

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

**“EVALUACION DE LOS PROCESOS DE
MANUFACTURA DE COMPRIMIDOS Y
PROPUESTA DE OPERACION E IDENTIFICACION
DE PUNTOS CRITICOS DE ACUERDO A BPM”**

Informe de Tesis

Presentado por :

Carlos Alberto Palma Wintzer

para optar al título de
Químico Farmacéutico

Guatemala, marzo de 2000

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

**JUNTA DIRECTIVA
FACULTAD DE CC.QQ. Y FARMACIA**

DECANA	LICDA. HADA MARIETA ALVARADO BETETA
SECRETARIO	LIC. OSCAR FEDERICO NAVE HERRERA
VOCAL I	DR. OSCAR MANUEL COBAR PINTO
VOCAL II	DR. RUBEN DARIEL VELÁSQUEZ MIRANDA
VOCAL III	LIC. RODRIGO HERRERA SAN JOSE
VOCAL IV	BR. DAVID ESTUARDO DELGADO GONZALEZ
VOCAL V	BR. ESTUARDO SOLORZANO LEMUS

DL
06
†(2084)

AGRADECIMIENTOS

Especialmente al Lic. Elfego Rolando López que siempre creyó en el proyecto y sin cuyo apoyo y asesoría no se podría haber realizado el presente trabajo.

A la Licda. Norma Duarte quien siempre nos brindó todo el apoyo de la división de Registro y Control de Medicamentos.

Al Lic. José Luis Aguilar y la Licda. Esmeralda de Díaz por todo su apoyo y asesoría en la recolección de datos en el Depto. de Registro y Control de establecimientos Farmacéuticos.

A todas aquellas personas que de una y otra manera colaboraron en la realización del presente trabajo.

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

ACTO QUE DEDICO

A DIOS

Quiero compartir contigo este momento y agradecerte cada instante de mi vida.

A MIS PADRES

Gracias por su amor, apoyo y paciencia. Este acto es también de ustedes.

A MIS HERMANOS

Gracias por estar en mi vida. Canche, ya ves que sí sirvieron tus insistencias.

A MIS TIOS: Willy, Elizabeth, Hans, Roberto, Marta Luz y Jorge
Su cariño siempre ha sido importante en mi vida.

A MI PRIMO Helmut:

Ya sólo faltan vos y Willy!

A MIS HERMANOS DE TODA LA VIDA

Alfonso, René, Tisho, Jorge Luis, Franz, Christian y Luis Fer. Más tarde nos echamos las de rigor.

A TODOS MIS AMIGOS

Carlos, Susana, Pancho, Vilma, Julia, Christy, Maiva, Verónica, Astrid, Nixon, Víctor, Armando y Rossana. Lo mismo va para ustedes.

INDICE

1.0 RESUMEN	1
2.0 INTRODUCCION	3
3.0 ANTECEDENTES	5
4.0 JUSTIFICACION	6
5.0 OBJETIVOS	7
5.1 Objetivos generales	7
5.2 Objetivos específicos	7
6.0 HIPOTESIS.....	8
7.0 MATERIALES Y METODOS	9
7.1 Universo y Muestra	9
7.2 Materiales y Métodos.....	9
7.2.1 Materiales y Equipo	9
7.3 Procedimiento	9
7.4 Diseño de Investigación.....	10
8.0 RESULTADOS	11
9.0 DISCUSION DE RESULTADOS.....	32
10.0 CONCLUSIONES.....	45
11.0 RECOMENDACIONES	51
12.0 REFERENCIAS	69
13.0 ANEXOS	71

1.0 RESUMEN

Mediante el presente trabajo, se evaluó la situación actual de los laboratorios farmacéuticos que elaboran comprimidos, en lo que respecta al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). Como se sabe, estas normas estipulan los lineamientos para asegurar la eficacia, inocuidad y demás aspectos involucrados en la calidad del producto.

Para determinar los puntos críticos en los cuales no hay cumplimiento adecuado de BPM en los laboratorios que elaboran comprimidos, se desarrolló una investigación en dos etapas.

En la primera etapa se revisó la última inspección realizada por el Departamento de Registro y Control de Medicamentos, a los laboratorios farmacéuticos que elaboran comprimidos en Guatemala.

En la segunda etapa se entrevistó al 48.5% de los jefes de control de calidad ó jefes de producción (según disponibilidad), que trabajan en los laboratorios que elaboran comprimidos. Con esta segunda etapa no se pretendió reproducir la información recabada en la primera etapa, sino conocer cómo evalúan los encargados de producción o control sus laboratorios, en cuanto al cumplimiento de BPM y obtener información que no se incluyó en la primera etapa o complementarla.

Luego de desarrollar las dos etapas descritas, se procedió al análisis de datos y tratamiento, mediante estadística descriptiva apropiada, por el reducido número de laboratorios, se investigó a toda la población.

En cuanto a instalaciones y equipo, se observó que el 10 a 25% de los laboratorios, no cumplen con BPM, en varios aspectos que pertenecen a este grupo. Los principales aspectos que se encontraron deficientes fueron: sistema de inyección y extracción de aire ineficiente, principalmente en el área de metrología y algunas áreas de fabricación en menor grado, falta de mantenimiento a paredes y piso, especialmente en áreas de bodega y fabricación, una separación no adecuada de los materiales y presencia de material y equipo ajenos a las áreas, presencia de material en el suelo, especialmente en la bodega de materia prima. Las dos principales causas encontradas fueron: un crecimiento de los laboratorios, más allá de su capacidad, en cuanto a espacio físico y ausencia de evidencia de un programa de mantenimiento, especialmente para las instalaciones.

En cuanto a documentación, se encontró que es el aspecto que provoca con mayor frecuencia incumplimiento de BPM. En este aspecto se encontró que un 20 al 45% de los laboratorios tienen su documentación incompleta. Los principales aspectos aquí encontrados fueron :

- falta de manuales de operación (especialmente para operaciones de manufactura) y con información incompleta.
- orden de fabricación con varios aspectos incompletos: faltan algunas firmas de los responsables, no se realizan todos los controles en proceso, no se realiza control de calidad final a todos los lotes, no se registra la humedad y temperatura del área de fabricación, no se adjuntan todas las etiquetas generadas en las operaciones de manufactura y la fórmula cuali-cuantitativa es incompleta
- la orden de envasado y empaque, es en muchos casos, incompleta o no existe y en especial, en más del 20% de los laboratorios, no se realiza control de calidad al material de empaque
- en cuanto a etiquetas de identificación, no tienen la información completa o no existen.
- no hay evidencia clara de que existan programas de mantenimiento de instalaciones y equipo y además no se registran estos procesos.
- Faltan en muchos casos algunas de las especificaciones para materia prima y producto terminado.

En cuanto a personal, se encontró que el personal no cumple con las disposiciones de vestimenta y apariencia, probablemente causadas por falta de capacitación del personal, especialmente en lo que respecta a BPM.

Finalmente, de acuerdo a los principales problemas encontrados en el cumplimiento de BPM, se elaboró una propuesta de operación para cumplir BPM. Esta se basó en el "REGLAMENTO DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA Y COSMETICA DE GUATEMALA" y recomendaciones hechas por personal del Departamento de Registro y Control de Medicamentos.

2.0 INTRODUCCION

De acuerdo al desarrollo y avances tecnológicos en la industrialización de la manufactura de medicamentos para la producción a gran escala, las exigencias y requerimientos se vuelven más estrictas tanto por parte de las industrias farmacéuticas, como por para las autoridades de salud. Esta situación prioriza la salud y seguridad del paciente y a la necesidad de mejorar el producto para competir en mercados cada vez más exigentes, en cuanto a calidad, seguridad, eficacia y costos de los productos manufacturados.

Dentro de esta forma, esta filosofía manifiesta, que no basta tener métodos precisos, sensibles y específicos en el control de calidad para obtener un producto que cumpla con las especificaciones previstas. Por esta razón se hacen los esfuerzos para mejorar y optimizar todo el proceso, por lo que es necesario normarlo en todos los aspectos involucrados. Es entonces cuando surgen las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), las cuales son un conjunto de normas destinadas a asegurar y mantener la invariabilidad de la calidad del producto farmacéutico.

Las BPM se establecieron como requisito en la manufactura de medicamentos en los Estados Unidos desde 1973. En Guatemala las BPM se exigen a partir de 1988, año en el que inicia la preparación de un documento por parte del Departamento de Registro y Control de Medicamentos, del Ministerio de Salud, en coordinación con otros organismos que se finalizó en 1992. A partir de 1992 se busca la aprobación de este documento, el cual se espera en breve sea aprobado. Actualmente las empresas están buscando cumplir con las BPM, lográndose un cumplimiento de BPM en la mayoría de ellas.

Por las razones expuestas, se pretende determinar mediante la presente investigación, la situación actual de la manufactura de comprimidos en Guatemala, en lo referente a Buenas Prácticas de Manufactura. La obtención de información se efectuó por medio de la revisión exhaustiva de las inspecciones realizadas a los laboratorios que manufacturan comprimidos, por parte de la División de Registro y Control de Medicamentos de la Dirección General de servicios de salud (la más reciente en cada caso) y una entrevista a los jefes de control de calidad ó de producción de los laboratorios farmacéuticos (dependiendo de su accesibilidad)

que manufacturan comprimidos, para conocer los principales problemas en el cumplimiento de BPM en la industria.

Al finalizar la evaluación de los problemas en el cumplimiento de BPM por parte de los laboratorios, la cual se efectuó con los datos obtenidos de las inspecciones y la encuesta, se elaboró una propuesta de operación en la manufactura de comprimidos de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura, enfocando principalmente los puntos críticos que se desean considerar.

3.0 ANTECEDENTES

Las BPM son la parte del aseguramiento de la calidad, dirigida a garantizar que los productos sean consistentemente manufacturados con una calidad apropiada se incluye dentro de éstas al control de la calidad. Como puede verse el universo de trabajo es amplio por lo que aquí sólo se mencionan los trabajos que tienen estrecha relación con el tema, a continuación se describen los siguientes :

“CONTROL DE CALIDAD DE MATERIA PRIMA PARA PRODUCTOS FARMACEUTICOS DISTRIBUIDA EN GUATEMALA BAJO CALIDAD USP”. Realizado por Lucrecia Dalila Pérez García. Universidad de San Carlos de Guatemala en 1991. En este trabajo se comprobó la calidad de la materia prima proveniente de distribuidores guatemaltecos con base en los requisitos de la USP XXIII (1990). Se eligieron 10 materias primas (las de mayor demanda en el mercado) encontrándose que sólo el 30% de las mismas cumplía con especificaciones por diversas razones, algunas fácilmente corregibles.

“VALIDACION DE PROCESOS EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA NACIONAL”. Realizado por Berta Carolina Rojas Menéndez. Universidad del Valle de Guatemala en 1995. Este trabajo establece para ese año el 81% de los laboratorios farmacéuticos no conocían la validación de procesos (1995) y sólo el 68% de los mismos consideraban importante la validación de procesos. Además propone un plan general de validación de procesos, que cumple las BPM, basándose en la situación actual del país al igual que los recursos económicos disponibles.

“PROPUESTA PARA LA CREACION DE UN AREA DE PRODUCCION DE INYECTABLES, DE ACUERDO A LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA EN LA INDUSTRIA NACIONAL”. Realizado por Aida Carolina Castellanos Rodríguez. Universidad del Valle de Guatemala en 1989. En este trabajo se establece cómo en esa época la mayoría de las empresas ya contaban con adecuada filtración (HEPA) y cómo el control de la calidad de aire y agua variaba de acuerdo a la calidad de los mismo que llegaba a la empresa. También indica que el mantenimiento no siempre era óptimo. Por último, propone un modelo de unidad de producción de parenterales, que cumpla con las Buenas Prácticas de Manufactura de acuerdo a los recursos disponibles.

4.0 JUSTIFICACION

Las Buenas Prácticas de Manufactura, son normas que tienen mucha importancia dentro de un sistema de Aseguramiento de la Calidad. Hasta ahora, se han abordado diversas partes del problema: investigaciones relacionadas con el control de calidad, análisis de la situación de la validación de procesos en la industria farmacéutica, etc. Sin embargo, al surgir la necesidad de instaurar un programa de BPM como parte de un sistema de producción, es necesario evaluar en la industria farmacéutica la aplicación de estas normas. Si se determina esta situación, podrán ofrecerse soluciones a los principales problemas que se enfrentan para una instauración exitosa. El presente trabajo pretende analizar los principales problemas que se presentan en la industria farmacéutica, específicamente en la manufactura de comprimidos, y poder presentar algunas soluciones a través de una propuesta de operación, enfocada principalmente al cumplimiento y aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura, ya que las autoridades de Salud exigen su cumplimiento de manera obligatoria.

5.0 OBJETIVOS

5.1 Objetivos generales

- 5.1.1- Establecer la situación actual de los procesos de manufactura de comprimidos en la industria farmacéutica guatemalteca, de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura.
- 5.1.2- Elaborar una propuesta de operación para los procesos de manufactura de comprimidos, de acuerdo a BPM.

5.2 Objetivos específicos

- 5.2.1- Revisar exhaustivamente todos los datos de las inspecciones realizadas durante el período de 1993 a 1997 a los laboratorios que manufacturan comprimidos, por parte de la División de Registro y Control de Medicamentos de la Dirección General de servicios de salud.
- 5.2.2- Analizar el cumplimiento de BPM de los laboratorios farmacéuticos que manufacturan comprimidos y determinar los principales problemas por los cuales no llenan estos requisitos.
- 5.2.3- Realizar una entrevista a los jefes de control de calidad ó de producción de los laboratorios farmacéuticos (de acuerdo a su accesibilidad) que manufacturan comprimidos, para conocer los principales problemas en el cumplimiento de BPM en la industria.
- 5.2.4- Elaborar la propuesta de operación para el área de comprimidos, enfocada principalmente a solucionar los principales problemas que se encuentren en la implementación de las BPM en los laboratorios farmacéuticos.

6.0 HIPOTESIS

La industria farmacéutica de Guatemala cumple con normas de Buenas Prácticas de Manufactura, en la fabricación de comprimidos.

7.0 MATERIALES Y METODOS

7.1 Universo y Muestra

El Universo de trabajo está conformado por 39 laboratorios farmacéuticos que manufacturan comprimidos y los registros de auditoría realizados a los laboratorios farmacéuticos que manufacturan comprimidos en Guatemala.

Se utilizó el 100 % de los laboratorios farmacéuticos que manufacturan comprimidos y la última inspección efectuada a cada laboratorio, del universo.

7.2 Materiales y Métodos

7.2.1 Materiales y Equipo

Equipo

Computadora 686 de 100 Mhz de velocidad

Impresora de burbuja Epson Stylus Color II

Material de oficina (hojas en blanco, lapiceros, etc)

Instrumentos

- “Reglamento de Buenas Prácticas de Manufactura en la industria farmacéutica y cosmética de Guatemala” (pendiente de aprobación).
- Entrevista dirigida a los jefes de control de calidad ó producción (según su accesibilidad) para conocer los principales problemas en cumplimiento de BPM en la industria.

Humanos

Autor : Carlos Alberto Palma Wintzer

Asesor : Lic. Elfego Rolando López G.

Lic. Norma Duarte (Jefe del Departamento de registro y control de establecimientos Farmacéuticos).

7.3 Procedimiento

7.3.1 Revisión exhaustiva de información bibliográfica, al tema de manufactura de comprimidos en bibliotecas y en INTERNET.

7.3.2 Análisis de los datos de la última auditoría realizada a los laboratorios que manufacturan comprimidos por parte de la División de Registro y Control de Medicamentos de la Dirección General de Servicios de Salud en base a las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).

7.3.3 Realización de entrevista a los los jefes de control de calidad ó de producción de los laboratorios farmacéuticos (según su accesibilidad) que manufacturan comprimidos para conocer los principales problemas en el cumplimiento de BPM en la industria.

7.3.4 Análisis estadístico de datos.

7.3.5 Elaboración de propuesta de operación para el área de comprimidos de acuerdo a BPM y enfocado principalmente a los problemas más frecuentes en los cuales no hay cumplimiento de BPM.

7.4 Diseño de Investigación

- Elaboración de entrevista utilizando preguntas de distintas guías de inspección para tratar de abarcar cuatro puntos: personal, equipo, instalaciones y documentación.
- Análisis de resultados por medio de estadística descriptiva.

8.0 RESULTADOS

Tal como se planeó, los resultados fueron recabados en dos etapas :

8.1 Investigación de las auditorías realizadas por el departamento de Registro y Control de Medicamentos a los laboratorios que elaboran comprimidos.

En la primera etapa se revisó la última inspección realizada por el Departamento de Registro y Control de Medicamentos, a 31 de los 39 laboratorios que elaboran comprimidos en Guatemala.

Este primer grupo de resultados fue dividido en tres secciones como se indica a continuación :

- Instalaciones y equipo (ver tabla 1 a la 12)
- Documentación (ver tablas 13 a 19)
- Personal (ver tabla 20 a 21)

La razón de esta agrupación es por la forma que se aplican las BPM .

8.2 Entrevistas a los jefes de control de calidad o producción (según accesibilidad) que trabajan en laboratorios que manufacturan comprimidos

En la segunda etapa de la investigación se realizaron entrevistas a los jefes de control de calidad ó producción (según accesibilidad) que laboran en laboratorios que manufacturan comprimidos, a 19 de los 39 laboratorios que conforman el universo (48.7%). La razón de no entrevistar al 100% es que no se tuvo accesibilidad a todos los laboratorios por lo que se incluyeron aquellos que aceptaron colaborar. Por este motivo se trabajó con los laboratorios que quisieron colaborar en el presente estudio. Lo mismo que en la primera etapa, se trataron de abarcar los aspectos de instalaciones y equipo, personal y documentación (ver tablas 22 a 50).

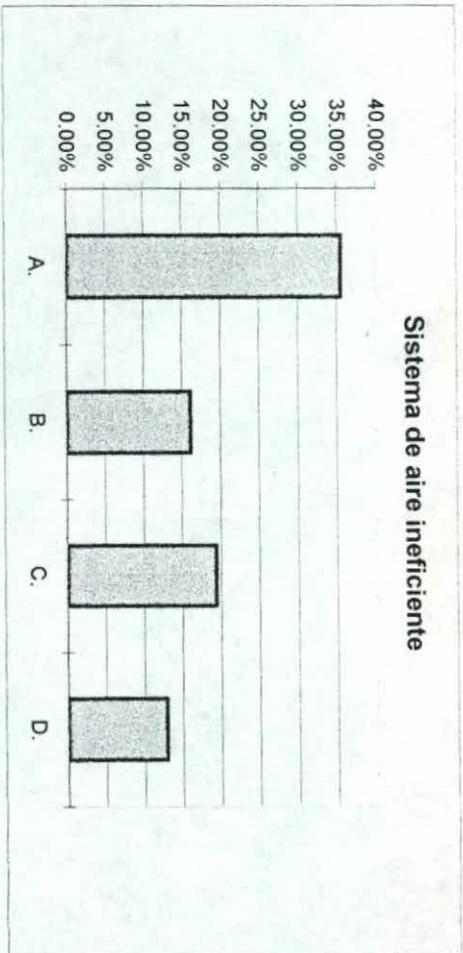
TABLAS y GRAFICAS

RESULTADOS DE LA INVESTIGACION DE LAS AUDITORIAS REALIZADAS POR EL DEPARTAMENTO DE REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS A LOS LABORATORIOS QUE ELABORAN COMPRIMIDOS.

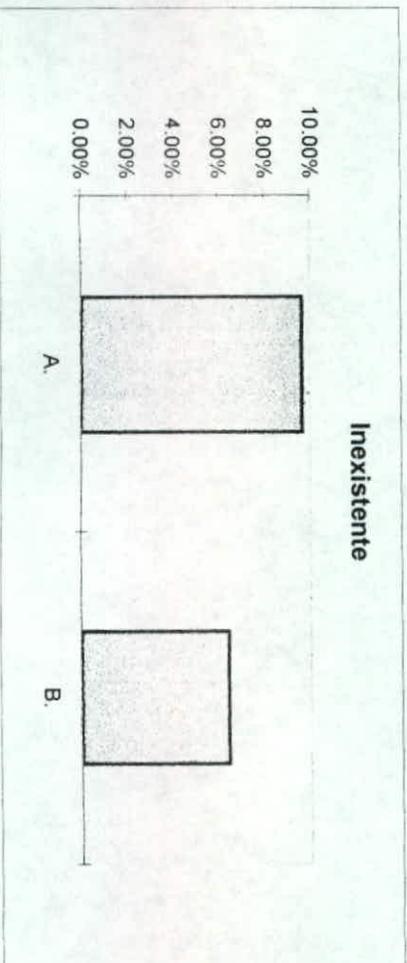
Investigados : 31 empresas (79.5%) Población : 39 empresas (100%)
Instalaciones y Equipo

1 SISTEMA DE INYECCION Y EXTRACCION DE AIRE
1a. Ineficiente (falta mantenimiento)

- A. Metrologia 35.48%
- B. Mezclado 16.13%
- C. Granulado 19.35%
- D. Compresión 12.90%



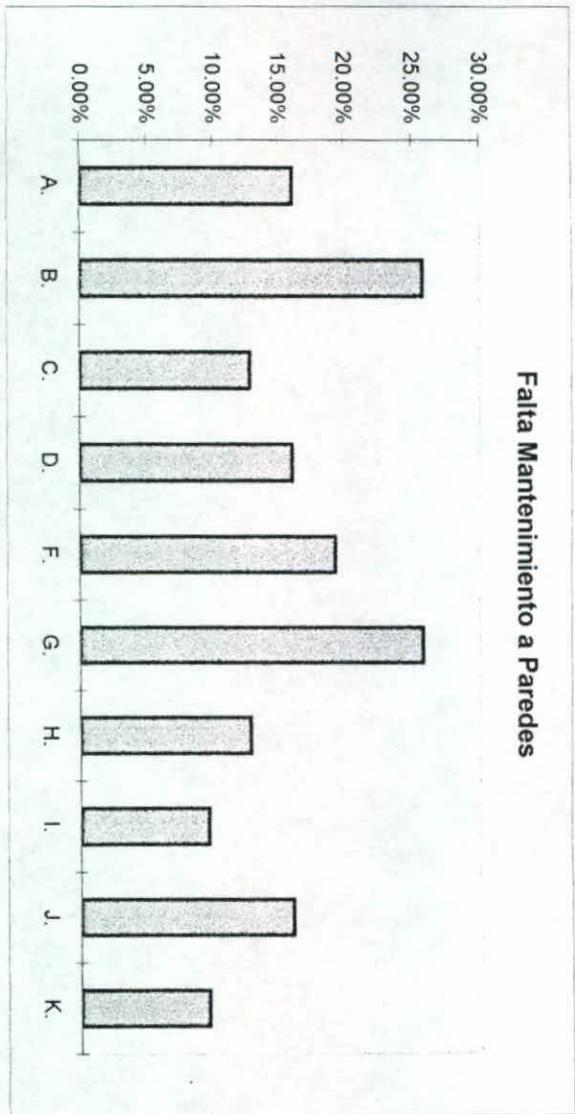
- 1b. Inexistente
- A. Metrologia 9.68%
 - B. Granulación 6.45%



2. CONDICIONES DE AREA

2a. Falta mantenimiento a paredes

A. Metrología	16.13%
B. Bodega producto terminado	25.81%
C. Bodega retención	3.23%
D. Bodega materia prima	12.90%
Bodega empaque	16.13%
Bodega P. controlado	3.85%
Granel	3.85%
Area de sólidos	
F. Mezclado	19.35%
G. Granulado	25.81%
H. Compresión	12.90%
I. Blisteadado	9.68%
J. Secado	16.13%
K. Empaque	9.68%

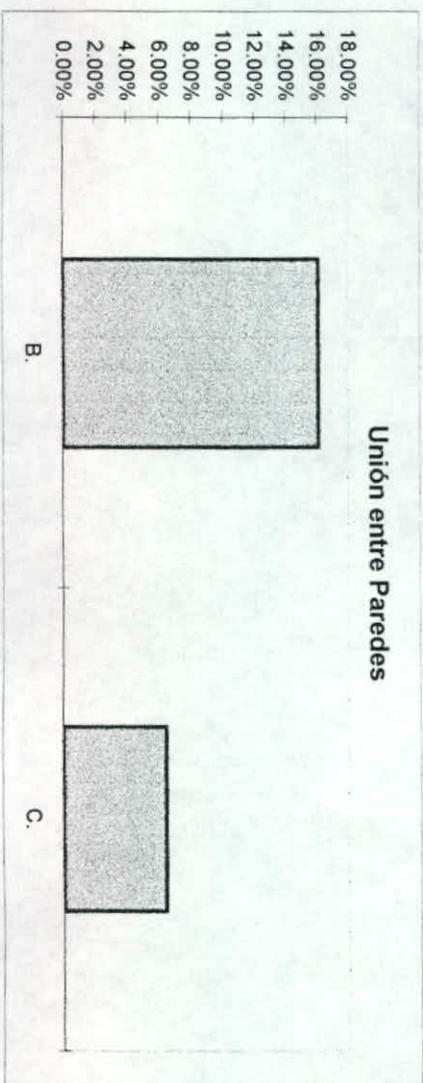


2b.

- A. Area de sólidos
- B. Granulado
- C. Blisteadado

Unión entre paredes de tipo no sanitario

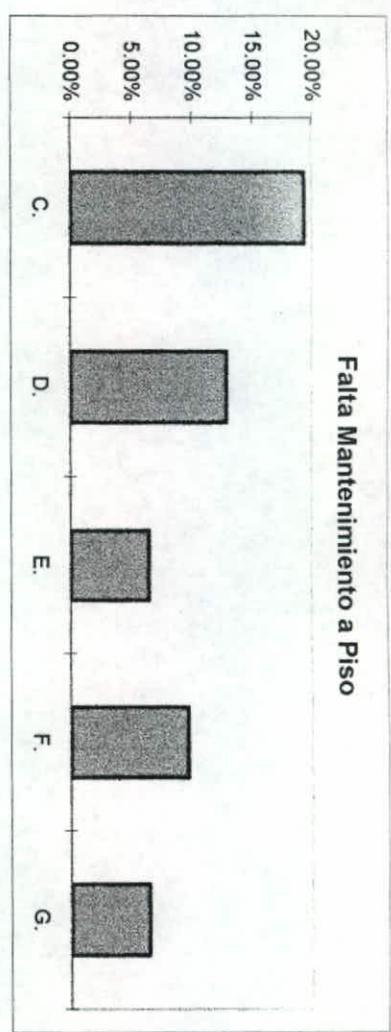
A.	16.13%
B.	16.13%
C.	6.45%



2c.

Falta mantenimiento a piso

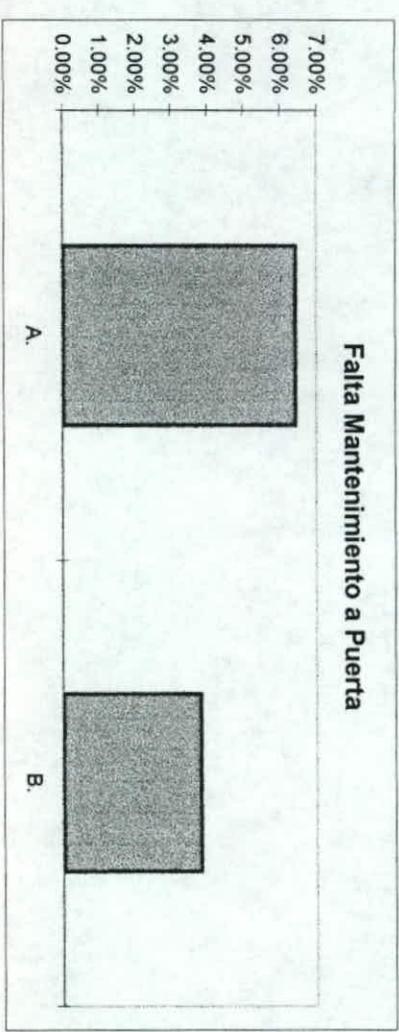
- A. Metrología 12.90%
- B. Bodega producto terminado 6.45%
- Area de sólidos
- C. Mezclado 19.35%
- D. Granulado 12.90%
- E. Grageado 6.45%
- F. Secado 9.68%
- G. Empaque 6.45%



2d.

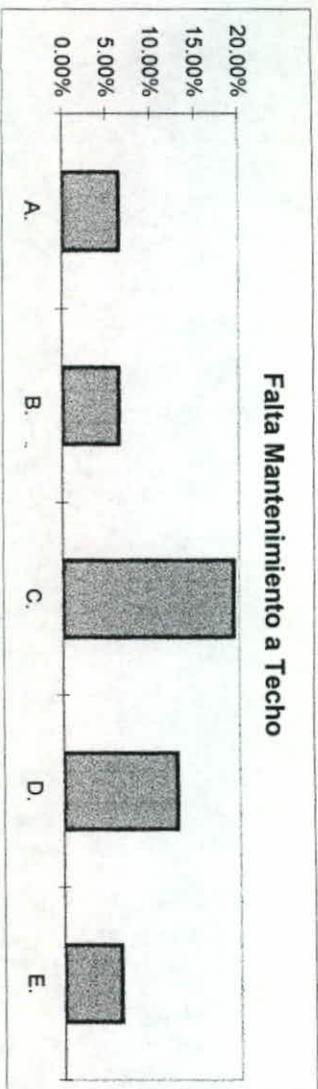
Falta mantenimiento a puerta (suciedad o desgaste)

- A. Granulado 6.45%
- B. Empaque 3.85%



2e. Falta mantenimiento a techo (humedad, etc.)

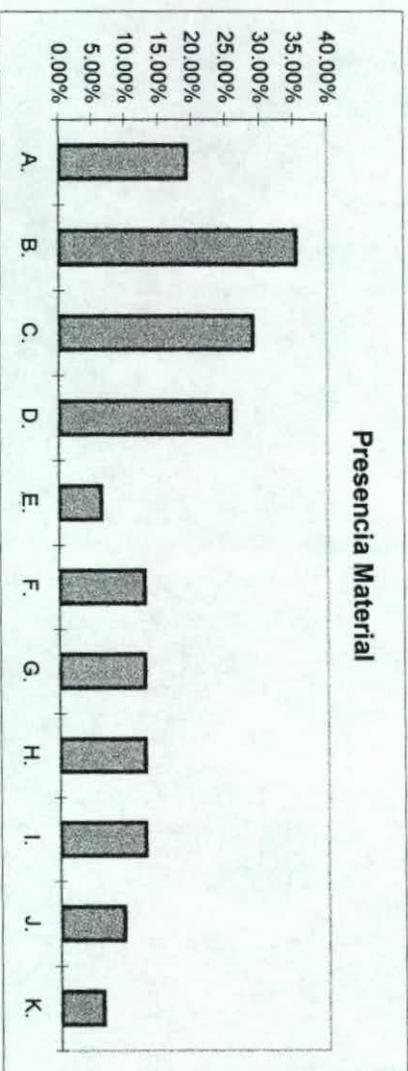
- A. Metrología 6.45%
- B. Bodega retención 6.45%
- C. Bodega materia prima 19.35%
- D. Bodega empaque 12.90%
- E. Empaque 6.45%



3

Presencia de material que no corresponde al área

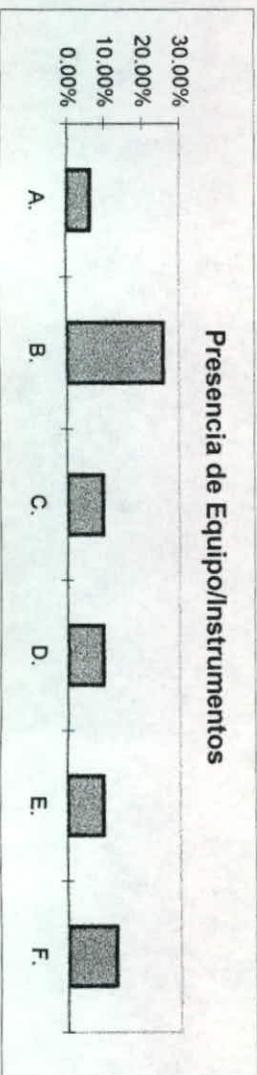
- A. Metrología 19.35%
- B. Bodega producto terminado 35.48%
- C. Bodega materia prima 29.03%
- D. Bodega empaque 25.81%
- E. Producto en proceso 6.45%
- F. Area de sólidos 12.90%
- G. Granulado 12.90%
- H. Compresión 12.90%
- I. Grajeado 12.90%
- J. Blisteado 9.68%
- K. Secado 6.45%



4

Presencia de equipo o instrumentos ajenos al área

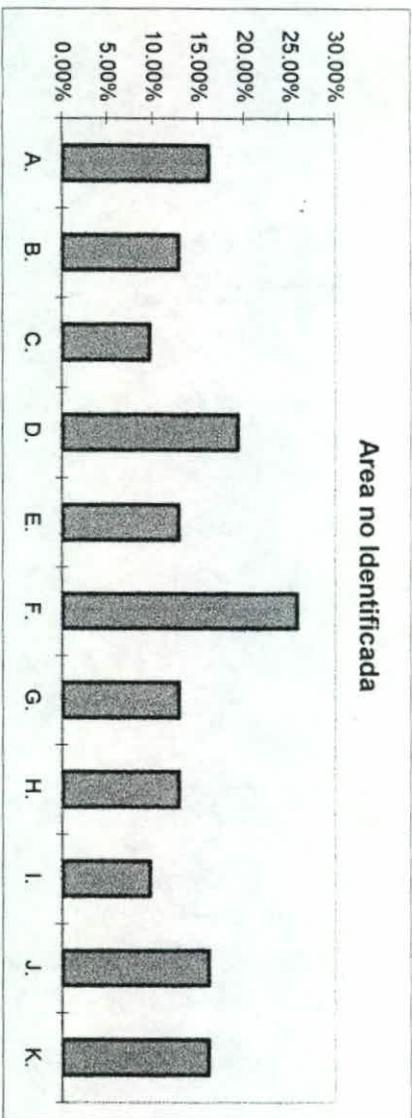
- A. Metrología 6.45%
- B. Bodega materia prima 25.81%
- C. Mezclado 9.68%
- D. Granulado 9.68%
- E. Compresión 9.68%
- F. Grajeado 12.90%



5

Area no identificada

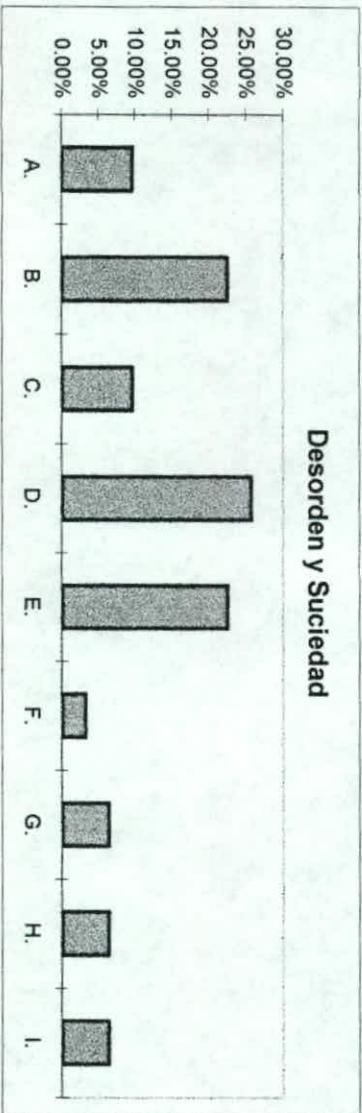
A.	Metrologia	16.13%
B.	Bodega producto terminado	12.90%
C.	Bodega materia prima	9.68%
D.	Bodega retención	19.35%
E.	Bodega empaque	12.90%
F.	Area de sólidos	25.81%
G.	Mezclado	12.90%
H.	Granulado	12.90%
I.	Compresión	9.68%
J.	Blisteado	16.13%
K.	Secado	16.13%
	Empaque	16.13%



6

Desorden y suciedad

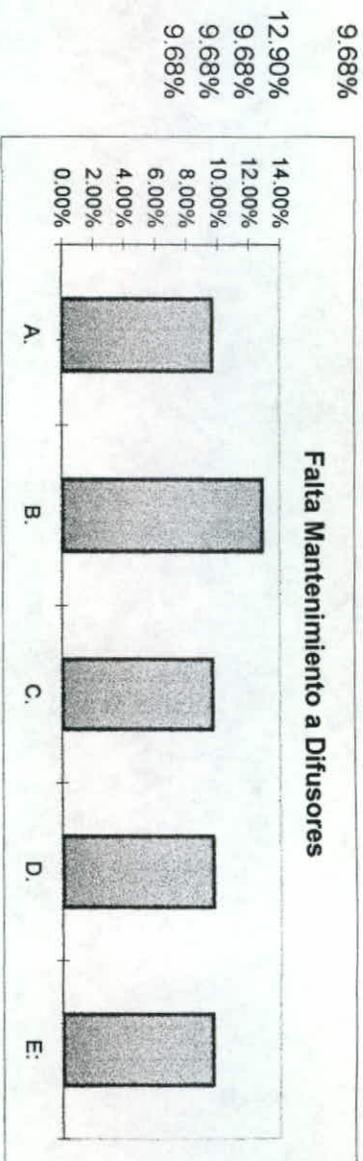
A.	Metrologia	9.68%
B.	Bodega producto terminado	22.58%
C.	Bodega retención	9.68%
D.	Bodega materia prima	25.81%
E.	Bodega empaque	22.58%
F.	Producto en proceso	3.23%
G.	Bodega producto controlado	6.45%
H.	Area de sólidos	6.45%
I.	Mezclado	6.45%
	Blisteado	6.45%



7
7a.

- A. Metrología
- B. Area de sólidos
- C. Mezclado
- D. Granulado
- E. Compresión
- Secado

Iluminación
Falta mantenimiento adecuado a difusores

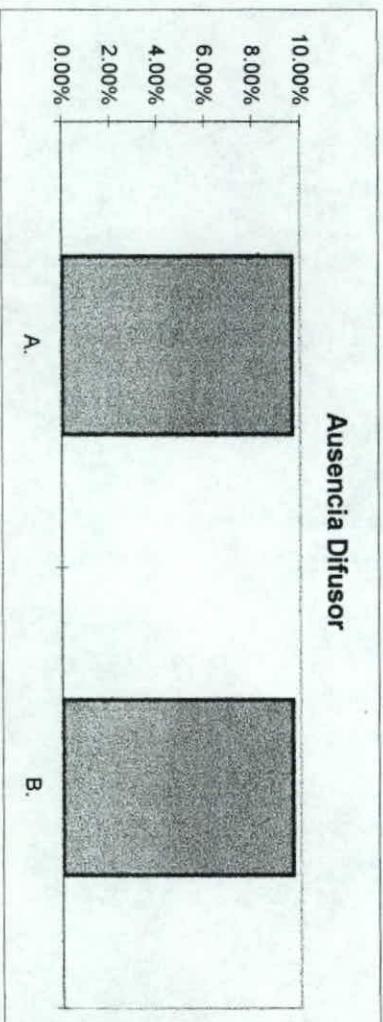


7b.

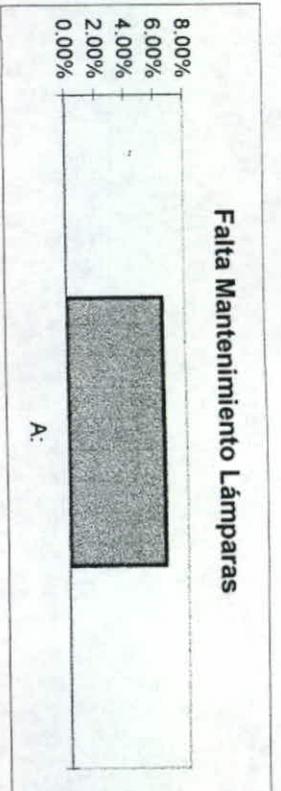
- A. Metrología
- B. Empaque

Ausencia de difusor a lámpara

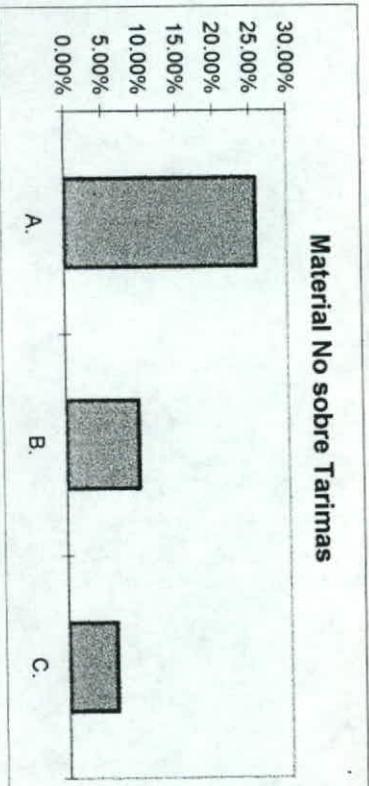
- 9.68%
- 9.68%



7c. Falta mantenimiento a lámparas
 A: Bodega producto terminado 6.45%

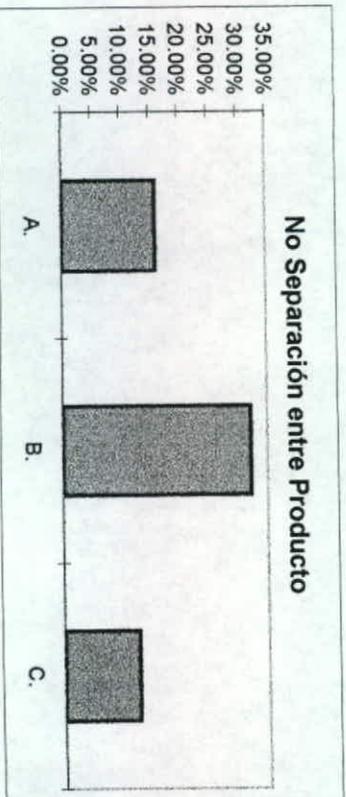


8. Material no está almacenado sobre tarimas
 A. Bodega materia prima 25.81%
 B. Bodega empaque 9.68%
 C. Area de sólidos 6.45%



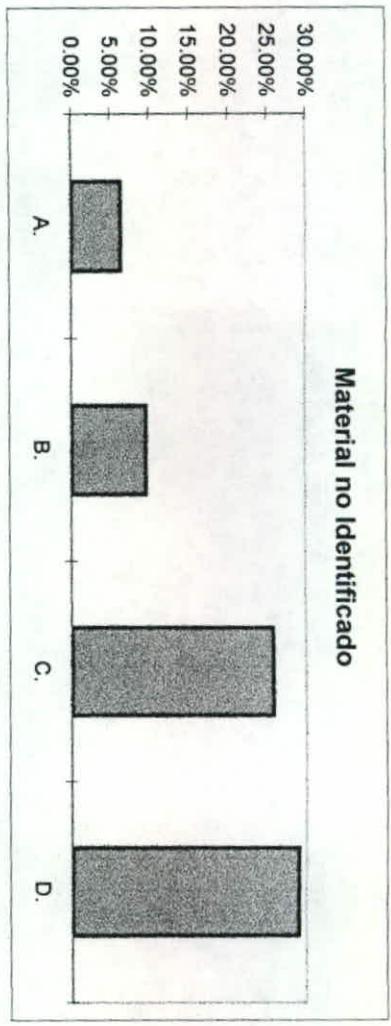
9. No hay separación adecuada entre producto (cuarentena, a probado y rechazado)

A. Bodega producto terminado 16.13%
 B. Bodega materia prima 32.26%
 C. Bodega empaque 12.90%



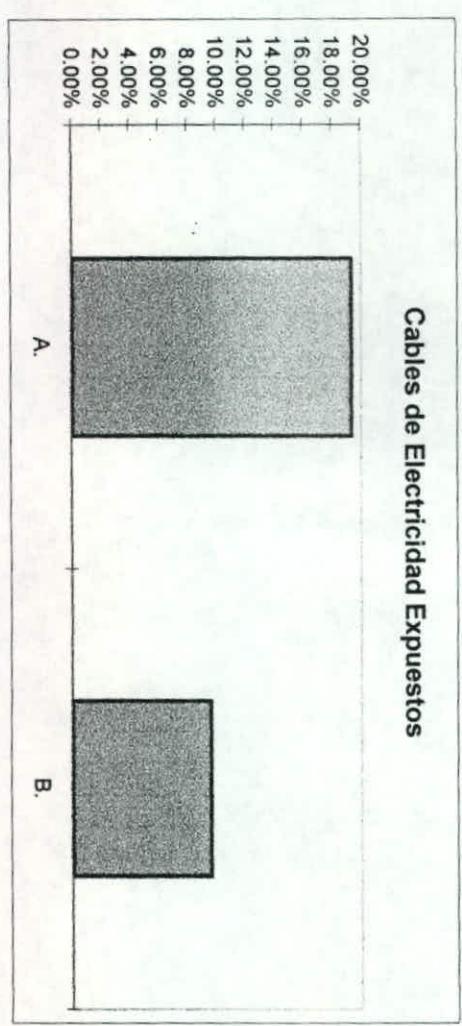
10 Presencia de material almacenado que no cumple: no identificado

- A. Bodega producto terminado 6.45%
- B. Bodega retención 9.68%
- C. Bodega materia prima 25.81%
- D. Bodega empaque 29.03%



11 Falta mantenimiento a instalaciones eléctricas: cables de electricidad expuestos

- A. Area de sólidos 19.35%
- B. Mezclado 9.68%
- Granulado

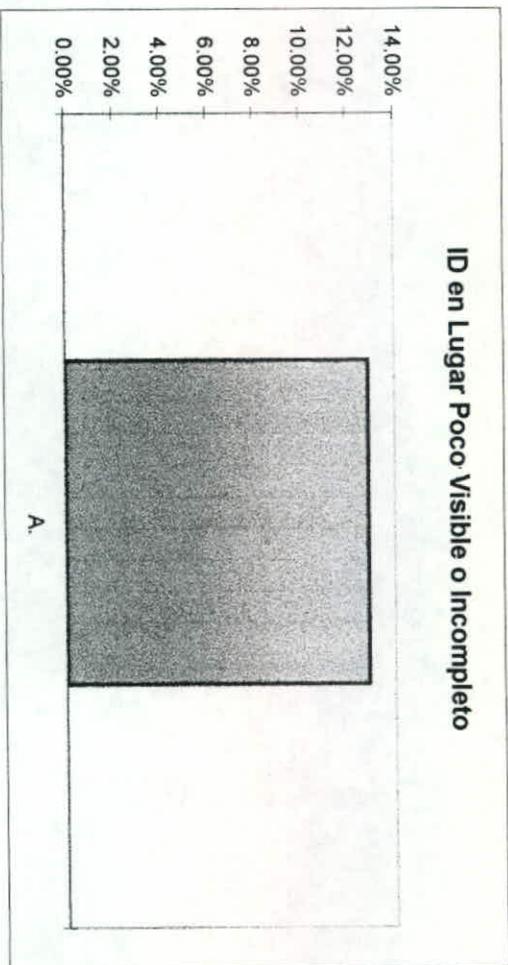


A. Empaque

12

Identificación de líneas de empaque en lugar poco visible o incompleto

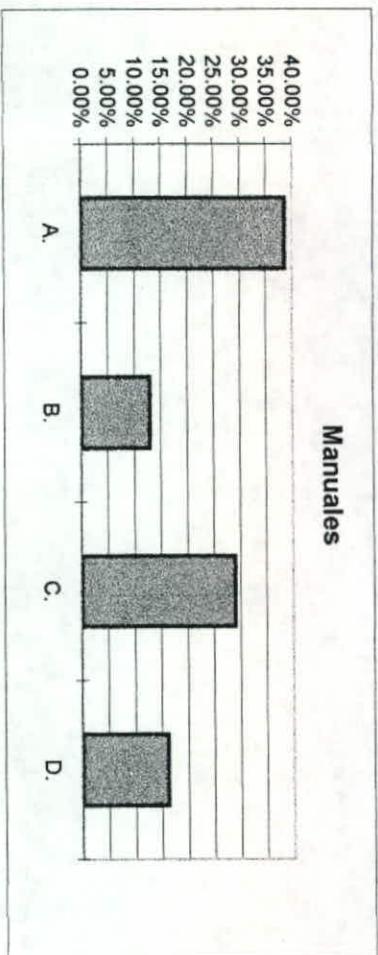
12.90%



13. MANUALES

- A. Los manuales de operación de fabricación no cumplen con todos los datos necesarios
- B. Los manuales de limpieza no cumplen con todos los datos necesarios
- C. Faltan algunos manuales de operación para procesos de fabricación, llenado y empaque
- D. Faltan algunos manuales de limpieza

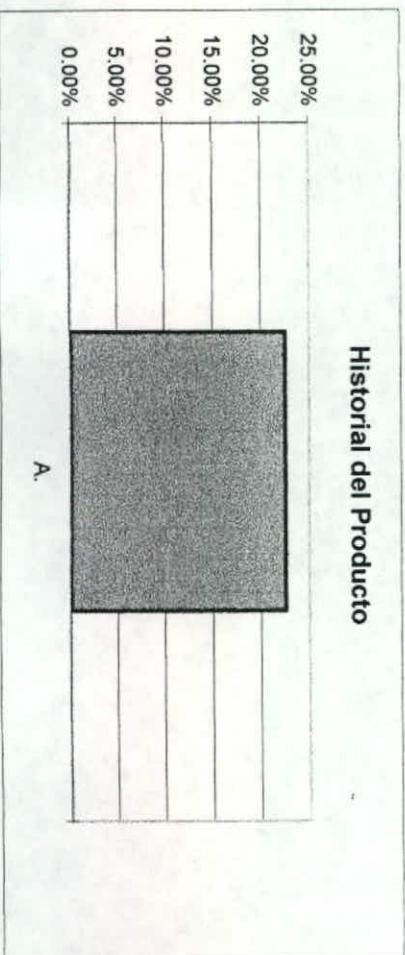
38.71%
12.90%
29.03%
16.13%



14. HISTORIA DEL PRODUCTO

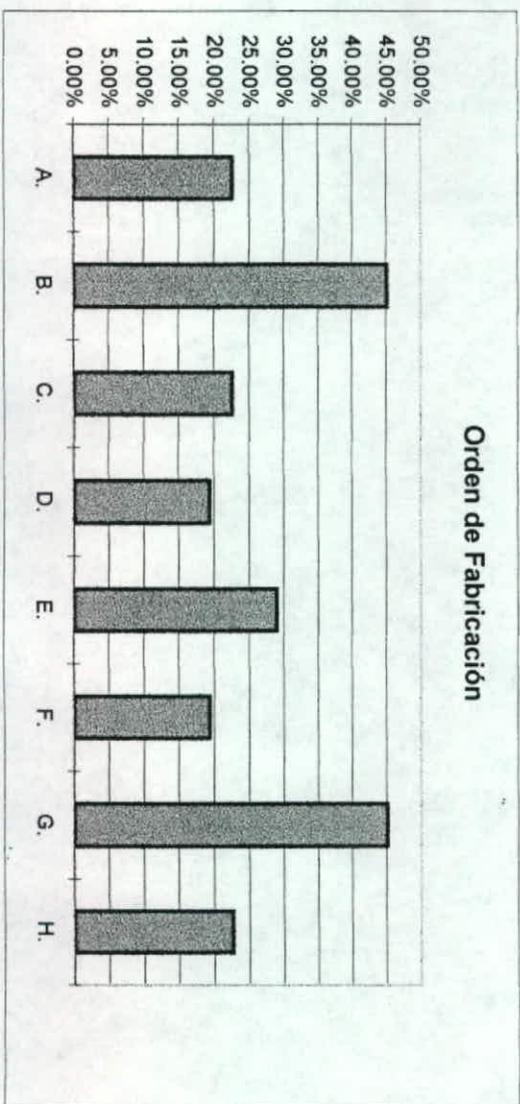
- A. No se hace revisión de documentos para formar historial en la orden de fabricación

22.58%



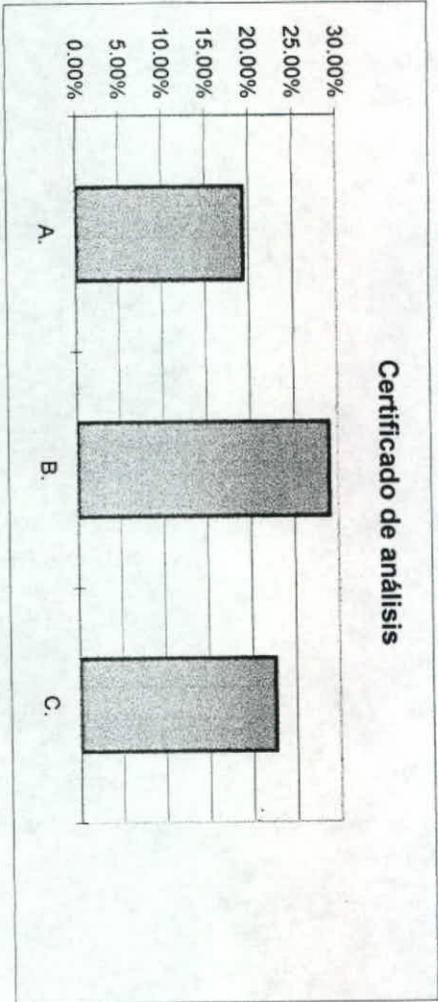
15. ORDEN DE FABRICACION

- | | |
|---|--------|
| A. No se anota o calcula rendimiento | 22.58% |
| B. No hay registro para todos los aspectos de control de firmas de involucrados en producción y de los supervisores de control de calidad. | 45.16% |
| C. Falta registro de humedad y rangos aceptables | 22.58% |
| D. Falta registro de temperatura y rangos aceptables | 19.35% |
| E. No hay evidencia que se lleve control en proceso o no es completo | 29.03% |
| F. No se adjuntan todas las etiquetas requeridas por BPM a la orden (limpieza de equipo y áreas, de pesado, estado de materia prima, producto terminado, etc) | 19.35% |
| G. Fórmula cuantitativa incompleta | 45.16% |
| H. Hay ciertas anomalías con la orden de producción | 22.58% |

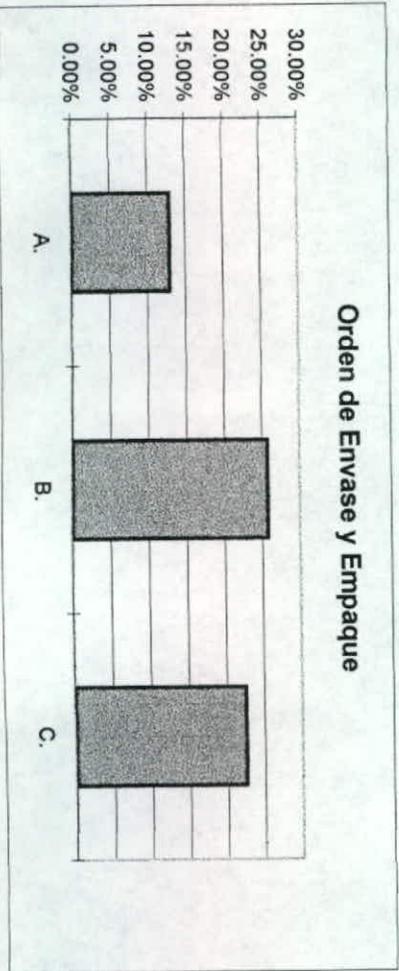


Certificado de análisis de Control de Calidad :

- A. No indica todos los datos necesarios 19.35%
- B. No se realizan certificados de análisis para cada lote de Producto terminado 29.03%
- C. No se hace Control de Calidad a la materia prima (sólo se aprueba en base en certificado de análisis del proveedor) 22.58%



- 16. ORDEN DE ENVASE Y EMPAQUE**
- A. No existe orden de empaque 12.90%
 - B. Orden de empaque incompleta 25.81%
 - C. No hay control de calidad de empaque 22.58%

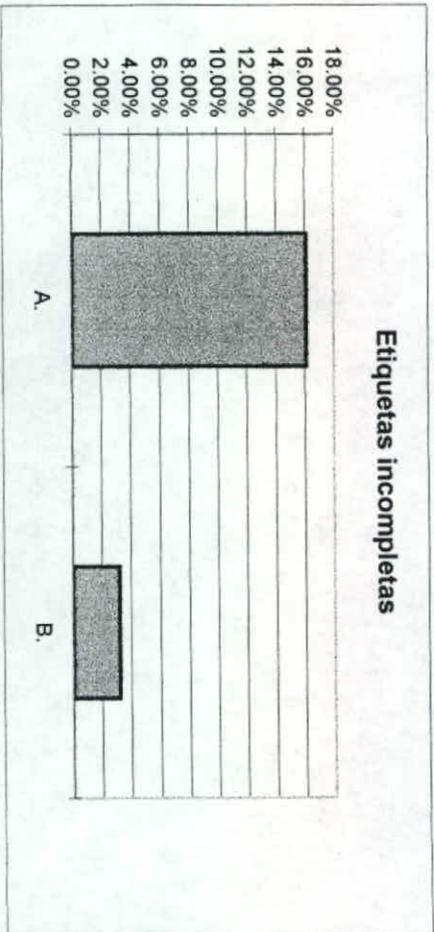


17. ETIQUETAS

No llevan toda la información necesaria (nombre de materia prima, No. de lote de proveedor, No. de lote interno, concentración y Vo. Bo. de Control de Calidad) de:

- A. Materia prima
- B. Producto terminado

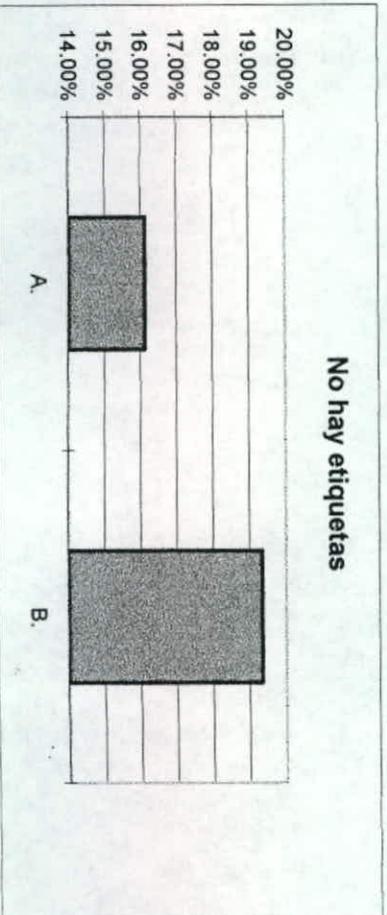
16.13%
3.23%



No hay etiquetas de estado (aprobado, cuarentena o rechazo) de:

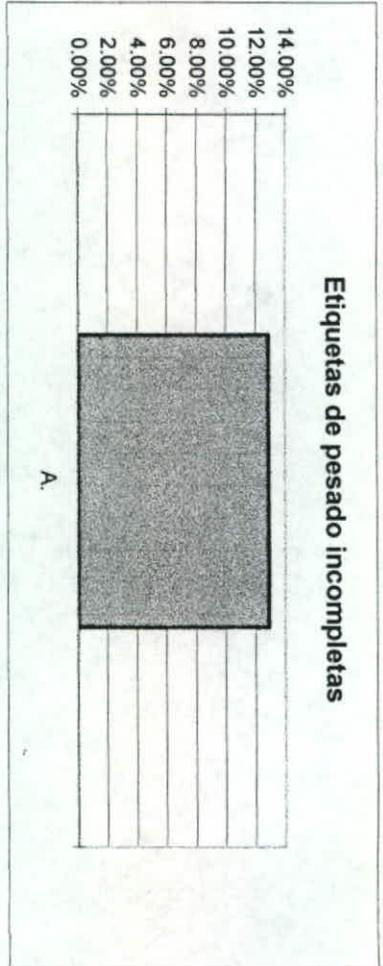
- A. Materia prima
- B. Producto terminado

16.13%
19.35%



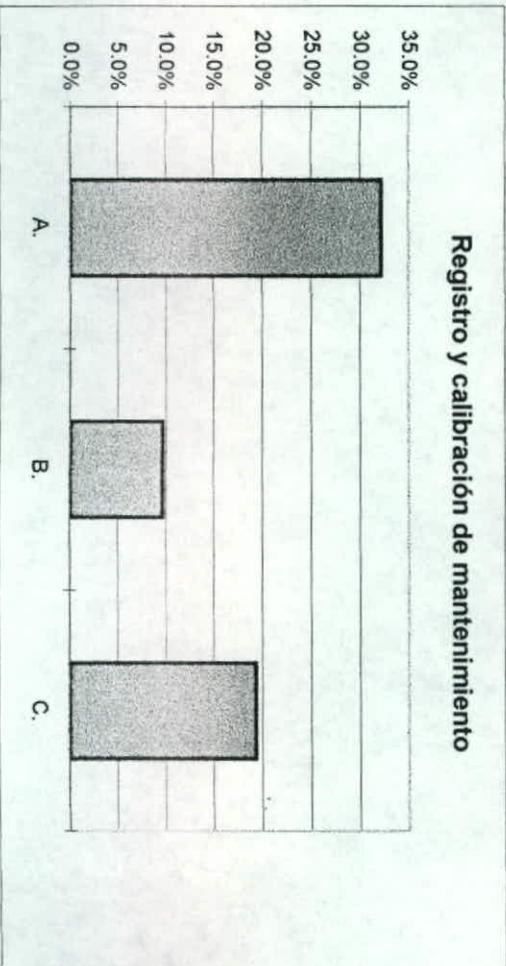
A. Etiquetas de pesado de materia prima incompletas

12.90%



- 18. REGISTRO, CALIBRACION Y MANTENIMIENTO**
- A. No hay registro de calibración de maquinaria y equipo
 - B. No hay registro de mantenimiento de maquinaria y equipo
 - C. No hay programa de mantenimiento de instalaciones y equipo

32.3%
9.7%
19.35%

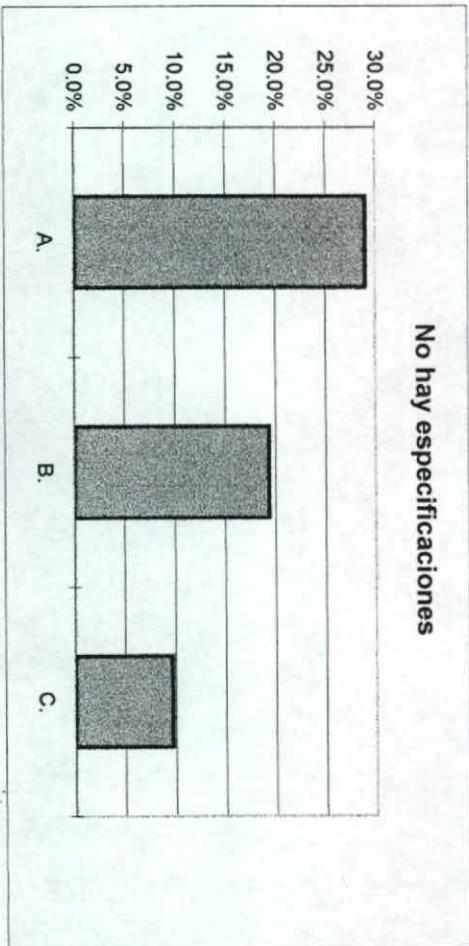


19. ESPECIFICACIONES

No hay especificaciones para:

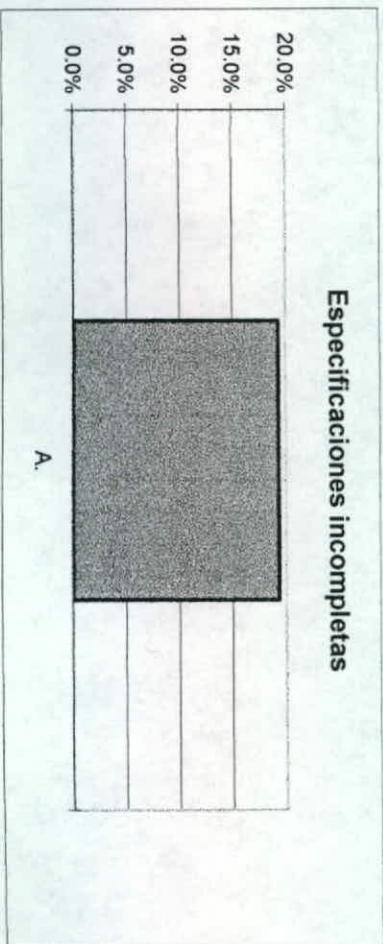
- A. Cada producto
- B. Materia prima
- C. Etiquetas y estuches

29.0%
19.4%
9.7%



A. No llevan toda la información necesaria

19.4%



20. CAPACITACION DE PERSONAL

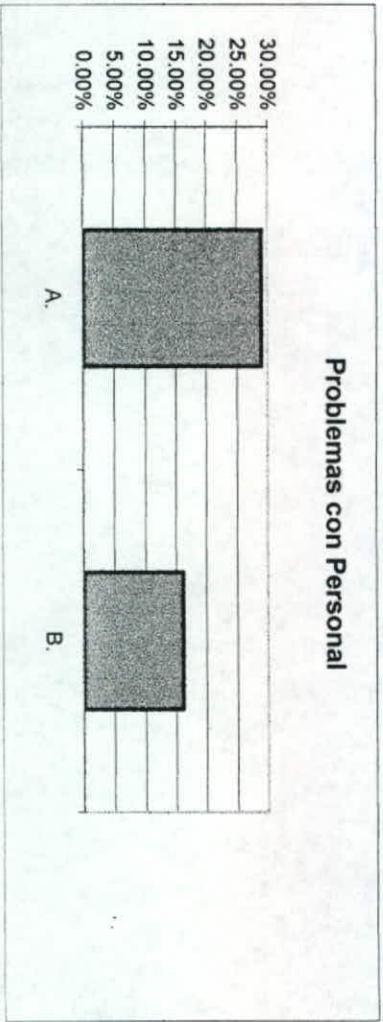
A. No hay evidencia de capacitación sobre BPM

29.03%

21. PROBLEMAS CON VESTIMENTA DE PERSONAL

B. Personal no cumple con vestimenta o lleva joyas o maquillaje

16.13%



Identificación de áreas y equipos**31. ¿Están correctamente identificadas las áreas y los equipos?**

Sí	100.00%
----	---------

32. ¿Se dispone de toda la información para identificarlas?

Nombre del producto	100.00%
No. de lote	93.75%
Fecha	87.50%
Producto anterior	31.25%
Nombre operarios	25.00%
Tamaño lote	12.50%
Fecha de expiración	12.50%

Controles de producción**33. ¿Se lleva control en proceso?**

Sí	100.00%
----	---------

34. ¿Cuáles?

	Lab. externo	Propio	No se realiza
Promedio de peso	6.25%	93.75%	
Dureza	6.25%	93.75%	
Friabilidad	6.25%	93.75%	
Desintegración	6.25%	93.75%	
Disolución	12.50%	56.25%	31.25%
Diámetro y espesor	6.25%	93.75%	
Humedad granulado	6.25%	93.75%	

35. ¿Se registran los controles de producción durante el proceso y quedan firmados inmediatamente?

Sí	100.00%
----	---------

36. ¿Existe autorización escrita y firmada por el inspector de control de calidad para iniciar el proceso?

Sí	37.50%
No	62.50%

37. ¿Se registra en forma clara y completa la justificación a cualquier desviación de los procedimientos?

Sí	100.00%
----	---------

Procedimientos de limpieza y mantenimiento**38. ¿Existen procedimientos escritos para el mantenimiento y limpieza de instalaciones y equipo?**

Sí	68.75%
No	31.25%

39. ¿Incluyen éstos procedimientos, responsables, periodicidad, etc.?

Título	93.75%
Procedimiento	93.75%
Responsabilidad	62.50%
Quién elabora	50.00%
Quién aprueba	50.00%
Objetivos	37.50%
Quién revisa	25.00%
Frecuencia	25.00%
Ultima fecha de revisión	25.00%
Fecha	18.75%
Referencias	18.75%
Diagramas	18.75%
Modificaciones	12.50%
Materiales	12.50%
No. de PEO	12.50%

40. ¿Se llevan registros escritos cuándo son realizados éstos?

No	56.25%
Sí	43.75%

41. ¿Corresponden las especificaciones durante el proceso a las mismas para el producto terminado?

Sí	100.00%
----	---------

42. ¿Se derivan las especificaciones de estimados anteriores aceptables para el promedio del proceso y variabilidad del mismo y aplicadas por métodos estadísticos?

No	56.25%
Sí	43.75%

43. ¿Cuál es el manejo de los materiales en proceso que no cumplen con las especificaciones?

1ro. intentar reproceso y si no se destruye	100.00%
---	---------

44. ¿La historia técnica del producto qué datos contiene?

Orden de fabricación	93.75%
etiquetas de limpieza	87.50%
etiquetas de identificación	87.50%
etiquetas de pesado	87.50%
Orden de empaque	81.25%
Certificado final de análisis	75.00%
Procedimiento de fabricación y empaque	62.50%
Hoja de reporte de controles de producción	43.75%
Hoja de reporte de controles de empaque	43.75%
Conciliación de producto	31.25%
Gráficas de control	25.00%
Cálculos y rendimiento	12.50%
Orden de liberación	12.50%
Tiempos	12.50%
Hoja de desviaciones	12.50%

45. ¿Para todos y cada uno de los productos existe una fórmula maestra ¿Qué datos contiene?

Incluida en la siguiente pregunta

46. ¿Qué datos contiene la orden de fabricación?

Nombres de materia prima	93.75%
Cantidades de materia prima	87.50%
Código interno	87.50%
nombre comercial del producto	62.50%
fecha de expiración	56.25%
quien elabora	56.25%
quien aprueba	56.25%
procedimiento	56.25%
No. lote	56.25%
Tamaño lote	50.00%
Quién pesa y quién recibe	37.50%
Firmas responsables	37.50%
Cálculos y ajustes	31.25%
Fecha	31.25%
quien revisa	25.00%
Observaciones	25.00%
No. orden	18.75%
Controles en proceso	18.75%
Descargo inventario	18.75%
Si existe rechazo o no	18.75%
Concentración por dosis	12.50%
Tiempos	12.50%
No. lote componentes	12.50%

47. ¿La unidad de control de calidad es el único departamento autorizado para aprobar el uso y distribución de los lotes fabricados?

Sí	93.75%
No	6.25%

48. ¿Todos los documentos y registros correspondientes a un lote se archivan por un espacio no menor de 1 año después de su fecha de vencimiento?

Sin determinar	18.8%
Sí	81.3%

49. ¿Se tiene procedimientos escritos que indiquen las exigencias a cumplir cuando se fabrica a través de una organización externa?

No	37.50%
Sí	18.75%
No elabora para otros	43.75%

50. ¿Se utilizan los registros de los productos farmacéuticos para evaluar las normas de calidad y así poder evaluar también especificaciones de manufactura o procedimiento de control?

No	62.50%
Sí	37.50%

9.0 DISCUSION DE RESULTADOS

9.1 Auditorías realizadas a los laboratorios por el Departamento de Registro y Control de Medicamentos

En la primera etapa de la investigación, se revisó la última inspección a 31 de las 39 empresas que elaboran comprimidos en Guatemala. Esto se debe a que en las 8 empresas restantes se presentaron varias causas por las que no hubo una inspección reciente : tenían nuevas instalaciones y fueron autorizadas para funcionar estando pendientes de una auditoría o se encontraban en proceso de autorización de licencia sanitaria (por lo que no estaban funcionando). Para el presente estudio se tomaron en cuenta aquellas auditorías realizadas de 1993 hasta 1997.

En cuanto a instalaciones y equipo hay varios puntos que se deben resaltar :

1. Como se puede ver en las tablas 1a. y 1b., actualmente los laboratorios farmacéuticos, tienen instaurado, en más del 90% de los laboratorios, un sistema de inyección y extracción de aire tal como lo indican las BPM para las áreas de metrología y fabricación. Sin embargo, hay que resaltar que éste no siempre es eficiente lo cual generalmente se debe a una falta de mantenimiento preventivo siendo evidente que es el área de metrología donde este problema ocurre con mayor frecuencia (35% de los laboratorios investigados) y en menor grado en algunas de las áreas de fabricación.
2. En cuanto a condiciones generales de área, como son el estado de paredes, pisos, techo y puertas y uniones de paredes, se puede ver en las tablas 2a. a 2e. que el principal problema ocurre con las paredes, donde se puede observar que prácticamente en todas las áreas hay una falta de mantenimiento, en un 10 a 25% de los laboratorios investigados y con el piso, en menor grado, ya que ocurre en varias áreas en un 7 a 20% de las empresas. Esta situación con las paredes se refiere principalmente a problemas de humedad con lo que la superficie ya no se puede mantener limpia y lisa con la misma facilidad. El problemas con los pisos es que éstos quedan manchados con lo cual se dificulta determinar la limpieza del mismo. En lo referente a los demás aspectos aquí mencionados puede observarse que no hay una tendencia observable y que aunque existen problemas en algunas áreas, éstas no son siempre las mismas y en un porcentaje no mayor del 10% de las empresas, para la mayoría de los casos.

3. La presencia de material ajeno al área es un problema que se manifiesta prácticamente en todas las áreas. Sin embargo, tal como se puede observar en la tabla 3 se vuelve realmente preocupante en metrología y bodegas de producto terminado, materia prima y empaque donde ocurre en un 20 a 35% de las empresas investigadas. El material al que se hace referencia es muy variado: materia prima, producto en proceso y producto terminado en bodega que no corresponde, cajas vacías, material de limpieza, bolsas sucias, material de oficina ya usado, llantas, etc. Específicamente en el área de metrología el problema es que a veces se tienen dos productos diferentes al mismo tiempo, lo que puede ocasionar confusiones de graves consecuencias. Para las áreas de bodega sí nos referimos a todo el material mencionado anteriormente y generalmente se debe al crecimiento de la empresa más allá de la capacidad física del lugar, con lo que se almacenan materiales que en un momento dado pueden contaminar las materias primas o productos que se tienen almacenados.
4. La presencia de equipo o instrumentos ajenos al área, se refieren a herramientas o equipo de fabricación descompuestos o fuera de uso que no estaban por lo general debidamente identificados y/o en áreas específicas. Este problema se dio significativamente sólo en la bodega de materia prima donde tal como se puede observar en la tabla 4, ocurrió en más de un 25% de las empresas investigadas. Tal como en el inciso anterior, este problema se debe a una falta de mayor espacio físico por un crecimiento de la empresa.
5. La falta de identificación de áreas es un problema que disminuye, sin embargo ocurre en casi todas las áreas, para un 10 a 20% de los laboratorios investigados.
6. El desorden y suciedad dentro de las áreas es un problema que ocurre significativamente, sólo en las áreas de bodega de materia prima, producto terminado y empaque, debido principalmente al elevado movimiento dentro de estas áreas y su comunicación con el exterior. Este problema tal como se puede observar en la tabla 6 se da en un 22 a 25% de las empresas investigadas. En las áreas de fabricación y metrología a pesar del elevado movimiento, este problema no se da significativamente; probablemente por las exigentes normas de sanitización antes y después de cada proceso que exigen las BPM.
7. En cuanto a la iluminación de las áreas, éste no es un problema para más del 90% de los laboratorios investigados, como se observa en las tablas 7a. a 7c. Tampoco se trata

siempre de las mismas áreas, por lo que se puede suponer que más que una tendencia de la industria, se trata de casos en particular.

8. El almacenaje de los materiales sobre tarimas es primordial para asegurar la integridad de los mismos, previo a su utilización. Este problema, se dio significativamente sólo en el área de materia prima donde como se puede ver en la tabla 8, ocurre en más del 25% de los laboratorios investigados. Este problema ocurre probablemente por lo ya mencionado en el inciso 3, o sea a un aumento de producción de la empresa más allá de su espacio físico. Como se puede apreciar esta situación podría afectar seriamente la integridad de la materia prima, principalmente por humedad en ciertas condiciones.
9. Un problema muy común en el área de bodegas es la falta de separación del material en cuanto a su estado : aprobado, rechazado o en cuarentena. Este problema puede llevar a serias confusiones, e incluso, a la utilización de algún material en la elaboración de comprimidos que no esté aún aprobado o incluso esté rechazado, con lo que se puede realmente comprometer la eficacia o seguridad del medicamento si el material no está debidamente identificado y en el área de aprobado, aunque no lo esté. Observando la tabla 9 vemos que en más del 25% de las empresas investigadas, se encontró la falta de una separación adecuada en la bodega, de materia prima y en más del 10%, en las bodegas de Producto Terminado y Empaque. Este problema es causado probablemente de nuevo por un aumento en la producción más allá del espacio físico de la empresa, con lo que se dificulta asignar áreas específicas.
10. Siempre en el área de bodegas, se tiene que el material almacenado no está debidamente identificado, lo cual es realmente preocupante cuando no se indica el estado del producto (aprobado, rechazado o cuarentena) con lo que fácilmente se puede provocar una situación en la que se comprometa la eficacia del medicamento. Esta situación pudo observarse significativamente en las bodegas de materia prima y empaque, en un 25 a 30% de las empresas investigadas, como puede observarse en la tabla 10.
11. Tal como lo indican las BPM, las instalaciones eléctricas o las tuberías expuestas no son permitidas, pues dificultan la limpieza del área y pueden permitir la contaminación del producto. Esta situación se convirtió en un problema en las áreas de granulado y mezclado, para un 10 a 20% de los laboratorios investigados, como vemos en la tabla 11.

12. La identificación de líneas de empaque, en un lugar poco visible, puede crear confusión de los productos que se empaacan, ya que en muchos casos, se está trabajando diferentes medicamentos en diferentes líneas, simultáneamente. Sin embargo, de acuerdo a lo investigado, esto ocurre sólo en un 12.9% de las empresas que elaboran comprimidos, por lo que aunque todavía es un problema, se espera que como se ha señalado en las inspecciones realizadas, ya no ocurra en un futuro cercano.

Por último, siempre referente a instalaciones, cabe agregar que se encontraron otros problemas como : reposaderas no sanitarias dentro de áreas de fabricación, tuberías expuestas, equipo sin etiqueta de fabricación o limpieza, presencia de material almacenado incorrectamente (en bolsas o cajas sin identificación), etc. Sin embargo por no ocurrir en más del 10% de las empresas investigadas, se puede asumir que no se trata de un problema de la industria de fabricación de comprimidos, sino de casos particulares.

En cuanto a documentación, se deben resaltar también varios puntos :

13. Los manuales de operación tienen gran relevancia dentro de los procesos de manufactura como fabricación, llenado y empaque y en la limpieza de equipos y áreas. Contando con toda la información por escrito, se asegura hasta cierto punto que las operaciones sean siempre realizadas correctamente, no dependiendo solamente de la experiencia del operador o qué tan bien haya entendido lo que se le indicó. Tal como se puede observar en la tabla 13, se observa que el 12 al 16% de las empresas investigadas, no cuentan con algunos manuales de limpieza o éstos se encuentran sin toda la información necesaria (procedimiento detallado, quién elabora, revisa y aprueba, la fecha de emisión, etc.). La misma situación ocurre con los manuales de operación para los procesos de manufactura, sólo que para una porción aún mayor de laboratorios, 29 al 39% de los mismos. Esta situación es preocupante, ya que entonces se depende demasiado de la experiencia del operario y de la constante vigilancia, más que de una verdadera estandarización del proceso.
14. En cuanto al historial del producto, el único problema relevante es que para un 22.58% de los laboratorios (ver tabla 14) no se realiza una revisión de la documentación para formar el historial del producto.
15. La orden de fabricación es tal vez el documento más importante en la elaboración de un producto y también donde más aspectos se ignoran o no son tomados en cuenta para ser

anotados en la misma. Es por eso, que aquí se tratarán aquellos con mayor incidencia dentro de la industria (ver tabla 15):

- 15.1 No se anota o calcula el rendimiento real y teórico, para el 22.58% de los laboratorios investigados, con lo cual no se puede saber a ciencia cierta la efectividad del procedimiento.
- 15.2 No se tiene un registro completo de las firmas de todos los involucrados en el proceso de manufactura, tanto de producción como de control de calidad, principalmente en lo que se refiere a quien realiza y quien revisa cada una de las operaciones. Esta situación hace imposible que a la hora de surgir problemas con un producto se pueda reconocer cuál es la causa y quién el responsable. Situación que se da para más del 45% de los laboratorios farmacéuticos.
- 15.3 El registro de la temperatura y la humedad del área, en la orden de fabricación, son necesarios para poder después determinar si éstos afectan o no la estabilidad del producto posteriormente. Sin embargo para el 19 al 23% de los laboratorios investigados no se anota en la orden de producción.
- 15.4 Una situación realmente preocupante es que para más del 29% de los laboratorios, no se llevan a cabo todos los controles en proceso, requeridos para comprimidos, o que por lo menos no haya evidencia en la orden de fabricación de que fueron realizados. Como se puede ver, este es un problema que puede poner en duda la eficacia e inocuidad del medicamento.
- 15.5 Otro problema significativo, es que no se adjuntan todas las etiquetas utilizadas en la fabricación, como son etiquetas de : pesado, estado de materia prima e identificación, limpieza de equipo y áreas. Al no adjuntarse todas, no se puede garantizar que todas las operaciones fueron realizadas satisfactoriamente debidamente supervisadas. Este problema aún persiste en casi el 20% de las empresas.
- 15.6 En cuanto a los certificados de análisis de control de calidad se detectan varios problemas :
 - 15.6.1 Estos certificados están incompletos, o sea que no llevan todos los datos correspondientes, especialmente el nombre y la firma del

responsable del certificado y cuando son realizados por una organización externa. Ocurre en un 20% de los laboratorios investigados.

15.6.2 También es preocupante que no se realice control de calidad a todos los lotes de producto terminado, con lo cual no se puede garantizar la eficacia e inocuidad del medicamento. Preocupa también que ocurra en un 29% de los laboratorios investigados, y que a veces, en algunos de éstos, sean realizados pero no se adjuntan al historial del producto, no lleven el número de lote del producto analizado o que se declare simplemente que no se realiza para todos los lotes.

15.6.3 Para casi el 23% de los laboratorios investigados todavía se aprueba la materia prima, en base a certificado de análisis del proveedor, por lo que si ocurre alguna contaminación durante el transporte o algún problema del proveedor, éste no podrá ser detectado a tiempo para que el material no sea utilizado en la manufactura de los comprimidos.

15.7 En cuanto a la fórmula cuali-cuantitativa del producto, se encontraron problemas en más del 45 % de las empresas investigadas. Los problemas más comunmente encontrados fueron que no se anotaba : fecha de expiración, fecha de inicio y finalización, concentración de cada componente por unidad, nombre del proveedor de cada materia prima, potencia de cada una de las materias primas.

15.8 Por último en cuanto a la orden de fabricación cabe mencionar que se encontraron anomalías en casi el 23% de las empresas investigadas. El tipo de anomalías a que nos referimos son : mismo número de lote para más de un lote, tamaño de lote no coincide con la fórmula, el registro de la fórmula en la orden no coincide con el que está registrado en Registro y Control de Medicamentos, el número de lote no es el mismo en todas las páginas de la orden. Todos estos problemas son graves y pueden ocasionar serias dudas sobre el medicamento, ya que con esta clase de problemas puede ocasionarse fácilmente una equivocación.

16. En la orden de empaque también se encontraron algunos problemas que valen la pena resaltar (ver tabla 16) :

16.1 Todavía, para casi un 13% de los laboratorios que elaboran comprimidos, no se posee una orden de envase y empaque, sino que se tiene como una parte de la orden de fabricación o realmente no existe. Esto influye de nuevo, en que si se tienen problemas con el medicamento y están relacionados con el envase y empaque, no podrán ser determinados y mucho menos corregidos.

16.2 Aquí también se tiene el problema, que la orden no tiene todos los datos necesarios siendo principalmente evidente la falta de: no se cuenta con un procedimiento de trabajo detallado, no se adjuntan muestras de etiquetas y empaque, no se encuentran algunas firmas de las personas responsables del proceso de envasado y empaque. Estos problemas todavía son ciertos para casi un 26% de los laboratorios investigados.

16.3 Para concluir, en lo referente a la orden de envase y empaque, cabe mencionar que en casi el 23% de los laboratorios que elaboran comprimidos, no se realiza control de calidad para el material de empaque, lo cual puede comprometer la integridad del producto al momento de su distribución, pues cualquier problema con el empaque no podrá ser detectado a tiempo.

17. En cuanto a etiquetas, los problemas encontrados fueron los siguientes (ver tabla 17):

17.1 En el 16% de las empresas investigadas las etiquetas de materia prima no llevan toda la información necesaria, especialmente: No. de lote del proveedor, No. de lote interno, concentración, visto bueno de control de calidad.

17.2 Para el 16 al 20% de los laboratorios investigados no se cuenta con todas las etiquetas de estado (aprobado, rechazado y cuarentena) para materia prima y producto terminado, lo cual como ya se dijo anteriormente puede provocar confusión e incluso que se utilice un material que no esté en buen estado para su utilización.

18. En cuanto a registro, calibración y mantenimiento de equipo, cabe mencionar varios aspectos (ver tabla 17): Para casi un 20% de los laboratorios fabricantes de comprimidos no se tiene un programa de mantenimiento de instalaciones y equipo, lo cual resulta evidente al comprobar que para un 32.3% de los laboratorios no se lleva un registro de calibración de los mismos, así como que en casi un 10% de los mismos no se

lleva un registro del mantenimiento prestado a maquinaria y equipo. Esta situación también puede llevar a entender por qué se dan problemas a nivel del mantenimiento de instalaciones que ya se discutieron anteriormente.

19. Finalmente, en lo que se refiere a documentación, se debe hacer notar que para un 20 a 30% de los laboratorios no se poseen todas las especificaciones para materia prima y producto terminado, lo cual vuelve realmente difícil poder estandarizar un proceso si no se tiene siquiera los lineamientos bajo los que se quiere trabajar.

En cuanto a personal se pueden mencionar los siguientes aspectos :

20. Para más del 29% de los laboratorios investigados no hay evidencia de que se le de capacitación al personal y especialmente en lo referente a las BPM. Esta situación como ya se explicó anteriormente no permite una apropiada estandarización del proceso, ya que se dependerá en la experiencia del empleado y una estricta supervisión para que el proceso sea adecuado. Solamente al concientizar el operario y personal en general, de la importancia de su participación y colaboración en el cumplimiento de las BPM, se podrá garantizar junto con los demás aspectos aquí citados, que se logra garantizar la eficacia e inocuidad del producto.
21. Aunque sólo ocurra en un 16% de las empresas investigadas, se puede ver que todavía persiste problema, en que el personal cumpla con los requisitos de vestimenta y apariencia necesarios para cumplir con las BPM. Algunos de los problemas encontrados fueron : zapatos inadecuados (tenis), con el uniforme puesto salen a almorzar, portan joyas y maquillaje, no usan los guantes, etc. Como se puede deducir del inciso 20., estos problemas surgen de la falta de conocimiento o la importancia que le da el personal, al cumplimiento de las BPM por una falta de capacitación en ese aspecto. Es necesario que el personal asuma el papel que le corresponde.

9.2 Entrevistas a los jefes de control de calidad o producción (según accesibilidad) que laboran en laboratorios que manufacturan comprimidos

Tal como en la primera etapa, se consideraron todos los aspectos que regulan las BPM : instalaciones y equipo, personal y documentación. Sin embargo, por tratarse de una entrevista, estos aspectos no fueron separados de esa manera sino fueron colocados de acuerdo a ciertas áreas de interés. Estas entrevistas no pretendían duplicar la información

obtenida en la primera etapa, sino por el contrario, complementarla y de ser posible obtener ciertos datos que no eran obtenibles en la anterior etapa. Aquí se tratará de relacionar la información obtenida en esta etapa, con la anterior.

1. En cuanto a condiciones de áreas de trabajo (ver tablas 22 a 26), tal como se podía prever, son un poco más optimistas que las obtenidas de las inspecciones. Sin embargo hay dos nuevos datos a considerar :

1.1 Un 25% de los laboratorios consultados, indican que no cumplen totalmente con las condiciones de área estipuladas por las BPM. Esto concuerda con lo analizado en la primera etapa, sin embargo no son las condiciones de paredes y piso, lo que afirman que es el problema, sino que la unión entre paredes no es de tipo sanitario (media caña) y que esto es lo que les causa problemas.

1.2 También un 25% de los laboratorios entrevistados, indican que no se monitorea la temperatura, humedad y pureza de aire, lo cual también concuerda con lo ya aseverado sobre la orden de fabricación en la primera etapa ; o sea que estos factores no son monitoreados en una parte significativa de la industria.

2. En cuanto a personal y vestimenta (ver tablas 27 y 28), se indica que un 25% no cumple con la vestimenta reglamentaria, principalmente refiriéndose a las máscaras para gases y en menor grado en el uso de guantes, donde indican que al personal "le cuesta acostumbrarse" a ellos. Otro aspecto a considerar en este punto, es que en un 50% de las empresas, el cambio de uniforme no es diario, sino cada dos días o dependiendo del trabajo. Aquí aducen los entrevistados que si se trabaja un mismo lote dos días seguidos, no se hace necesario el cambio de uniforme. El otro 50% indica que el cambio es diario lo necesiten o no y si se cambia de producto el mismo día, también de uniforme.

3. Sobre la preparación de área (ver tablas 29 y 30), se observa una discrepancia : el 100% de los laboratorios indican que se supervisa que las áreas y equipos que van a ser usados estén limpios y en perfecto estado, sin embargo un 19% indica que no es anotado en la orden de fabricación o en un despeje de área, sino sólo es comprobado al adjuntarse las etiquetas de limpieza de área y equipo a la orden. Como se puede apreciar aquí, se corre el riesgo de que en ciertas condiciones o falta de experiencia del personal, se pueda contaminar el producto por no hacerse un chequeo minucioso de áreas y equipo.

4. En las tablas 31 y 32, aunque un 100% de los laboratorios indican que identifican todas las áreas y equipos correctamente, sólo un 10 al 30% de los laboratorios entrevistados indican que anotan en sus etiquetas de área o equipos, cuál era el producto anterior elaborado, el tamaño del lote y la fecha de expiración. Esto como se ve, hace difícil poder rastrear posteriormente problemas relacionados con limpieza de áreas o equipo, ya que si hay una contaminación no se podrá saber si se debe a estos factores.
5. En cuanto a controles de producción, se puede ver que según los entrevistados (ver tablas 33 a 37) se cumple casi en un 100%, por lo que no se puede inferir mucho de estos resultados. Sin embargo aquí podemos observar, que en un 31% de los laboratorios no se realiza la prueba de disolución que según la última farmacopeia de los Estados Unidos de América es ya una prueba obligatoria, para comprimidos. También podemos notar en un 38% de los entrevistados, que no hay una autorización por control de calidad para iniciar un proceso, lo que está en discrepancia con lo ya mencionado en el inciso No.3 pues si no hay confirmación por parte de control de calidad. ¿Cómo se puede asegurar que las condiciones de área y equipos son adecuadas? También se manifestó que las desviaciones que ocurren durante los procesos son siempre justificadas adecuadamente y registradas. Sin embargo no se hace siempre de la misma manera: algunos manifestaron que tenían hojas especiales para ello y la mayoría que habían espacios adecuados (observaciones) en la orden de fabricación.
6. Los procedimientos de escritos de limpieza y mantenimiento son muy importantes para poder validar procesos de esta naturaleza. Si no se tienen todas las directrices por escrito se vuelve a depender de la experiencia del operador y de la constante supervisión haciendo posible que se cometan fácilmente errores a este respecto. En este aspecto podemos observar en la tabla 38 que en un 31% de los laboratorios entrevistados no se tenían procedimientos para ello, generalmente en lo que se refería a procedimientos de mantenimiento. Esta situación es grave, ya que debido a ello es que se dan problemas en cuanto a mantenimiento general de las áreas como ya se ha indicado anteriormente. Siempre en el tema observamos que estos procedimientos son generalmente incompletos ya que (como se observa en la tabla 39) aspectos como: objetivos, frecuencia, quién revisa el procedimiento, referencia, última fecha de revisión, modificaciones, diagramas,

etc. no son incluidos en los mismos. Por último, observamos que en casi un 44% de los laboratorios, estos procedimientos no son registrados (tabla 40), especialmente los referentes a mantenimiento, por lo que de nuevo el rastreo de problemas se dificulta.

7. En cuanto a especificaciones (ver tablas 41 a 42), los entrevistados aseguran que utilizan como mínimo las sugeridas por la farmacopea de los Estados Unidos y que son cumplidas en un 100%. Sin embargo notamos que en un 44% de los casos también se utilizan especificaciones internas (más estrechas), determinadas a través de métodos estadísticos ; pero en la mayoría de los casos determinadas por la casa matriz (transnacionales).
8. En cuanto al manejo de materiales en proceso que no cumplen especificaciones, todos los laboratorios indicaron como se esperaba, que si se pueden volver a tratar para que cumplan, sin alterar la calidad del producto, se reprocesa el material o se destruye (tabla 43).
9. Como se aprecia en la tabla 44, la historia técnica del producto es bastante incompleta en muchos de los laboratorios entrevistados. Aspectos como : cálculos y rendimiento, gráficos de control, desviaciones (si ocurren), controles en proceso, tanto de empaque como de fabricación, liberación de producto terminado a bodega, etc. no se incluyen en más del 50% de los laboratorios entrevistados. Aquí hay que tomar en consideración que dado que la entrevista duraba como máximo 1 hora, esta pregunta a veces era contestada a la ligera, por lo que algunos factores pudieran escapar a la atención del entrevistado. Sin embargo, salta a la vista la importancia que se le da a cada uno de los aspectos, ya que en muchos casos (especialmente transnacionales y en pocos casos empresas nacionales) se tienen hojas especiales para chequear y que todos los documentos que forman el historial, han sido archivados.
10. La fórmula maestra (tabla 45) se incluye en la siguiente pregunta por razones de la entrevista, ya que como la fórmula se incluye en la orden de fabricación, los entrevistados supusieron que estaban contestando la pregunta por duplicado, por lo que se prefirió dar los datos de la fórmula como parte de la orden de producción. Tal como en el inciso No.8, para la orden de fabricación (tabla 46), puede ser que al entrevistado se le escaparan detalles por lo corto de tiempo de la entrevista. Sin embargo, aún así, se nota que aspectos como controles en proceso, descargo de inventario, concentración por

dosis, aprobación final del lote, No. lote de los componentes, tiempos, etc. no fueron indicados por más del 50% de los entrevistados. Otro aspecto a notar es que sólo el 56% de los entrevistados incluye el procedimiento de fabricación dentro de la orden de fabricación, lo que dificulta el proceso ya que a la hora de manufacturar se tienen dos documentos: la fórmula y por aparte el procedimiento, con lo que algunos aspectos pueden ser obviados. También aquí se debe indicar que en varios casos hubo que explicar lo que se entendía como orden de fabricación, ya que en algunos laboratorios este término se utiliza para indicar la orden de gerencia para iniciar la manufactura indicando el tamaño del lote.

11. En el 94% de los casos, los laboratorios indican que sólo el departamento de Control de Calidad puede autorizar el uso y distribución de un lote (tabla 47). Sin embargo, al recordar que en la primera etapa existía el problema que no habían certificados de análisis para todos los lotes de producto terminado, en un 29% de los laboratorios, se cuestiona que esta disposición sea suficiente para garantizar la eficacia e inocuidad del medicamento.
12. En cuanto al archivo de la documentación de los lotes, un año después de la fecha de vencimiento (tabla 48), se observa que se realiza esta disposición en más del 80% de los casos y en el resto se encuentra sin determinar por la sencilla razón que, se trata de laboratorios nuevos que no tienen ni 5 años de estar manufacturando, por lo que no enfrentan todavía el problema de excesiva documentación archivada.
13. En cuanto a la pregunta de que si se tienen procedimientos escritos, cuando se fabrica a través de una organización externa (tabla 49) se manifestó, que ninguno trabaja con organizaciones externas, pero que cuando ellos maquilan para alguna empresa, no hay una norma clara, sino que a veces ellos determinan los procedimientos y otras veces es el cliente; sin embargo dejaron en claro que se aceptan los del cliente si no comprometen la eficacia e inocuidad del producto.
14. Por último en lo referente a la tabla 50, observamos que todavía un 63% de los laboratorios no evalúan los registros de los lotes para evaluar sus normas de calidad, especificaciones internas o procedimientos de control. De esta manera se pierde una herramienta muy útil para el mejoramiento continuo de los procesos. La razón de esta

situación, se debe a que la mayoría de laboratorios no se reúnen de manera periódica para la evaluación de los procesos, sino que solamente cuando surge un problema o se está elaborando un nuevo producto y en algunos casos porque se determinan en la casa matriz. De los laboratorios que contestaron afirmativamente, las respuestas son muy variadas y van desde reuniones mensuales hasta reuniones trienales.

10.0 CONCLUSIONES

Se darán las conclusiones tal como la información fue recabada.

10.1 Auditorías realizadas a los laboratorios por el Departamento de Registro y Control de Medicamentos

10.1.1 Instalaciones y equipo

- El sistema de inyección y extracción de aire para las áreas de metrología y fabricación están instaurados en más del 90% de los laboratorios, sin embargo por falta de mantenimiento, son en algunos casos ineficientes. El principal problema, ocurre en el área de metrología donde ocurre esta situación, en 35% de los laboratorios investigados.
- En cuanto a condiciones de pisos, paredes, techo y puertas de las áreas, se nota que el problema está a nivel de paredes y piso, donde falta mantenimiento (están manchados, presentan humedad, etc.) en la mayoría de áreas, para un 10 a 25% de las empresas.
- La presencia de material ajeno al área (insumos que no corresponden al área, cajas, bolsas, material de limpieza, etc.) es un problema en metrología y bodegas, para un 20 a 35% de los laboratorios entrevistados. Esta situación se presenta probablemente por falta de espacio físico para una adecuada separación.
- La presencia de equipo e instrumentos ajenos al área (herramientas, equipo fuera de uso, etc.) ocurre significativamente sólo en la bodega de materia prima y se da en el 25% de los laboratorios entrevistados. La causa aquí también puede ser falta de espacio físico para acomodarlo en un área específica.
- La falta de identificación de áreas es un problema que ocurre todavía en un 10 a 20% de los laboratorios investigados tanto en áreas de fabricación como de bodega.
- Desorden y suciedad, sólo se aprecia a nivel de las bodegas de materia prima, empaque y producto terminado y ocurre en un 22 a 25% de los laboratorios investigados. Puede deberse al elevado movimiento que ocurre en estas áreas y su comunicación con el exterior.
- Los problemas de iluminación encontrados, ocurren en un máximo del 10% de los laboratorios investigados, por lo que se infiere que no es una tendencia de la industria, sino casos particulares.

- Sólo en la bodega de materia prima, ocurrió significativamente, la situación que no todo el material almacenado está sobre tarimas, lo que puede afectar su eficacia e inocuidad. Ocurre en el 25% de las empresas investigadas. También aquí se supone que se debe a falta de espacio físico, por lo que se empieza a almacenar indebidamente.
- En las bodegas de materia prima, empaque y producto terminado, se encontró que del 10 al 25% de los laboratorios no tienen una separación adecuada de los materiales de acuerdo a su estado. Se supone que esta situación también se da por falta de espacio físico.
- En 10 a 20% de los laboratorios investigados se encontró que hay instalaciones eléctricas expuestas en áreas de fabricación como son granulado y mezclado.
- La falta de identificación de líneas de empaque es todavía un problema para el 13% de los laboratorios investigados.

10.1.2 Documentación

- Los manuales de operación para procesos de fabricación y limpieza se encontraron incompletos en un 16 y 39% de los laboratorios investigados respectivamente.
- Faltan algunos manuales de operación para procesos de fabricación y limpieza en un 12 y 29% de los laboratorios respectivamente.
- El 23% de los laboratorios farmacéuticos no se realiza una revisión de la papelería para formar el historial del producto.
- Los problemas con la orden de fabricación fueron varios :
 - El 23% de los laboratorios, no anota el rendimiento teórico, ni el real
 - El 45% de los laboratorios, no tienen todas las firmas de los responsables en la manufactura, tanto de producción como de control de calidad
 - En un 19 a 23% de los laboratorios, no se registra la humedad y temperatura del área de trabajo.
 - No se realizan todos los controles en proceso requeridos para comprimidos, en el 29% de los laboratorios, comprometiendo directamente la calidad del producto.
 - El 20%, no adjuntan todas las etiquetas requeridas a la orden de fabricación, dificultando el rastreo de problemas, posteriormente.

- En 20% de los laboratorios investigados, los certificados de análisis están incompletos y todavía más preocupante, no se realiza control de calidad a todos los lotes de producto terminado, en el 29% de los casos y en el 23% de los laboratorios, se aprueba la materia prima en base al certificado de análisis del proveedor. Todos estos problemas pueden incidir directamente sobre la eficacia e inocuidad del producto.
- En más del 45% de los laboratorios investigados la fórmula cuali-cuantitativa está incompleta, especialmente falta anotar: fecha de inicio y finalización, concentración por unidad, nombre del proveedor de cada materia prima, potencia de las materias primas.
- En 23% de los laboratorios se encontraron anomalías en la orden de producción (mismo número de lote para dos lotes distintos, no coincide el número de lote en todas las páginas, etc.).
- En la orden de empaque se encontró que :
 - El 13% de los laboratorios no tiene orden de empaque, sino que está junto con la orden de fabricación.
 - La orden de empaque es incompleta, en el 26% de los laboratorios investigados principalmente en lo que se refiere a procedimiento detallado y firma responsables en el proceso de empaque.
 - El 23% de los laboratorios investigados, no realiza control de calidad al material de empaque sino que se aprueba en base a certificado de análisis del proveedor.
- En cuanto a las etiquetas requeridas para los procesos, se tiene que en el 16% de los laboratorios investigados la información es incompleta y que para el 16 al 20% de los mismos no cuenta con etiquetas de estado (aprobado, rechazado y cuarentena)
- En más del 20% de las empresas investigadas, no existe un programa de mantenimiento de instalaciones y equipo, lo que explica por qué el 32% de éstas, no registra la calibración de su equipo y el 10% de estas empresas, no registra el mantenimiento prestado a su equipo.
- Un 20 a 30% de los laboratorios investigados no poseen todas las especificaciones para producto terminado y materia prima.

10.1.3 Personal

- El 29% de los laboratorios, no tienen evidencia de capacitación y especialmente de BPM.
- En 16% de los laboratorios investigados, el personal no cumple con la vestimenta, utiliza maquillaje y joyas dentro de áreas de fabricación. Los problemas más comunes son que el personal no quiera portar las máscaras de gases o usar guantes.

10.2 Entrevistas a los jefes de control de calidad ó producción (según accesibilidad) que laboran en laboratorios que manufacturan comprimidos

- La imagen que tienen los laboratorios entrevistados sobre sí mismos es, en la mayoría de los casos, mucho mejor que la obtenida de la investigación de las inspecciones de Registro y control de medicamentos, por lo que sólo se puede tomar aquella información que aporte nuevos datos a la investigación.
 - El 25% de los laboratorios entrevistados indican que no cumplen condiciones de área por no tener en toda las áreas de fabricación unión de paredes tipo sanitario. Y otro 25% de los laboratorios indica que no monitorea humedad, temperatura y pureza de aire lo que es consistente con los datos obtenidos anteriormente.
 - El 25% de los laboratorios entrevistados manifiesta que no cumple con la vestimenta adecuada por no contar o no utilizar mascarillas de gases y en menor grado por no usar guantes. Siempre en lo referente a vestimenta, el 50% de los laboratorios manifestó que no cambian uniforme todos los días, sino cuando hay cambio de producto o cada dos días.
 - El 19% de los laboratorios manifiesta que no posee despeje de área y que verifica la limpieza de área y equipos únicamente a través de las etiquetas adjuntadas a la orden de fabricación.
 - De acuerdo a lo determinado en la entrevista, las etiquetas de áreas y equipo son bastante incompletas y sólo un 10 a 30% de los laboratorios anota datos como : producto anterior elaborado, tamaño del lote, fecha de expiración.
-
- En cuanto a controles de producción se debe hacer notar varios aspectos :

- El 31% de los laboratorios entrevistados, no realiza pruebas de disolución lo cual ya está siendo exigido en la última farmacopea de los Estados Unidos de América, en lo que respecta a comprimidos.
- En el 40% de los laboratorios entrevistados, se puede iniciar un proceso sin autorización de Control de Calidad, lo que pone en duda que se verifiquen las condiciones de trabajo antes de iniciar.
- Todos los laboratorios indican que, justifican debidamente todas las desviaciones. Sin embargo mientras unos lo hacen en la parte de observaciones en la orden de fabricación, otros lo hacen en hojas especiales para ello.
- En cuanto a procedimientos escritos de limpieza, se puede observar que el 31% de los laboratorios no poseen todos los procedimientos necesarios, especialmente en lo que respecta a mantenimiento. También hay que notar que para el 50% de los casos, éstos son bastante incompletos, no incluyéndose : objetivos, frecuencia, materiales, última fecha de revisión, etc. Por último en lo referente a los procedimientos de limpieza, que el 44% de los laboratorios entrevistados no registra cuándo se realizan, especialmente en lo referente a mantenimiento.
- Sólo el 44% de los laboratorios entrevistados, posee especificaciones internas (más estrechas que las sugeridas por la farmacopea de los Estados Unidos de América) y la mayoría las reciben de la casa matriz (transnacionales).
- Todos los laboratorios farmacéuticos indicaron que si un material en proceso no cumple especificaciones, primero se intenta reprocesarlo y si no destruirlo, siempre y cuando no se altere la calidad del producto.
- De acuerdo a lo obtenido en la entrevista, la historia del producto es llevada de forma incompleta, lo que se desprende del hecho que, aspectos como : gráficos de control, desviaciones (si hubieren), controles en proceso, no fueron indicados por más del 50% de los laboratorios entrevistados. Esto pudo deberse a que por lo corto de la entrevista, no fueran mencionados estos aspectos (obviados por ellos) o que no se lleva un control estricto de la documentación. También puede ser que, muchos aspectos de los aquí mencionados, no se incluyeran, por indicarlos en la orden de fabricación.

- Para no crear confusión al entrevistado, se incluyó el contenido de la fórmula maestra dentro de la orden de fabricación, pues en varios casos creían estar duplicando información. Aquí de nuevo se denota que muchos aspectos no fueron incluidos por más del 50% de los entrevistados : descargo inventario, aprobación final del lote, controles en proceso, etc. Otro aspecto a considerar es que más de el 50% de los entrevistados no considera el procedimiento de manufactura como parte de la orden de fabricación.
- Aunque el 94% de los entrevistados indica que, sólo Control de Calidad puede autorizar el uso y distribución de un lote, el hecho que se haya encontrado en la primera etapa que el 29% de los laboratorios no realiza control de calidad a todos sus lotes, cuestiona que esta medida sea suficiente para garantizar la calidad del medicamento.
- En más del 80% de los entrevistados, se archiva el historial del lote por más de un año después de la fecha de expiración. En el resto de laboratorios no ha sido determinado, por tratarse de laboratorios muy jóvenes (menos de 5 años de existencia).
- No hay una norma clara si es el cliente o la empresa que maquila para otro, quien dispone de las especificaciones. Lo único claro que se pudo obtener, es que ninguno de los laboratorios que maquila para otros, acepta un trabajo si las especificaciones comprometen la calidad del producto.
- Más del 63% de los laboratorios entrevistados, no revisa sus registros de lotes para evaluar normas de calidad o procedimientos de control. Esto se explica al notar que la mayoría indica que no se reúnen en forma periódica, sino solamente cuando surge un problema o se va a manufacturar un nuevo producto. Son pocos los laboratorios que realizan esta revisión y de los que lo hacen, la mayoría son transnacionales y las reciben de la casa matriz. El período entre cada reunión varía desde reuniones mensuales hasta trienales.

11.0 RECOMENDACIONES

Dado lo extenso de la investigación, las recomendaciones se plantean en la forma de una propuesta de operación e identificación de puntos críticos de acuerdo a BPM.

**PROPUESTA DE OPERACION E
IDENTIFICACION DE PUNTOS CRITICOS EN
LA MANUFACTURA DE COMPRIMIDOS DE
ACUERDO A BUENAS PRACTICAS DE
MANUFACTURA (BPM)**

PUNTOS CRITICOS

Los puntos críticos descritos se basan en los resultados encontrados en presente investigación.

Instalaciones y equipo

1. Mantenimiento preventivo al sistema de inyección y extracción de aire en áreas de fabricación y metrología.
2. Mantenimiento preventivo a las áreas, especialmente a paredes y piso y uniones de tipo sanitario para pared con pared y pared con piso.
3. Establecimiento de áreas de cuarentena, aprobado y rechazado en todas las bodegas.
4. Establecimiento de un área o bodega específica para equipo en desuso y en reparación cerca del departamento de mantenimiento.
5. Identificación de todas las áreas.
6. Entarimado obligatorio de materiales en todas las bodegas.
7. Clasificación inmediata de los materiales desde su ingreso hasta su utilización de acuerdo a su estado (material en cuarentena, aprobado o rechazado).

Documentación

1. Elaboración de los manuales de operación de acuerdo a las normas establecidas en el reglamento de BPM para Guatemala.
2. Completar todos los manuales necesario para manufactura, limpieza y mantenimiento de acuerdo al reglamento de BPM para Guatemala.
3. Elaboración de orden de fabricación maestra de acuerdo a lo estipulado por el reglamento de BPM para Guatemala.
4. Control de calidad para todas los lotes de materia prima y producto terminado. No se debe aceptar materia prima en base a certificado de análisis de proveedor.
5. Elaboración de orden de envase y empaque de acuerdo a lo indicado en el reglamento de BPM para Guatemala.
6. Elaboración y utilización de etiquetas de identificación y pesado de acuerdo a lo normado según en el reglamento de BPM para Guatemala.
7. Establecimiento de registros de mantenimiento regular y preventivo de áreas y equipo.

8. Establecimiento de registros y procedimientos estándares de operación de calibración de los equipos.
9. Elaboración de todas las especificaciones para cada producto terminado, materia prima y material de empaque de acuerdo a lo indicado en el reglamento de BPM para Guatemala.
10. Establecimiento de obligatoriedad de presencia de personal de control de calidad para inicio de un proceso.
11. Establecimiento de obligatoriedad de aprobación de cada lote por control de calidad en base a los certificados de análisis.

Personal

1. Establecimiento y registro de programas de capacitación de personal sobre la importancia de las BPM y lo importante de su participación en el cumplimiento de las mismas.

Debido a que las Buenas Prácticas de Manufactura incluyen la normas generales para procesos de manufactura de comprimidos, en la presenta propuesta se presentan algunas recomendaciones para el cumplimiento de las mismas en tres áreas : instalaciones y equipo, documentación y personal. Por lo extenso del tema, sólo se abordarán aquellos aspectos que se consideran críticos en la presente investigación. Por último como aclaración, todos los artículos referidos están contenidos en el "REGLAMENTO DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA Y COSMETICA DE GUATEMALA".

1. INSTALACIONES Y EQUIPO

Artículo 28°. Se proveerá ventilación adecuada, aire libre de polvo y partículas.

Artículo 29°. Se proveerá equipo para el control adecuado de la presión de aire, microorganismos, polvo, humedad y temperatura de acuerdo a los requerimientos del tipo de producto que se elaboren.

Artículo 30°. Se usarán sistemas de filtración de aire, incluyendo prefiltros y filtros de aire para partículas **cuando sea necesario**, en los suministros de aire en las áreas de producción...

Aquí como se observa, se describen los lineamientos generales para el sistema de inyección y extracción de aire, donde indica que debe tenerse el equipo para controlar presión de aire, humedad, temperatura y pureza de aire. Aunque la mayor parte de la industria posee este sistema de inyección y extracción de aire, éste en muchos casos es ineficiente. Por esta razón, es importante mencionar que no se trata sólo de que sea instalado, sino que funcione adecuadamente :

Artículo 52°: Se limpiará, mantendrá y dará saneamiento al equipo y utensilios a intervalos adecuados para impedir el mal funcionamiento o contaminación que pudiera alterar la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza del producto farmacéutico de acuerdo a los requisitos oficiales u otros establecidos.

Con esta parte se completa lo que se indica en el artículo 30o. cuando se indica que fuere necesario. Solamente estableciendo y siguiendo procedimientos escritos para limpieza y mantenimiento de equipo puede garantizarse este artículo.

Artículo 22°. Inciso a) Los pisos, paredes y techos de las áreas de fabricación serán lisos y estarán contruidos de material de fácil limpieza que no desprenda polvo, que sea impermeable y sin grietas. La construcción debe asegurar que no sea posible el acceso de insectos, roedores y otras plagas ; sin drenajes en el interior...

Se hace énfasis en la importancia de los procedimientos escritos de limpieza para poder garantizar que el estado de las áreas permanezca en condiciones de fabricación. Otro aspecto a notar es que las superficies deben ser lisas, por lo que instalaciones eléctricas expuestas, ductos, etc. no deben ocurrir y ser corregidos inmediatamente. También para la fácil limpieza deben utilizarse uniones de pared y pared con piso tipo sanitario (media caña), ya que las esquinas pueden dificultar la limpieza.

Artículo 22°. El edificio tendrá espacio adecuado para la colocación ordenada de equipo y materiales **para impedir que se mezclen las distintas materias primas, envases de productos farmacéuticos, cierres, rotulación, materiales en proceso o productos farmacéuticos a través del edificio o edificios estará diseñado para impedir la contaminación.**

Artículo 23. Las operaciones se realizarán dentro de áreas específicamente definidas, de tamaño adecuado, aire libre de polvo y partículas de acuerdo a los volúmenes de producción. Existirán áreas separadas o definidas para las operaciones de la empresa, a fin de prevenir la contaminación o confusión como sigue :

1. BODEGAS : Estas serán de tamaño, espacio, e iluminación y ventilación adecuados. Tendrán tarimas, o estanterías para evitar que los materiales o productos se encuentren directamente sobre el piso. Contarán con las siguientes áreas :

- a) "De Recepción, Muestreo y Cuarentena"
- b) "De Materiales y Materias primas aprobados"
- e) "De materia primas y materiales para destrucción"
- f) "De devoluciones"
- g) "De almacenamiento de productos inflamables"
- h) "De almacén de graneles"
- i) "De cuarentena de productos terminados"

j) "De almacén de Productos Terminados aprobados"

k) "Áreas especiales (cuartos fríos, etc.)"

l) "Área de Pesado"

Aquí se debe explicar que sólo con una adecuada separación de los distintos materiales pueden evitarse confusiones lamentables. Por esta razón, se enumeran los tipos de bodegas que exigen las BPM en Guatemala. También se especifica la obligación de colocar todos los insumos **sobre tarimas**, pues así se pueden proteger de polvo, humedad y en algún caso plagas. Sólo si se garantizan las condiciones como el tamaño adecuado se puede evitar que se ubique materia prima en bodega de producto terminado, materia prima rechazada con la que está aprobada, bolsas vacías, cajas, etc. En el artículo 23 se enfatizan los aspectos referentes a la separación de materiales por su estado (aprobado, rechazado o en cuarentena), pues puede llevar a serias equivocaciones. También cuando en el artículo 23 se menciona que las áreas existirán "separadas o definidas" se hace énfasis en la necesidad de una adecuada rotulación de todas las áreas para prevenir "contaminación o confusión".

2. DOCUMENTACION

Requisitos mínimos indispensables para elaborar documentación :

Artículo 230° : Todos los documentos maestros serán preparados, firmados y fechados por una persona competente y responsable. Después serán verificados, firmados y fechados por lo menos por otra persona que sea independiente de la primera, para efectuar una doble revisión y así minimizar la posibilidad de errores. Las personas se identificarán en el documento con su nombre y posición en la organización.

Artículo 231°. Cualquier modificación o cancelación de un documento, será aprobado por una persona de reconocida autoridad dentro de la organización. Estas modificaciones se redactarán e incorporarán al documento nuevo cumpliendo lo recomendado en el artículo 230°.

Artículo 232°. Todos los documentos se emitirán a través de un método de reproducción que evite cualquier posibilidad de error durante la transcripción. Dichos documentos no deberán estar escritos a mano ni contener borraduras o enmiendas.

Artículo 233° : Todos los documentos y registros se archivarán en forma tal que permita su fácil acceso cuando sea necesario.

Artículo 234°. La documentación de desviaciones y excepciones se mantendrá de tal manera que la información pueda ser evaluada periódicamente con el objeto de establecer la necesidad de cambios en las especificaciones, procedimientos de manufactura o en sistemas de Control de Calidad.

Artículo 235°. Se establecerán sistemas que aseguren que todo el personal involucrado reciba la información de las modificaciones aprobadas.

Artículo 239° : Los documentos se mantendrán de modo que los datos que contengan puedan utilizarse para evaluar, por lo menos anualmente, las normas de calidad de cada producto farmacéutico a fin de determinar la necesidad de cambios en las especificaciones o manufactura o procedimientos de control del producto.

Se establecerán y seguirán procedimientos escritos para todas estas evaluaciones e incluirán disposiciones para :

- a.) Una revisión de cada lote, haya sido aprobado o rechazado y, donde resulte aplicable, los registros asociados con el lote.
- b.) Una revisión de quejas, productos farmacéuticos retirados del mercado, devueltos o recuperados e investigaciones realizadas al respecto para cada producto.

2.1 Procedimientos escritos

2.1.1 Procedimientos de limpieza y mantenimiento

Deberán establecerse y seguirse procedimientos escritos que asignen la responsabilidad para el Saneamiento y que describan con suficiente detalle los horarios de limpieza, métodos, equipo y materiales que se utilizarán en la limpieza de los edificios e instalaciones.

Artículo 47° : ... Estos procedimientos escritos deben estar regulados y diseñados para prevenir la contaminación de equipo, materia prima, envases de productos farmacéuticos, cierres, empaques, materiales de rotulación o productos farmacéuticos terminados.....

Artículo 53° : Se establecerán y seguirán procedimientos escritos para la limpieza y mantenimiento del equipo, incluyendo utensilios usados en la manufactura, elaboración, empaque o almacenamiento de un producto farmacéutico.

Estos procedimientos incluirán, los siguientes datos :

1. La asignación de responsabilidad de limpieza y mantenimiento de equipo.
2. Horarios de mantenimiento y limpieza, incluyendo, donde sea convenientemente itinerarios de saneamiento.
3. Una descripción detallada de los métodos, equipo y materiales usados en operaciones de limpieza y mantenimiento, y métodos para demostrar y volver a montar equipo.
4. Remoción de la identificación del lote anterior.
5. Protección del equipo limpio, de contaminación después de su limpieza.
6. Inspección del equipo para determinar que esté limpio inmediatamente antes de usarse.

Artículo 240° :

8. "Procedimientos para la Operación, Limpieza, Calibración y Mantenimiento Preventivo del Equipo :

8.1 Se contará con procedimientos para efectuar la limpieza, calibración, mantenimiento preventivo, y operación del equipo e instrumentos utilizados en la fabricación, empaque y control de los productos. Dichos procedimientos incluirán los siguientes datos como mínimo :

- a. Nombre del equipo o instrumento.
- b. Planos esquemáticos del equipo o instrumento.
- c. Descripción detallada de los métodos, utensilios y/o materiales utilizados en las operaciones de limpieza, así como métodos de desarmado y armado del equipo.
- d. Designación del responsable de la limpieza, calibración o mantenimiento preventivo del equipo o instrumento.
- e. Instrucciones precisas sobre el manejo del equipo o instrumento.
- f. Frecuencia de la limpieza y mantenimiento preventivo.
- g. Programa de verificación y calibración.

8.2 Se contará con un registro individual por escrito correspondiente a la limpieza, calibración y mantenimiento preventivo del equipo. las personas que estén realizando y revisando la limpieza y mantenimiento fecharán y firmarán o pondrán sus iniciales en el registro indicando que el trabajo se realizó. las anotaciones se harán en orden cronológico."

2.1.2 Procedimientos escritos para fabricación, llenado y empaque

Artículo 109 : Se establecerán procedimientos escritos para el control de la producción y manufactura, diseñados para asegurar que los productos farmacéuticos tengan la identidad, potencia, calidad y pureza que se pretende o se garantiza poseen.

Artículo 110 : Estos procedimientos escritos se incluye cualquier cambio o modificación, deberán redactarse, revisarse y aprobarse por las unidades involucradas y posteriormente revisados y aprobados por control de calidad.

Artículo 111 : Se seguirán procedimientos escritos en la ejecución de las distintas funciones de control de producción y manufactura y se documentarán al momento de su realización.

2.2 Orden de fabricación

Artículo 240° :

“Orden Maestra de Fabricación : será preparada, fechada y firmada por la persona responsable del Departamento de Producción (firma completa y manuscrita y revisada, fechada y firmada independientemente por una segunda, con el fin de asegurar la uniformidad de lote a lote, incluyendo el tamaño de cada uno de los lotes de cada producto farmacéutico. Deberá seguirse un procedimiento escrito en el que se describirá la preparación de la Orden maestra de Fabricación, la que se transforma en la Orden de Producción cuando se le asigna número de lote.

La Orden Maestra de fabricación incluirá :

- a. El nombre y potencia del producto y una descripción de la forma de dosis.
- b. El nombre y peso o medida de cada ingrediente activo por unidad de dosis o por unidad de peso o medida del producto farmacéutico, y una declaración del peso o medida total de cualquier unidad de dosis.
- c. Una lista completa de materias primas designadas por nombres o códigos suficientemente específicas para indicar la característica de cualquier cualidad especial.
- d. Una declaración exacta del peso o medida de cada materia prima, utilizando el mismo sistema de peso para cada materia prima. podrán permitirse variaciones razonables en la cantidad necesaria de materias primas para la preparación en la forma de dosis, siempre y cuando se justifiquen en la Orden Maestra de Producción.

- e. Una declaración relativa a cualquier exceso calculado en materia prima.
- f. Una declaración del peso o medida teórica en fases apropiadas de la elaboración.
- g. Instrucciones completas y detalladas para la elaboración del producto, así como las precauciones especiales que deberán tomarse durante el proceso.
- h. Indicaciones convenientes para las modificaciones de cantidades, cuando se requiera.
- i. Una declaración del rendimiento teórico, incluyendo las cantidades máximas y mínimas aceptables en los rendimientos del granel.
- j. Una descripción de los envases para el producto farmacéuticos, materiales de empaque, incluyendo cada etiqueta y copia de ellas y toda otra rotulación, firmada y fechada por la persona o personas responsables de la aprobación de tal rotulación.
- k. Descripción del equipo que se empleará en el proceso.
- l. Indicaciones para el lavado y cuando sea necesario, la esterilización del equipo y envases primarios.
- m. Indicación de las precauciones necesarias para el almacenamiento de graneles.
- n. Instrucciones para la toma de muestras en las etapas en que esto sea necesario.”

Adicionalmente se tiene la información relacionada con la fabricación :

Artículo 240 :

10. “Orden de Fabricación y Documentos complementarios de cada lote elaborado : Para cada lote existirá un registro de fabricación en el cual pueda comprobarse que el producto fue fabricado, inspeccionado y analizado de acuerdo con los procedimientos y las instrucciones descritas en el expediente maestro. La orden de fabricación será una reproducción exacta de la Orden maestra de Fabricación, revisada para exactitud, fechada y firmada ; incluirá la información completa relacionada con la fabricación, a saber :
- a. Nombre del producto y número de lote.
 - b. Forma farmacéutica, dosis, tamaño de lote, rendimiento teórico y presentación.
 - c. Número de la orden y fecha de emisión.
 - d. Ingredientes que intervienen en la elaboración del producto, su cantidad y código o número de clave interno y número de lote.
 - e. Firma de la persona que pesó cada ingrediente y de la que verificó tanto el peso como la identidad.

- f. Cuando se requiera, la firma de la persona que calculó y la que verificó los datos.
- g. Instrucciones detalladas para la elaboración de los productos, incluyendo el equipo necesario para ello y la firma de las personas que efectuaron y de las que supervisaron cada paso significativo del proceso y cuando se requiera, la fecha correspondiente.
- h. Resultados de la inspección realizada a las áreas y equipos de fabricación correspondiente antes de iniciar el proceso.
- i. Inspección del área de empaque y rotulación antes y después de su uso.
- j. Registros completos de control de rotulación incluyendo ejemplares o copias de toda rotulación incluyendo ejemplares o copias de toda rotulación usada.
- k. Descripción de los envases y cierres de productos farmacéuticos.
- l. Instrucciones para efectuar los controles en proceso y el registro de los resultados de dichas pruebas, así como la firma de la persona que las efectuó y la fecha correspondiente.
- m. Cualquier muestreo realizado.
- n. Resultados de las pruebas e inspecciones hechas al producto en proceso y el registro de los dictámenes de aprobación o rechazo del producto emitidas por el Departamento de Control de Calidad.
- ñ. Fecha de inicio y de término del proceso de fabricación.
- o. Registro de rendimiento, así como de mermas o excesos, su justificación y conciliación cuando se requiera.
- p. Firma de Control de Calidad que indique su aprobación al contenido de la Orden, una vez cerrada por el Departamento de producción.
- q. Registro del dictamen de aprobación de Control de Calidad.
- r. Si el lote es fraccionado en sub-lotes, existirán los documentos necesarios relativos a las diferentes fracciones.

Cualquier desviación de los procedimientos establecidos y aprobados para la fabricación de un producto que haya sido aprobada por las autoridades competentes de la Empresa, se encontrará claramente documentada por escrito en la Orden de Producción.”

2.3 Orden de Empaque y Rotulación

Artículo 240 :

6.3 "Orden Maestra de Empaque y Rotulación : esta se transforma en orden de empaque y rotulación cuando se le asigna número de lote e incluirá :

- a. Instrucciones completas y detalladas para el envasado, etiquetado y empacado del producto.
- b. Indicación de las cantidades mínimas y máximas aceptables en el rendimiento.
- c. Indicaciones de las precauciones necesarias para el almacenamiento del producto.
- d. Instrucciones y formas para registrar la inspección y toma de muestras en las etapas en que ésto sea necesario."

2.4 Etiquetas

Artículo 68° : Cada lote de materia prima o material de envase o empaque estará siempre debidamente identificado. Esta identificación incluirá como mínimo lo siguiente :

1. Nombre del material
2. Cantidad recibida
3. Código de identificación de material que debe ser distinto para cada lote en cada entrega recibida.
4. Número de lote asignado por el establecimiento receptor o proveedor.
5. Situación de material o materia prima : aprobado, rechazado o en cuarentena.

Artículo 119° : Si la materia prima es removida de su envase original hacia otro, el nuevo envase será identificado con la siguiente información :

- a. Nombre de la materia prima o codificación.
- b. Número de recibo o control.
- c. Peso o medida en el nuevo envase.
- d. Lote para el cual se despachó la materia prima, incluyendo el nombre del producto, concentración y número de lote.

Artículo 132° : Todo producto en proceso será identificado con una etiqueta que indique lo siguiente :

- a. Nombre del producto.
- b. Número de lote.
- c. Cantidad.

d. Número del recipiente y número total de recipientes que contienen el mismo producto en proceso.

e. Situación del producto - aprobado, rechazado, en cuarentena -.

Aquí se sugiere un formato de etiqueta de pesado que no está incluida en el Reglamento.

Esta debe llevar :

- | | | |
|----------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| 1. Nombre de materia prima | 5. Peso Bruto | 9. Firma de la persona que pesa |
| 2. No. de lote interno | 6. Peso Neto | 10. Firma de la persona que revisa |
| 3. Nombre proveedor | 7. Producto a fabricar | 11. Fecha |
| 4. Tara | 8. No. lote del producto | |

2.5 Especificaciones

Artículo 240º. :

6.4 "especificaciones de las Materias Primas : éstas serán las que determine la Empresa e incluirán los siguientes datos como mínimo :

- a. Nombre de la materia prima.
- b. Código o número de clave interno.
- c. Fórmula y descripción física.
- d. Fabricantes aprobados.
- e. Límites de aceptación.
- f. Procedimientos de muestreo.
- g. Procedimientos analíticos y su bibliografía.
- h. Condiciones de almacenamiento.
- i. Precauciones en el manejo.
- j. Período de reevaluación o reanálisis.

k. Cantidad requerida para la muestra de retención.

6.5 Especificaciones de Materiales de Empaque y Rotulación : estas serán las que determine la Empresa e incluirán los siguientes datos como mínimo :

- a. Nombre del material.
- b. Código o número de código interno.
- c. Proveedores aprobados.
- d. Dibujos con tolerancias.
- e. Características de los materiales.
- f. Procedimientos o planos de muestreo y evaluación.
- g. Clasificación de defectos y niveles aceptables de calidad

6.6 Especificaciones del producto : estas incluirán :

- a. Nombre del Producto.
- b. Forma Farmacéutica.
- c. Descripción de la presentación o presentaciones del producto y del tipo de envases primarios y secundarios.
- d. Fecha de expiración.
- e. Cuidados y precauciones para el manejo y almacenamiento del producto en proceso, granel y terminado.
- f. Características de los producto en proceso, granel y terminado.
- g. Procedimiento de muestreo del producto en proceso, granel y terminado.
- h. Procedimientos analíticos y de inspección para el producto en proceso, granel y terminado.
- i. Procedimiento de manejo de muestras de retención.”

2.6 Certificados de Análisis :

Artículo 210 : Mantener bajo su cuidado los certificados de los análisis efectuados a todos los materiales y productos justo con los datos obtenidos en los exámenes de todas las muestras tomadas, en los que figuren :

- a. Las especificaciones
- b. Fuente de las especificaciones.
- c. La firma de la persona o personas que hayan realizado el o los análisis.

- d. Los resultados obtenidos, incluyendo las observaciones y cálculos pertinentes.
- e. El informe final de la decisión tomada, la firma de autorización de Control de Calidad y la fecha correspondiente.

2.7 Controles en proceso

Artículo 130 : Los controles en proceso que aseguren la calidad del producto final deberán precisarse claramente en el procedimiento de fabricación, con especificaciones y límites debidamente autorizados y acordes con las características de calidad establecidas para el producto final.

Donde resulte indicado, los controles en proceso incluirán, pero no estarán limitados a lo siguiente :

- a. Variación del peso en la tableta, gragea, cápsula, etc.
- b. Tiempo de desintegración.
- c. Operación adecuada de mezclado para garantizar uniformidad y homogeneidad.
- d. Tiempo y velocidad de disolución.
- e. Claridad, integridad o pH de las soluciones.

2.8 Fórmula Maestra

Artículo 240°. :

6.1 "Fórmula maestra : Esta incluirá :

- a. Fecha de emisión de la fórmula y la fecha de aprobación, así como los nombres y firmas de las personas que la autorizaron.
- b. Lista completa de las materias primas que intervienen en la elaboración del producto especificando el nombre, cantidad exacta de cada una de ellas, así como sus características de pureza y/o potencia, cuando se requiera.
- c. Un formato especial para la orden de fabricación del producto.
- d. Un formato para la orden de rotulación y empaque del producto.
- e. Cualquier otro documento que se considere necesario."

3. PERSONAL

Artículo 9°. : Se recomienda que el personal que labore en los Departamentos de Producción y Control de Calidad tenga conocimiento de los métodos y procedimientos empleados en ambos Departamentos.

Artículo 10°. : El personal dedicado a la manufactura, elaboración, empaque o almacenamiento de un producto farmacéutico, deberá usar vestimenta limpia, adecuada para los deberes que realiza, no deberá usar joyas ni maquillaje en las áreas de manufactura. Para proteger los productos farmacéuticos de contaminación se usarán gorras que cubran la totalidad del cabello, mascarillas, guantes y zapatos especiales.

Los requerimientos de indumentaria.

Artículo 15°. : Un programa escrito de capacitación para el personal en las funciones asignadas y en lo referente a las Buenas Prácticas de Manufactura....

Artículo 112°. : Debe instruirse al personal de Producción acerca de los objetivos que persiguen las medidas especiales adoptadas para la producción y manufactura de cada producto farmacéutico. El personal de supervisión deberá estar seguro de que dichas medidas han sido comprendidas perfectamente y que se siguen y cumplen totalmente.

Como se observa en estos artículos tanto la vestimenta como la presencia del personal están rigurosamente delineadas. A la vez observamos que se exige una capacitación sobre BPM no sólo al inicio, sino periódicamente. La razón de ello, es que las BPM se sitúan en un universo más amplio : el ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD. Esta tendencia advierte claramente que es necesario el compromiso de todas las personas que laboran en la planta con la calidad del producto; no se puede depender únicamente de los supervisores. Cada día la supervisión del tipo "capataz" está desapareciendo para dar lugar a que el control de la calidad inicie con el mismo operario : el involucrado en la manufactura, el involucrado en la limpieza, etc. Es por eso que la capacitación adecuada y constante del personal es necesaria en la validación de procesos, pues sólo de esa manera se puede dejar de depender de la experiencia y voluntad del operario. Por último, es importante agregar que no sólo debe dársele capacitación al personal, sino también debe registrarse cuando se realice la capacitación.

RECOMENDACIONES FINALES

1. Deben realizarse investigaciones similares a la presente, en las áreas de manufactura de líquidos y parenterales, para obtener así el perfil completo de la industria farmacéutica y sus necesidades para el cumplimiento de BPM, pues algunos aspectos como el control de calidad de todos los lotes de materias primas puede presentarse diferente en estas otras áreas.
2. Debe procurarse la aprobación definitiva del "Reglamento de Buenas Prácticas de Manufactura en la Industria Farmacéutica y Cosmética de Guatemala", así como asegurarse de su difusión en toda la industria.
3. Debe ofrecerse un servicio de asesoría constante a las empresas en el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura.
4. Debe elaborarse un curso sobre la importancia del mantenimiento preventivo de instalaciones y equipo, orientado a hacer notar la ventaja económica a largo plazo que esto representa.

12.0 REFERENCIAS

- 1.- "Good Manufacturing Practices in Tablet Manufacture". Seminario del Civil Service College del 28 al 31 de marzo de 1978. Sunningdale, Inglaterra. 78 páginas.
- 2.- ROJAS MENENDEZ, Berta Carolina. "Validación de Procesos en la Industria Farmacéutica Nacional". UVG 1995. 80 páginas.
- 3.- CASTELLANOS RODRIGUEZ, Aida Carolina. "Estudio de factibilidad y Propuesta para la creación de un área de producción de inyectables de acuerdo a Buenas Prácticas de Manufactura en la industria nacional". UVG. 1989. 73 páginas.
- 4.- PEREZ GARCIA, Lucrecia Dalila "Control de calidad de materia prima para productos farmacéuticos distribuida en GUATEMALA bajo calidad USP". Universidad de San Carlos de Guatemala. 80 páginas.
- 5.- Reglamento de Buenas Prácticas de Manufactura en la Industria Farmacéutica y Cosmética de Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, D.G.S.S. División de Registro y Control de Medicamentos y Alimentos. Departamento de Registro y Control de Medicamentos. 1988
- 6.- Industrial Pharmacy Educational Services Inc. "Buenas Prácticas de Manufactura actual para Productos Farmacéuticos Terminados". Traducción no oficial de BPM de la FDA. 29 de septiembre de 1978. 53 páginas
- 7.- Norma Venezolana COVENIN (Comisión Venezolana de Normas) 1700-83. "Sistema de evaluación de las buenas prácticas de fabricación de las empresas farmacéuticas". 65 páginas.
- 8.- Ministerio de Salud de Guatemala y Ministerio de Salud de Costa Rica. "GUÍA PARA REALIZAR INSPECCIONES A LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA" Documento preliminar. Noviembre de 1992. Págs. 9-56
- 9.- Guía para investigaciones.
- 10.- Licda. Martha de Albuquerque."IMPORTANCIA DE LA APLICACION DE LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURAS VIGENTES EN LA EMPRESA FARMACEUTICA". Revista OMFE INFO Sección Tecnología Farmacéutica. Número 8. 1997 . 3 páginas.

11.- Drugs Directorate Ottawa, Canada. "Good Manufacturing Practices guidelines". 4ta. Edición. 20 de agosto de 1996. 62 páginas.

12.- Parte 210 y 211 del título 21 del código de regulaciones federales (FDA). Marzo 4 de 1996. 34 páginas.

13.0 ANEXOS

ANEXO No.1

COMPRIMIDOS

Según la Farmacopea XXIII (1995) de los Estados Unidos, las tabletas son: "formas sólidas que contienen sustancias medicinales con o sin excipientes apropiados. Pueden ser clasificados de acuerdo al método de manufactura como tabletas comprimidas o moldeadas". Según la Farmacotecnia de Hellman, comprimido es el término preferible sobre los demás, ya que es un adjetivo sustantivado que hace referencia a la distinción esencial de la forma posológica, que es la de conseguirse por presión, en tanto que los otros términos hacen referencia a la forma (tableta, pastilla, etc.)

La característica principal de éstos es que son fabricados a partir de aplicación de alta presión, utilizando punzones de acero sobre polvos o granulados. Los comprimidos pueden ser manufacturados en una amplia variedad de formas, tamaño y diseño dependiendo del punzón que se utilice. Sin embargo, generalmente son de forma circular y de superficie plana y convexa. Los comprimidos pueden tener marcas o líneas para romperlos, símbolos u otras señales. Deben ser suficientemente duros para resistir la manipulación incluidos el envasado, el almacenamiento y el transporte sin aplastarse ni romperse.

Los comprimidos pueden tener excipientes tales como: diluyentes, aglutinantes, agentes desintegrantes, deslizantes, lubricantes, sustancias capaces de modificar el comportamiento de las formas farmacéuticas y el ingrediente activo en el aparato gastrointestinal. Cuando se utilizan excipientes es necesario tener la seguridad que no influyen desfavorablemente en la estabilidad, el tiempo de disolución, la biodisponibilidad, la inocuidad o la eficacia del ingrediente o los ingredientes activos; no tiene que haber incompatibilidad entre cualquiera de los componentes de la forma farmacéutica.

Existen numerosas variantes y subformas derivadas de los comprimidos. Pueden ser:

COMPRIMIDOS SIMPLES: logrados por aglomeración de polvos o gránulos por medio de presión. Si están destinados a uso local, con frecuencia quedan clasificados como:

- **Comprimidos bucales** (pastillas, tabletas, losanges, dulcetas, lingüetas, faringetas, canditab, etc.) destinados a deslírse en la boca. Cuando contiene fármacos que se absorben vía sublingual, se les llama **comprimidos sublinguales**.
- **Comprimidos vaginales** reemplazando a los óvulos con ventaja, están destinados a medicar la mucosa vaginal.
- **Comprimidos de uso parental, pellas o pelotillas "pellets"** forma singular destinada a obtener un efecto repositorio con fármacos diversos especialmente hormonas esteroideas.
- **Comprimidos efervescentes** diseñados para disolverse al contacto con líquidos, generalmente para facilitar la absorción.

COMPRIMIDOS MULTICAPA: término aplicable a cierto tipo de comprimidos compuestos de dos etapas o más, que permite aislar ingredientes.

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS: esta subforma se origina por operaciones complementarias a la compresión, que permiten encubrir el comprimido simple o desnudo. Así, tenemos: grageas, filmtab (si la cubierta es transparente) y entérica cuando dicha cubierta los protege de disgregación prematura en el estómago.

COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA: estos son aquellos debido a su manufactura liberan lentamente la sustancia medicamentosa que contienen.

ANEXO No.2

**GUIA DE ENTREVISTA DIRIGIDA A JEFES DE CONTROL
DE CALIDAD Ó PRODUCCION DE LOS LABORATORIOS
QUE MANUFACTURAN COMPRIMIDOS**

**Preparada por : Carlos Alberto Palma Wintzer
Guatemala, 1997**

La presente entrevista trata sobre los problemas principales en el cumplimiento de BPM en la manufactura de comprimidos. Por favor conteste todo aquello que usted crea pertinente dentro de cada pregunta.

Areas de trabajo

1. ¿Están delimitadas e identificadas las áreas para cada operación de manufactura que comprende la fabricación de sólidos (Mezclado, Granulación, Secado de granulado, Tableteado, Grageado) ?

2 ¿Son áreas exclusivas para estos procesos ?

3.- ¿Se registran y controlan todos los factores ambientales (pureza de aire, temperatura, humedad) ?

4.- ¿Las paredes, techos, pisos, etc cumplen con las características estipuladas según BPM ?

5.- ¿Cuentan las áreas con extractores de polvos ?

Vestimenta

6. ¿El personal se encuentra siempre adecuadamente vestido (gorro, bata, mascarilla, guantes, zapatos, audífonos, mascarillas para polvos y gases, etc.?)

21. ¿Se derivan las especificaciones de estimados anteriores aceptables para el promedio del proceso y variabilidad del proceso y aplicadas por métodos estadísticos ?

Documentación

22. ¿Cuál es el manejo de los materiales en proceso que no cumplen con las especificaciones (Se reprocessa, Se destruye, Otros Especifique.) ?

23.- ¿La historia técnica del producto qué datos contiene ?

24.- Para todos y cada uno de los productos existe una fórmula maestra. ¿Qué datos contiene en su empresa ?

25.- ¿La orden de fabricación de cada producto qué datos contiene?

26.- ¿Sus procedimientos estándar de operación, qué información básica contiene?

27.- ¿La unidad de control de calidad es el único departamento autorizado para aprobar el uso y distribución de los lotes fabricados?

28.- ¿Todos los documentos y registros correspondientes a un lote se archivan por un espacio no menor de 1 año después de su fecha de vencimiento ?

29.- ¿Se tiene procedimientos escritos que indiquen las exigencias a cumplir cuando se fabrica a través de una organización externa ?

30.- ¿ Se utilizan los registros de los productos farmacéuticos para evaluar las normas de calidad y así poder evaluar también especificaciones o manufactura o procedimiento de control ?



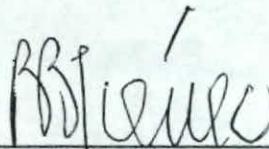
Br. Carlos Alberto Palma Wintzer

Autor



Lic. Elfege Rolando López G.

Asesor



Licda. Beatriz Batres de Jiménez

Directora



Licda. Hada Marieta Alvarado Beteta

Decano