

Secretaría de Estado
de Salud Pública
y Asistencia Social

Segunda edición revisada

Normas de Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica



2000
República Dominicana



**Secretaría de Estado de Salud Pública
y Asistencia Social**

DIVISION DE DROGAS Y FARMACIAS

Ru Pedro Sainz

**NORMAS DE BUENAS
PRACTICAS DE MANUFACTURA
FARMACEUTICA**

2da. Edición

Normas y Procedimientos
para el Programa Nacional
de Medicamentos

República Dominicana
Noviembre 2000

Catalogación por el Centro de Documentación de la Representación OPS/OMS



República Dominicana, Secretaría de Estado de Salud Pública y Asistencia Social
División de Drogas y Farmacias
Normas de Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica.—2. Ed.—
Santo Domingo: Secretaría de Estado de Salud Pública y Asistencia Social, 2000
71 p.

Secretaría de Estado de Salud Pública y Asistencia Social,
Derechos Reservados

Revisión y corrección:
Lic. Dalia Castillo

Diagramación:
Josefina Acosta

Impresión:
Yan Impresos
Rafael A. Sánchez #40, - 227-1553

Este documento ha sido publicado con la cooperación de la
Organización Panamericana de la Salud -OPS/OMS-,
Representación en la República Dominicana

Indice

1.	Introducción y Definiciones.....	1
2.	Gestión de Calidad.....	8
2.1	Generalidades.....	8
2.2	Aseguramiento de la Calidad.....	8
2.3	Control de Calidad.....	9
2.4	Unidad de Control de Calidad.....	10
2.5	Funciones.....	11
2.6	Muestreo.....	12
2.7	Ensayos.....	12
2.8	Reactivos y Materiales.....	12
2.9	Estudios de Estabilidad.....	13
2.10	Validación.....	13
3.	Organización y Personal.....	14
3.1	Organización.....	14
3.2	Funciones y Responsabilidades.....	14
3.2.1	Director Técnico o Gerente de Planta.....	14
3.2.2	Gerente de Producción.....	15
3.2.3	Gerente de Control de Calidad.....	15
3.3	Personal.....	16
3.3.1	Capacitación, Calificación y Actualización.....	16
3.3.2	Higiene, Seguridad y Salud.....	17
4.	Locales.....	18
4.1	Requisitos Generales.....	18
4.2	Areas Específicas y sus Controles.....	18
4.2.1	Areas de Producción.....	18
4.2.2	Area de Control de Calidad.....	19
4.2.3	Area de Almacenamiento.....	19
4.3	Tuberías y Desagües.....	20
4.4	Aguas de Desecho y Basura.....	20
4.5	Iluminación y Ventilación.....	21
4.6	Servicios Sanitarios y Vestidores.....	21
4.7	Higiene y mantenimiento.....	21
5.	Equipo.....	21
5.1	Diseño, Capacidad y Ubicación.....	21
5.2	Construcción del Equipo.....	22
5.3	Diferentes Tipos de Equipo.....	22
5.4	Limpieza y Mantenimiento del Equipo.....	22

6.	Documentación.....	23
6.1	Objetivos	23
6.2	Requisitos Generales.....	23
6.3	Documentos.....	24
6.3.1	Documentación Legal	24
6.3.2	Expedientes Maestros para todos los productos.....	24
6.3.3	Historia Técnica o Expediente del Lote	27
6.3.4	Procedimientos Operativos Estandarizados	28
6.3.5	Especificaciones	30
6.3.6	Registros.....	30
6.3.7	Etiquetas	31
7.	Producción.....	31
7.1	Requisitos Generales.....	31
7.2	Control Ambiental	32
7.3	Procedimientos de Producción	33
7.4	Materia Prima y Materiales.....	34
7.5	Muestreo y Análisis de Materia Prima	35
7.6	Requerimientos para Envases, Cierres y Empaques.....	36
7.7	Inspección, Muestreo y Ensayo de los Productos en Proceso Empaques.	37
7.8	Operaciones de Envasado, Etiquetado y Empaque	37
7.9	Muestreo y Análisis de los Productos Terminados	38
7.10	Liberación del Producto Terminado	38
7.11	Requerimientos Básicos a Cumplir como Fabricantes o Empacador a Terceros (Maquilador)	39
8.	Procedimientos de Almacenamiento, Distribución, Reclamación, Devolución y Recuperación de los Productos.....	40
8.1	Almacenamiento y Distribución	40
8.2	Reclamación	41
8.3	Devolución y Recuperación de Productos.....	41
8.4	Contrato de Producción, Análisis y Servicios	42
8.5	Auto Inspección o Auditorías de Calidad	43
9.	Productos Estériles	43
9.1	Generalidades	43
9.2	Personal.....	44
9.3	Locales.....	45

9.4	Equipos.....	47
9.5	Materias Primas	47
9.6	Procedimientos de Fabricación	48
	9.6.1 Lavado de Materiales	48
	9.6.2 Preparación y Llenado.....	48
9.7	Esterilizaciones.....	49
	9.7.1 Filtración.....	49
	9.7.2 Esterilización por Calor, Oxido de Etileno y Radiación.....	49
9.8	Indicadores.....	50
9.9	Control de Calidad.....	51
9.10	Control de Calidad.....	52
	9.10.1 Validación de los Procedimientos de Esterilización	52
	Referencias bibliográficas y documentos consultados	53

Comisión Revisora
Buenas Prácticas de Manufactura

Licda. Martha M. de Albuquerque

Dra. Milecia Acosta

Licda. Lodys Hernández de Ríos

Dra. Marta Minaya I.

Licda. Yovani Pimentel

Licdo. Andrés Sallent

Colaboración:
Lic. Dalia Castillo
Organización Panamericana de la Salud
Organización Mundial de la Salud
-OPS/OMS-

RESOLUCION

030100

14 NOV 2000

POR CUANTO:

Se hace necesario, establecer un Manual de Normas Dominicanas de Buenas Prácticas de Manufacturas Farmacéuticas, a fin de garantizar la calidad de esos productos y la seguridad de los consumidores.

POR CUANTO:

Se hace, necesario, establecer un Manual de Normas Dominicanas de Buenas Prácticas de Manufacturas Farmacéutica, a fin de garantizar la calidad de esos productos y la seguridad de los consumidores;

POR CUANTO:

Mediante estas Normas reguladoras de medicamentos, el Departamento de Drogas y Farmacias de esta Secretaria de Estado mantendrá una supervisión de las actividades de fabricación;

POR CUANTO:

Estas Normas serán revisadas y actualizadas periódicamente por la Comisión de Buenas Practicas de Manufactura.

Vistos los artículos 5, 120 y siguientes de la Ley General de Salud 4477 o Código de Salud; 47,48,49 del citado Reglamento, dicto lo presente:

RESOLUCION

UNICO

Aprobar como al efecto se aprueban las Normas de Buenas Practicas de Manufactura contenidas en el formato anexo, para su aplicación en todo el territorio nacional, por el Departamento de Drogas y Farmacias de esta Secretaria de Estado de Salud Publica y Asistencia Social.

En Santo Domingo, Distrito Nacional, a los dieciocho (18) días del mes de Octubre del año dos mil (2000).


Dr. José Rodríguez Soldevilla,
Secretario de Estado de Salud Pública y
Asistencia Social

PRESENTACION

La República Dominicana transita por un proceso de Reforma Institucional tendente a lograr que el estado pueda asegurar que la sociedad dominicana en su conjunto, se introduzca al Siglo XXI, con una mejoría sustancial de la calidad de vida de sus ciudadanos y ciudadanas, mediante el equitativo acceso de estos a servicios públicos de elevada calidad y ofertados de manera muy especial a los grupos humanos de menores ingresos.

En tal virtud, la Secretaría de Estado de Salud Pública (SESPAS), cumpliendo con el mandato emanado de la Constitución y las Leyes de la República, hace formal presentación de esta Segunda Edición de las *Normas Nacionales de Buenas Prácticas de Manufactura*, encaminadas a reglamentar el proceso de producción de medicamentos a fin de que estos sean seguros, eficaces, confiables y de calidad.

Estas normas son coherentes con el Reglamento de Drogas y Farmacias, basado en el contenido del Decreto No. 148-98.

Las *Normas Nacionales de Buenas Prácticas de Manufactura*, contienen las definiciones de las características que debe reunir la fabricación de medicamentos en términos de calidad, la organización y el personal, las condiciones de los locales, los equipos y proceso general de producción.

Los productores nacionales e internacionales del nivel público y privado, deben asumir con rigurosa responsabilidad el cumplimiento de estas Normas Nacionales de Buenas Prácticas de Manufactura, para bien del continuo ascenso de los niveles de efectividad, certeza y precisión terapéutica farmacológica de todos los usuarios de las unidades y establecimientos de salud del país.

Estas normas son parte de la Serie de Normas Nacionales de las cuales algunas han sido editadas y se refieren a los problemas de vigilancia y atención. De estas se han puesto en circulación unos 500 (quinientos) ejemplares.


Dr. José Rodríguez Soldevilla,
Secretario de Estado de Salud Pública y
Asistencia Social

INTRODUCCION

Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) tienen como objetivo establecer las normas para cubrir todos los aspectos de la fabricación de los medicamentos, a fin de que estas sean seguros, eficaces y confiables de modo que se garantice una óptima calidad.

En las BPM además se establecen las normas sobre la idoneidad, experiencia y capacidad del personal de la industria farmacéutica, al igual que para el diseño, instalaciones, saneamiento, mantenimiento de equipo, documentación, operaciones de fabricación, control de calidad, envasado, rotulado y liberación de los productos elaborados.

La aplicación de las BPM, por parte del fabricante permite asegurar que todos los lotes productos se elaboren con materias de la calidad adecuada, que cumplan con las especificaciones de la farmacopea oficializada y que cada operación se realice conforme a las normas pautadas.

Los avances de la industria farmacéutica nacional, las recomendaciones de las farmacopeas oficializadas y de la *Organización Mundial de la Salud* (OMS); la concientización del organismo oficial rector en la regulación de los medicamentos (Departamento de Drogas y Farmacias -DDF-, Secretaría de Salud Pública y Asistencia Social – SESPAS-) y su compromiso de garantizar que a la población le lleguen los medicamentos con la calidad demandada, han motivado a establecer las regulaciones generales, para la producción y control de la calidad de los medicamentos.

Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica

Introducción

Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) tienen como objetivo establecer las normas para cubrir todos los aspectos de la fabricación de los medicamentos, a fin de que estos sean seguros, eficaces, confiables y de calidad.

En las BPM además se establecen las normas sobre la idoneidad, experiencia y capacidad del personal de la industria farmacéutica, al igual que para el diseño, instalaciones, saneamiento, mantenimiento de equipo, documentación, operaciones de fabricación, control de calidad, envasado, rotulado y liberación de los productos elaborados.

La aplicación de las BPM por parte del fabricante permite asegurar que todos los lotes de los productos se elaboren con materias primas y materiales de la calidad adecuada, que cumplan con las especificaciones de la farmacopea oficializada y que cada operación se realice conforme a las normas pautadas.

Los avances de la industria farmacéutica nacional, las recomendaciones de las farmacopeas oficializadas y de la Organización Mundial de la Salud (OMS); la concientización del organismo oficial rector en la regulación de los medicamentos (Departamento de Drogas y Farmacias -DDF-, Secretaría de Estado de Salud Pública y Asistencia Social -SESPAS-) y su compromiso de garantizar que a la población le lleguen los medicamentos con la calidad demandada, han motivado a establecer las regulaciones generales, para la producción y control de la calidad de los medicamentos.

1. Definiciones

1.1 Auditoría

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

1.2 Aprobado

Es la autorización que emite la unidad de control de calidad, para que los componentes de la formulación y del empaque, materiales en proceso, productos semi-elaborados y productos terminados, puedan ser usados o distribuidos. La aprobación se emite cuando los resultados de las pruebas cumplen con las especificaciones previamente establecidas.

1.3 Area Aséptica

Es el área que cumple con los requisitos de aire clase 100.

1.4 Area Limpia

Es el área en la que pueden ser debidamente controlados el número de partículas, gérmenes, humedad y temperatura. Los controles son ajustados para cada condición en particular.

1.5 Aseguramiento de la Calidad

Conjunto de acciones planificadas y sistemáticas que son necesarias para proporcionar la confianza adecuada de que un producto o servicio cumpla los requisitos dados sobre la calidad.

1.6 Buenas Prácticas de Laboratorio

Conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas adecuadas, para garantizar que los datos generados por un laboratorio de control de calidad de medicamentos son confiables y reproducibles

1.7 Buenas Prácticas de Manufactura

Normas establecidas para todos los procesos de producción y control de los medicamentos, con el objeto de garantizar su calidad uniforme y satisfactoria.

1.8 Calibración

Es el método que se utiliza para demostrar la precisión, reproductibilidad y exactitud de la instrumentación de medición y

establecer que los equipos satisfacen las especificaciones establecidas.

1.9 Calidad

Es la conformidad de un producto, de un insumo o de un servicio, ajustado a las especificaciones establecidas, que le confiere su aptitud para satisfacer necesidades expresadas o implícitas.

1.10 Certificado de Análisis

Es el registro del resultado final de las pruebas y ensayos realizadas sobre las materias primas, material de envase, material de empaque, productos en proceso y productos terminados.

1.11 Componente

Cualquier ingrediente usado en la manufactura de un producto farmacéutico, incluyendo aquellos que no aparecen en la etiqueta (excipientes).

1.12 Contaminación

Es la presencia de elementos físicos, químicos o microbiológicos no deseados.

1.13 Contenido

Cantidad del principio activo en el producto farmacéutico expresado en términos de su masa o peso cuando es sólido, o su concentración cuando es líquido.

1.14 Contaminación Cruzada

Contaminación de un material o de un producto con otro material o producto.

1.15 Control de Calidad

Técnicas y actividades de carácter operativo utilizadas para satisfacer los requisitos de calidad.

1.16 Control de Proceso

Son todas aquellas pruebas efectuadas durante el curso de la fabricación que permiten asegurar que el producto resultante cumpla con las especificaciones establecidas para el mismo.

1.17 Cosmético Medicado

Es el cosmético que tiene adicionado sustancias medicinales.

1.18 Criterio de Aceptación

Establecimiento de un nivel de calidad que determina la aceptación de un lote de producto farmacéutico o cualquiera de sus componentes.

1.19 Cuarentena

Retención temporal de materias primas, materiales de envase y empaque, productos a granel y productos terminados con el fin de verificar si se encuentran dentro de las especificaciones y regulaciones.

1.20 Envase Primario

Recipiente o envase dentro del cual se coloca directamente el medicamento en la forma farmacéutica terminada.

1.21 Envase Secundario

Envase definitivo de distribución y comercialización dentro del cual se coloca el envase primario.

1.22 Estabilidad

Mantenimiento de las especificaciones señaladas y aceptadas en la monografía de una forma farmacéutica, que aseguren: identidad, potencia, calidad y pureza inalterables, desde su preparación y durante todo el tiempo de vida útil.

1.23 Especificaciones

Es la descripción de cada una de las características que conforman la calidad de diseño de un producto o de sus componentes.

1.24 Etiqueta o Rótulo

Leyenda escrita que oficialmente aprobada se adhiere o inscribe en el envase con un fiel cumplimiento de los requisitos exigidos.

1.25 Excipiente/Ingrediente Inactivo

Sustancia o mezcla de sustancias en la formulación, empleadas para dar forma, consistencia o condición adecuada a un producto farmacéutico.

1.26 Fabricación

Conjunto de operaciones de carácter técnico que intervienen en la elaboración de un medicamento.

1.27 Forma Farmacéutica

Forma o estado físico en el cual se presenta un producto para facilitar su fraccionamiento, dosificación, administración o empleo.

1.28 Formulación

Es el diseño de la fórmula y los procedimientos para fabricar una forma farmacéutica.

1.29 Formula Maestra

Documento en el cual se establecen los ingredientes y las cantidades respectivas que serán usadas en la fabricación de un producto farmacéutico. Incluye además una descripción de las operaciones de fabricación y los detalles de los controles específicos que se emplearán durante el proceso.

1.30 Garantía de Calidad

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

1.31 Inserto o Prospecto

Literatura descriptiva del producto, oficialmente aprobada, que se incluye dentro, acompañe o pertenezca al envase de un medicamento, cosmético medicado o dispositivo médico.

1.32 Lote

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

1.33 Materia Prima

Toda sustancia activa o inactiva que se utiliza directamente en la fabricación de un producto.

1.34 Material de Envase y Empaque

El utilizado para contener la forma farmacéutica en su presentación definitiva.

1.35 Medicamento

Toda sustancia o mezcla de sustancias producida, que bajo una forma farmacéutica es recomendada para el tratamiento, alivio, prevención y diagnóstico de una enfermedad, de un estado físico anormal o de los síntomas de una u otra, en el hombre o los

animales, o al restablecimiento, la corrección o la modificación de funciones orgánicas en el hombre o los animales.

1.36 Muestra de Retención

Muestra de cada lote de producto terminado, materia prima o material destinada a ser conservada por un tiempo establecido, para cualquier referencia futura o ensayo que sobre ella se determine realizar.

1.37 Número de Lote

Combinación característica de números, letras o símbolos que identifica específicamente a un lote.

1.38 Política de Calidad

Conjunto de objetivos y directrices generales de una organización, relativos a la calidad, expresados formalmente por su dirección.

1.39 Porcentaje del Rendimiento

Relación expresada en porcentaje, entre el rendimiento teórico y el rendimiento real, en la misma etapa del proceso de fabricación de un producto farmacéutico.

1.40 Potencia

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

1.41 Principio Activo

Son aquellas materias primas terapéuticamente activas, empleadas en la fabricación de productos farmacéuticos.

1.42 Procedimiento de Operación Estándar

Procedimiento escrito que contiene las instrucciones detalladas necesarias para realizar una tarea relacionada con la manufactura y control de los medicamentos.

1.43 Producción/Manufactura

Conjunto de operaciones necesarias para la elaboración de un determinado producto, incluye la fabricación y acondicionamiento.

1.43.1 Fabricación

Son todas las operaciones necesarias para la elaboración de un producto hasta la fase de granel, previa a su envasado.

1.43.2 Acondicionamiento/Empaque

Son todas las operaciones necesarias para envasar y empacar el producto a granel hasta llegar a su presentación final, debidamente empacado, para su conservación, almacenamiento y distribución.

1.44 Producto a Granel

Producto que ha pasado por todas las fases de producción, excepto el acondicionamiento final.

1.45 Producto Terminado

El que está en su envase definitivo, rotulado y listo para ser distribuido y comercializado conforme a la legislación vigente.

1.46 Rendimiento Teórico

Cantidad en peso, volumen o unidades que deberían ser obtenidas a través de un proceso de producción, basada en la cantidad de componentes usados y en ausencia de cualquier pérdida o error durante la fabricación.

1.47 Rendimiento Intermedio

Cantidad producida en una fase cualquiera del proceso de producción de un producto en particular, referido al rendimiento teórico.

1.48 Rendimiento Final

Cantidad de producto terminado obtenido al final del proceso de producción referido al rendimiento teórico.

1.49 Reproceso

Es la toma de todo o parte del lote de un producto de calidad no conforme, en una fase determinada de la fabricación, para practicársele una o varias operaciones suplementarias con el fin de hacerlo conforme.

1.50 Sistema de la Calidad

Conjunto de la estructura organizativa, de responsabilidades, procedimientos; procesos y recursos que se establecen para llevar a cabo la gestión de la calidad.

1.51 Validación

Método científico que proporciona la evidencia documentada de un procedimiento, proceso, equipo, material; actividad o sistema que conducen efectivamente a los resultados esperados.

2. Gestión de Calidad

2.1 Generalidades

2.1.1 Toda institución que produzca medicamentos debe trazarse una política de **calidad** con objetivos definidos. La organización deberá estructurarse de forma que los factores técnicos, administrativos y humanos que intervienen en el proceso de fabricación de los medicamentos aseguren la **calidad** de estos. Para tales fines deberá contar con un Departamento de Control de **calidad** que verifique la conformidad de los materiales y de los productos que fabrica

2.1.2 El logro de los objetivos planteados es responsabilidad de la gerencia de la empresa con la participación y compromiso del personal de todos los niveles de la misma, incluyendo a los proveedores de los insumos empleados.

2.1.3 Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y el Control de Calidad, forman el sistema de la calidad cuyo diseño, implantación e implementación conducen a la obtención de la calidad total.

2.1.4 En el sistema de la calidad deberá contarse con los recursos que permitan garantizar la existencia de un personal capacitado, locales y equipos adecuados.

2.2 Aseguramiento de la Calidad

2.2.1 El aseguramiento de la calidad de los medicamentos implica que:

- a) Los medicamentos desde su etapa de diseño, investigación y desarrollo, cumplan con los requisitos establecidos en las B.P.M.
- b) Los procesos de producción y control estén debidamente especificados, escritos y se ajusten a las B.P.M.
- c) Se debe contar con capacidad y autoridad para tomar decisiones en todo aquello que afecte la calidad de los medicamentos.

- d) Los procedimientos elaborados abarcan la producción, suministro y uso correcto de las materias primas y materiales de envase y empaque.
- e) Los productos intermedios, así como los productos terminados han sido producidos y controlados de acuerdo con las normas, y procedimientos establecidos. Se registrará toda la información obtenida del lote.
- f) Los medicamentos no podrán ser liberados antes que el personal autorizado de la empresa, certifique que cada lote cumple con las especificaciones correspondientes.
- g) Existan procedimientos para garantizar que los medicamentos sean distribuidos y manipulados de tal manera que su calidad se mantenga en todo el ciclo de vida.
- h) Existan procedimientos para la auditoria de calidad que permitan evaluar regularmente la efectividad y aplicabilidad del sistema de la calidad.
- i) Existan procedimientos para atender y corregir los motivos de quejas, reclamaciones y devoluciones.

2.3 Control de Calidad

2.3.1 El Control de Calidad es la parte de las Normas de Buenas Prácticas de Manufactura que se refiere al muestreo, especificaciones y ensayos, y a los procedimientos de organización, documentación y aprobación, que garantizan la ejecución real de los ensayos necesarios y pertinentes, y que las materias primas y material de acondicionamiento no quedan aprobados para su uso ni los productos aprobados para su distribución y comercialización, hasta que su calidad haya sido considerada satisfactoria.

2.3.2 Los requerimientos para el control de calidad son:

- a) El establecimiento de normas como documento básico.
- b) La aplicación de las normas por el personal debidamente adiestrado.

- c) El muestreo de: materias primas, materiales de empaque, producto intermedio y terminado, se realice por el personal calificado siguiendo la metodología establecida.
- d) La validación de los métodos de análisis.
- e) Los procedimientos de inspección y ensayo sean evaluados y realizados.
- f) Los resultados de los ensayos de las materias primas, materiales, productos intermedios y terminados sean comparados con las especificaciones.
- g) El lote de producto será liberado después de obtener la certificación de calidad expedido por el personal autorizado de acuerdo con los requisitos especificados.
- h) La conservación de las muestras de retención de los productos terminados y materias primas de acuerdo a los procedimientos establecidos y en buenas condiciones de almacenamiento.

2.4 Unidad de Control de Calidad

2.4.1 La unidad de control de calidad tendrá instalaciones requeridas y las facilidades para cumplir con las buenas prácticas de laboratorio, para realizar las pruebas necesarias establecidas por la dirección técnica de acuerdo con las farmacopeas oficializadas, para sustentar las decisiones de aprobación o rechazo de todos los principios activos, excipientes, envases y material de empaque, de los productos en proceso, productos a granel y de los productos terminados.

2.4.2 Las responsabilidades y procedimientos aplicables a lá unidad de control de calidad estarán escritos y deberán ser cumplidos. Deberán abarcar todos los aspectos del control total de la calidad para lograr la eficacia y seguridad de cada uno de los productos que se fabrican.

2.4.3 La independencia del control de calidad respecto a la producción, es fundamental para su funcionamiento satisfactorio.

2.4.4 La unidad de control de calidad deberá estar dirigida por un profesional calificado y competente, disponer de los recursos

necesarios que le permitan realizar con efectividad todas las actividades que le conciernen.

2.5 Funciones

2.5.1 Las funciones de la unidad de control de calidad son:

- a) Verificar y aprobar procedimientos relacionados con el establecimiento de especificaciones, normas, plan de muestreo y métodos de ensayo, y establecer por escrito dichos procedimientos.
- b) Mantener vigentes y actualizar las especificaciones y métodos de control para los insumos y productos elaborados.
- c) Establecer por escrito los métodos y procedimientos de inspección y proceder a modificarlos cuando sea necesario.
- d) Aprobar o rechazar de común acuerdo con la dirección técnica las materias primas, materiales de empaque, productos en proceso, productos a granel y productos terminados de acuerdo a las especificaciones establecidas.
- e) Controlar cada lote de producción, de acuerdo a las especificaciones establecidas en los procedimientos de fabricación.
- f) Mantener una comunicación efectiva y constante con los diversos proveedores.
- g) Comprobar el correcto etiquetado de materiales y productos.
- h) Asegurar las condiciones de almacenamiento de los insumos y productos dentro de los almacenes.
- i) Realizar el control de estabilidad de los productos.
- j) Realizar las pruebas de control ambiental de acuerdo a los procedimientos establecidos.
- k) Examinar los productos devueltos e investigar cuidadosamente las quejas relativas a estas devoluciones.
- l) Validar los métodos de análisis.

2.6 Muestreo

2.6.1 Los procedimientos escritos para la toma de la muestra deberán incluir: el método, el equipo, la cantidad de muestra, tipo y condiciones del envase, las precauciones para el muestreo de materiales estériles y de los nocivos.

2.6.2 Las muestras deberán ser representativas del lote de material o producto que se trate.

2.6.3 Los envases con las muestras deberán estar identificados, tener el número de lote y la fecha de muestreo.

2.6.4 De cada lote de producto terminado se conservarán muestras de retención hasta un año después de la fecha de vencimiento.

2.7 Ensayos

2.7.1 Se aplicarán métodos analíticos validados u oficializados, en las farmacopeas aprobadas.

2.7.2 Los cálculos se realizarán, comprobarán y registrarán.

2.7.3 La materia prima, materiales de empaque, productos en proceso y productos terminados, será analizado cada lote, aplicando la técnica de control correspondiente.

2.7.4 Para el registro de los ensayos realizados se hará un protocolo que incluirá los datos siguientes:

- a) Nombre del material o producto
- b) Forma farmacéutica
- c) Número de lote
- d) Referencias de las especificaciones y métodos de ensayos pertinentes
- e) Fecha de ensayos
- f) Firma del responsable
- g) Resultado de los ensayos con observaciones, si aplica

2.8 Reactivos y Materiales

2.8.1 Se tendrá en cuenta la calidad de los reactivos, material de vidrio, patrones de referencia y medios de cultivo.

2.8.2 Se prepararán los reactivos y materiales siguiendo los procedimientos escritos.

2.8.3 Se rotularán los reactivos preparados con su fecha de preparación, firma del responsable, concentración y fecha de valoración (soluciones valoradas).

2.8.4 Las sustancias y patrones de referencia deberán ser conservadas y utilizadas según instrucciones definidas.

2.8.5 Las cepas de referencia deberán ser etiquetadas, manipuladas, utilizadas y conservadas según los procedimientos escritos y aprobados.

2.8.6 Los medios de cultivo deberán ser preparados, esterilizados y conservados según las especificaciones establecidas.

2.8.7 A los diferentes tipos de agua usados en la industria (potable, destilada, desionizada) deberán realizarse ensayos: físico, químico, microbiológico que garanticen su calidad y pureza.

2.8.8 Los animales empleados para pruebas biológicas se mantendrán en cuarentena antes de su utilización y se verificarán sus condiciones, antes de realizar las pruebas.

2.9 Estudios de Estabilidad

2.9.1 Deberá ser establecido un programa escrito de estudio de Estabilidad de los productos. Los resultados de este estudio deberán indicar el tiempo de vida de los productos; así como las instrucciones y condiciones de almacenamiento de éstos.

2.10 Validación

2.10.1 Se deberá diseñar y ejecutar un programa de validación con el fin de verificar que los procedimientos, procesos, materiales y equipos funcionan correctamente y producen los resultados previstos.

2.10.2 Deberán validarse las modificaciones importantes que se le hayan hecho a métodos de preparación, así como a cualquier cambio realizado en equipos y materiales que puedan afectar la calidad del producto y/o la reproductibilidad del proceso.

3. Organización, Personal e Higiene

3.1 Organización

3.1.1 La organización de la industria farmacéutica deberá tener un organigrama general que indique la estructura jerárquica de la empresa, incluyendo los organigramas específicos de todos los departamentos.

3.1.2 Habrá una descripción escrita de las funciones y responsabilidades de cada puesto incluido en el organigrama.

3.1.3 Cada uno de los cargos tendrán delimitadas sus funciones de mando y autoridad, lo que evitará duplicidad de responsabilidades y áreas exentas de control.

3.2 Funciones y Responsabilidades

3.2.1 Director Técnico o Gerente de Planta

El director técnico o gerente de planta es el responsable de:

- a) El cumplimiento de las disposiciones legales y reglamentarias que demanda la operación del establecimiento que dirige.
- a) La producción y el control de calidad.
- b) Seleccionar y/o establecer las normas de calidad que debe reunir la materia prima desde su adquisición, hasta su uso, estableciendo los parámetros de pureza y demás características, para asegurar una buena producción.
- c) Planificar todo lo relativo a la producción y a su control de calidad, supervisar los lotes de materias primas, envases, etiquetas, puestos en cuarentena y autorizar su entrada al almacén de materia prima u ordenar su rechazo.
- d) Velar por la capacitación del personal de producción y de control de calidad.
- e) Normar el mantenimiento de las instalaciones y equipos de producción y control de calidad.

- f) Velar por el cumplimiento de las normas de salud del personal, establecidas por la SESPAS.
- g) Aprobación y control de los fabricantes contratados (maquiladores).
- h) Autorizar la entrega a almacén de los lotes de productos terminados, después de la aprobación de control de calidad.
- i) Aprobar los proveedores certificados.

3.2.2 Gerente de Producción

El gerente de producción es el responsable de:

- a) Asegurar que los productos se fabriquen y almacenen según las normas pautadas por las Buenas Prácticas de Manufactura, a fin de asegurar la calidad de los medicamentos y cosméticos medicados.
- b) Cumplir las instrucciones y procedimientos relacionadas con las operaciones de producción, establecidas por la dirección técnica.
- c) Reunir todos los elementos constitutivos del expediente de producción y acondicionamiento del lote.
- d) Velar por el mantenimiento de las instalaciones y equipos del departamento de producción.

3.2.3 Gerente de Control de Calidad

El gerente de control de calidad es el responsable de:

- a) Velar por el cumplimiento de las normas de calidad establecidas.
- a) Aceptar o rechazar de acuerdo con la dirección técnica las materias primas, materiales de envases y empaques, productos en proceso, productos a granel y productos terminados.
- b) Asegurar que todos los análisis establecidos por las normas se realicen.

- c) Comprobar el cumplimiento de todas las instrucciones de muestreo, método de análisis y otros procedimientos de control de calidad.
- d) Comprobar el mantenimiento de las instalaciones y equipos de su área.
- e) Garantizar que se realicen las validaciones requeridas.
- f) Velar por la higiene de los almacenes, departamento de producción, laboratorios y demás dependencias de la empresa.

3.3 Personal

El personal involucrado en la formulación, manufactura, empaque, manejo y control de los medicamentos debe tener:

- a) Entrenamiento y experiencia para desempeñar el puesto que se le asigne.
- b) Conocimiento de las regulaciones y procedimientos de las B.P.M.

3.3.1 Capacitación, Calificación y Actualización

- a) Deberá existir un programa documentado para capacitar y entrenar al personal en las funciones correspondientes a su cargo y en las B.P.M.
- b) Habrá el número adecuado de personal calificado para ejecutar, inspeccionar y supervisar todas las etapas de la manufactura, empaque, control y manejo de los medicamentos.
- c) El personal operativo tendrá la escolaridad suficiente y necesaria para asimilar los programas de capacitación del puesto y en las Buenas Prácticas de Manufactura.
- d) Deberán existir programas de actualización para el personal de planta.

3.3.2 Higiene, Seguridad y Salud

- a) El personal involucrado en la manufactura, empaque, manejo y control de los medicamentos y cosméticos medicados debe usar uniforme limpio y apropiado.
- b) Sólo las personas autorizadas por el personal de supervisión podrán ingresar en las áreas de acceso restringido.
- c) El personal de producción no debe usar joyas, cosméticos, ni tener barba o bigote al descubierto, que puedan causar la contaminación del producto.
- d) La ropa de trabajo deberá ser usada exclusivamente en las áreas para las cuales fue diseñada.
- e) En las áreas de producción y áreas de laboratorios de control no se permite fumar, beber ni comer.
- f) El personal no puede salir fuera de las áreas de la planta con el uniforme de trabajo.
- g) Los visitantes o personal ajeno a las áreas de producción deberán usar uniformes protectores al entrar a estas áreas.
- h) Toda persona que se contrate en la empresa, deberá ser sometida previamente a reconocimiento médico para asegurar que sus condiciones de salud le permitan desempeñarse en el puesto que se le está asignando.
- i) Este control de salud se renovará cada año o con una frecuencia mayor de acuerdo con el área de trabajo y la clase de tareas que ejecute.
- j) Cualquier persona que padezca de enfermedades infectocontagiosas o lesiones en la piel, que puedan afectar negativamente la seguridad de los medicamentos, será excluida del contacto directo con los productos.
- k) Deberá instruirse al personal para que reporte al supervisor correspondiente, cualquier daño que le ocasione el trabajo a su salud.

4. Locales

4.1 Requisitos Generales

4.1.1 Toda planta farmacéutica en el momento de su instalación deberá ubicarse en una zona donde los establecimientos vecinos no generen contaminantes que puedan afectar la calidad de los productos que se elaboren.

4.1.2 Deberá existir separación física definida entre las áreas de producción, laboratorios de control y almacenamiento. Estas áreas no deberán ser usadas como medio de paso del personal.

4.1.3 Los locales deberán disponerse preferentemente de forma que la producción pueda realizarse en zonas conectadas según un orden lógico y a los niveles requeridos de limpieza.

4.1.4 Las salas de animales deberán estar aisladas de las áreas de manufactura en un área externa a la planta.

4.1.5 El exterior del (los) edificio (s) debe (n) estar protegido (s) con áreas verdes bien cuidadas, cemento o cualquier material que permita controlar la producción de polvo.

4.1.6 El edificio de la planta farmacéutica deberá ser suficientemente sólido para que la vibración que pueda producir el funcionamiento de ciertas máquinas, no produzcan desajustes en las balanzas y otros equipos sensibles

4.1.7 El edificio deberá tener espacio suficiente para colocar ordenadamente el equipo y los materiales, materias primas y medicamentos en cada una de las áreas.

4.2 Areas Específicas y sus Controles

Estas comprenden las áreas de: Producción, Control de Calidad y Almacenamiento.

4.2.1 Areas de Producción

a) De acuerdo con las formas farmacéuticas que se fabriquen, se deberá contar con áreas que posean el tamaño, diseño y construcción requeridas para realizar los procesos de fabricación correspondientes.

- a) Los pisos serán construidos de un material resistente a las presiones o choques, deberán ser lavables y provistos de drenaje convenientemente protegidos, en aquellas áreas que así lo requieran.
- b) Las paredes y techos serán de revestimiento liso y construidos de un material que no desprenda partículas, y que permita limpiarlas fácilmente.
- c) Las áreas de manufactura y empaque primario de productos tales como: penicilinas, cefalosporinas, agentes neoplásicos y hormonas deberán contar con sistemas de aire separados de aquellas otras áreas donde se procesan otros productos para uso humano.
- d) Deberán existir procedimientos escritos para lograr la limpieza y eliminación de los contaminantes de las instalaciones y equipos.
- e) Al personal que labore durante la manufactura y empaque primario de dichos productos se le proveerá de ropa de trabajo que deberá ser usada exclusivamente en estas áreas; y durante el tiempo de trabajo con estos productos no deberá desplazarse por otras áreas de trabajo, con dicha ropa.

4.2.2 Area de Control de Calidad

- a) Los laboratorios de control de calidad deberán estar separados de las áreas de producción y dentro de los mismos las áreas destinadas a ensayos biológicos, microbiológicos o con radioisótopos, deberán estar separadas entre sí.
- b) El diseño y las dimensiones deberán ser las apropiadas, para las operaciones que en ellos se realicen.
- c) Estará equipada para realizar las pruebas y análisis a cada lote de producción.

4.2.3 Area de Almacenamiento

- a) Las áreas de almacenes deberán tener las dimensiones apropiadas para permitir una organización adecuada de los productos e insumos, para evitar las confusiones y permitir una rotación ordenada de los inventarios.

- b) Deberán estar aislados de las áreas de manufactura.
- c) La ventilación e iluminación deberán ser las más apropiadas para la conservación y estabilidad de los productos e insumos almacenados.
- d) Los productos deberán almacenarse sobre tarimas o anaqueles, evitando que se encuentren directamente sobre el piso.
- e) Deberá existir un área de almacenamiento para productos inflamables que esté debidamente protegida y separadas del resto del almacén.
- f) Las áreas previstas para el almacenamiento de materias primas deberá contar con un área de pesada diseñada de tal manera que se evite el riesgo de contaminación cruzada.

4.3 Tuberías y Desagües

4.3.1 Se deberá suplir agua potable en un sistema de tuberías libre de defectos que puedan contribuir a la contaminación de los productos.

4.3.2 Los desagües tendrán las medidas apropiadas y deberán estar provistos de dispositivos que impidan el retorno de las aguas y estar convenientemente protegidos.

4.4 Aguas de Desecho y Basuras

4.4.1 Las aguas negras, aguas industriales, basura y otros desechos provenientes de los edificios y otros lugares adyacentes deberán ser removidos de la manera más higiénica y segura.

4.4.2 Los materiales de desecho se colocarán en receptáculos apropiados, y cerrados e identificados y serán removidos de las áreas de manufactura a intervalos frecuentes. Toda la basura se almacenará en un lugar fuera de las áreas de producción, a una distancia que no signifique riesgo de contaminación y deberá ser removida en forma oportuna y sanitaria.

4.5 Iluminación y Ventilación

4.5.1 Todas las áreas tendrán la iluminación apropiada para la actividad que se realiza en cada una.

4.5.2 Habrá ventilación y temperatura adecuadas para asegurar la conservación de los productos, procurar las condiciones de higiene, salud y confort del personal y no afectar el buen funcionamiento de los equipos e instrumentos de laboratorios.

4.5.3 Se controlarán la presión del aire, polvo, temperatura, humedad y microorganismos de acuerdo con los requerimientos del producto que se está procesando.

4.6 Servicios Sanitarios y Vestidores

Estas áreas estarán destinadas al aseo y cambio de ropa del personal. Habrá el número adecuado de servicios sanitarios para hombres y para mujeres, baños, con agua fría y/o caliente, vestidores y lavamanos provistos con detergente líquido, secadores de aire o toallas desechables.

4.7 Higiene y Mantenimiento

Todas las áreas del edificio deberán mantenerse en una condición limpia y sanitaria. Estarán libres de roedores, aves, insectos o cualquier otro animal.

5. Equipo

5.1 Diseño, Capacidad y Ubicación

5.1.1 Los equipos usados en la manufactura, empaque y manejo de los productos farmacéuticos deberán tener un diseño y tamaño apropiados, y estar convenientemente ubicados para facilitar las operaciones relacionadas con su limpieza, mantenimiento y uso.

5.1.2 De cada equipo que se adquiriera deberán registrarse todos los datos que identifiquen su origen, fabricante, modelo, número de serie, fecha de entrada, modificaciones, si se le hubieran introducido, pruebas de aceptación, instalación, etc. Se adjuntará a este registro el manual de operación y cualquier información posterior o adicional que complete el expediente del equipo.

5.2. Construcción del Equipo

5.2.1 El equipo deberá estar construido de manera que las superficies que tienen contacto con los constituyentes, materiales en proceso o productos terminados no sean de material que reaccione con dichos productos o constituyentes, ya sea por adición o por absorción, en cualquiera de cuyos casos se podría alterar la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza de los medicamentos.

5.2.2 Cualquier sustancia requerida para la operación del equipo, tales como lubricantes o refrigerantes no deberán entrar en contacto con los constituyentes medicinales, envases, cierres, materiales en proceso o productos terminados.

5.3 Diferentes Tipos de Equipos

5.3.1 En la manufactura, empaque y manejo de medicamentos podrán ser usados equipos: automático, mecánico y electrónico.

5.3.2 El equipo deberá ser calibrado periódicamente, inspeccionado y revisado de acuerdo con un programa escrito diseñado para asegurar un correcto funcionamiento. Deberán mantenerse registros escritos de esas inspecciones, revisiones y calibraciones.

5.4 Limpieza y mantenimiento del Equipo

5.4.1 Los equipos y los utensilios deberán ser limpiados, mantenidos y desinfectados a intervalos apropiados para prevenir el mal funcionamiento o contaminación.

5.4.2 Los procedimientos de limpieza se establecerán de acuerdo al tipo de equipo y de productos.

5.4.3 Se seguirán procedimientos escritos para la limpieza y mantenimiento de los equipos y utensilios usados en la manufactura, empaque y manejo de los medicamentos.

6. Documentación

6.1 Objetivos

6.1.1. El sistema de Documentación constituye una parte muy importante de las BPM; los documentos son parte integrante del sistema de aseguramiento de la calidad. Los objetivos de un Sistema de Documentación son:

- a) Definir las especificaciones para todos las materias primas, envases, materiales de empaque y métodos de producción y control.
- b) Impartir las instrucciones para producir y controlar la calidad de los productos que se elaboran.
- c) Asegurar que el personal relacionado con la producción tenga a su alcance toda la información necesaria, que debe conocer para saber qué tiene que hacer y cuándo.
- d) Construir el expediente o historia técnica del lote recopilando todas las informaciones sobre el desarrollo de las operaciones de producción.

6.2 Requisitos Generales

6.2.1 Los documentos estarán escritos de forma clara, precisa, legibles y comprensibles, empleando un vocabulario sencillo y deberán ser escritos en idioma castellano.

6.2.2 El documento deberá indicar el tipo, la naturaleza y el propósito o uso de éste.

6.2.3 Deberán ser preparados, fechados y firmados por las personas responsables.

6.2.4 La cancelación o modificación de un documento deberá ser aprobado por la(s) persona(s) responsables de la documentación dentro de la organización. Nunca contendrán enmiendas o tachaduras y cuando se requieran cambios deberán escribirse nuevamente.

6.2.5 Deberá existir un procedimiento que asegure la revisión, distribución y retiro de la documentación obsoleta.

6.2.6 Los documentos y registros deberán archivar de forma que sea fácil su acceso.

6.2.7 Los documentos inherentes a la fabricación, control y empaque de un producto, deberán conservarse archivados por un período no menor de un año después de la fecha de vencimiento del producto.

6.3 Documentos

Toda empresa farmacéutica deberá contar como mínimo con los siguientes documentos:

6.3.1 Documentación Legal

Todo fabricante de productos farmacéuticos debe contar con la documentación legal que lo autoriza en sus funciones, estas son:

- a) Inscripciones del laboratorio en la oficina reguladora de medicamentos (Departamento de Drogas y Farmacias).
- b) Organigrama en el que se describa la estructura de la empresa y/o establecimiento así como el personal que ocupa posiciones relevantes.
- c) Certificación de inscripción en el registro de medicamento, vigentes para todas las especialidades farmacéuticas.

6.3.2 Expediente Maestro para todos los Productos

Este lo componen todos los documentos que conforman el diseño completo del producto y estará integrado por:

- a) Fórmula Maestra
- b) Método maestro de manufactura y envase
- c) Método maestro de etiquetado y empaque.
- d) Especificaciones de las materias primas, envases y materiales de empaque.
- e) Especificaciones del producto.

Fórmula Maestra

Este documento deberá contener lo siguiente:

- 1) Nombre comercial y genérico
- 2) Composición por unidad de forma farmacéutica
- 3) Fórmula cuali-cuantitativa; conteniendo una relación de los principios activos y excipientes, con los códigos y nomenclaturas correspondientes para el lote.
- 4) Características de pureza y/o potencia de las sustancias.

Método Maestro de Manufactura

Este se transforma en orden de producción cuando se le asigna un número de lote. Este debe contener:

- 1) Formato de la orden de elaboración del producto para cada tamaño de lote.
- 2) Instrucciones para la elaboración del producto.
- 3) Identificación del equipo básico, así como precauciones especiales y parámetros críticos a tomar en cuenta durante el proceso.
- 4) Instrucciones para la inspección y el muestreo durante el proceso.
- 5) Indicaciones de los rendimientos del granel aceptables.
- 6) Instrucciones para el lavado y esterilizado del envase primario cuando sea necesario.
- 7) Instrucciones para el envasado del producto.
- 8) Formato para registro de las inspecciones y los controles del proceso.

Método Maestro de Etiquetado y Envase

- 1) Instrucciones detalladas del procedimiento de etiquetado y empaque del producto.
- 2) Instrucciones de muestreo e inspección durante el proceso.
- 3) Identificación del equipo básico usado.

- 1) Nombre comercial y genérico
- 2) Composición por unidad de forma farmacéutica
- 3) Fórmula cuali-cuantitativa; conteniendo una relación de los principios activos y excipientes, con los códigos y nomenclaturas correspondientes para el lote.
- 4) Características de pureza y/o potencia de las sustancias.

Método Maestro de Manufactura

Este se transforma en orden de producción cuando se le asigna un número de lote. Este debe contener:

- 1) Formato de la orden de elaboración del producto para cada tamaño de lote.
- 2) Instrucciones para la elaboración del producto.
- 3) Identificación del equipo básico, así como precauciones especiales y parámetros críticos a tomar en cuenta durante el proceso.
- 4) Instrucciones para la inspección y el muestreo durante el proceso.
- 5) Indicaciones de los rendimientos del granel aceptables.
- 6) Instrucciones para el lavado y esterilizado del envase primario cuando sea necesario.
- 7) Instrucciones para el envasado del producto.
- 8) Formato para registro de las inspecciones y los controles del proceso.

Método Maestro de Etiquetado y Envase

- 1) Instrucciones detalladas del procedimiento de etiquetado y empaque del producto.
- 2) Instrucciones de muestreo e inspección durante el proceso.
- 3) Identificación del equipo básico usado.

26

- 4) Instrucciones para el almacenamiento del producto.
- 5) Formato para registro de las inspecciones y de los controles del proceso.
- 6) Indicaciones de los rendimientos aceptables.

Especificaciones de las materias primas, envases y materiales de empaque.

Estas deberán indicar:

- 1) Materias Primas
 - a) Nombre.
 - b) Código.
 - c) Proveedores
 - d) Descripción y/o nombre químico.
 - e) Procedimiento de muestreo.
 - f) Límites de aceptación del nivel de calidad.
 - g) Métodos de análisis.
 - h) Condiciones de almacenamiento.
 - i) Precauciones para su manipulación .
 - j) Período de vigencia del análisis.
 - k) Fecha de vencimiento.
- 2) Envases y materiales de empaque
 - a) Nombre.
 - b) Código.
 - c) Descripción, adjuntar planos si procede.

- d) Características de calidad de los envases y materiales.
 - e) Procedimiento de muestreo.
 - f) Métodos de evaluación y/o análisis.
 - g) Condiciones de almacenamiento.
 - h) Proveedores
- 3) Especificaciones del producto

Estas incluirán:

- 1) Nombre del producto.
- 2) Forma farmacéutica.
- 3) Descripción de todas las presentaciones del producto y de su tipo de envase primario y secundario.
- 4) Fecha de vencimiento.
- 5) Características e índices de calidad de los productos en proceso, granel y terminado.
- 6) Procedimientos de muestreo del producto en proceso, granel y terminado.
- 7) Procedimientos analíticos y de inspección con sus respectivos límites de aceptación.
- 8) Formato para los registros de resultados analíticos y de inspecciones.
- 9) Condiciones y precauciones para el almacenamiento del producto.

6.3.3 Historia Técnica o Expediente del Lote. Para cada lote de producto deberán existir los documentos necesarios en los cuales se pueda comprobar que el producto fue fabricado, inspeccionado, analizado y empacado de acuerdo con los procedimientos y las instrucciones descritas en el expediente maestro.

Estos documentos agrupados constituyen la historia técnica del lote y deberán mantenerse archivados por un período no menor de un año después de la fecha de vencimiento del lote.

Estas informaciones incluirán:

- a) Nombre del producto, número de lote, de la orden y fecha de emisión.
- b) Forma farmacéutica, dosis, tamaño del lote y presentación.
- c) Fórmula cuali-cuantitativa por lote, con identificación de la persona responsable de la verificación y pesada de cada ingrediente de la fórmula.
- d) Instrucciones detalladas de fabricación del producto, incluyendo el equipo y materiales usados, así como la firma de las personas que efectuaron cada paso del proceso.
- e) Instrucciones detalladas y registros de las diferentes operaciones, de las inspecciones y controles de proceso.
- f) Registro de los resultados de las pruebas analíticas; así como dictamen de aprobación o rechazo del producto, emitida por Control de Calidad.
- g) Notas de pedidos de los envases primarios y materiales de empaque.
- h) Registro de las inspecciones y controles realizados durante el proceso de envase y empaque.
- i) Ejemplares del material impreso con el No. de lote, vencimiento o cualquier otra leyenda.
- j) Registro de rendimientos; así como mermas o excesos.
- k) Informe escrito de cualquier desviación ocurrida durante la fabricación del producto.

6.3.4 Procedimientos Operativos Estandarizados (POE)

Estos documentos describen las operaciones, procedimientos, métodos y normas que deberán ser cumplidos por la empresa.

Estos incluirán:

- a) Descripción escrita de las funciones y responsabilidades de cada puesto, incluido en el organigrama.
- b) Programas para capacitar, actualizar y entrenar al personal en las funciones inherentes a su cargo y en las BPM.
- c) Procedimiento para la producción de cada lote de producto.
- d) Procedimiento para el control de la producción (muestreos e inspecciones).
- e) Procedimiento para la limpieza y el mantenimiento de los equipos y los utensilios usados en la manufactura y empaque de los productos.
- f) Procedimiento para la inspección periódica y el mantenimiento de las instalaciones y edificios.
- g) Procedimiento para el uso de insecticidas, fungicidas y productos de limpieza.
- h) Programa de limpieza y saneamiento de la planta.
- i) Procedimientos para el control periódico de los sistemas de aires acondicionados.
- j) Procedimientos analíticos para las sustancias activas e inactivas (métodos de ensayo).
- k) Procedimiento para la preparación de reactivos a ser usados.
- l) Procedimiento para la preparación de medios de cultivo a ser usados.
- m) Programa de calibración de los equipos e instrumentos usados en la manufactura, control de calidad, y empaque de los productos.
- n) Procedimiento para prevenir la contaminación cruzada con microorganismos, productos o residuos diversos, en medicamentos.

30

- o) Programa de estabilidad.
- p) Procedimiento para el almacenamiento de los medicamentos.
- q) Procedimiento para la inspección de almacenes.
- r) Procedimiento para la distribución de los medicamentos.
- s) Procedimiento para el manejo de quejas orales o escritas.
- t) Procedimiento para la devolución y recuperación de medicamentos.
- u) Programas de autoinspecciones y auditorías.
- v) Procedimiento que asegure la revisión, distribución y retiro de la documentación obsoleta, así como el chequeo y la aprobación de la documentación actualizada.

6.3.5 Especificaciones

Se debe disponer de especificaciones autorizadas y en forma detallada de los requisitos que tienen que cumplir los productos y materiales usados u obtenidos durante la producción. Estas contendrán:

- a) Especificaciones de las materias primas.
- b) Especificaciones de envases.
- c) Especificaciones de materiales de empaques.
- d) Especificaciones del producto elaborado.
- e) Cualquier otra especificación requerida en esta guía.

6.3.6 Registros

Se deberán tener registros:

- a) De producción de lotes, del envase, etiquetado y empaque del producto.
- b) De la recepción de materias primas, envases y materiales de empaque.
- c) De las inspecciones y de los resultados analíticos de productos en proceso y productos terminados.

- d) De la inspección y el mantenimiento de las instalaciones y edificios.
- e) De los datos técnicos de equipos y maquinarias.
- f) De resultados de inspecciones, chequeos y calibraciones de equipos.
- g) De los estudios de estabilidad.
- h) De entrada y salida de productos terminados.
- i) De la distribución de los productos terminados.
- j) De las devoluciones, quejas y reclamaciones de los productos.
- k) De resultados de autoinspecciones y auditorías.

6.3.7 Etiquetas

- a) Deberán colocarse etiquetas de identificación (lote, fecha, código, etc.) y/o condición (cuarentena, aprobado, rechazado, etc.) en envases, tanques, equipos y locales con el fin de asegurar que el uso de éstos es el correcto y que pertenecen al lote correcto en la condición correcta.
- b) El texto de la etiqueta deberá ser claro, preciso y fácil de leer; no deberán borrarse ni decolorarse en condiciones normales.
- c) Las etiquetas deberán ser guardadas en armarios o archivos cerrados con llave y manejada sólo por el responsable del área.

7. Producción

7.1 Requisitos Generales

7.1.1 La producción de medicamentos debe seguir procedimientos escritos con la finalidad de obtener productos que cumplan con los propósitos para los cuales fueron diseñados.

7.1.2 Los procedimientos de fabricación asegurarán la reproductibilidad de las operaciones empleadas en la elaboración de los productos.

7.1.3 Las operaciones deberán ser realizadas y supervisadas por un personal debidamente calificado y adiestrado.

7.1.4 El acceso a las áreas de producción deberá estar permitido sólo al personal autorizado.

✓ 7.1.5 El proceso de producción deberá efectuarse:

- a) En locales apropiados.
- b) Con equipos y materiales limpios y adecuados.
- c) Con insumos conforme a las especificaciones.

7.2 Control Ambiental

7.2.1 Las áreas de fabricación contarán con el orden y limpieza adecuadas. El área será despejada de todo material que no corresponda al lote de la producción que se va a elaborar.

7.2.2 La ventilación en las áreas de producción dependerá de un equipo de aire acondicionado que permitirá el control de la temperatura y humedad, instalándose los controles adecuados para cada área.

7.2.3 La iluminación de los locales de producción será suficiente; las lámparas estarán colocadas de manera que permitan su limpieza. Sus interruptores deberán estar diseñados y situados de forma tal que no se produzcan desniveles que sean difíciles de limpiar.

7.2.4 Se prestará la debida atención a los niveles de ruido, a fin de proteger a los operarios para que esto no influya indirectamente en la calidad del producto.

7.2.5 Se contará con programas de control de plagas a fin de evitar insectos y roedores en la planta.

7.2.6 Se establecerán y cumplirán procedimientos escritos para prevenir la contaminación cruzada con microorganismos, productos o residuos diversos en medicamentos y para ello se evitará la producción simultánea de productos diferentes en una misma área.

7.2.7 Se controlará la entrada del aire tratado y se evitará la entrada del no tratado, en aquellas áreas en que la contaminación ambiental pueda afectar la calidad de los productos.

7.2.8 Ha de tenerse especial cuidado con la ropa de uso en estas áreas, deberán ser de material y confección adecuadas, no deberá ser utilizada fuera de las mismas.

7.3 Procedimientos de Producción

7.3.1 Las diversas etapas del proceso de fabricación se realizarán cumpliendo con los procedimientos de elaboración escritos y validados. En estos documentos se detallarán todos los pasos a seguir de una manera secuencial.

7.3.2 Antes de iniciar la fabricación se deberá verificar:

- a) Que el equipo, los materiales y el área estén limpios y debidamente identificados.
- b) Que el personal que va a intervenir en la fabricación use uniforme limpio y los equipos de seguridad requeridos.
- c) Que en el área de trabajo no existan materiales, documentos, materias primas, ni productos provenientes de fabricaciones anteriores o ajenos a l lote que se va a fabricar.
- d) Que las materias primas que se van a utilizar estén a la disposición de los que van a realizar los procesos de fabricación.

7.3.3 La adición de cada materia prima al lote será realizado por una persona y verificado por otra. Cada operación efectuada durante el proceso de fabricación deberá tener la firma del operario que la realizó.

7.3.4 Se deberán establecer límites de tiempo para el llenado o envasado de un producto, después de la preparación del lote. El tiempo deberá ser breve con el fin de evitar que se afecte la calidad de éste.

7.3.5 Cualquier anomalía que se presente durante la elaboración del producto deberá ser reportada de inmediato al responsable técnico, con el fin de que se tomen las medidas de lugar y además será registrada en el expediente del lote.

7.3.6 El reproceso de un lote sólo deberá ser una medida excepcional y se permitirá siempre y cuando no quede afectada la

calidad del mismo, lo que tendrá que ser suficientemente demostrado.

7.3.7 El rendimiento final del lote deberá ser registrado y las mermas o excesos significativos deberán justificarse y documentarse.

7.4 Materia Prima y Materiales

7.4.1 Toda materia prima será adquirida de acuerdo a los requerimientos de calidad establecidos por las farmacopeas oficiales y autorizados por la Dirección Técnica.

7.4.2 Toda materia prima deberá cumplir con los requerimientos de calidad establecidos, antes de ser liberada para su uso, por la unidad de control de calidad.

7.4.3 Las especificaciones y procedimientos para la recepción, almacenamiento, manejo, muestreo y ensayos se deberán tener por escrito así como los criterios para aprobación y rechazo.

7.4.4 La recepción de materia prima y/o materiales implica, la comprobación e identificación de estos, conjuntamente se verificará que los recipientes sean los adecuados, que estén debidamente cerrados y sellados y que no tengan señales de deterioro. Todas las observaciones se anotarán en los registros.

7.4.5 A cada lote de material recibido, se le asignará un número de control que lo identificará a lo largo de su almacenamiento y manejo.

7.4.6 El almacenamiento se realizará en las condiciones apropiadas de temperatura y humedad y deberá evitarse toda posibilidad de contaminación, confusión o deterioro.

7.4.7 Los recipientes estarán colocados sobre estantes o tarimas construidas de material de fácil limpieza y colocados entre sí de forma que permita la limpieza, inspección y manipulación.

7.4.8 La materia prima y/o material almacenado en el área de cuarentena sólo podrán ser retirados después de recibir el informe de aprobación de control de calidad.

7.4.9 Toda materia prima o material que resulten obsoletos, rechazados o inservibles, deberán ser debidamente identificados, separados y decomisados.

7.5 Muestreo y Análisis de Materia Prima

7.5.1 El muestreo deberá ser representativo, la magnitud de la muestra y el número de unidades muestreadas estarán basados en criterios estadísticos.

7.5.2 El área destinada al muestreo deberá contar con las condiciones ambientales requeridas, evitando la contaminación del producto que se muestrea. Las materias primas estériles se muestrearán en un área que permita mantener esta condición.

7.5.3 Se tendrán por escrito los procedimientos de manipulación a fin de evitar cualquier contaminación o confusión.

7.5.4 Se emplearán utensilios limpios e inertes, los recipientes muestreados y donde se coloque la muestra deberán ser identificados con etiquetas en las que se anotarán los datos pertinentes.

7.5.5 Las muestras de retención correspondientes a cada lote de materia prima deberán conservarse en condiciones apropiadas y durante el tiempo establecido para cada una de ellas.

7.5.6 Se realizarán los análisis necesarios para determinar la pureza y potencia de las materias primas a usar en la empresa; su aprobación o rechazo estará sujeta al cumplimiento de las especificaciones establecidas.

7.5.7 La cantidad de muestra retenida será la suficiente para efectuar, por lo menos dos análisis de acuerdo a las especificaciones establecidas.

7.5.8 Se asignará una fecha de vigencia del análisis y se repetirá si la materia prima se mantiene por un período prolongado de almacenamiento.

7.5.9 Toda materia prima que se someta a nuevo análisis no podrá ser utilizada hasta su liberación por la unidad de Control de Calidad.

7.6 Requerimientos para Envases, Cierres y Empaques

7.6.1 Cada partida de envases, cierres y empaques deberá ser muestreada, examinada y evaluada por la unidad de control de calidad, la que emitirá su aprobación o rechazo de acuerdo con los resultados obtenidos.

7.6.2 Se tomarán muestras representativas basándose en criterios estadísticos, niveles de confiabilidad y el grado de precisión que se requiere, así como los antecedentes de calidad del proveedor.

7.6.3 Los envases y cierres deberán ser probados de conformidad con procedimientos escritos apropiados o en su lugar el fabricante puede aceptar un certificado de análisis del proveedor, siempre y cuando el fabricante realice una identificación apropiada de estos materiales.

7.6.4 Cada lote de envases y/o cierres deberá cumplir con las especificaciones establecidas, y el lote que no cumpla con ellas será rechazado. Los lotes aprobados serán debidamente rotulados, y serán utilizados por riguroso orden de aprobación, los primeros a usar serán los primeros aprobados.

7.6.5 Los envases y cierres para fármacos no deberán reaccionar con su contenido absorbiendo o adicionando principios que alteren la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza del medicamento.

7.6.6 Los sistemas de cierre de los envases deberán proteger los medicamentos durante su almacenamiento y uso, de los factores externos previsibles que puedan causar contaminación, deterioro o adulteración de los fármacos.

7.6.7 Los envases y cierres de los medicamentos serán sometidos a procesos de limpieza y en casos especiales, dependiendo de la naturaleza del producto, serán esterilizados y procesados para prevenir condiciones pirogénicas.

7.7 Inspección, Muestreo y Ensayo de los Productos en Proceso

7.7.1 Para verificar que se cumplen los objetivos y los procedimientos de la producción, previamente establecidos, se deberán realizar inspecciones, muestreos y ensayos durante el proceso de producción.

7.7.2 Los procedimientos escritos de control de la producción y el proceso estarán diseñados para garantizar que los productos fabricados tengan la identidad, potencia, calidad y pureza especificadas. Cada operación será registrada y cualquier desviación de los procedimientos deberá quedar registrada y justificada.

7.7.3 Los productos en proceso deberán ser ensayados al inicio o final de cada fase relevante o después del almacenamiento por un período largo.

7.7.4 Los controles durante el proceso se establecerán para verificar los resultados y validar la ejecución de los procesos de fabricación, que puedan ser responsables de causar variabilidad en las características del material en proceso y del producto terminado.

7.8 Operaciones de Envasado, Etiquetado y Empaque

7.8.1 Antes de comenzar una operación de envase deberán realizarse los controles necesarios para asegurar que el área de trabajo y los equipos estén limpios y libres de cualquier producto, residuo de productos, materiales, etiquetas o documentos que no sean los requeridos en la operación que se inicia.

7.8.2 Los productos de apariencia similar no deberán ser envasados en lugares próximos a menos que exista separación física.

7.8.3 En cada estación o línea de envase deberá mostrarse donde pueda ser visto por todos, el nombre y el lote del producto que está siendo manipulado.

7.8.4 Deberán tomarse las medidas pertinentes para controlar la diseminación de polvo durante el envasado de los productos secos así como la contaminación ambiental.

7.8.5 Los envases que hayan sido llenados podrán etiquetarse inmediatamente, de no ser posible deben separarse e identificarse como tales, para evitar mezclas y confusiones

7.9 Muestreo y Análisis de los Productos Terminados

7.9.1 Las especificaciones para productos terminados deberán incluir una descripción del muestreo y procedimiento de análisis.

7.9.2 Para cada lote de productos terminados se realizarán pruebas de laboratorio a fin de verificar su conformidad con las especificaciones, incluyendo la identidad y concentración de cada principio activo, como requisito para su aprobación.

7.9.3 Los porcentajes máximo y mínimo permitidos de contenido de los principios activos y otros ingredientes en el producto terminado deberán estar en conformidad con las monografías especificadas con las farmacopeas oficiales y/o cualquier otra especificación previamente establecida en la fórmula maestra.

7.10 Liberación del Producto Terminado

7.10.1 La evaluación del producto final deberá abarcar todos los aspectos relevantes como son: condiciones de producción, resultados de las pruebas en proceso, revisión de todas las operaciones incluyendo el envasado, documentación, y conformidad con las especificaciones para el producto final.

7.10.2 Un producto terminado será liberado para su distribución, venta o suministro para el uso, después que formalmente sea liberado con la autorización de la unidad de Control de Calidad y/o Dirección Técnica.

7.10.3 Cualquier discrepancia o falla en el cumplimiento de las especificaciones deberá ser investigada, extendiendo las consideraciones resultantes a otros lotes o productos que pudieron haber sido también afectados.

7.10.4 Cualquier registro de producción, control y distribución correspondiente a un lote de un producto se deberá mantener por lo menos un año después de la fecha de expiración del lote de referencia bajo la responsabilidad de la unidad de Control de Calidad.

7.11 Requerimientos Básicos a Cumplir como Fabricante o Empacador a Terceros (Maquilador)

7.11.1 Deberá contar con un local adecuado, según especificaciones de las BPM en lo que a locales se refiere.

7.11.2 Los equipos a utilizar deberán estar diseñados, construidos y ubicados de forma tal que puedan ser mantenidos y operados de manera que se pueda realizar una limpieza efectiva y su funcionamiento esté de acuerdo con el uso previsto.

7.11.3 Deberá existir un registro de las características técnicas de los equipos así como un registro de la limpieza y decontaminación de éstos.

7.11.4 El sistema de tuberías y desagües, iluminación y ventilación deberá cumplir con lo especificado en las BPM.

7.11.5 La documentación requerida deberá estar integrada por:

- a) La autorización de funcionamiento emitida por el Departamento de Drogas y Farmacias.
- b) Procedimientos Operativos de Manufactura.
- c) Procedimientos Operativos de empaque.
- d) Procedimientos generales de higiene y mantenimiento.
- e) Historia Técnica del lote a fabricar y/o empaque.
- f) Registros de fabricación y envase.
- g) Registros de control de lotes.
- h) Registros de etiquetado y empaques.
- i) Registros de resultados analíticos (si aplica).

7.11.6 El Maquilador o fabricante deberá proporcionar al contratante toda la documentación de manufactura, control de calidad y empaque del lote del producto, así como cualquier dato importante para evaluar la calidad del producto en caso de reclamación o sospecha de algún defecto.

7.11.7 El Maquilador deberá contar con un personal debidamente calificado y entrenado para realizar las operaciones de manufactura y control de calidad.

7.11.8 El Maquilador o fabricante contratado se abstendrá de cualquier actividad que pueda afectar la calidad del producto a fabricar o a empaque.

7.11.9 Se establecerán y cumplirán procedimientos escritos para prevenir la contaminación cruzada con microorganismos, productos

o residuos diversos en medicamentos y para ello se evitará la producción simultánea de productos diferentes en una misma área.

7.11.10 El Maquilador o contratista deberá permitir el acceso del contratante a las instalaciones del contratista.

7.11.11 El contratista o maquilador deberá permitir que puede ser inspeccionado por las autoridades competentes.

8. Procedimientos de almacenamiento, distribución, reclamación, devolución y recuperación de los productos

8.1 Almacenamiento y distribución

8.1.1 Las operaciones de almacenamiento y distribución de los productos deberán estar especificadas por escrito.

8.1.2 Las instalaciones y áreas de almacenamiento deberán ser de tamaño adecuados, para permitir que se lleve a cabo la limpieza, santificación, fumigación y control de plagas, así como facilidad para el manejo de los productos.

8.1.3 El área de almacenamiento de materia prima y materiales deberá contar con un espacio reservado para almacenar los productos en cuarentena, antes de ser autorizados por la unidad de Control de Calidad.

8.1.4 El almacenamiento deberá realizarse bajo condiciones de humedad, temperatura e iluminación controladas.

8.1.5 Los productos almacenados deberán usarse de manera ordenada, asegurando la rotación de éstos y el sistema de primeras entradas, primeras salidas; así como sus fechas de expiración.

8.1.6 Los registros de entrada y salida deberán llevarse de manera exacta.

8.1.7 En los almacenes deberá existir un sistema de localización y control de existencias.

8.1.8 Deberá existir un procedimiento en el cual se establece que se distribuirán primero las partidas que se aprobaron primero.

8.1.9 Para la distribución deberá seleccionarse el medio de transporte que asegure que los productos mantengan su integridad hasta la entrega al cliente.

8.1.10 Los productos deberán estar empacados e identificados de forma que durante su distribución no contaminen o sean contaminados.

8.1.11 Deberá existir un registro de distribución que permita la recuperación de un producto que ya se encuentre en el mercado para facilitar su decomiso si fuera necesario.

8.1.12 Deberá existir un mecanismo para la distribución, que garantice la preservación e integridad de los envases y empaques.

8.2 Reclamación

8.2.1 Se establecerán y seguirán procedimientos escritos para el manejo de las quejas orales o escritas, en relación con cualquier producto. La Dirección Técnica y/o el Departamento de Control de Calidad deberán recibir y coordinar las investigaciones procedentes y las acciones correctivas cuando sea presentada una queja o reclamación.

8.2.2 Deberá existir un registro de cada queja, en este se incluirán el nombre del producto, número de lote, nombre del reclamante, naturaleza de la queja y acciones tomadas.

8.3

Devolución y Recuperación de los Productos

8.3.1 Para la devolución y recuperación de los medicamentos existirán procedimientos escritos.

8.3.2 Los productos devueltos serán almacenados y debidamente identificados.

8.3.3 Los productos devueltos que hayan estado sometidos a condiciones inadecuadas de almacenamiento o cuyo contenido, envase, empaque o etiqueta muestren signos de deterioro que puedan establecer dudas acerca de su identidad, seguridad, concentración, calidad o pureza deberán ser destruidos, a menos que por análisis, pruebas y otras investigaciones se pueda probar que el producto cumple con las especificaciones.

8.3.4 Cuando exista duda o posibilidad de que los productos sometidos a condiciones inapropiadas de almacenamiento puedan ser recuperados, se diseñará un programa de recuperación que incluya pruebas y ensayos de laboratorio, inspección de las instalaciones donde estuvo almacenado el producto y registro con las disposiciones tomadas para los productos mantenidos en esta condición.

8.3.5 Se mantendrán registros de los productos devueltos con el nombre, la potencia de la forma dosificada, el número de lote, razón de la devolución, cantidad devuelta, fecha de la devolución y decisión final acerca del producto devuelto.

8.4 Contrato de Producción, Análisis y Servicios

8.4.1 El productor principal asumirá la responsabilidad final para asegurar que el medicamento producido bajo contrato satisfaga las especificaciones y que la calidad sea mantenida en todas las etapas del manejo del medicamento.

8.4.2 Es también responsabilidad de éste, la aprobación o rechazo de los resultados analíticos, así como el asegurar que cualquier trabajo de servicio o mantenimiento es desempeñado por personal con conocimiento y experiencia suficientes para llevarlo a cabo.

8.4.3 El productor principal deberá verificar que el contratado tiene locales y equipos adecuados y que se implementarán las pautas establecidas en las BPM. El productor principal hará visitas periódicas al contratado durante la producción y/o envasado del producto.

8.4.4 Los acuerdos técnicos, las responsabilidades establecidas y aceptadas entre ambas partes deberán ser formuladas por escrito, manteniendo el registro de los mismos.

8.4.5 El productor contratado no deberá pasar a un tercero, sin que el principal otorgue su consentimiento.

8.4.6 De aceptarse por ambas partes la intervención de un tercero, deberá asegurarse que se mantenga lo acordado con el principal.

8.4.7 El contratante deberá imponer al contratado las características específicas del producto. Si hay aspectos

confidenciales sobre el producto, se deberá dar la suficiente información que permita procesar el producto correctamente.

8.4.8 El contrato de producción análisis y servicios deberá declarar por escrito todo lo acordado y especificado.

8.5 Autoinspección o Auditoría de Calidad

8.5.1 El grupo técnico calificado, formado para realizar las auditorías, revisarán en forma detallada y periódica, por lo menos una vez al año, en una secuencia de acuerdo con las necesidades de cada área, el cumplimiento de todas las operaciones de trabajo establecidas en los procedimientos de operación estándares.

Cualquier desviación en el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufatura será corregida de inmediato y se establecerán las previsiones para erradicar y evitar la práctica incorrecta que se hubiera detectado.

8.5.2 Las autoinspecciones deberán ser realizadas por personal independiente al área por auditar.

8.5.3 La autoinspección interna no exime al establecimiento fabricante de las inspecciones oficiales exigidas por la ley.

8.5.4 Todas las autoinspecciones deberán quedar registradas en los informes, se incluirán todas las observaciones, evaluaciones y conclusiones adjuntando las medidas correctivas procedentes y las actividades emprendidas para las correcciones.

9. Productos Estériles

9.1 Generalidades

9.1.1 La fabricación de productos estériles deberán regirse por las normas de Buenas Prácticas de Manufatura. Existen requisitos especiales que son necesarios para minimizar los riesgos de contaminación microbiana de partículas y pirógenos y poder así asegurar la esterilidad de los productos.

9.1.2 Un producto es estéril cuando en él no hay microorganismos vivos.

9.1.3 El aseguramiento de la esterilidad se obtiene manteniendo rigurosos estándares de BPM durante todas las etapas de los procesos de fabricación.

9.2 Personal

9.2.1 Todo el personal que labora en las áreas limpias deberá recibir un entrenamiento especial sobre los procesos y controles de manufactura, así como de los diferentes factores que puedan influir en el mantenimiento de la esterilidad de los productos.

9.2.2 El personal que trabaja en el área puede constituirse en la principal fuente de contaminación. Se recomienda que el mismo:

- a) No padezca de ninguna enfermedad de la piel, intestinal o respiratoria y no sea alérgico a fibras sintéticas.
- b) No presente heridas superficiales.
- c) Posea un alto nivel de higiene personal.

9.2.3 El personal que trabaja en las áreas limpias deberá usar uniformes fabricados de materiales sintéticos especiales que no desprendan partículas ni fibras.

9.2.4 Para las áreas limpias (clase 10,000 y 100,000) deberá:

- a) Usar uniformes especiales.
- b) Usar zapatos o cubre zapatos
- c) Cubrir el pelo y la boca completamente.

9.2.5 Para el área limpia clase 100 (aséptica) deberá:

- a) Usar uniformes esterilizables que cubran toda la superficie del cuerpo.
- b) Tener la cara protegida por mascarillas desechables o esterilizables.
- c) Tener la cabeza completamente cubierta con excepción de los ojos; en ocasiones se pueden usar gafas.

d) Usar guantes esterilizados de goma o de otro material adecuado, libre de polvo talco.

e) Usar zapatos esterilizables.

9.2.6 Los accesorios de trabajo deberán ser esterilizados previo a su uso.

9.2.7 Se deberá tener un procedimiento establecido de cambio a ropas estériles.

9.2.8 A las áreas limpias el personal no deberá entrar usando relojes, cosméticos, joyas, billeteras, llaves, monederos, pañuelos, peines, etc. Tampoco deberá introducir a las áreas documentos o papeles a menos que su uso haya sido aprobado y/o protegido de la emisión de partículas y fibras.

9.2.9 No deberá hacer contacto físico con otros operarios; deberá evitarse rascarse, tocarse alguna parte del cuerpo, estornudar o toser. De ser necesario, abandone el área y desinfecte los guantes con solución antiséptica.

9.2.10 El personal deberá ejecutar sus movimientos corporales de una manera pausada. Las conversaciones entre el personal deberán reducirse al mínimo.

9.3 Locales

9.3.1 Los productos farmacéuticos estériles deberán ser fabricados en ambientes de Contaminación Controlada.

9.3.2 Las áreas de trabajo deberán estar protegidas, mediante ventanas herméticas, de contaminaciones externas.

9.3.3 Las superficies de paredes, techos y pisos deberán ser lisas, sin quebraduras, huecos, dañadas o rotas, ser impermeables y resistentes para facilitar la máxima eficacia de las operaciones de limpieza y desinfección.

9.3.4 Los locales deberán poseer una adecuada instalación de climatización y filtración del aire. Esta debe ser confortable para el personal y cumplir con el tipo clase 100, 10,000 ó 100,000 (ver anexo I) según sea el proceso a realizar y la clase de producto a elaborar.

9.3.5 La fabricación de preparaciones que no son esterilizadas en su envase final deberán efectuarse en un área clase 10,000, si posteriormente serán sometidas a una filtración esterilizante.

9.3.6 La fabricación de preparaciones que van a ser esterilizadas en su envase final deberán efectuarse en un área clase 10,000. También pueden realizarse en un área clase 100,000 a condición que se tomen medidas especiales, (uso de un sistema cerrado) con el objeto de mantener un bajo nivel de contaminación microbiana y por partículas.

9.3.7 La preparación y llenado de semi-sólidos, suspensiones y emulsiones estériles, deberán realizarse por lo menos en locales clase 100,000.

9.3.8 La filtración del aire deberá realizar a través de filtros de alta eficiencia capaces de retener 99.97% de partículas mayores de 0.3 micrones de diámetro como mínimo.

9.3.9 Los fregaderos, lavaderos y drenajes deberán estar instalados fuera de las áreas limpias. En el caso de que éstos últimos existieran, deberán estar sellados.

9.3.10 Las líneas de servicio, instalaciones eléctricas y de alumbrado, las aberturas de los sistemas de ventilación deberán estar instaladas de forma tal que permita una limpieza fácil.

9.3.11 El acceso a las áreas limpias deberá ser controlado. La instalación de un sistema de señalización o alarma deberá ser instalada con el fin de evitar la apertura de las puertas en momentos no apropiados.

9.3.12 Deberá existir una separación física entre las áreas de lavado de envases y las de preparación, llenado y sellado de los productos; así como entre las áreas de fabricación de líquidos y sólidos estériles.

9.3.13 Las áreas limpias deberán ser controladas a intervalos frecuentes. Controles microbianos, conteo de partículas y otros deberán ser realizados.

9.3.14 Los vestuarios estarán diseñados como esclusas para así proporcionar una separación de las diferentes fases de cambio de

ropa y minimizar la contaminación por partículas o microorganismos.

9.3.15 Los productos de origen biológico deberán elaborarse en instalaciones especiales construidas solamente para tales fines.

9.4 Equipos

9.4.1 Los equipos a utilizar en las áreas limpias deberán ser de fácil limpieza y las partes de éstos que se ponen en contacto con el producto deberán ser fácilmente esterilizables.

9.4.2 Deberán rotularse los equipos con el fin de evitar que se confundan equipos limpios o estériles con otros que no lo están.

9.4.3 No se introducirán en las áreas limpias materiales o herramientas que puedan desprender partículas o microorganismos.

9.4.4 Los equipos o materiales estériles deberán usarse dentro de los tres días en que fueron esterilizados.

9.4.5 Las tuberías para la transmisión de los líquidos o solventes usados durante la manufactura y enjuagues finales deberán ser construidas de acero inoxidable u otro material no-reactivo.

9.4.6 Después de realizar operaciones de mantenimiento de equipos dentro de un área limpia, esta deberá limpiarse y desinfectarse antes de reiniciar el proceso.

9.4.7 Deberá existir una distancia adecuada entre los equipos para facilitar la limpieza del área.

9.5 Materias Primas

9.5.1 Las materias primas estériles a usar serán almacenadas en condiciones especiales. Estas sólo podrán ser manipuladas en ambiente clase 100.

9.5.2 Las materias primas utilizadas en las preparaciones estériles no esterilizadas en el envase final deberán ser estériles o con una débil carga bacteriana. Esta carga deberá ser validada por el Depto. de Calidad.

9.5.3 El agua para soluciones estériles inyectables deberá haber sido recolectada en recipientes adecuados, bien cerrados y a temperatura mínima de 80°C. Esta no deberá almacenarse durante más de 48 horas.

9.5.4 A las fuentes de agua, equipos de tratamientos y aguas tratadas se le deberán realizar pruebas periódicas para detectar contaminación química, microbiológica, biológica y/o endotoxinas. Deberán conservarse registros de estos controles.

9.6 Procedimientos de Fabricación

9.6.1 Lavado de Materiales

- a) Los envases, utensilios, elementos de cierre deberán ser sometidos a un proceso de lavado específico para cada uno de ellos.
- b) Para realizar el proceso de lavado deberán emplearse maquinarias especiales que aseguren la eficiencia de este proceso.

9.6.2 Preparación y Llenado

- a) La preparación y llenado de productos estériles deberán efectuarse en ambientes controlados (áreas limpias).
- b) Para las soluciones estériles a ser esterilizadas en su envase primario el tiempo límite máximo de producción entre la adición del agua al tanque de preparación y la última unidad a llenar previo al ciclo de esterilización no deberá exceder las 8 horas.
- c) Para las soluciones estériles que no vayan a ser esterilizadas en su envase primario el tiempo de preparación y llenado deberá ser establecido y debe ser limitado a un tiempo mínimo con el fin de prevenir la contaminación de ésta.
- d) Los productos antes de su esterilización podrán tener una mínima contaminación microbiana que estará en función del riesgo de contaminación pirogénica.
- e) Los productos que no se esterilizan al final del proceso deberán ser manejados en condiciones asépticas en las diversas fases de la producción.

9.7 Esterilizaciones

9.7.1 Filtración

- a) Si el producto no puede esterilizarse en su envase final, deberá filtrarse a través de un filtro estéril de 0.2 micras o menos.
- b) El proceso de filtración deberá realizarse inmediatamente después que se haya preparado el producto.
- c) La filtración deberá efectuarse en un ambiente controlado y en el tiempo más breve posible.
- d) La integridad del filtro deberá ser comprobada antes y después de cada proceso de filtración.
- e) Los equipos de filtración deberán ser esterilizados previo a su uso.
- f) No deberán utilizarse filtros que desprendan fibras ni usarse el mismo filtro más de una vez durante la misma jornada de trabajo, a menos que se haya validado dicho uso.
- g) Las preparaciones de soluciones que deberán ser sometidas a filtración estéril, deberán realizarse en un área clase 10,000.

9.7.2 Esterilizaciones por Calor, Oxido de Etileno e Irradiación

- a) Si el producto va a ser esterilizado en su envase primario, ésta deberá realizarse inmediatamente después del llenado o como lo indique la monografía correspondiente.
- b) La cesta, bandejas o cargas de productos o materiales deberán ser identificadas con el nombre, No. del lote y fecha de fabricación al ser colocadas para su esterilización.
- c) Para la esterilización por calor húmedo los artículos a esterilizar que no estén en envases cerrados, deberán ser envueltos en un material que permita la eliminación del aire y la penetración del vapor, pero que impida la recontaminación después de la esterilización.

- d) El vapor utilizado para esterilización por calor húmedo no deberá contener aditivos químicos que puedan contaminar el producto, material o equipo a esterilizar.
- e) Cada ciclo de esterilización por calor deberá ser registrado en un gráfico de temperatura y tiempo. Estos registros deberán ser parte de la historia técnica del lote.
- f) Cada ciclo de esterilización deberá controlarse por medio de indicadores químicos y/o biológicos apropiados. Su eficacia se comprobará mediante los controles positivos.
- g) Cuando se realiza esterilización por Oxido de Etileno se deberá prever una fase de desgasificación que permita que el gas residual y los productos de reacción se reduzcan hasta el nivel aceptable establecido y definido según el tipo de producto o material.
- h) En la esterilización por Oxido de Etileno se deberán implementar procedimientos que demuestren que el gas no está contaminando el aire del local.
- i) Cuando se trate de esterilización por irradiación deberá asegurarse la ausencia de interacción entre el producto y la radiación.
- j) Cuando los preparados farmacéuticos no toleren altas temperaturas, se deberá proceder a la esterilización fraccionada con temperaturas inferiores a 121°C.

9.8 Indicadores

9.8.1 La penetración del calor en las esterilizaciones por: calor húmedo y/o calor seco, la penetración de gas esterilizante por Oxido de Etileno y la distribución de la irradiación en las esterilizaciones por Irradiación (Rayos Gamma) se pueden controlar con indicadores químicos o biológicos, los cuales deben ser colocados en diversos lugares dentro de la cámara de esterilización.

9.8.2 Los indicadores biológicos deberán usarse tomando en cuenta precauciones especiales con el fin de evitar el riesgo de contaminación microbiana en las áreas de trabajo.

9.8.3 Los indicadores a utilizar serán específicos según el tipo de esterilización a realizar.

9.9 Control de Calidad

9.9.1 A todos los lotes de productos estériles fabricados deberán realizarles un ensayo de esterilidad y no ser autorizado el uso del lote hasta tanto no haya sido confirmada la esterilidad de éste.

9.9.2 Las muestras que se tomen para los ensayos de esterilidad deben ser:

- a) Representativas del conjunto del lote.
- b) Tomadas de las partes del lote que se consideren con mayor riesgo de contaminación, por ejemplo: envases llenados al principio y al final del lote y después de cada interrupción larga.

9.9.3 A las soluciones inyectables de más de 50 mL. deben efectuárseles pruebas de pirógenos.

9.9.4 Las determinaciones de endotoxinas bacterianas se deberán realizar a todos los productos que así lo indique la correspondiente monografía reseñada en las Farmacopeas.

9.9.5 Los polvos inyectables serán examinados estadísticamente una vez las muestras seleccionadas hayan sido reconstituidas en las condiciones de su uso.

9.9.6 Las soluciones inyectables deberán ser sometidas a un control óptico. Esta inspección visual deberá ser al 100% sobre los envases llenos.

9.9.7 El personal que realice el control óptico no deberá permanecer más de dos horas continuas en esta operación de inspección y deberá ser sometido a revisiones regulares de la visión.

9.9.8 Antes de liberarse para su uso los productos deberán verificarse los gráficos de esterilización de materiales, equipos y cargas de producción; las pruebas de eficiencia de los filtros, los indicadores químicos y biológicos; los controles de la asepsia ambiental de las diferentes zonas de trabajo y los resultados de los ensayos físicos, químicos, de esterilidad y pirógenos (si aplica).

9.10 Validación de los Procedimientos de Esterilización

9.10.1 Se deberá diseñar un programa de validación que asegure la garantía de esterilidad de un lote a fabricar.

9.10.2 Este estará conformado por:

- a) La cualificación de los equipos de esterilización y de los servicios de éstos (vapor, aire, gas, etc.).
- b) La validación de los procesos.
- c) La validación biológica del sistema a utilizar.

Referencias Bibliográficas y Documentos Consultados

- 1.- Buenas Prácticas de Producción Farmacéutica, Cuba, 1992.
- 2.- Documento Reglamento General del Departamento de Drogas y Farmacias de la Secretaría de Estado de Salud Pública y Asistencia Social, República Dominicana, 1993.
- 3.- Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products. Draft, 1992, OMS.
- 4.- La Industria Farmacéutica y Farmoquímica: Desarrollo Histórico y Posibilidades Futuras, Argentina, Brasil para América Latina y el Caribe. Naciones Unidas, Santiago de Chile, 1987.
- 5.- Normas de Buenas Prácticas de Fabricación para la Industria Farmacéutica, Venezuela, 1990.
- 6.- Pautas para el Establecimiento de un Programa Nacional de Control de Medicamentos, OPS/OMS, 1989.
- 7.- Reglamento de Buenas Prácticas de Manufatura para la Industria Farmacéutica, Costa Rica, 1991.
- 8.- Requisitos para la Apertura y el Funcionamiento de un Laboratorio de Producción de Medicamentos, Guatemala, 1991.
- 9.- XVIII Informe del Comité de Expertos de la OMS sobre Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. Serie de Informes Técnicos OMS No. 681, 1982.
- 10.- Normas de Buenas Prácticas de Fabricación y Control de Calidad de Medicamentos, Argentina, 29-4-1994.
- 11.- Boas Practicas para a Fabricação de Produtos Farmaceuticos, Brasilia , 1994.
- 12.- Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de la Comunidad Europea, Madrid, Junio 1992.

ANEXO I

Definiciones:

- Area clase 100. Es aquella cuya atmósfera no contiene más de 4 partículas iguales o superiores a 0.5 micrones por litro; es decir no más de 100 partículas por pie cúbico de aire.
- Area clase 1,000. Es aquella cuya atmósfera no contiene más de 40 partículas iguales o superiores a 0.5 micrones por litro; es decir no más de 1,000 partículas por pie cúbico de aire.
- Area clase 10,000. Es aquella cuya atmósfera no contiene más de 400 partículas iguales o superiores a 0.5 micrones por litro; es decir no más de 10,000 partículas por pie cúbico de aire.
- Area clase 100,000. Es aquella cuya atmósfera no contiene más de 4,000 partículas iguales o superiores a 0.5 micrones por litro; es decir no más de 100,000 partículas por pie cúbico de aire.
- P.P.I. (Para Productos Inyectables)
Normas de Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica

ANEXO II

RESOLUCIÓN

- Por cuanto: Se hace necesario establecer un Manual de Normas Dominicanas de Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica a fin de garantizar la calidad de esos productos;
- Por cuanto: Mediante estas normas reguladoras de medicamentos, el Departamento de Drogas y Farmacias de esta Secretaría de Estado mantendrá una supervisión de estas actividades;
- Por cuanto: Estas normas serán revisadas y actualizadas periódicamente por la Comisión de Buenas Prácticas de Manufactura.

Vistos los artículos 5, 120 y siguientes del Código de Salud; 47, 48 y 49 del citado Reglamento, dictamino la presente

R E S O L U C I O N

UNICO: Aprobar como al efecto se aprueban las normas de Buenas Prácticas de Manufactura contenidas en el formato anexo, para su aplicación en todo el territorio nacional, por el Departamento de Drogas y Farmacias de esta Secretaría de Estado de Salud Pública y Asistencia Social.

En Santo Domingo, Distrito Nacional, a los 14 días del mes de Diciembre del año mil novecientos noventa y tres (1993).

Dr. Miguel A. Estepan
General de Brigada, E. N.
Secretario de Estado de Salud Pública
y Asistencia Social