse durante la fabricación de los lotes.

(1) Ejemplo: las corridas de validación de un autoclave deben incluir la configuración mas baja que es la mas difícil para esterilizar.

b. Otra aproximación es "probar rangos aceptables".

(1) Ejemplo: los estudios de efectividad del mezclado son desarrollados al término más bajo y más alto de los rangos de tiempo (ejemplo: 10 minutos y 15 minutos) y la producción de los lotes nunca son procesados fuera de estos rangos.

c. Los límites prácticos de validación son necesarios.

Se ha notado que las corridas de validación a gran escala que incorporan tres valores de cada cinco factores (como tiempo, temperatura, tamaño de partícula, composición y contenido de lubricante) resultarían en la producción de 3⁵ (243) lotes.

4. Se debe pensar en quien debe ser involucrado en la validación: ingenieros y gente de producción. Se requiere que el Departamento de Control de Calidad revise y apruebe los planes y reportes.

5. Preparar un plan escrito, documentando los detalles. Las Compañías deberán preparar un reporte de validación final para su uso propio y/o para las autoridades regulatorias.

6. Revalidación:

- a. Se debe tener un sistema de control de cambios.
- b. Frecuencia de revalidación.

CAPITULO I

ESTIPULACIONES GENERALES

Objetivo:

Proporcionar una herramienta para el Aseguramiento de Calidad de los productos elaborados en la Industria Farmacéutica Mexicana, estableciendo un sistema de Buenas Prácticas de Manufactura que se emplee de manera cotidiana en la manufactura, en beneficio de los consumidores.

Regulación:

Esta regulación se divide en:

- A. Alcance
- B. Definiciones

A. Alcance

Las regulaciones contienen las Buenas Prácticas de Manufactura mínimas actuales para la preparación de fármacos y medicamentos, así como las observaciones generales que se deben llevar a cabo.

B. Definiciones

Las siguientes definiciones se aplicarán en los capítulos de esta Tesis :

Lote: Se define como una cantidad específica de materia prima o producto, que ha sido sometido a condiciones equivalentes de operación y durante un período determinado para tener características uniformes de calidad.

Materia prima: Se define como cualquier ingrediente usado en la manufactura de un producto.

Ingrediente o principio activo: Se define como cualquier materia prima que posee actividad farmacológica u otros efectos directos en el diagnóstico, curación, disminución, tratamiento o prevención de una enfermedad.

Ingrediente o principio inactivo (excipiente): Se define como cualquier materia prima diferente a un ingrediente activo usada como vehículo, conservador o modificador de alguna de las características que favorecen la eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad de nuestros productos.

Producto: Se define como una forma dosificada terminada que puede o no contener un ingrediente activo asociado a ingredientes inactivos.

Número de lote: Se define como cualquier combinación de letras, números o símbolos o cualquier combinación de ellos, del cuál se podrá determinar la historia completa de la fabricación, empaque, retención y distribución de un lote de producto.

Granel: Cualquier producto antes de acondicionar.

Departamento de control de calidad: Significa cualquier persona o elemento organizacional designado para ser responsable de todo lo relacionado al aseguramiento de la calidad de los productos terminados requerida para su uso.

Rendimiento teórico: Se define como la cantidad que sería producida en cualquier fase de la fabricación o acondicionado de un producto en particular, basado en la cantidad de materias primas usadas, en ausencia de cualquier pérdida o error en la producción.

Rendimiento final o real: Es la cantidad específica de producto terminado obtenido al final del proceso de manufactura, referida a un rendimiento teórico.

Porcentaje del rendimiento teórico: Se define como el cociente del rendimiento final o real (de cualquier fase de fabricación o acondicionado de un producto en particular) entre el rendimiento teórico (en la misma fase), establecido como porcentaje.

Criterio de aceptación y criterio de rechazo: El margen con que nuestro producto cumple con las especificaciones determinan si el lote es aceptado o rechazado, además del nivel de calidad aceptable y el nivel de calidad inaceptable, que permiten decidir la aceptación o rechazo de un lote.

Muestra representativa: Se define como un número de unidades de producto o materia prima, que es establecido basándose en un criterio racional y de una manera aleatoria, que asegurará que dicho número establecido representa a todo el material que está siendo muestreado.

Especificación: Es la descripción de cada material, sustancia y/o producto que incluye la definición de todas sus propiedades y características, con las tolerancias de variación de los parámetros de calidad así como la descripción de todas las pruebas y análisis utilizados para determinar dichas propiedades.

CAPITULO II

ORGANIZACION Y PERSONAL

Objetivo:

Establecer las responsabilidades que permitan cumplir con las actividades necesarias que aseguren que los productos elaborados tengan la calidad requerida para su uso.

Regulación:

Las regulaciones para organización y personal son:

- A. Responsabilidades del Departamento de Control de Calidad.
- B. Calificación del personal.
- C. Responsabilidades del personal.
- D. Consultores.

A. Responsabilidades del Departamento de Control de Calidad

El Departamento de Control de Calidad tendrá la responsabilidad y autoridad para la aprobación o rechazo de todas las materias primas, graneles, material de acondicionamiento y producto terminado. Así mismo, tendrá la autoridad para revisar los registros de producción para asegurar que no hayan ocurrido errores, o si han ocurrido, que hayan sido completamente investigados. El Departamento de Control de Calidad será responsable de la aprobación o rechazo de productos fabricados, procesados, empacados o retenidos mediante contrato por otra compañía.

Las instalaciones de laboratorio para el Departamento de Control de Calidad serán adecuadas para efectuar las pruebas necesarias para decidir la aprobación o rechazo de materias primas, graneles, materiales de acondicionamiento y productos.

El Departamento de Control de Calidad será responsable de la aprobación o rechazo de todos los procedimientos o especificaciones que tienen impacto en la identidad, fuerza, calidad y pureza del producto. Las responsabilidades y procedimientos aplicables al Departamento de Control

de Calidad serán aprobados y establecidos por escrito; dichos procedimientos deberán llevarse a cabo sin distinción.

B. Calificación del personal

Cada una de las personas que participe en la fabricación, acondicionamiento, almacenamiento y distribución de un producto contará con la educación, entrenamiento, experiencia o cualquier combinación de estos elementos, para permitir a la persona ejecutar las funciones asignadas.

Existirá un programa documentado de entrenamiento que incluirá al menos:

- a) Contenido del entrenamiento.
- b) Participantes.
- c) Frecuencia.
- d) Constancia de realización (Fecha y firma de las personas que impartieron y recibieron el entrenamiento).

El desarrollo, implementación y seguimiento de los programas de entrenamiento serán responsabilidad del departamento en el que labore dicho personal.

El entrenamiento deberá cubrir: las operaciones especiales que el empleado desempeña, las regulaciones de Buenas Prácticas de Manufactura y todos los procedimientos por escrito con que opera su área.

El entrenamiento en BPM's será conducido por individuos calificados al personal de nuevo ingreso, antes de que empiece a laborar en la planta y cada año un reentrenamiento, para asegurar que los empleados permanezcan familiarizados con los requisitos BPM que le competen.

Cada Supervisor que participe en la fabricación, acondicionamiento, almacenamiento y distribución de un producto contará con la educación, entrenamiento, experiencia o cualquier combinación de estos elementos, para permitirle ser calificado para ejecutar sus funciones asignadas en forma tal que asegure que el producto cuenta con la seguridad, identidad, fuerza, calidad y pureza que se le declara.

C. Responsabilidades del personal

El personal que participa en la fabricación, acondicionamiento, almacenamiento y distribución de un producto, usará cofia, ropa limpia y confortable; apropiados para las tareas a desempeñar. El personal que tiene contacto con materias primas en el proceso de fabricación y tiene contacto directo con el producto deberá portar además: cubrebocas, guantes y mangas, para proteger a los productos de contaminación.

El personal deberá practicar hábitos de limpieza e higiene. El personal que labora en las diversas áreas productivas no usarán joyería ni cosméticos, para no contaminar el producto.

Sólo se permitirá el acceso a la Planta, al personal autorizado por la Supervisión.

El personal de nuevo ingreso pasará examen médico antes de poder ingresar a laborar en la planta y periódicamente a todo el personal de las áreas operativas. Dichos exámenes tendrán por objetivo el diagnóstico de problemas de salud, tales como infecciones o enfermedades contagiosas que pudieran afectar adversamente a los productos o al resto del personal.

Cualquier persona que muestre en cualquier momento (ya sea mediante examen médico u observación del Supervisor) la presencia de una enfermedad aparente o lesiones expuestas que pudieran afectar adversamente la seguridad o calidad de los productos, será excluida del contacto directo con las materias primas, graneles, materiales de empaque y productos, hasta que se corrija la condición o hasta que personal médico determine que no pone en peligro la seguridad o calidad de los productos. Se instruirá a todo el personal que reporte a la Supervisión cualquier estado de salud que pudiera tener un efecto indeseable en los productos.

D. Consultores y/o contratistas

Los Consultores y/o contratistas que porporcionen asesoría sobre la fabricación, acondicionamiento, almacenamiento y distribución de productos serán autorizados únicamente por el Gerente de Control de Calidad.

Tendrán la educación, entrenamiento, experiencia suficientes o cualquier combinación de estos elementos, para proporcionar asesoría sobre el asunto para el que son contratados. Se mantendrán registros indicando:

- 1.Nombre.
- 2.Domicilio.
- 3.Credenciales de consultor y servicio que proporciona.
- 4.Convenio de confidencialidad.

CAPITULO III

EDIFICIOS E INSTALACIONES

Objetivo:

Establecer los requisitos necesarios de BPM del edificio e instalaciones, que se deben cubrir para la correcta manufactura de productos y permitir el buen flujo de las operaciones necesarias para asegurar la calidad de los productos manufacturados, para ser la guía de la características que requieren las áreas de trabajo y todos los servicios auxiliares de las mismas, para que la Planta pueda manufacturar productos de calidad.

Regulación:

El capítulo Edificios e Instalaciones comprende las siguientes regulaciones:

- A. Características de Diseño y Construcción.
- B. Iluminación.
- C. Ventilación, filtración de aire, calefacción y aires acondicionados.
- D. Tuberías.
- E. Aguas negras y desperdicios.
- F. Instalaciones para aseo y sanitarias.
- G. Prevención y Control de Plagas.
- H. Mantenimiento.

A. Características de Diseño y Construcción.

Cualquier edificio usado en la fabricación, acondicionamiento o almacenamiento de cualquier producto debe tener el tamaño, construcción y localización adecuados para facilitar la limpieza, mantenimiento y operaciones correctas.

Cualquier edificio de este tipo tendrá espacio adecuado para la colocación ordenada del equipo y materiales para evitar las confusiones por contaminación cruzada de diferentes materias primas, material de acondicionado, etiquetas, graneles y productos terminados. El flujo de estos materiales será diseñado para evitar dicha contaminación.

Las operaciones serán efectuadas dentro de áreas específicamente definidas y de tamaño adecuado. Se tendrán áreas separadas o definidas para evitar contaminación o mezcla errónea de las diferentes operaciones de la Planta. Se tendrá lo siguiente:

1. Área de recepción, identificación, almacenamiento y cuarentena de materias primas, material de acondicionado, etiquetas, graneles y productos terminados, que estén en espera del muestreo y pruebas efectuadas por el Departamento de Control de Calidad antes de su liberación para su fabricación, acondicionamiento o distribución.
2. Área de rechazo de materias primas, materiales de acondicionado y etiquetas de productos que no pasaron las especificaciones, antes de devolver a proveedores o destruir.
3. Área de almacenamiento de materias primas, materiales de acondicionado, etiquetas y productos terminados aprobados.
4. Área de almacenamiento de graneles.
5. Áreas de operaciones de fabricación específicas, tomando en cuenta la compatibilidad con otras operaciones que puedan llevarse a cabo en el mismo local o en otros adyacentes.
6. Áreas de operaciones de acondicionamiento (empaquetado).
7. Área de almacenamiento en cuarentena de productos terminados antes de su aprobación.
8. Área de almacenamiento de producto terminado después de su aprobación.
9. Área de laboratorio y de operaciones de control.
10. Procesos y características sanitarias que incluyan:

¡Error! No se encuentra la fuente de la referencia. Los pisos deberán ser de superficie lisa y dura, sin grietas, estar contruidos o recubiertos con material impermeable o impermeabilizado y ser de fácil limpieza.

¡Error! No se encuentra la fuente de la referencia. Los muros deberán ser de superficie lisa que no desprenda polvo, sin grietas y revestidos o pintados de piso a techo con material impermeable o impermeabilizado.

¡Error! No se encuentra la fuente de la referencia. Los techos serán de superficie lisa y unida, sin grietas, ser recubiertos de material que no desprenda polvo.

¡Error!No se encuentra la fuente de la referencia.Las uniones entre pisos, muros y techos en áreas de fabricación serán de tipo sanitario.

¡Error!No se encuentra la fuente de la referencia.Controles de temperatura y humedad.

¡Error!No se encuentra la fuente de la referencia.Suministro de aire filtrado a través de filtros HEPA (High Efficiency Particle Air), bajo presión positiva, independientemente de si el flujo es laminar o no.

¡Error!No se encuentra la fuente de la referencia.Un sistema para monitorear las condiciones ambientales.

¡Error!No se encuentra la fuente de la referencia.Un sistema para limpiar y sanitizar el área y equipo.

¡Error!No se encuentra la fuente de la referencia.Un sistema para dar mantenimiento a cualquier equipo usado para controlar condiciones sanitarias.

B. Iluminación

Las áreas estarán iluminados en forma efectiva, las instalaciones de luz se deberán encontrar fuera de estas.

Se contará con un programa de limpieza y mantenimiento a las instalaciones de iluminación de cada área.

C. Ventilación, filtración de aire, calefacción y aires acondicionados

Habrà un sistema de ventilación adecuada. Los sistemas de ventilación no deberán introducir contaminación a las áreas de producción. Los conductos de ventilación y demás servicios deben encontrarse fuera de las áreas de producción.

Existirá equipo para el control adecuado de la presión del aire, microorganismos, polvo, humedad y temperatura durante la fabricación, acondicionamiento o almacenamiento de los productos.

Se utilizarán sistemas de filtración de aire, que incluyan prefiltros y filtros de aire para materiales particulados dentro de las áreas de fabricación y empaque.

Si existiera aire recirculado, deben tomarse medidas que controlen la recirculación de polvos provenientes de las áreas de fabricación. Deben existir sistemas de extracción que controlen los polvos emitidos por durante la fabricación de los productos.

D. Tuberías

El agua potable se suministrará bajo presión positiva continua en un sistema de tubería libre de defectos que pudiesen contribuir a la contaminación de los productos. El agua potable debe cumplir con las normas previstas en los Reglamentos de agua potable primaria de la Secretaría de Salud. El agua que no cumpla con dichas normas, no será permitida en el sistema de tratamiento de agua potable.

Las cañerías deben ser del tamaño adecuado, y cuando esté conectada directamente al drenaje, de poseer un interruptor de aire u otro dispositivo para evitar retrocesos (efecto de sifón).

Todas las tuberías fijas deberán estar identificadas respecto al material que conducen. Para ello deben emplearse letreros, código de colores o la combinación de ambos, dichas tuberías o cañerías deben ser construídas con materiales adecuados para proteger el fluido que conduzcan.

Cualquier canal abierto deberá ser poco profundo para facilitar su limpieza.

E. Aguas negras y desperdicios

Las aguas negras, la basura y otros desperdicios que entren y salgan de la Planta serán desechadas de acuerdo a procedimientos escritos aprobados por Aseguramiento de Calidad, de tal manera que asegure que serán desechadas en forma segura, sanitaria y que cumple con la reglamentación vigente. El drenaje de aguas negras debe ser independiente del drenaje general de la Planta.

F. Instalaciones para aseo y sanitarias.

Deberá contarse con regaderas y lavamanos provistos de agua fría y caliente, así como de excusados y mingitorios en número suficiente de acuerdo a la reglamentación vigente.

Los baños estarán provistos de secadores de aire y/o toallas de papel, papel sanitario y jaboneras con detergente líquido.

Es necesario que los baños esten provistos solamente de artículos de limpieza desechables.

Las instalaciones sanitarias deberán permanecer limpias y de fácil acceso de las áreas de trabajo.

CAPITULO IV

EQUIPO

Objetivo:

Establecer los requisitos BPM que debe cubrir el equipo para manufacturar y permitir operaciones necesarias aplicables al equipo que aseguren la calidad de los productos, siendo la guía de las características BPM que requiere el equipo en las áreas de trabajo y todos los servicios auxiliares de las mismas.

Regulación:

Este capítulo incluye las siguientes regulaciones:

- A. Diseño, tamaño y localización del equipo.
- B. Construcción del equipo.
- C. Equipo, limpieza y mantenimiento.
- D. Equipo automático, mecánico y electrónico.
- E. Filtros

A. Diseño, tamaño y localización del equipo.

El equipo utilizado en la fabricación, acondicionamiento y almacenamiento de un producto tendrá el diseño y el tamaño adecuado, estará localizado de tal manera que facilite las operaciones para las que está diseñado, para su limpieza y su mantenimiento. Así mismo, deberá comprobarse que su operación se ajusta a normas aceptadas de seguridad e higiene y será necesario demostrar su confiabilidad para dar los resultados esperados, mediante pruebas de certificación y desempeño adecuadas.

Todo el equipo empleado en la manufactura o transporte de productos deberá encontrarse localizado de manera que:

- No obstaculice los movimientos del personal.
- Se asegure el orden durante los procesos y se minimice el riesgo de confusión u omisión de alguna etapa del proceso.

- Se faciliten las operaciones para las cuales será utilizado, así como su limpieza y mantenimiento.
- 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.

B. Construcción del equipo.

La superficie de los equipos que tengan contacto con las materias primas, graneles y productos no serán reactivas, aditivas o absorbentes, para evitar alteración en la seguridad, identidad, fuerza y calidad del producto.

Cualquier sustancia requerida para la operación, como lubricantes o refrigerantes, no deberá entrar en contacto con las materias primas, material de acondicionamiento, graneles y productos, para evitar alteración en la seguridad, identidad, potencia y calidad del producto.

C. Equipo, limpieza y mantenimiento.

Todo el equipo y utensilios usados para la fabricación, acondicionamiento y almacenamiento de producto será limpiado, sanitizado y se le dará el mantenimiento necesario para evitar fallas y contaminación, que alterarían la seguridad, identidad, fuerza y calidad del producto.

Todo el equipo empleado en la manufactura y manejo de productos, deberá tener anexo, o bien fácilmente disponible, un documento donde se especifiquen en forma clara, las instrucciones y precauciones para su manejo. Todo el equipo deberá ser operado por personal capacitado para ello.

Existirán procedimientos escritos aprobados por el Departamento de Control de Calidad que establezcan la limpieza y mantenimiento del equipo, incluyendo los utensilios usados para la fabricación, acondicionamiento y almacenamiento de productos. Estos procedimientos deben incluir:

- El nombre del equipo
- Asignación de la responsabilidad del equipo para la limpieza y mantenimiento.

- La frecuencia con la que las operaciones de limpieza y mantenimiento preventivo deben ser efectuadas
- Programas de mantenimiento y limpieza, incluyendo los programas de sanitización.
- Descripción suficientemente detallada de los métodos, equipo y materiales usados en las operaciones de limpieza y mantenimiento, los métodos para desarmar y armar el equipo conforme sea necesario.
- Retiro de la identificación de lotes previos.
- Protección de contaminación del equipo limpio antes de su uso.
- Inspección del equipo para asegurar su limpieza inmediatamente antes de su uso.

Cualquier modificación efectuada a un equipo, deberá ser de tal naturaleza que no ponga en riesgo la calidad, seguridad, identidad potencia del producto. Todo equipo modificado deberá ser debidamente evaluado antes de ser puesto en uso.

Existirán registros del mantenimiento, limpieza, sanitización e inspección, tomando como base las regulaciones del capítulo X.

D. Equipo automático, mecánico y electrónico.

En la fabricación, acondicionamiento y almacenamiento de producto se puede usar equipo automático, mecánico o electrónico, incluyendo computadoras o sistemas relacionados que desempeñen una función satisfactoriamente. El equipo debe ser calibrado, inspeccionado o revisado conforme a un programa de calibración escrito, diseñado para asegurar el correcto funcionamiento. Las calibraciones, inspecciones o revisiones deben registrarse.

Existirán controles en las computadoras o sistemas relacionados que aseguren que los cambios en los Registros Maestros de Producción por lote sean instituidos únicamente por personal autorizado. Todo cambio deberá ser revisado para asegurar su precisión.

Se mantendrá un archivo de respaldo de la información alimentada en la computadora o sistema relacionado. Se mantendrán copias físicas o sistemas alternos que aseguren que la información de respaldo sea exacta y completa y que esté asegurada contra alteración, borrado accidental o pérdida.

E. Filtros.

Los filtros usados en la fabricación y acondicionamiento de líquidos no liberarán fibras ni partículas que contaminen a los productos.

CAPITULO V

CONTROL DE MATERIAS PRIMAS Y MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO.

Objetivo:

Estandarizar los controles existentes en la Industria Farmacéutica Mexicana para materias primas y material de acondicionamiento de productos usados para cumplir con los requerimientos legales existentes, con la finalidad de garantizar la entera satisfacción de los consumidores.

Regulación:

Los controles de materias primas y material de empaque de productos son los siguientes:

A. Requisitos generales.

B. Recepción y almacenamiento de materias primas y material de acondicionado que no han sido analizados.

C. Análisis y aprobación de materias primas y material de acondicionado.

D. Uso de materias primas y material de acondicionado aprobados.

E. Repetición de pruebas de materias primas y material de acondicionado aprobados.

F. Materias primas y material de acondicionado rechazados.

G. Material de acondicionado (envases y tapas).

A. Requisitos generales.

Se tendrán procedimientos por escrito, debidamente aprobados por el Departamento de Control de Calidad que describa a detalle la recepción, identificación, almacenamiento, manejo, muestreo, pruebas, aprobación o rechazo de materias primas y material de acondicionado. Dichos procedimientos se deberán seguir celosamente.

Las materias primas y materiales de acondicionado serán manejados y almacenados en forma tal que se evite contaminación en todo momento. Cada lote de embarque recibido de envases y tapas para materias primas serán identificados con una clave distintiva. Esta clave será utilizada para registrar el destino de cada lote.

Cada lote de cada proveedor de materia prima o material de acondicionado deberá ser identificado debidamente y manejado en forma independiente de los demás lotes de materiales. La identificación incluirá:

- Nombre del material.
- Cantidad recibida.
- Código de identificación (clave distintiva).
- Número de lote asignado.
- Situación de la materia prima o material de acondicionado: cuarentena, aprobado o rechazado.
- Fecha de recepción.

Las materias primas que se encuentran en bolsas o cajas de envases y cajas de tapas de los productos serán almacenados arriba del nivel del piso y existirá espacio adecuado para permitir su limpieza e inspección.

B Recepción y almacenamiento de materias primas y material de acondicionado que no han sido analizados.

Al recibirse y antes de su aceptación, cada materia prima, así como material de acondicionado, serán examinados visualmente para revisar que estén correctamente etiquetados en cuanto a su contenido, detectar daños del envase o sellos rotos y contaminación y que esta identificación coincida con lo especificado en la orden de compra. Así mismo se comprobará que los recipientes sean adecuados, que se encuentren debidamente cerrados y sellados.

Toda materia prima o material de acondicionado recibido quedará almacenado en el área de cuarentena de la que sólo podrá ser retirado y utilizado hasta contar con la aprobación del Departamento de Control de Calidad. En el caso de lotes voluminosos de materiales, se permitirá almacenarlos en su lugar definitivo identificándolos con la etiqueta amarilla de "NO USAR" hasta que tenga la aprobación por parte del Departamento de Control de Calidad.

El almacenamiento dentro del área se apegará a los requisitos especificados en el punto A de éste capítulo.

C. Análisis y aprobación de materias primas y material de acondicionado.

Cada lote de materias primas y material de acondicionado será retenido y se evitará su uso hasta que sea muestreado y pase los análisis y exámenes en forma apropiada y hasta que haya sido liberado para su uso. El responsable de efectuar el muestreo, pruebas, exámenes y de liberar cada lote de materias primas y material de acondicionado de productos es el Departamento de Control de Calidad.

Se obtendrán muestras representativas de cada embarque de cada lote para examinarlo y efectuar análisis. El número de envases a ser muestreado y la cantidad de material a ser tomada de cada recipiente que lo contiene, se basará en criterios apropiados, tales como criterios estadísticos para la variabilidad de los materiales, niveles de confiabilidad y grado de precisión deseada, el historial del proveedor y la cantidad necesaria para el análisis y de muestra de reserva cuando sea requerida por la regulación E del capítulo IX (Controles de Laboratorio).

Las muestras serán recolectadas de acuerdo con el siguiente procedimiento:

- Los recipientes de las materias primas seleccionadas serán limpiados cuando sea necesario usando los utensilios y soluciones adecuados para ello.
- Todos los recipientes estarán colocados sobre tarimas que se encuentren en buen estado y construídas de un material de fácil limpieza o bien en anaqueles separados entre sí por una distancia que permita y facilite su limpieza, inspección y manipulación.
- Los recipientes serán abiertos, muestreados y sellados nuevamente en la forma diseñada, para evitar la contaminación de su contenido y la contaminación de otras materias primas y materiales de empaque de productos.
- Se usará equipo esterilizado y técnicas de muestreo asépticas.
- Si fuera necesario muestrear un componente en la parte de arriba, en el centro y la parte inferior del recipiente, dichas subdivisiones de la muestra no serán agrupadas para las pruebas.

• Los recipientes en donde se coloquen las muestras se identificarán con los siguientes datos: .

- Nombre del material.
- Código de identificación.
- Número de lote asignado.
- Nombre de la persona que muestreo.
- Fecha del muestreo.
- Número de lote del proveedor.
- Recipiente del que se tomó la muestra.

• Los recipientes de los que se hayan tomado muestras serán identificados para indicar que se han retirado muestras de estos. (Etiqueta de "MUESTRA uso no autorizado").

Las muestras serán examinadas y sometidas a análisis en la forma siguiente:

• Se realizará un análisis cuando menos para verificar la identidad de cada materia prima de un producto. En caso de existir, se usarán pruebas de identificación específicas.

• Cada materia prima será sometido a análisis para determinar su apego a todas las especificaciones por escrito apropiadas para indicar su pureza, potencia y calidad.

En lugar de que dichas pruebas sean efectuadas, se puede aceptar un reporte del análisis de una materia prima realizado por el proveedor, una vez que se haya conducido un prueba de identificación cuando menos en dicho materia prima y siempre y cuando se establezca la confiabilidad de los análisis del proveedor a través de la validación apropiada de los resultados de las pruebas del proveedor a intervalos apropiados.

• El material de acondicionamiento (envases y tapas) serán sometidos a pruebas para determinar su apego a todos los procedimientos escritos aprobados por el Departamento de Control de Calidad. En lugar de que dichas pruebas sean efectuadas, se puede aceptar un certificado de pruebas realizadas por el proveedor, siempre y cuando se hayan examinado cuando menos visualmente el material de empaque, una vez que se haya establecido la confiabilidad de los análisis del proveedor, a través de una validación de los resultados proporcionados por él.

• En caso de ser necesario las materias primas tendrán que ser examinados microscópicamente.

- Cada lote de materias primas y materiales de acondicionado, que esté expuesto a contaminación por suciedad, infestación de insectos u otros adulterantes extraños, será examinado contra las especificaciones establecidas para dicha contaminación.
- Cada lote de materias primas y materiales de acondicionado, que esté expuesto a contaminación microbiológica, que sea objetable en vista al uso al que está destinado, será sujeto a pruebas microbiológicas antes de su uso.

Cualquier lote de materias primas y materiales de acondicionado de productos que cumpla con las especificaciones escritas sobre su identidad, potencia, calidad y pureza y los análisis y exámenes correspondientes a las muestras, puede ser aprobado y liberado para su empleo. Cualquier lote de material que no cumpla con dichas especificaciones será rechazado.

D. Uso de materias primas y materiales de acondicionado aprobados.

Las materias primas y materiales de acondicionado de productos aprobados para su uso serán rotados, de forma que se usen primero las existencias aprobadas de más antigüedad (PEPS). Se permiten las desviaciones de este requisito si dicha desviación es temporal, justificada y es adecuada.

Se llevará un sistema de inventario por lote de cada materia prima y material de acondicionado que permita controlar su utilización.

Toda materia prima o material de acondicionado aprobado se identificará como tal y se trasladará del área de cuarentena al almacén de materiales aprobados. En caso de lotes voluminosos que hayan sido almacenados en su ingreso al establecimiento en su sitio definitivo con la identificación de cuarentena, se le cambiará ésta por la de aprobación o rechazo de acuerdo a los resultados obtenidos por el Departamento de Control de Calidad.

E. Repetición de pruebas de materias primas y materiales de acondicionamiento aprobados.

Las materias primas y materiales de acondicionamiento serán sometidos nuevamente a pruebas y re-examinados cuando sea necesario, (después de un almacenamiento prolongado, que hayan sido expuestos al aire, calor u otras condiciones que puedan afectar adversamente a la materia prima y material de acondicionamiento), en relación a su identidad, potencia, calidad y pureza, y serán aprobados o rechazados por el Departamento de Control de Calidad de acuerdo con la regulación C de este capítulo. Toda materia prima aprobada será reanalizada de acuerdo a un programa establecido (se le asignará una fecha de reanálisis) y cuando haya sido expuesta a condiciones que pudieran afectar sus características.

Toda materia prima y material de acondicionado que se encuentre en proceso de reanálisis no podrá ser utilizada antes de que el Departamento de Control de Calidad lo libere nuevamente. Mientras tanto, se le deberá marcar con una etique de "NO USAR".

F. Materias primas y materiales de acondicionamiento rechazados.

Las materias primas y material de acondicionamiento rechazados, serán identificados mediante un sistema de cuarentena diseñado para evitar su utilización. Deberá ser trasladada a un área específica y aislada, destinada al almacenamiento de materias primas y materiales de acondicionamiento rechazados.

Las materias primas y materiales de acondicionamiento rechazados, deberán ser destruidos o devueltos al proveedor al menor tiempo posible.

G. Material de Acondicionamiento (envases y tapas).

Los envases y tapas de productos no deberán ser reactivos, aditivos o absorbentes, de forma tal que no alteren la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza del producto. Asimismo, deberán proporcionar una protección adecuada al producto contra factores externos que pudieran causar su deterioro o contaminación.

Los envases primarios deberán ser sometidos a procedimientos de limpieza antes de ser puestos en contacto con el granel.

Los sistemas para tapar los envases proporcionarán una protección adecuada contra factores externos previsibles durante su uso y almacenamiento, que pudieran ocasionar deterioro o contaminación del producto.

CAPITULO VI

CONTROLES DEL PROCESO DE FABRICACION.

Objetivo:

Estandarizar los controles del proceso de fabricación efectuados en la Industria Farmacéutica Mexicana mediante el cumplimiento de regulaciones, que garanticen la correcta elaboración de los productos, para la satisfacción de los consumidores.

Regulación:

Los controles del proceso de fabricación son los siguientes:

- A. Procedimientos por escrito, desviaciones.
- B. Adición de materias primas.
- C. Cálculo de rendimiento.
- D. Identificación del equipo.
- E. Muestreo y análisis de los materiales y productos que se encuentran en proceso.
- F. Limitantes del tiempo en producción.
- G. Control de contaminación microbiológica.
- H. Reprocesado.

A. Procedimientos por escrito, desviaciones:

Todos los procedimientos serán escritos en forma clara y empleando vocabulario sencillo, las instrucciones serán escritas en secuencia lógica, continua y numerada. Se tendrán procedimientos por escrito para el control de la producción y del proceso para asegurar la identidad, potencia, calidad y pureza del producto. Dichos procedimientos se clasifican en Procedimientos Estándares de Operación y Registros de Producción por Lote, cada uno debe incluir:

a) Procedimientos Estándares de Operación:

1. *Portada.* Deberá existir un formato que permita distinguir los Procedimientos Estándares de Operación de otros documentos de uso diario.

2.Índice. Para permitir un seguimiento sencillo a algún punto de importancia durante el procedimiento, así como garantizar una secuencia lógica de actividades.

3.Objetivo. El ¿Para qué? del Procedimiento.

4.Política. Lineamientos generales sobre el objetivo de acuerdo a cada Planta.

5.Responsables. La involucración del personal a lo largo del desarrollo del Procedimiento.

6.Instrucciones. El ¿Cómo? del Procedimiento, detallando las actividades de manera clara y efectiva.

7.Lista de distribución. Indica la autorización de los poseedores de una copia del Procedimiento

8.Diagrama de flujo. Resumen gráfico de las instrucciones del Procedimiento

9.Anexos. Toda la información requerida para llevar a cabo el Procedimiento.

Estos procedimientos escritos poseen vigencia de dos años, serán preparados en borrador y se emitirán debiendo pasar las siguientes etapas:

<i>ETAPA</i>	<i>RESPONSABLE</i>
Elaboración	Personal involucrado directamente con la operación o actividad a realizar.
Revisión	Control de Calidad y el Jefe del personal que elabora el SOP.
Edición	Control de Calidad.
Aprobación	Gerente de Control de Calidad y Gerente de Producción en el caso de los procedimientos de Manufactura (Fabricación, Empaque,
Almacenes,	Control de Calidad).
Emisión	Control de Calidad.
Actualización	Personal involucrado directamente con la operación o actividad a realizar.

b) Registros de Producción por Lote:

1. Autorización para la fabricación e identificación del producto.
2. Adición de materias primas.
3. Cálculo del rendimiento.
4. Identificación del equipo.
5. Muestreo y pruebas de materiales y productos en proceso.
6. Limitantes del tiempo en la producción.
7. Control de contaminación microbiológica.
8. Reproceso, en caso de haberlo.

Cualquier modificación o cancelación de un documento será aprobado únicamente por el Gerente de Control de Calidad de la Planta. Las personas que intervienen en la realización de un procedimiento se identificarán en el documento con su nombre.

Las desviaciones y excepciones deberán documentarse para que puedan evaluarse periódicamente con el objeto de establecer la necesidad de cambios dentro de los procedimientos.

B. Adición de materias primas

El lote será formulado con el propósito de proporcionar no menos del 100% de la cantidad indicada en la etiqueta o la establecida de principio activo. La formulación se indicará dentro del Registro de Producción por Lote.

La persona que lleve a cabo las operaciones de pesado y surtido de materias primas verificará lo siguiente:

- a) Identificación de cada recipiente que contenga cada uno de los ingredientes indicados en la orden de producción.
- b) Nombre o descripción de la materia prima.
- c) La integridad de los recipientes que contengan las materias primas.
- d) Número de lote y clave local de la materia prima.
- e) Fecha de caducidad de la materia prima.
- f) Fecha del reanálisis de la materia prima.
- g) Tarjeta de aprobación.

Las materias primas se pesarán o medirán con precisión, empleando equipos o instrumentos calibrados, de capacidad y sensibilidad adecuadas y serán surtidas por personal capacitado, siguiendo un procedimiento escrito que asegure que los materiales surtidos, debidamente identificados y aprobados por Control de Calidad, estén en las cantidades señaladas en las órdenes de producción. Para el pesado o medido de materiales se emplearán recipientes y utensilios limpios, de tamaño y material adecuados y correctamente identificados. Cuando se toma la materia prima del recipiente original del proveedor y se traslade a un segundo recipiente, se debe asegurar la integridad del remanente en el recipiente original. Todas las tarimas destinadas a contener materia prima deben ser de material que no permita el crecimiento microbiano o de hongos (no usar tarimas de madera) y estar limpias para garantizar que estén libres de derrames o residuos.

Los pesos y medidas efectuadas, así como los números de lote y clave local, se recabarán en el Registro de Producción por Lote por la persona que lleva a cabo la operación y su verificación será efectuada por una segunda persona también autorizada, quien además deberá comprobar:

- a) Que cada material empleado fue previamente aprobado por Control de Calidad.
- b) Que los recipientes empleados estén limpios, sean adecuados, exclusivos y que estén correctamente identificados.
- c) El peso o medición sean correctos, de acuerdo a lo indicado en los registros de producción por lote.
- d) Que todo el equipo utilizado para el dispensado de materias primas se encuentre calibrado.

El material surtido se manejará de tal forma que se aseguren su identidad e integridad a lo largo del proceso y se eviten riesgos de confusión y contaminación.

C. Cálculo del rendimiento.

Al finalizar cada operación (fabricación, empaque o reproceso) se calcularán los rendimientos obtenidos y se compararán con los rendimientos teóricos; este dato se asentará en el Registro de Producción por Lote correspondiente. Cualquier variación significativa deberá justificarse.

Los cálculos serán efectuados por una persona capacitada y serán verificados independientemente por una segunda persona.

D. Identificación del equipo.

Todos los recipientes empleados en la fabricación y almacenamiento, así como el equipo y el área de trabajo deberán permanecer identificados a lo largo del proceso, indicando:

- a) Fecha
- b) Orden de Producción y número de lote.
- c) Número de unidad del recipiente y número total de recipientes que contienen el mismo producto o granel.
- d) Cantidad total
- e) Nombre del producto.
- f) Fase del proceso en la que se encuentra.
- g) Cantidad (volumen en su caso, peso bruto, tara, peso neto).
- h) Situación del producto (aprobado, rechazado, en cuarentena o reproceso).

Antes de iniciar la fabricación, el Supervisor de Producción verificará que el equipo y las áreas por emplear, estén debidamente identificados, así como que el equipo ha sido autorizado para su uso por Control de Calidad.

E. Muestreo y análisis de los materiales y productos que se encuentran en proceso

Se establecerán procedimientos por escrito que aseguren la uniformidad de los lotes e integridad de los productos, los cuales describirán los controles en el proceso y pruebas que se efectuarán a las muestras de los materiales en proceso de cada lote. Dichos procedimientos serán establecidos para monitorear los resultados y validar el desempeño de aquellos procesos de manufactura que pudieran ser responsables de ocasionar variabilidad en las características del material en proceso y del producto.

Las especificaciones de los materiales en proceso serán congruentes con las especificaciones finales del producto. Los análisis efectuados a las muestras asegurarán que el producto y el material en proceso se apeguen a las especificaciones.

Los materiales en proceso serán sometidos a pruebas de identidad, potencia, calidad y pureza, y serán aprobados o rechazados por Control de Calidad durante el proceso de fabricación.

Los materiales rechazados serán identificados, controlados y posteriormente se desecharán para evitar su uso en operaciones subsiguientes de manufactura.

F. Limitantes del tiempo en producción

Quando sea apropiado se establecerán limitantes de tiempo para la conclusión de cada etapa de la producción, para asegurar la calidad del producto. Las desviaciones de los límites de tiempo pueden ser aceptadas si dichas desviaciones no comprometen la calidad del producto. Dichas desviaciones deberán ser justificadas y documentadas.

G. Control de la contaminación

a) **Microbiana:** Existirán procedimientos escritos apropiados para llevar a cabo los programas de control ambiental, que permitan prevenir la contaminación por microorganismos no deseables en los productos. (A)

b) **Por Partículas:** Se establecerán procedimientos escritos que prevengan la contaminación por cualquier partícula (vidrio/metal, polvo, fibras, pelo) ajena al producto.

c) **Cruzada:** Deberán existir procedimientos que regulen las actividades de fabricación de manera que evite la simultaneidad de operaciones en etapas que impliquen posibilidad de confusión o riesgo de contaminación cruzada.

Deberá evitarse el acceso de personal ajeno o no autorizado a áreas de fabricación restringidas.

H. Reproceso

Se establecerán procedimientos por escrito que indiquen un sistema para reprocesar producto terminado en envase primario que no se apegue a las especificaciones y describirán los pasos a ser tomados para asegurar que dichos productos después de reprocesados se apegarán a las características establecidas.

El reproceso no se llevará a cabo sin la revisión y aprobación de Control de Calidad, previo análisis con producción.

CAPITULO VII

CONTROLES DE ACONDICIONADO Y ETIQUETADO

Objetivo:

Estandarizar los controles del acondicionado y etiquetado efectuados en la Industria Farmacéutica Mexicana mediante el cumplimiento de regulaciones, que garanticen la correcta elaboración de los productos, para la satisfacción de los consumidores.

Regulación:

Los controles del empaque y etiquetado son los siguientes:

- A. Examen y criterios de uso de materiales.
- B. Emisión de etiquetas.
- C. Operaciones de acondicionado y etiquetado.
- D. Requisitos de los empaque a prueba de adulteración para productos de venta sin receta (OTC).
- E. Inspección de productos acondicionados y etiquetados.
- F. Fecha de caducidad.

A. Exámen y criterios de uso de materiales.

Existirán procedimientos escritos, que describan la recepción, identificación, almacenamiento, manejo, muestreo, examen y/o análisis de los materiales de acondicionamiento (etiquetas y empaques). Los materiales de acondicionamiento y etiquetas serán muestreados en forma representativa y serán examinados y sometidos a análisis al ser recibidos y antes de ser usados en el acondicionado o etiquetado del producto.

Sólo material de acondicionamiento y etiquetas que cumplan con las especificaciones puede ser aprobado y liberado para su empleo. El material que no cumpla con especificaciones será rechazado y destruido para evitar su utilización dentro de la operación.

Se llevarán registros de todos los embarques recibidos de materiales de acondicionamiento y etiquetado, indicando su recibo, análisis a efectuar y/o efectuados así como si ha sido aprobado o rechazado por Control de Calidad.

Únicamente personal autorizado por la Supervisión tendrá acceso al área de almacenamiento. El almacenamiento de los materiales de acondicionamiento y etiquetas se hará de manera independiente por producto y por cada versión del mismo.

Los materiales de acondicionamiento y etiquetas obsoletos y/o caducos serán destruidos de inmediato.

Se mantendrán al mínimo las impresiones múltiples de etiquetas que vayan a ser usadas para diferentes productos. Existirá un procedimiento aprobado y por escrito para cada arte de impresión nuevo de etiquetas. Se llevarán controles especiales para impresiones múltiples de etiquetas, tomando en cuenta la colocación de la etiqueta, su estibado, corte y manejo durante y después de la impresión.

El área de cancelado (o lotificación del producto), deberá ser monitoreada, para asegurar que todas las impresiones realizadas a cada etiqueta de producto, se apeguen a lo indicado en el Registro de Producción por Lote específico.

B. Emisión de etiquetas.

Existirá un control estricto en las etiquetas emitidas para su uso en el etiquetado de productos.

Las etiquetas emitidas para un lote serán examinadas para asegurar, su identidad y apego con lo especificado en el Registro de Producción por Lote.

Se seguirá un procedimiento para controlar las cantidades de etiquetas emitidas, usadas, sobrantes y devueltas (que no hayan sido canceladas o lotificadas). Se especificará la relación de etiquetas emitidas por cantidad de producto terminado, así como el número de etiquetas usadas y se investigará el motivo de etiquetas sobrantes y devueltas. Esta investigación se hará tomando en cuenta la regulación F del capítulo X.

Todas la etiquetas sobrantes, sobre la cual se haya efectuado el cancelado, deberán ser destruidas.

Las etiquetas devueltas deben ser conservadas y almacenadas de tal manera que se evite que sean mezcladas, así como ser correctamente identificadas.

Existirán procedimientos escritos y aprobados por el Departamento de Control de Calidad, que describan los controles usados para el surtido de etiquetas.

C. Operaciones de acondicionamiento y etiquetado.

Se establecerán mediante procedimientos escritos y aprobados por el Departamento de Control de Calidad, el correcto uso de materiales para etiquetar cada producto. Estos procedimientos incluirán las siguientes características.

- a) Prevención de mezclas y contaminación cruzada, mediante la separación física o de áreas de las operaciones de acondicionado y etiquetado de cada producto.
- b) Identificación de cada producto con número de lote, que permita dar seguimiento al historial de fabricación.
- c) Pruebas a efectuar a los materiales de acondicionamiento y etiquetado, parámetros de aceptación y documentación de dichos análisis realizados.
- d) Inspección de las áreas de acondicionado y etiquetado antes de su uso que aseguren que hayan sido retirado todo el producto terminado del lote anterior. Así como inspecciones al término de la operación que aseguren, que materiales de acondicionado y etiquetado hayan sido retirados. Todas las inspecciones deberán ser documentadas.

D. Requisitos de los empaques a prueba de adulteración para productos de venta sin receta (OTC).

Los productos OTC (siglas en inglés Over The Counter que se refieren a los productos de mostrador que no requieren receta médica para su venta), deberán de acondicionarse en un envase resistente a adulteración. El empaque deberá contar con un indicador o barrera (sello de garantía), que de ser roto o faltar, evidencie a los consumidores de que ha ocurrido una adulteración.

Dicho indicador o sello debe tener un diseño que se distinga, es decir, que el envase no pueda ser copiado con materiales o procesos comúnmente disponibles. La característica de resistencia a la adulteración será diseñada para permanecer intacta desde el acondicionado del producto hasta el uso por parte de los consumidores.

Los productos OTC deben llevar una leyenda de forma que los consumidores sean alertados sobre la característica específica del empaque a prueba de adulteración. Dicha leyenda no debe afectarse en caso de que se altere o falte la característica a prueba de adulteración del empaque.

E. Inspección de productos acondicionados y etiquetados.

Los productos acondicionados y etiquetados serán examinados durante su acondicionamiento (empaquete y etiquetado) para asegurar que los recipientes y envases del lote poseen la etiqueta correcta.

Se examinará visualmente una muestra representativa recolectada de las unidades al concluir las operaciones de acondicionamiento para asegurar su correcto etiquetado.

Todos los resultados de la inspección serán documentados.

F. Fecha de caducidad.

Los productos deberán contar con fecha de caducidad determinada por las pruebas de estabilidad descritas en la regulación C del capítulo IX, que asegure el cumplimiento con las especificaciones de identidad, potencia, calidad y pureza al momento de su uso.

Las fechas de caducidad deberán relacionarse con cualquier condición de almacenamiento indicada en la etiqueta, en la forma determinada por los estudios de estabilidad determinados en la regulación C del capítulo IX.

Las fechas de caducidad deberán aparecer en la etiqueta. No serán obligatorios para productos OTC, si sus etiquetas no contienen limitaciones de dosis y son estables cuando menos tres años (de acuerdo con las pruebas de estabilidad).

CAPITULO VIII

ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION

Objetivo:

Estandarizar los controles existentes en la Industria Farmacéutica Mexicana para el almacenamiento y distribución de productos mediante el cumplimiento de regulaciones.

Regulación:

Esta regulación se divide en:

- A. Procedimientos de almacenamiento.
- B. Procedimientos de distribución.

A. Procedimientos de almacenamiento.

Se establecerán y observarán procedimientos por escrito aprobados por el Departamento de Control de Calidad que describan las operaciones de almacenamiento de productos, estos incluirán:

- Cuarentena de productos antes de su liberación por el Departamento de Control de Calidad.
- Almacenamiento de productos bajo las condiciones apropiadas de temperatura, humedad e iluminación, en forma de que no se afecten la identidad, potencia, calidad y pureza de los productos.

B. Procedimientos de distribución.

Se establecerán y observarán procedimientos por escrito, aprobados por el Departamento de Control de Calidad, que describan la distribución de los productos. Incluirán:

- Un procedimiento en el que se distribuyan primero las existencias aprobadas más antiguas de un producto (PEPS).
- Un sistema mediante el cual se pueda determinar fácilmente la distribución de cada lote de producto, para facilitar, de ser necesario, su recuperación del mercado.
- Que se tomen las precauciones necesarias para preservar la integridad e identificación de los envases.

CAPITULO IX

CONTROLES DEL LABORATORIO

Objetivo:

Proporcionar información documentada sobre el comportamiento de los productos durante su proceso de manufactura mediante el cumplimiento de regulaciones de los Controles de Laboratorio, estableciendo los mecanismos necesarios para garantizar la calidad de los productos.

Regulación:

Se tendrán las siguientes regulaciones en los controles de laboratorio:

- A. Requisitos generales.
- B. Pruebas y liberación para distribución.
- C. Pruebas de estabilidad.
- D. Requisitos para pruebas especiales.
- E. Muestras de Reserva.

A. Requisitos generales:

El establecimiento o modificación de cualquier especificación, normas de envase, planes de muestreo, procedimientos de prueba o cualquier otro mecanismo de control de laboratorio requeridos serán preparados en borrador por la Unidad Organizacional Apropriada y serán revisados y aprobados por Control de Calidad. Cualquier desviación será registrada y justificada.

Los controles de laboratorio establecerán las especificaciones, normas, planes de muestreo y procedimientos de prueba científicamente sólidos y apropiados, diseñados para asegurar que las materias primas, envases, tapas, materiales de acondicionado, etiquetado de productos y que los productos se apeguen a la identidad, calidad y pureza apropiada.

Estos controles de laboratorio incluirán:

1. Por escrito, el criterio de aceptación de acuerdo a especificaciones, desde su arribo a la planta, de cada lote de materia prima, envases, tapas y etiquetas usados en la manufactura de los productos. Los procedimientos incluirán las especificaciones así como los planes de muestreo y pruebas realizadas, las muestras serán representativas y estarán identificadas. Dichos procedimientos también requerirán de la repetición de las pruebas para materias primas, envase o tapa de productos que estén sujetos a deterioro.

2. Por escrito, el criterio de aceptación de acuerdo a especificaciones, de los materiales en proceso. Los procedimientos incluirán las especificaciones así como los planes de muestreo y pruebas realizadas. Dichas muestras serán representativas e identificadas.

3. Por escrito, el criterio de aceptación de acuerdo a especificaciones, de los productos terminados. Los procedimientos incluirán las especificaciones así como los planes de muestreo y pruebas realizadas. Dichas muestras serán representativas e identificadas.

4. Se llevará a cabo la calibración de instrumentos, aparatos, medidores y dispositivos de registro a intervalos adecuados de acuerdo con el programa establecido por escrito, que contenga instrucciones específicas, la precisión (y límites para la precisión) y las acciones correctivas en caso de que la precisión y/o los límites de precisión no se cumplan.

No se usarán instrumentos, aparatos, medidores y dispositivos de registro que no cumplan con las especificaciones establecidas.

Todos los instrumentos se someterán a una revisión periódica de calibración y mantenimiento para verificar su exactitud, sensibilidad y reproducibilidad. Los equipos se someterán a un servicio periódico de mantenimiento y si es necesario de calibración, a fin de certificar que cumplen con los parámetros fijados en su diseño.

-Instrumentos, metodología. Todos los instrumentos instalados serán sometidos a una calibración periódica, empleando método reportado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), o bien en métodos equivalentes, métodos proporcionados por el fabricante (autorizados). Si la calibración utiliza patrones de comparación, se deberán comparar con patrones de precisión rastreables con los de las organizaciones nacionales (Departamento de Metrología de la SECOFI).

-Equipos, metodología. Los equipos serán sometidos a verificación y ajuste periódicos empleando los métodos indicados por el fabricante o bien los desarrollados por escrito por el laboratorio mismo. Si requieren calibración seguirán las mismas indicaciones aplicables a instrumentos.

-Frecuencia de la calibración y/o verificación. La calibración de los instrumentos y la calibración y/o verificación de los equipos se efectuará con la frecuencia que establezcan los requerimientos oficiales, las recomendaciones de los fabricantes o bien la experiencia misma del Departamento de Control de Calidad. Se elaborará un programa de calibración para cada instrumento y de calibración y/o verificación para cada equipo, cuyo cumplimiento será responsabilidad del Departamento de Laboratorio.

-Registro de calibración y/o verificación Se llevará un registro en el que se indique:

- a) Nombre del instrumento o equipo.
- b) Número de serie.
- c) Fecha de calibración y/o verificación.
- d) Persona de laboratorio o compañía autorizada por SECOFI que efectuó la verificación.
- e) Fecha de la próxima calibración y/o verificación.
- f) Ubicación dentro de la planta del instrumento y equipo calibrado.
- g) Observaciones.

B. Pruebas y liberación para distribución.

Las muestras que reciba el laboratorio se someterán a un proceso que consta de los siguientes pasos:

un registro de éstas en el que aparecerá:

- Número consecutivo de entrada.
- Fecha de entrada.
- Nombre de quien solicita el análisis.
- Nombre de la muestra.
- Número de lote.

- Descripción física de la muestra (materia prima, intermedio, granel, terminado) y cantidad de la misma.
- Pruebas solicitadas y método analítico a emplear (FEUM, USP).
- Sustancias de referencia.
- Identificación de la muestra con número consecutivo de entrada que debe aparecer en todos los pasos y documentos que comprenda el procesamiento de entrada.

1. Recepción y registro. Existirá una zona específica de recepción de muestras y se llevará registro de su arribo o entrada al almacén.

2. Almacenamiento previo al análisis. La muestra en espera de la orden de análisis deberá ser almacenada en una zona delimitada y designada para no permitir alteración alguna de la muestra, se utilizarán anqueles de fácil localización.

3. Orden de Análisis. El inspector de Control de Calidad, examinará la ficha de registro de entrada y entregará al laboratorista que le corresponde ejecutar el trabajo (análisis físico-químico, microbiológico), programará su ejecución y emitirá una Orden de Análisis que contendrá lo siguiente:

- Identificación de la muestra.
- Solicitante del análisis.
- Pruebas y método a utilizar.
- Sustancias de Referencia necesarias.
- Laboratorista a quien se le asigna el análisis.
- Fecha y firma de la persona que emite la Orden de Análisis.

4. Análisis. a) Cada laboratorista contará con una libreta de trabajo foliada con hojas numeradas consecutivamente en donde consignará los siguientes datos:

- Solicitante del análisis.
- Pruebas solicitadas en la orden de análisis y método a utilizar.
- Sustancias de referencia a utilizar.
- Fecha en la que se inicia el análisis.
- Anotación completa de cada operación analítica que efectúe: pesadas, diluciones, cálculos, valores obtenidos, absorbancias, factores de las soluciones valoradas, etc. Se utilizará bolígrafo para las anotaciones y los valores equivocados no serán borrados, se les aislará y se les distinguirá de los valores correctos.

-Las libretas de trabajo son propiedad del laboratorio y deberán permanecer en él por todo el tiempo que se considere pertinente.

b) Al término del análisis, el laboratorista que lo efectuó redactará un informe en el que aparecerán los datos consignados en la ficha de registro de la muestra.

c) El laboratorista consignará todos los resultados obtenidos de las pruebas a las que sometió a la muestra.

d) Se adjuntará al informe copias de los documentos como gráficas espectrofotométricas de U.V., I.R., etc.

e) Fecha y firma del laboratorista.

f) Fecha y firma del Gerente de Laboratorio que examinará el informe, lo evaluará, lo avalará o rechazará según sea el caso.

g) El laboratorio indicará si la muestra es aceptada o rechazada.

Por cada lote de producto existirá una determinación de laboratorio sobre el apego satisfactorio a las especificaciones finales del producto, incluyendo la identidad y fuerza de cada principio activo antes de su liberación.

Habrán pruebas de laboratorio apropiadas por cada lote de producto, para asegurarse de que se encuentran libres de microorganismos objetables.

Cualquier plan de muestreo y pruebas serán descritos en los procedimientos escritos, que incluirán el método de muestreo y el número de unidades por lote que serán sometidas a las pruebas.

Los criterios de aceptación para el muestreo y pruebas conducidos por Control de Calidad asegurarán que los lotes de productos cumplan con las especificaciones y con los criterios de control estadístico, como condición para su aprobación y liberación.

Los criterios de Control de Calidad Estadístico incluirán los niveles de aceptación apropiados y los niveles de rechazo apropiados (AQL).

Se establecerán y documentarán la precisión, sensibilidad, especificidad y reproducibilidad de los métodos de prueba empleados. Dicha validación y documentación puede lograrse en la forma establecida en el capítulo X en la regulación G.

Los productos que no cumplan con las especificaciones establecidas u otro criterio de control de calidad relevante, serán rechazados.

Se puede llevar a cabo el reproceso. Antes de su aceptación y uso, el material reprocesado debe cumplir con las especificaciones y con los criterios de control de calidad.

C. Pruebas de estabilidad.

Existirá un programa de pruebas por escrito, el cual evalúe las características de la estabilidad de los productos. Los resultados de dichas pruebas de estabilidad serán usados para la determinación de las condiciones de almacenamiento y las fechas de caducidad. El programa por escrito incluirá:

1. Tamaño de la muestra e intervalos de prueba basados en criterios estadísticos para cada atributo examinado, para asegurar estimados válidos de la estabilidad.
2. Las condiciones de almacenamiento de las muestras retenidas para pruebas.
3. Métodos de prueba confiables, significativos y específicos.
4. Pruebas del producto en el envase primario con el que es comercializado.

Se someterá a prueba un número adecuado de lotes de cada producto para determinar la fecha de caducidad y se registrará dicha información. Se pueden usar estudios acelerados, combinados con la información de la estabilidad básica de las materias primas, productos terminados y sistemas de envase primarios, para apoyar fechas de caducidad tentativas, siempre y cuando no se tengan disponibles estudios de vida de anaqueles y éstos se estén llevando a cabo.

Cuando se use la información de estudios acelerados para proyectar una fecha de caducidad tentativa que va más allá de la fecha apoyada por los estudios de la vida real en anaqueles, deberán conducirse estudios de estabilidad, incluyendo pruebas del producto en intervalos adecuados hasta que se verifique la fecha de caducidad tentativa, o hasta que ésta sea determinada.

D. Muestras de reserva (Museo).

Principio activo:

Se deberá retener una muestra de reserva representativa identificada de cada lote de principio activo del producto. La muestra de reserva consiste en por lo menos el doble de la cantidad necesaria para las pruebas requeridas para determinar si el principio activo cumple con las especificaciones.

El tiempo de retención es el siguiente:

1. En el caso de productos que requieran fecha de caducidad la muestra de reserva será retenida durante un año después de la fecha de caducidad del último lote del producto que contenga el principio activo.
2. En el caso de un producto de venta sin receta que no requiera incluir fecha de caducidad de acuerdo con el capítulo VII. en la regulación F, la muestra de reserva será retenida cinco años después de la distribución del último lote del producto farmacéutico que contenga el principio activo.

Las muestras de reserva serán examinadas visualmente cuando menos una vez al año para identificar cualquier evidencia de deterioro, a menos que el examen visual afecte la integridad de las muestras de reserva. En caso de evidenciar deterioro se investigará como lo indicado en el capítulo X en la regulación F. Los resultados del examen serán registrados y conservados con el resto de la información de estabilidad del producto farmacéutico.

Producto terminado:

La muestra de reserva consistirá en por lo menos el doble de la cantidad necesaria para las pruebas requeridas para determinar si el producto terminado cumple con las especificaciones.

Se retendrá y almacenará bajo condiciones congruentes con lo indicado en la etiqueta del producto, una muestra de producto terminado. Los tiempos de retención son los siguientes:

1. En el caso de productos que requieran fecha de caducidad la muestra de reserva será retenida durante un año después de la fecha de caducidad del último lote del producto que contenga el principio activo.
2. En el caso de un producto de venta sin receta que no requiera incluir fecha de caducidad de acuerdo con el capítulo VII. en la regulación F, la muestra de reserva será retenida cinco años después de la distribución del último lote del producto farmacéutico que contenga el principio activo.

CAPITULO X

REGISTROS Y REPORTES

Objetivo:

Establecer los controles para los registros y reportes que se llevan a cabo, para documentar todo el historial de manufactura de los productos manufacturados, asegurando su calidad.

Regulación:

Los registros y controles comprenden las siguientes regulaciones:

- A. Requisitos generales.
- B. Registro de limpieza y operación del equipo.
- C. Registros de materia primas, materiales de acondicionado y etiquetas de producto.
- D. Registros maestros de producción por lote (BPR maestro).
- E. Registros de producción por lote.
- F. Revisión de los registros de producción.
- G. Registros del laboratorio.
- H. Registros de distribución.
- I. Archivos de quejas.
- J. Bitácora de trabajo para cada área y equipo.

A. Requisitos generales.

Cualquier registro de producción, control o distribución que este asociado específicamente con un lote de producto farmacéutico será mantenido por un periodo de un año después de la fecha de caducidad del lote, en el caso de productos de venta sin receta (OTC) que no requieran fecha de caducidad, deberán ser mantenidos tres años después de la distribución del lote.

Se mantendrán registros de todos las materias primas, materiales de acondicionado y etiquetas de productos por un periodo de un año después de la fecha de caducidad del lote; en el caso de productos de venta sin receta (OTC) que no requieran fecha de caducidad, deberán ser mantenidos tres años después de la distribución del lote.

Se tendrán a disposición inmediata todos los registros originales o copias fieles para poder inspeccionarlos cuando sea necesario, dichos registros pueden ser fotocopiados con objeto de la inspección. Se consideran válidos los registros que puedan ser obtenidos en forma inmediata de otro lugar por computadora. Deberá contarse con equipo adecuado de fotocopiado y de lectores (en caso de retener el registro en microfichas).

Deberán archivarse de forma adecuada, que permita evaluar las normas de calidad de cada producto cuando menos de forma anual, para determinar la necesidad de cambios en las especificaciones o procedimientos de manufactura o control del producto. Se establecerán procedimientos escritos, aprobados por Aseguramiento de Calidad para dichas evaluaciones y deberán incluir estipulaciones para:

- Una revisión de cada lote, ya sea aprobado o rechazado, así como de los registros asociados con el lote.
- Una revisión de las reclamaciones, devoluciones y recuperaciones y de las investigaciones conducidas de acuerdo con la regulación F de este capítulo para cada producto.
- Se establecerán procedimientos para asegurar que los representantes responsables de la Compañía, si no están personalmente involucrados o inmediatamente conscientes de dichas acciones, sean notificados por escrito de cualquier investigación conducida, de acuerdo con las regulaciones I (capítulo X), regulación A y B (capítulo XI), sobre cualquier recuperación, reportes de observaciones de inspecciones, emitidos por la Secretaría de Salud y sobre cualquier acción reglamentaria relacionada con las Buenas Prácticas de Manufactura, emprendida por la Secretaría de Salud.

B. Registro de limpieza y operación del equipo.

En los registros individuales del equipo se incluirá un registro por escrito de las limpiezas, trabajos de mantenimiento (excepto el mantenimiento rutinario, como lubricación y ajustes) y operación del equipo principal, que indique la fecha, hora, producto y número de lote de cada corrida procesada. Si el equipo está dedicado a la fabricación de un solo producto, entonces no se requieren registros individuales del equipo siempre y cuando los lotes o corridas de dicho producto sigan un orden numérico y sean fabricados en secuencia numérica.

En los casos en que se use equipo especialmente destinado, los registros de limpieza, mantenimiento y uso deberán formar parte del registro del lote. Las personas que ejecutan y verifican la limpieza y mantenimiento deberán fechar y firmar, o inicializar el registro, indicando que el trabajo fue efectuado. Las anotaciones en el registro deben hacerse en orden cronológico.

C.Registros de materias primas, materiales de acondicionado y etiquetas de producto.

Estos registros incluirán lo siguiente:

- La identidad y cantidad de cada embarque de cada lote de materias primas, materiales de acondicionado y etiquetas de productos, el nombre del proveedor, el número de lote del proveedor, la clave de recepción en la forma especificada en la regulación A de este capítulo y la fecha de recepción. Se deberá incluir el nombre y localización del fabricante inicial, si se trata de una persona diferente al proveedor.
- Los resultados de cualquier prueba o examen realizado (incluyendo los realizados de conformidad con las regulaciones B y C del capítulo V y A del capítulo VII y las conclusiones derivadas de dichos análisis o exámenes.
- Un registro individual del inventario de cada materia prima, material de acondicionamiento del producto; por cada materia prima, una reconciliación del uso de cada lote de dicha materia prima. El registro del inventario deberá contener información suficiente para permitir la determinación de cualquier corrida o lote del producto asociado con el uso de cada materia prima, material de acondicionamiento de cualquier producto.
- Documentación de los exámenes y revisión de las etiquetas y etiquetado para cumplir con las especificaciones establecidas de acuerdo con las regulaciones A y C del capítulo VII.
- El destino de los rechazos de las materias primas, materiales de acondicionamiento y etiquetas de los productos.

D. Registros maestros de producción por lote.

Para asegurar la uniformidad entre uno y otro lote, se deberán preparar, fechar, firmar Registros Maestros para cada producto, incluyendo el tamaño de cada uno de los lotes, por una persona y deberán ser revisados, fechados y firmados independientemente por una segunda persona. La preparación de los Registros Maestros de producción deberá ser escrita en un procedimiento, aprobado por el Departamento de Control de Calidad.

Los Registros Maestros deberán incluir:

- El nombre y potencia del producto y una descripción de la forma de dosificación.
- El nombre, peso o medida de cada ingrediente activo por unidad de dosificación o por unidad de peso o medida del producto, y una declaración del peso total o medida de la unidad de dosificación.
- Una lista completa de los materiales designados por su nombre o con claves suficientemente específicas para indicar cualquier característica especial de calidad.
- Una declaración precisa del peso o medida de cada material, usando el mismo sistema de medición (Sistema Internacional de Unidades) para cada materia prima. Sin embargo pueden permitirse variaciones razonables en la cantidad de las materias primas necesarias para la preparación de la forma de dosificación, siempre y cuando se justifiquen en los Registros de Producción por Lote Maestros.
- Una declaración relacionada con cualquier exceso calculado de la materia.
- Una declaración del peso o medida teórica en las fases apropiadas del proceso.
- Una declaración del rendimiento teórico, incluyendo los porcentajes máximo y mínimo del rendimiento teórico,
- Una descripción de los materiales de acondicionamiento del producto, incluyendo un espécimen o copia de cada etiqueta y de cualquier otro etiquetado, firmado y fechado por la persona o personas responsables de la aprobación de dicho etiquetado.
- Instrucciones completas de fabricación y los controles que llevará a cabo durante la operación, procedimientos y pruebas, especificaciones, anotaciones especiales y precauciones a ser seguidas.

E. Registros de producción por lote.

Se deberán preparar Registros de Producción por Lote por cada lote de producto producido, e incluirán la información completa relacionada con la producción y controles en la fabricación de cada lote. Estos incluirán:

- Una reproducción precisa de los Registros de Producción por Lote Maestros, revisados en cuanto su precisión, fechados y firmados.
- Documentación sobre el cumplimiento de cada paso significativo de fabricación, acondicionado y almacenamiento del lote, incluyendo:
 - Fechas.
 - Identidad del equipo mayor y líneas individuales usadas.
 - Identificación específica de cada lote de los materiales o graneles usados.
 - Pesos y mediciones de los materiales usados en el proceso.
 - Resultados de los controles del granel y del laboratorio.
 - Inspección del área de empaque y etiquetado antes y después del uso.
 - Declaración del rendimiento real y una declaración del porcentaje del rendimiento teórico en cada una de las fases del proceso
 - Registros completos de control de etiquetado, incluyendo muestras o copias de todas las etiquetas usadas.
 - Descripción de los envases y tapas del producto.
 - Cualquier muestreo efectuado.
 - Identificación de las personas que efectuaron y verificaron directamente cada uno de los pasos.
 - Cualquier investigación realizada de acuerdo con la regulación F de este capítulo.
 - Resultados de los exámenes realizados de acuerdo con la regulación E del capítulo VII.

F. Revisión de los registros de producción.

Todos los Registros de Producción por Lote de los productos, deberán ser revisados y aprobados por el Departamento de Control de Calidad para determinar su cumplimiento con todos los procedimientos establecidos y aprobados, antes de que un lote sea liberado o distribuido. Cualquier discrepancia inexplicable será investigada a detalle, independientemente si el lote ya fue o no ha sido distribuido. Las investigaciones se extenderán a otros lotes del mismo producto y otros productos que pudieran estar asociados con la misma discrepancia.

Se preparará un registro por escrito de la investigación, e incluirá las conclusiones y el seguimiento.

G. Registros del laboratorio.

Los registros del laboratorio incluirán la información completa derivada de todas las pruebas necesarias para asegurar el cumplimiento con las especificaciones y normas establecidas, incluyendo exámenes y ensayos, en la forma siguiente:

- Una descripción de la muestra recibida para la prueba con la identificación del origen (es decir, lugar en el que se obtuvo la muestra), cantidad, número de lote, fecha en que fue tomada la muestra y la fecha en que fue recibida para el análisis.
- Declaración de cada método usado en los análisis de la muestra. La declaración deberá indicar la localización de la información que establezca que los métodos usados en las pruebas cumplen con las normas de precisión y confiabilidad adecuadas, la forma en que fueron aplicados al producto sometido. Se verificará la idoneidad de todos los métodos de prueba bajo las condiciones de uso real.
- Declaración del peso o medición de la muestra usada para cada prueba.
- Un registro completo de toda la información obtenida durante el curso de cada prueba, incluyendo todas las gráficas, tablas y espectros de los instrumentos de laboratorio correctamente identificados.
- Un registro de todos los cálculos efectuados en conexión con la prueba, incluyendo las unidades de medición, factores de conversión y factores de equivalencia.

- Una declaración de los resultados de las pruebas y la forma en que estos se comparan con las normas establecidas de identidad, fuerza, calidad y pureza de la materias primas, materiales de empaque, granel o del producto sometidos a la prueba.
- Las iniciales o firma de la persona que efectuó cada prueba y la (s) fecha (s) en que fueron efectuadas.
- Las iniciales o firma de una segunda persona, indicando que se revisaron los registros originales para asegurar su precisión, que están completos y su cumplimiento con las normas establecidas.

Se mantendrán registros completos de cualquier modificación de un método establecido usado en los análisis. Dichos registros incluirán la razón de la modificación de un método establecido usado en los análisis.

Los registros incluirán la razón de la modificación e información para verificar que la modificación produjo resultados que sean cuando menos, tan precisos y confiables como el método establecido para el material que esté siendo sometido a los análisis.

Se mantendrán registros de cualquier estándar de referencia, reactivos y soluciones estándar de análisis y estandarización del laboratorio.

Se mantendrán registros completos de la calibración periódica de los instrumentos, aparatos, medidores y dispositivos de registro del laboratorio requeridos por la regulación A del capítulo IX.

Se mantendrán registros completos de todas las pruebas de estabilidad efectuadas de acuerdo a la regulación C del capítulo IX.

H. Registros de distribución.

Los registros de distribución contendrán el nombre y versión del producto y la descripción de la forma de dosificación, nombre y domicilio del consignatario, fecha y cantidad embarcada y número de lote del producto.

I. Archivos de quejas.

Se establecerán y observarán procedimientos por escrito, aprobados por el Departamento de Control de Calidad, que describan el manejo de todas las quejas por escrito y verbales relacionadas con un producto.

Dichos procedimientos incluirán estipulaciones para la revisión por el Departamento de Control de Calidad, de cualquier queja que incluya la posible incapacidad de un producto para cumplir con cualquiera de sus especificaciones y en el caso de dichos productos, la determinación en cuanto a la necesidad de una investigación, de acuerdo con la regulación F de este capítulo. Dichos procedimientos estipularán la revisión para la determinación de si la queja representa una experiencia adversa grave e inesperada del medicamento, que debe ser reportada a la Secretaría de Salud.

Se mantendrá un registro por escrito de cada materia prima en un archivo designado para las quejas de productos. El archivo relacionado con las quejas de dicho producto deberá ser mantenido en la instalación en que se fabricó y acondicionó el producto. Dicho archivo puede ser mantenido en otra instalación si los registros por escrito de dichos archivos pueden ser obtenidos de inmediato para su inspección en otra instalación. Los registros por escrito deberán ser conservados por lo menos un año después de la fecha de caducidad del producto, o por un periodo de un año después de la fecha en que la queja fue recibida (es decir, el periodo que sea mayor). En el caso de productos de venta sin receta (OTC) que no tengan fecha de caducidad, dichos registros serán mantenidos por tres años después de la distribución de dicho producto.

Los registros por escrito incluirán: el nombre y la versión del producto, número de lote, cantidad devuelta, número de lote cuando proceda, nombre y localización de la persona que se queja, naturaleza de la queja y respuesta dada a la persona que se queja.

Cuando se conduzca una investigación, el registro por escrito incluirá los detalles encontrados durante la investigación y el seguimiento. El registro o copia del registro será mantenido en la instalación en la que ocurrió la investigación, de acuerdo con la regulación A de este capítulo.

Cuando no se conduzca una investigación comprendida en la regulación F del capítulo X, el registro por escrito incluirá la razón por la cuál se determinó que no era necesaria la investigación y el nombre de la persona responsable de tomar dicha decisión.

J. Bitácora de trabajo para cada área y equipo

Se deberá indicar mediante una manera secuencial en una bitácora, los materiales o productos procesados, se deberán anotar los siguientes datos cada vez que se emplee, se calibre o se dé mantenimiento al área o equipo en cuestión: nombre del área o equipo, fecha, material (es) o producto (s) procesado (s) en la fecha indicada y el número de lote correspondiente, operaciones de calibración o mantenimiento preventivo efectuadas (cuando las hubiere), identificación del Supervisor o encargado del área o equipo.

CAPITULO XI

DEVOLUCIONES Y RECUPERACION DE PRODUCTOS

Objetivo:

Normar los controles inherentes a las devoluciones y recuperación de productos para la correcta detección y corrección del problema en la manufactura de productos.

Regulación:

Las devoluciones y recuperación de productos comprenden las siguientes regulaciones:

- A. Devolución de productos.**
- B. Recuperación de productos.**

A. Devolución de productos.

Los productos devueltos serán identificados como tales y serán retenidos. Si las condiciones bajo las cuales se retiraron, almacenaron o embarcaron los productos devueltos, antes o durante su devolución, o si la condición del producto devuelto, su envase, caja o etiqueta, presenta dudas sobre la seguridad, identidad, calidad o pureza del producto, el producto devuelto deberá ser destruido, a menos que los exámenes pruebas u otras investigaciones demuestren que el producto cumple con las normas apropiadas de seguridad, identidad, calidad o pureza.

Se deberán mantener registros de los productos devueltos y deberán incluir el nombre y versión de la etiqueta del producto, la forma de dosificación del producto, el número de lote, razón de la devolución, cantidad devuelta, fecha de disposición y destino final del producto. Si la razón de la devolución implica a lotes asociados, se conducirá una investigación apropiada de acuerdo con los requisitos de la regulación F del capítulo X. Los procedimientos para el almacenamiento y el análisis de productos deberán mantenerse por escrito, serán autorizados por el Departamento de Control de Calidad y deberán ser observados.

Los productos devueltos deberán almacenarse en un área separada, para evitar su redistribución o confusión con otros productos.

B. Recuperación de productos.

Los productos que hayan estado sujetos a condiciones de almacenamiento incorrectas, incluyendo límites extremos de temperatura, humedad, humos, vapores, presión, tiempo de almacenamiento o sol, debido a desastres naturales, incendios, accidentes no serán recuperados del mercado.

Siempre que exista duda sobre si los productos han estado sujetos a dichas condiciones, las operaciones de recuperación pueden conducirse únicamente si existe:

- Evidencia de pruebas y ensayos de laboratorio de que los productos cumplen con todas las normas aplicables de identidad, calidad y pureza.
- Evidencia obtenida en la inspección de las áreas de que los productos no estuvieron sujetos a condiciones incorrectas de almacenamiento, como resultado del desastre o accidente. Los exámenes organolépticos serán aceptables únicamente como evidencia complementaria de que los productos cumplen con las normas apropiadas de identidad, calidad y pureza.

Se mantendrán los registros que incluyan el nombre, número de lote y destino de los productos.

LISTA DE MONITOREO EN PLANTA PARA IMPLEMENTAR LA GUIA PARA UNA CORRECTA VALIDACION EN CUALQUIER AREA DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

A continuación se muestra una lista de chequeo sugerida para evaluar la situación presente en cuanto al apego de la Planta con respecto a las Buenas Prácticas de Manufactura, partiendo de la base que cualquier validación debe ser precedida de un excelente cumplimiento con los requisitos BPM que se recomiendan en este trabajo.

Esta lista de chequeo sugerida basada en las regulaciones, puede ser utilizada para establecer un programa de autoevaluación en los sistemas que generalmente se manejan en todo el proceso de manufactura de cualquier medicamento, sirviendo así para detectar áreas de mejora que permitan a la Industria Farmacéutica Mexicana desarrollar planes de mejora efectivos para prepararnos en el cambio hacia la Validación de cualquier proceso.

Además esta lista de chequeo sugiere evaluar de acuerdo al ciclo de Mejora Contínua (Planear, Hacer, Checar y Actuar):

- a) El compromiso de la organización de cada Industria con respecto al esfuerzo que se está realizando en el proceso de validación.
- b) El programa de entrenamiento desarrollado para lograr un estricto apego a las Buenas Prácticas de Manufactura.
- c) El comportamiento seguido por todo el personal involucrado en el proceso de manufactura, así como en el proceso de validación con respecto al comportamiento esperado. Es importante incluir este punto en la evaluación del desempeño del personal.

Los puntos anteriores no se encuentran desarrollados en esta Tesis, debido a que esta parte es flexible de acuerdo a las políticas organizacionales de cada Planta, pero son marcados como sugeridos para lograr mayor rapidez durante el proceso de Validación. La lista de chequeo mostrada se enfoca en este trabajo hacia las regulaciones BPM.

El criterio de evaluación aconseja como un mínimo el obtener la calificación de 8 (BUENO), para considerarse una Planta robusta en Buenas Prácticas de Manufactura y preparada para iniciar cualquier proceso de Validación, cabe mencionar que esta calificación es a criterio del evaluador, por lo que se recomienda que sea la persona experta de la planta la que lo desarrolle siempre comparándola contra lo esperado en las regulaciones.

CRITERIOS DE EVALUACION

DEPARTAMENTO: _____

Fecha: _____

**GUIA DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA
LISTA DE CHEQUEO**

ELEMENTO	CALIFICACION	PRIORIDAD
I. PLANEACION Y APOYO ORGANIZACIONAL		
1.1 COMPROMISO Y APOYO	___	___
1.2 OBJETIVOS Y PLANES DE ACCION		
II. REGULACIONES BPM		
2.1 ESTIPULACIONES GENERALES	___	___
2.2 ORGANIZACION Y PERSONAL	___	___
2.3 EDIFICIOS E INSTALACIONES	___	___
2.4 EQUIPO	___	___
2.5 CONTROL DE MATERIAS PRIMAS, MATERIAL DE EMPAQUE	___	___
2.6 CONTROLES DEL PROCESO DE FABRICACION	___	___
2.7 CONTROL DE EMPAQUE Y ETIQUETADO	___	___
2.8 ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION	___	___
2.9 CONTROLES DE LABORATORIO	___	___
2.10 REGISTROS Y REPORTES	___	___
2.11 DEVOLUCIONES Y RECUPERACION DE PRODUCTOS	___	___
III. ENTRENAMIENTO		
3.1 ENTRENAMIENTO LOCAL	___	___
IV. EVALUACION Y RETROALIMENTACION		
4.1 SISTEMA DE OBSERVACION DEL COMPORTAMIENTO	___	___
4.2 RETROALIMENTACION A LA ORGANIZACION	___	___
4.3 SEGUIMIENTO Y EVALUACION DEL DESEMPEÑO	___	___
TOTAL	___	___

CALIFICACION DE PERFILES

- 10 COMPLETAMENTE IMPLEMENTADO Y EFECTIVO (EXCELENTE).
- 8 SATISFACTORIAMENTE IMPLEMENTADO Y EFECTIVO (BUENO).
- 6 IMPLEMENTADO PERO INCOMPLETO O PARCIALMENTE SATISFACTORIO (SUFICIENTE)
- 4 SOLO PARCIALMENTE EN EFECTO, RESULTADOS INSATISFACTORIOS, MUCHO CAMPO PARA MEJORAR (MARGINAL).
- 2 ALGUNOS INTENTOS SE HAN HECHO, PERO NO HAY UNA IMPLEMENTACION EFECTIVA (INSATISFACTORIO).
- 0 NADA SE HA HECHO AL RESPECTO (INSATISFACTORIO).

* **PRIORIDAD CLAVE**

Evaluado por: _____

AREAS DE MEJORA MAS IMPORTANTES.

<p>II. REGULACIONES BPM</p> <p>2.1 ESTIPULACIONES GENERALES</p> <p>A. El departamento tiene establecida la importancia de las regulaciones BPM como herramienta para el aseguramiento de la integridad de los productos.</p> <p>B. La Supervision toma en cuenta para sus pláticas de entrenamiento los BPM, posee registros que evidencien que todo el personal conoce y puede definir someramente por lo menos 5 de las siguientes definiciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lote. 2. Materia prima. 3. Ingrediente activo. 4. Ingredientes inactivos (excipientes). 5. Número de lote. 6. Granel. 7. Rendimiento. 8. Producto terminado. 	<p>PROMEDIO: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
---	---

II. REGULACIONES BPM

2.2 ORGANIZACION Y PERSONAL

PROMEDIO: _____

- A. Existe un programa documentado de entrenamiento a personal en el que se explique la autoridad que posee el Departamento de Control de Calidad como la única capaz de aceptar o rechazar las materias primas, envases, tapas, materiales en proceso y materiales de acondicionado, basándose en la regulación A del capítulo II. _____
- B. Se tienen programas establecidos de entrenamiento en los siguientes temas en especial: BPM, operaciones especiales que los empleados técnicos del área realizan, regulaciones BPM y Procedimientos Estándares de Operación con que opera su área. _____
- C. Los programas de entramiento incluyen: el contenido del programa, participantes, frecuencia (de inmediato al personal de nuevo ingreso y un año como máximo a personal de planta), y la constancias de realización (fecha y firma de las personas que tomaron el curso). _____
- D. La Supervisión se encuentre calificada, es decir conoce más afondo los temas impartidos a los empleados técnicos. _____
- E. Se toman en cuenta para las auditorías diarias departamentales, la higiene y el correcto uso de uniforme y utensilios para proteger el producto por parte del personal, así como evitar el uso de joyería y cosméticos. _____
- F. Existen registros que comprueben que el personal de nuevo ingreso ha pasado sus exámenes médicos antes de entrar a laborar a la planta y éstos se realizan periódicamente a todo el personal que labora en las áreas operativas. _____
- G. En su caso, se tienen registros de los Consultores que aporten asesoría, que indiquen: nombre, domicilio, fecha del último servicio que proporcionó, así como una copia de sus credenciales que lo acreditan como consultor. _____

II. REGULACIONES BPM

2.3 EDIFICIOS E INSTALACIONES

PROMEDIO: _____

- A. Las instalaciones y edificios de manufactura están diseñados de tal manera que permita su fácil limpieza. _____
- B. Los graneles se encuentran almacenados en un área adecuada que no permita su contaminación. _____
- C. Los pisos son de superficie lisa y dura, sin grietas, estan contruidos o recubiertos con material impermeable (epóxico) o impermeabilizado. _____
- D. Los muros y techos son de superfcie lisa, no desprende polvo, sin grietas y recubiertos de material que no desprenda polvo. _____
- E. Las uniones entre pisos, muros y techos en áreas de fabricación son de tipo sanitario. _____
- F. Se llevan en el área controles actualizados de temperatura y humedad. _____
- G. El departamento posee un sitema que le permite dar mantenimiento preventivo que controle las condiciones sanitarias. _____
- H. Las áreas se encuentran iluminadas en forma efectiva y posee un sistema de mantenimiento a las instalaciones de iluminación de cada área. _____
- I. El sistema de extracción es lo suficientemente adecuado para controlar los polvos emitidos durante la fabricación. _____
- J. Existe un procedimiento que permita saber que hacer con la basura y otros desperdicios que asegure que serán desechados de forma segura y sanitaria. _____
- K. Las áreas de fabricación, acondicionado y almacenamiento de productos se encuentran limpios y en condiciones higiénicas. _____
- L. El área se mantiene libre de infestación de roedores, aves, insectos, ha sido fumigado de acuerdo al procedimiento de Prevención y Control de Plagas de la Planta. _____

II. REGULACIONES BPM

2.4 EQUIPO

PROMEDIO: _____

- A. Todo el equipo usado en la fabricación y/o acondicionamiento está localizado dentro del área de tal manera que facilita su operación, limpieza y mantenimiento. Esto es que no obstaculiza el movimiento del personal, asegura el orden durante los procesos y minimiza el riesgo de confusión, está físicamente separado de tal manera que evite el riesgo de contaminación cruzada.
- B. La superficie de los equipo que tienen contacto con materias primas, graneles y productos no son reactivos, aditivos o absorbentes. Los lubricantes utilizados no tienen contacto con materias primas, graneles y productos y son grado alimenticio.
- C. El equipo posee manual de operación y se éste se encuentra localizado en el área.
- D. Existe procedimiento actualizado autorizado por el Departamento de Control de Calidad que indique la limpieza, sanitización y mantenimiento del equipo.
- E. Se tienen registros que acrediten que todos los equipos e instrumentos se encuentran calibrados.

II. REGULACIONES RPM

2.5 CONTROL DE MATERIAS PRIMAS Y MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO.

PROMEDIO: _____

- A. Todas las materias primas y materiales de acondicionado son manejados y almacenados en el área de tal manera que evita su contaminación en todo momento. _____
- B. Toda la materia prima y el material de acondicionado se encuentra identificado debidamente (indica nombre, cantidad, número de lote, etiqueta de aprobado, fecha). _____
- C. El personal inspecciona visualmente a la materia prima o material de acondicionado para asegurar su identidad. _____
- D. La materia prima y material de empaque recién llegado a la Planta se le coloca etiqueta de NO USAR. _____
- E. Control de Calidad obtiene muestras representativas mediante procedimientos escritos aprobados por Control de Calidad que incluyen lo estipulado en la regulación C del capítulo V. _____
- F. Se usan primero las existencias de materias primas y materiales de acondicionado aprobados de más antigüedad. (PEPS). _____
- G. Los envases primarios son sometidos a procedimientos de limpieza antes de ser puestos en contacto con el granel. _____

<p>II. REGULACIONES BPM</p> <p>2.6 CONTROLES DE LA PRODUCCION Y DEL PROCESO</p> <p>A. Existen en el área procedimientos escritos en forma clara, emplean vocabulario sencillo, sus instrucciones escritas siguen una secuencia lógica, sencilla y numerada.</p> <p>B. Se toma como guía para elaborar y revisar los procedimientos un procedimiento Estándar (Procedimiento para hacer procedimientos) y por lo tanto contienen todos los puntos que en él se citan.</p> <p>C. No existen en el área Procedimientos Estándares de Operación caducos (más de dos años de haber sido emitidos).</p> <p>D. En su caso, los Registros de Producción por Lote contienen los siguientes puntos: autorización para la fabricación e identificación del producto, adición de materias primas, cálculo de rendimientos, identificación del equipo, en que etapas del proceso se toman muestras, límites de tiempo en la producción, reproceso en caso de haberlo.</p>	<p>PROMEDIO: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
--	--

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

II. REGULACIONES BPM	
2.7 CONTROLES DE EMPAQUE Y ETIQUETADO.	PROMEDIO: _____
A. Existen procedimientos escritos aprobados que describan la recepción, identificación, almacenamiento, manejo, muestreo análisis o pruebas para los materiales y etiquetas.	_____
B. Se llevan registros de todos los embarques recibidos de material de empaque y etiquetado.	_____
C. Existe un procedimiento que controle las cantidades de etiquetas emitidas, usadas, sobrantes y devueltas (que no hayan sido canceladas).	_____
D. Existen procedimientos escritos, aprobados por Control de Calidad que especifiquen el correcto uso de los materiales para etiquetar, material de empaque y etiquetas para cada producto. Esto es que indique que deben ser examinados para asegurar que los recipientes y envases de productos poseen la etiqueta correcta.	_____
E. Se examina visualmente una muestra representativa recolectada de unidades al concluir las operaciones de empaque.	_____

II. REGULACIONES BPM

2.8 ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION

PROMEDIO: _____

- A. Existen procedimientos escritos aprobados que describan las operaciones de almacenamiento (cuarentena de productos antes de su liberación por parte del Departamento de Control de Calidad, condiciones apropiadas de temperatura humedad e iluminación).
- B. Existe un procedimiento que establezca que se distribuye primero las existencias aprobadas más antiguas de cada producto.
- C. Existe un sistema que permita determinar fácilmente e lugar de distribución del producto para facilitar, de ser necesario, su recuperación.

II. REGULACIONES BPM

2.9 CONTROLES DEL LABORATORIO

PROMEDIO: _____

- A. Laboratorio posee para cada producto las especificaciones, normas, planes de muestreo y procedimientos de análisis y pruebas para cada producto. _____
- B. Existe un programa y registros que aseguren que los instrumentos utilizados en laboratorio y en la manufactura de productos son sometidos a una calibración periódica de acuerdo a la frecuencia que establezcan los requerimientos oficiales, las recomendaciones de los fabricantes o bien la experiencia misma de Control de Calidad empleando un método reportado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, o bien en métodos equivalentes. _____
- C. Existe un programa y registros que aseguren que todo el equipo utilizados en laboratorio y en la manufactura de productos ha sido sometido a verificación o ajuste periódico de acuerdo a la frecuencia que establezcan los requerimientos oficiales, las recomendaciones de los fabricantes o bien la experiencia misma de Control de Calidad, empleando los métodos indicados por el fabricante o el laboratorio mismo. _____
- D. Dichos registros poseen: nombre del instrumento o equipo, número de serie, fecha de calibración y/o verificación, persona del laboratorio o compañía autorizada por la SECOFI que efectuó la verificación. _____
- E. En el caso de laboratorio, cada analista posee una libreta de trabajo foliada con hojas numeradas consecutivamente en donde anota: solicitante del análisis a efectuar, pruebas solicitadas y método a utilizar, sustancias de referencia a utilizar, fecha en que inicia el análisis, anotación completa de cada operación analítica que efectue. Todo esto escrito con bolígrafo. _____

II. REGULACIONES BPM

2.10 REGISTROS Y REPORTE

PROMEDIO: _____

- A. Existe un registro de las limpiezas, trabajos de mantenimiento (excepto el mantenimiento rutinario) para cada equipo. Este registro indica la fecha, hora, producto, número de lote. Dichas anotaciones se encuentran en orden cronológico.
- B. Existen registros para materias primas, materiales de acondicionado y etiquetas que indican: la identidad y cantidad de cada embarque recibido, proveedor, número de lote del proveedor, los resultados de cualquier análisis realizado.
- C. Se lleva un registro individual del inventario de cada materia prima. Especifica su destino (a que lote de producto se está mandando).
- D. El laboratorio lleva registros que incluyen toda la información derivada de todas las pruebas necesarias para asegurar el cumplimiento con las especificaciones y normas establecidas, incluyendo muestreos.
- E. Se tienen registros de cualquier modificación de un método establecido, estándares de referencia utilizado en Laboratorio.
- F. Se mantienen registros en Laboratorio de la calibración periódica de los instrumentos, aparatos, medidores.
- G. El almacén mantiene registros de distribución de productos indicando el nombre, variedad y presentación del producto, nombre y domicilio del consignatario, fecha y cantidad embarcada y número de lote.
- H. Todas las áreas productivas poseen una bitácora (individual por analista en Laboratorio) en la que se indique los materiales o productos procesados, operaciones efectuadas durante el turno, fecha, número de lote del producto, firma del Supervisor o encargado del área o equipo.

II. REGULACIONES RPM

2.11 DEVOLUCIONES Y RECUPERACION DE PRODUCTOS.

- A. Se mantienen registros que indiquen los productos devueltos y éstos se mantienen identificados como tales.
- B. Se mantienen registros que indiquen los productos recuperados y éstos se mantienen identificados como tales.
- C. Se mantienen registros sobre las investigaciones efectuadas para identificar el porqué de la devolución y/o recuperación.

PROMEDIO: _____

Apéndice A

ENJUAGUE, SANITIZACION Y LIMPIEZA:

Definiciones:

Enjuague.- Es un procedimiento empleado para asegurar que no se tengan restos de producto terminado o materia prima como color, olor, espuma en cualquier equipo o utensilio.

Sanitización.- Es un procedimiento mediante el cual se asegura que no se tenga ningún microorganismo en ningún equipo, instalación o utensilio que pudiera contaminar el producto o materia prima que se encuentre en contacto con él.

Superficie limpia. a) Es una superficie que está libre de capas residuales o suciedad, que no contaminará al producto que está en contacto con ella y que tiene una preparación efectiva para el proceso de sanitización.

b) La contaminación no será visible bajo buenas condiciones de alumbrado con superficies húmedas o secas.

c) La superficie no dará la sensación de grasa o rugosidad en los dedos cuando éstos sean pasados por la superficie.

Antecedentes:

Todos los equipos utilizados en la fabricación y el acondicionado, incluyendo bombas, mangueras y utensilios deberán contar con un procedimiento de limpieza y sanitización completo que sea registrado cada vez que se realice.

Las superficies de los equipos e instalaciones deben ser fácilmente limpiables, sin esquinas, sin cuarteaduras y capaces de soportar elevadas temperaturas (sanitización con agua) o la acción de sanitizadores químicos. El diseño de las instalaciones o equipos debe minimizar las áreas que acumulen producto residual, polvo o insectos.

El agua residual de las sanitizaciones deberá ser drenada rápidamente, para evitar la posibilidad de adaptación microbiológica.

Todo derrame de producto, materias primas y agua deberá ser limpiado de manera efectiva y rápida con la finalidad de evitar una potencial contaminación ó la adaptación de los microorganismos a esos materiales.

Procedimiento de sanitización:

1. Enjuagar el sistema antes de sanitizar.

a) Sanitización con calor:

Agua caliente:

Circular agua desmineralizada durante 45 minutos después de haber alcanzado 82°C como mínimo en todas las superficies del sistema.

Vapor:

Circular vapor limpio durante 30 minutos después de haber alcanzado 82°C como mínimo en todas las superficies del sistema.

b) Sanitización química:

Esta es aplicable cuando no se puede sanitizar con calor y se realiza con solución de hipoclorito de sodio (200 ppm) con un pH de 5.5 a 7.0, en la cual se sumerge el equipo o utensilio a sanitizar por 30 minutos, la solución de hipoclorito al final deberá tener al menos una concentración de 150 ppm, posteriormente el sistema debe ser enjuagado con agua desmineralizada hasta que el nivel de cloro sea menor a 2 ppm.

2. El sistema deberá ser drenado, secado completamente y se mantendrá cerrado para evitar que se contamine.

Notas:

- Todos los cambios de partes y reparaciones mecánicas deberán hacerse antes de una sanitización.
- Se deberá llevar un registro de todos los enjuagues y sanitizaciones que se realicen.

Frecuencia:

La frecuencia de sanitización deberá ser determinada por la División de Microbiología basándose en la integración de los siguientes datos:

1. Hostilidad microbiana de la formulación basada en los datos de pruebas de susceptibilidad microbiana.
2. Experiencia por producción de formulaciones similares.

3. Asumir que los procedimientos de Enjuague y Sanitización serán validados.
4. Entendimiento básico del manejo de riesgos de adaptación/mutación microbiana.

Variables dentro del procedimiento de limpieza (Relación entre tiempo, temperatura y velocidad de flujo).

Los procedimientos de limpieza ayudan a proporcionar suficiente energía al sistema para liberar la suciedad adherida a la superficie y removerla con cantidades de agua.

El mecanismo para la adhesión de suciedad es complejo. La suciedad es fijada en la superficie a través de su oclusión en las irregularidades de la superficie, por medio de fuerzas electrostáticas entre la superficie y suciedad y a través de la atracción de las mismas partículas de suciedad. La suma de todas estas fuerzas puede ser expresada como la energía de la adhesión de suciedad.

Visualizando las formas de energía dadas, se puede ver que la diferencia de un componente puede ser compensado por el incremento de una o de las otras. Por ejemplo, si la energía térmica es la limitación, incrementar la velocidad de flujo o el tiempo de contacto puede compensar la reducción de temperatura, pero puede afectar de manera adversa al tiempo de duración del ciclo de limpieza.

Se ha demostrado que el cambio de condiciones de un flujo laminar a un flujo turbulento ocurre a ciertas velocidades de flujo y depende también de las condiciones de flujo. Una limpieza exitosa se obtiene cuando se logra el flujo turbulento ($\# \text{ Reynolds} > 200$).

A una temperatura constante el $\#$ de Reynolds se incrementa con los incrementos de velocidad de flujo.

USAR AGUA PURIFICADA CALIENTE ($>85^{\circ}\text{C}$) ES IDEAL PARA MINIMIZAR EL TIEMPO DE ENJUAGUE.

• Enjuagues cortos frecuentes son más efectivos para remover suciedad. Mediante el monitoreo de conductividades en función del tiempo durante un enjuague se puede determinar sistemáticamente el mejor ciclo de enjuague.

CONCLUSIONES

La Industria Farmacéutica Mexicana históricamente se encuentra dentro de una etapa de globalización de mercados; la información manejada en el presente trabajo, puede ser utilizada dentro de la Industria que busca controlar los procesos y/o sistemas que permitan la menor variabilidad, garantizando con ello la integridad de los productos para hacer frente a dicha etapa de globalización.

Esta guía y/o lista de chequeo sencilla que proporciona conceptos específicos para poder controlar la calidad de nuestros productos, se úne a otros esfuerzos que han buscado el objetivo de que los productos cumplan con los requerimientos de seguridad, potencia e identidad, así como que posean sus características de calidad. Esto se logra a través de una involucración y toma de responsabilidades de toda la Organización de una Industria Farmacéutica hacia las Buenas Prácticas de Manufactura y no solo de algún Departamento que contribuya con algún esfuerzo aislado, es común ver dentro de la Industria Tradicional que se vean al Departamento de Control de Calidad, como el único responsable de las Buenas Prácticas de Manufactura, pero ésta responsabilidad, como se ve en ésta Tesis, no recae únicamente en ellos, sino en cada uno que labora y contribuye a la obtención de un producto destinado al consumo.

El esfuerzo de validar un proceso, no puede ser iniciado, sin antes haber logrado implementar exitosamente un programa de Buenas Prácticas de Manufactura que ayude a permitir el conocer en cualquier momento la tendencia y características del proceso, de tal manera que el producto del cual un proceso se pretenda validar, cuente con toda la información documentada, instalaciones apropiadas y demás características recomendadas en esta guía, a través de toda la cadena de suministro del producto, en otras palabras, hay que aplicar las Buenas Prácticas de Manufactura desde las materias primas hasta que el producto se encuentre en el mostrador o anaquel listo para ser consumido.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Minty. H, 1985. History of Good Manufacturing Practices Regulations in the Pharmaceutical Industry, 52: 93-94.**
- 2. Wasynczuk. J, Webster. Paul R, 1986. Validation of aseptic filling processes. Pharmaceutical Technology, 10: 36,38,40,42-43.**
- 3. Pendergast. W R, Webster. Paul R, 1984. How to make it work for you. Pharmaceutical Manufacturing, 1:12-13.**
- 4. Cardener. R Y, Webster. Paul R, 1984. Compliance auditing. Pharmaceutical Technology, 8:114,116,118.**
- 5. Swarbick. J, 1993. Drugs and the Pharmaceutical Sciences. Vol 16 (ed) Dekker Pharmaceuticals 152-175.**
- 6. Fry. E, 1993. Regulatory requirements for process validation. Vol 24, 31-33.**