

1. Resumen

En el siguiente trabajo de investigación de tipo observacional basado en la revisión de literatura de informes técnicos de la OMS (32,34,35,36,39,40,42 y 75); se hizo un estudio para la elaboración de la documentación básica y guía para la apertura de una industria farmacéutica en Guatemala que manufactura comprimidos orales, basada en el informe 32 de OMS creado en Ginebra en 1992.

Los documentos que se desarrollaron son necesarios para fortalecer y cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura y el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

Se realizó un listado de procedimientos de operación estándar, manuales, planes y programas con valiosa información que debe contener la industria farmacéutica para su apertura y funcionamiento, material que llevará al desempeño de las diferentes áreas con las que cuenta la industria que manufactura comprimidos orales.

Para el área de control de calidad se desarrollaron programas de estabilidad, programas de validación; planes de calibración y mantenimiento de equipo, manual de control de calidad, políticas de garantía y control de calidad para el buen desempeño del área.

Para el área de producción se incluyeron procedimientos de operación estándar de procesos de fabricación, materiales, almacenes y documentación general, políticas de calidad, planes de calibración mantenimiento de maquinaria, manual de seguridad e higiene.

En el área de mercadeo y ventas se realizó un listado de procedimientos de operación estándar, políticas de calidad e información específica para el desarrollo de un sistema de quejas y reclamos para poder enfrentar futuros procedimientos de devoluciones y recolección del producto del mercado.

De igual manera se ejemplifica el contenido, procedimientos de operación estándar e información básica que deben de presentar los manuales de apoyo hacia los sistemas críticos, como lo son; políticas y lineamientos de calidad, obtención de calidad del sistema de agua y manejo del sistema de aire.

Para el personal de cada área se elaboró un plan de inducción y capacitación continua y permanente con el objetivo del buen desempeño del trabajador en sus actividades.

2. Introducción

El progreso de las industrias farmacéuticas varía de una subregión a otra, dándose la necesidad de fomentar la armonización en todos los países y por ende, coadyuvar a mejorar la situación sanitaria facilitando el acceso a productos farmacéuticos inocuos, eficaces y de buena calidad (1).

Todos los organismos involucrados reconocen que la condición previa para que la industria farmacéutica participe en el mercado mundial consiste en cumplir con las normas internacionales de calidad de los productos farmacéuticos.

Actualmente la Industria Farmacéutica debe de asegurar la inocuidad y eficacia del producto que elabora durante todas las fases de su manufactura, incluyendo la adquisición de materiales, producción, almacenamiento y la distribución del mismo, teniendo que implementar las buenas practicas de manufactura (BPM) en todos los procesos (1).

Dada la prioridad de la implementación de las BPM para la industria farmacéutica y considerando que la Organización Mundial de la Salud (OMS) recientemente concluyó la preparación de módulos educativos en BPM basados en el informe 32, el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, realiza capacitaciones al personal destinado en actualizaciones sobre BPM en la industria farmacéutica. (6).

Por ello, es importante la elaboración de una guía de documentación básica para la apertura de una industria farmacéutica que manufactura comprimidos orales, y pequeñas industrias en Guatemala que necesitan realizar implementaciones y actualizaciones para priorizar las exigencias y asegurar la aplicación de las BPM legalmente adoptadas por la OMS y reguladas por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (11)

3. Antecedentes

3.1 Organización Mundial de la Salud

La Organización Mundial de la Salud es un organismo especializado de las Naciones Unidas que se ocupa fundamentalmente de asuntos sanitarios internacionales y salud pública. Por conducto de esta organización, creada en 1948, los profesionales de la salud de unos 170 países intercambian sus conocimientos y experiencias con el objeto de que todos los ciudadanos del mundo puedan alcanzar un grado de salud que les permita llevar una vida social y económicamente productiva (12).

Mediante la cooperación técnica directa de sus Estados Miembros y el fomento de dicha cooperación entre éstos, la OMS promueve el establecimiento de servicios completos de salud, la prevención y la lucha contra las enfermedades, el mejoramiento de las condiciones ambientales, la formación y el perfeccionamiento de los recursos humanos para la salud, la coordinación y el desarrollo de las investigaciones biomédicas y sobre servicios de salud, y la planificación y ejecución de programas de salud(12).

Un programa tan vasto comprende actividades muy variadas, entre las que cabe destacar el establecimiento de sistemas de atención primaria de salud que alcancen a todas las poblaciones de los Estados Miembros; el mejoramiento de la salud materno-infantil; la lucha contra la desnutrición; la lucha contra el paludismo y otras enfermedades transmisibles, como la tuberculosis y la lepra; la coordinación de la estrategia mundial de prevención y lucha contra el SIDA; conseguida ya la erradicación de la viruela, el fomento de la inmunización en masa contra cierto número de otras enfermedades evitables; el mejoramiento de la salud mental; el abastecimiento de agua potable; y la formación de personal de salud de todas las categorías(12).

El mejoramiento de la salud en todo el mundo requiere también la colaboración internacional en ciertas actividades como el establecimiento de patrones internacionales para sustancias biológicas y de normas sobre plaguicidas y preparaciones farmacéuticas; la formulación de criterios de higiene del medio; la recomendación de denominaciones comunes internacionales para medicamentos; la administración del Reglamento Sanitario Internacional; la revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud; y la compilación y difusión de estadísticas de salud(12).

De acuerdo con los intereses y prioridades de la Organización y sus Estados Miembros, las publicaciones de la OMS ofrecen información autorizada y orientación destinada a promover la salud y prevenir y controlar la enfermedad.

Además presentan informes por parte de un grupo internacional de expertos convocado por la Organización Mundial de la Salud para que examine diversos asuntos relativos a la garantía de la calidad de los productos farmacéuticos y las especificaciones aplicables a sustancias y formas farmacéuticas, siendo de especial interés para los servicios nacionales de regulación farmacéutica. El informe contiene recomendaciones sobre las BPM de productos farmacéuticos, y pautas provisionales para la inspección de los fabricantes de productos farmacéuticos y para la aplicación del Sistema OMS de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional. Se examinan diversos temas relacionados con el progreso de la Farmacopea Internacional, como también cuestiones vinculadas a la estabilidad de las formas farmacéuticas, a las preparaciones extemporáneas, y a la capacitación de funcionarios encargados de la reglamentación farmacéutica. Se incluyen asimismo pautas para garantizar la calidad de los productos farmacéuticos fabricados por tecnología recombinante del ADN, y acerca de la comprobación de los procedimientos analíticos, como también listas de Sustancias Químicas Internacionales de Referencia y Espectros Infrarrojos Internacionales de Referencia(12).

3.2 Organización Panamericana de la Salud

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) es un Organismo Internacional especializado en salud pública que actúa como Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), dedicado a mejorar la salud y las condiciones de vida de la población.

Los propósitos fundamentales de la Organización Panamericana de la Salud son la promoción y coordinación de los esfuerzos de los países del Hemisferio Occidental para combatir las enfermedades, prolongar la vida y estimular el mejoramiento físico y mental de sus habitantes (6).

Estas dos entidades se han dedicado en la actualidad a crear una serie de informes técnicos dirigidos a su total cumplimiento por las industrias que manufacturan medicamentos, esta serie de informes técnicos han ido teniendo renovación continua para poder cumplir y adoptar estándares

de elevada calidad basado en las BPM. Actualmente en Guatemala se implementará la regularización del informe 32 aplicado a las industrias farmacéuticas, dicho informe presenta una Guía de Verificación de BPM, documento que será el indicado para evaluar la situación actual de las industrias en el país (9).

En lo referente al sistema de documentación básico para la apertura de una industria farmacéutica que manufactura comprimidos orales no se encontró antecedente alguno. Sin embargo el soporte investigativo se realizara con la serie de informes y reglamentos técnicos que proporcionan entidades externas como lo son; el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social junto con la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud. Los cuales son los siguientes:

- **Barrera, Alba Nory. 1996. “Sistema de Documentación para Laboratorios Farmacéuticos”. Guatemala, Centroamérica. Primera Edición. Vol. No. 1. Editorial Universitaria. Universidad de San Carlos de Guatemala.** Este trabajo contiene información básica para orientar al lector en el diseño de tres documentos que son especialmente importantes para cualquier laboratorio farmacéutico que se dedique a la manufactura de medicamentos, cosméticos o productos similares. Estos documentos son: Manual de Operaciones, Manual de Políticas de Garantía de Calidad y Manual de Procedimientos Estándar de Operación (PEOs) (1).

- **Serie de Informes Técnicos de la OMS. COMITÉ DE EXPERTOS DE LA OMS EN ESPECIFICACIONES PARA LAS PREPARACIONES FARMACÉUTICAS. Informe 32. Organización Mundial de la Salud. Ginebra. 1992.** Este informe presenta las recomendaciones de un grupo internacional de expertos convocado por la Organización Mundial de la Salud para que examine diversos asuntos relativos a la garantía de la calidad de los productos farmacéuticos y las especificaciones aplicables a sustancias y formas farmacéuticas. Siendo de especial interés para los servicios nacionales de reglamentación farmacéutica. El informe contiene recomendaciones sobre las prácticas adecuadas de fabricación de productos farmacéuticos, y pautas provisionarias para la inspección de los fabricantes de productos farmacéuticos y para la aplicación del Sistema OMS de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional (12).

- WHO Technical Report Series. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-third report. World Health Organization. Geneva 1993 (14).
- WHO Technical Report Series. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report. World Health Organization. Geneva 1996 (15).
- WHO Technical Report Series. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report. World Health Organization. Geneva 1999 (16).
- WHO Technical Report Series. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. World Health Organization. Geneva 2002. Pp.220 (17).
- WHO Technical Report Series. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-second report. World Health Organization. Geneva 2008. Pp.148 (18).
- WHO Technical Report Series. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-first report. World Health Organization. Geneva 2007. Pp.172 (19).
- WHO Technical Report Series. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-ninth report. World Health Organization. Geneva 2005. Pp.149 (20).
- WHO Technical Report Series. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report. World Health Organization. Geneva 2006. Pp.478 (21).
- **Red Panamericana para la Armonización de la Regulación Farmacéutica.** Árbol de decisiones para la puesta en práctica de a Guía de Verificación de las Buenas Prácticas de

Manufactura, lo que llevará a asegurar la aplicación de las normas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de OMS según Informe 32 y actualizaciones al 2003, fecha de elaboración de la Guía (5).

4. Justificación

El desarrollo político y económico de las Américas ha dado lugar a un interés renovado en la integración económica regional. La reglamentación de los productos farmacéuticos y la armonización de las normas técnicas han surgido como un componente importante del debate sobre la integración económica. El progreso en materia de armonización de las normas técnicas varía de una subregión a otra. De ahí la necesidad de fomentar la armonización en las Américas, y contribuir al mejoramiento de la situación sanitaria regional facilitando el acceso a productos farmacéuticos inocuos, eficaces y de buena calidad (9).

Para esto es necesario fortalecer la implementación de las BPM, tomando como base el informe 32 elaborado en Ginebra 1992, por el Comité de Expertos de la OMS en especificaciones para los preparados farmacéuticos (6).

Basado en la importancia del cumplimiento de las BPM y el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, se propone la elaboración de la documentación básica y guía para la apertura de una industria farmacéutica en Guatemala que manufactura comprimidos orales, tomando como base el informe 32 de la OMS. Siendo también útil esta documentación básica y guía para la implementación y actualización de la documentación ya existente en pequeñas industrias que manufacturan comprimidos orales o productos similares para su funcionamiento.

5. Objetivos

5.1 Objetivo General

- Elaboración de la documentación básica y guía para la apertura de una industria farmacéutica en Guatemala, que manufactura comprimidos orales, basada en el informe 32 de la OMS, que será implementado y aplicado por el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

5.2 Objetivos Específicos

- Fortalecer la implementación y actualización de la BPM tomando como base el Informe 32 elaborado por el Comité de Expertos de la OMS.
- Proveer información básica para poder realizar la documentación exigida por la Guía de Verificación de BPM que presenta el informe 32 de la OMS que será puesto en vigencia en Guatemala para evaluar la apertura y desempeño de una industria farmacéutica que manufactura comprimidos orales.

6. Materiales Y Métodos

6.1 Universo

Elaboración de la documentación básica y guía para la apertura de una industria farmacéutica en Guatemala, que manufactura comprimidos orales, basada en el informe 32 de la OMS, regularizado por el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

6.2 Medios

Recursos Humanos:

- Autores:

Br. Mario Rolando Sarceño Carrillo

Br. Blanca Lucía Galicia Carrera

Br. Alejandrina Mendía Orellana

- Asesora:

Licda. Alma Lucrecia de Haase

- Revisora:

Licda. Ana Mariela Velásquez de Morales

Recursos Materiales:

Instalaciones:

- Departamento de Farmacia Industrial. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Laboratorio de Producción de Medicamentos “LAPROMED”.
- Centro de documentación y biblioteca, CEDOF. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Biblioteca central, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Materiales y equipo:

- Serie de Informes Técnicos de la OMS. “Informe 32”.
- Serie de Informes Técnicos de la OMS. “Informe 33”.
- Serie de Informes Técnicos de la OMS. “Informe 34”.
- Serie de Informes Técnicos de la OMS. “Informe 35”.
- Serie de Informes Técnicos de la OMS. “Informe 36”.
- Serie de Informes Técnicos de la OMS. “Informe 39”.
- Serie de Informes Técnicos de la OMS. “Informe 40”.
- Serie de Informes Técnicos de la OMS. “Informe 41”.
- Serie de Informes Técnicos de la OMS. “Informe 42”.
- Red Panamericana para la armonización de la Regulación Farmacéutica. OPS.
- Guía de Verificación de Buenas Practicas de Manufactura, según “Informe 32”
- Computadora (Word, pdf)
- Impresora
- Material de escritorio (lapiceros, hojas, etc)

6.3 Metodología

Revisión de Literatura

Revisión de literatura de Informes Técnicos de la OMS (32, 33, 34, 35, 36, 39, 40, 41 y 42) y Sistemas de Documentación para Laboratorios Farmacéuticos.

Información básica para llevar a cabo el desarrollo de los siguientes documentos:

- Definir las áreas y espacios físicos que debe contar la industria manufactura comprimidos orales:
 - Áreas administrativas
 - Áreas de trabajo
 - Áreas auxiliares
 - Servicios generales

- Información acerca de políticas generales a tomar en cuenta por una industria farmacéutica que manufactura comprimidos.

- Información para realizar el Listado de Procedimientos de Operación Estándar básicos, para el funcionamiento y desempeño de la industria que manufactura comprimidos orales.
 - Administración e información general
 - Personal
 - Mercadeo y ventas
 - Quejas, reclamos, devoluciones y recolección del producto del mercado.

- Selección y Calificación de Proveedores.

- Listado de Procedimientos de Operación Estándar e información que debe contener los Manuales de Sistemas de Apoyo Crítico y Complementarios en la industria que manufactura comprimidos orales:
 - Manual de Políticas y Lineamientos de Garantida de Calidad.

 - Manual de Sistemas de Agua

 - Manual de Sistema de Aire Acondicionado

- Manual de Seguridad e Higiene Industrial
- Realización de programas y planes anuales; para el adecuado desempeño del personal y el correcto funcionamiento de maquinaria y equipo con el que cuenta la industria que manufactura comprimidos orales:
 - Plan anual de calibración de la maquinaria y equipo.
 - Plan anual del mantenimiento de la maquinaria y equipo.
 - Programación anual de mantenimiento preventivo y correctivo de las instalaciones de la planta farmacéutica que manufactura comprimidos orales.
 - Programa de capacitación e inducción continua y permanente.
 - Sistema de rotulación, señalización, clasificación e identificación de las deferentes áreas.
 - Programa de Garantía de Calidad
 - Programa general de Estabilidad y Validación
- Elaboración del listado de manuales de operación de maquinaria y equipo, procedimientos de operación estándar y políticas de calidad del área de producción de la industria que manufactura comprimidos orales.
- Equipo
-
- Materiales
- Almacenes
- Documentación
- Producción

- Buenas prácticas de manufactura del área de producción

Validación de la Documentación Básica y Guía para la Apertura de una Industria Farmacéutica en Guatemala, que Manufactura Comprimidos Orales basado en el Informe 32 de la OMS.

Revisión por profesionales del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

6.4 Diseño de la investigación

Es un estudio observacional; ya que consiste en la elaboración de un diseño de documentación básica y guía para la apertura de una industria farmacéutica en Guatemala, que manufactura comprimidos orales, basada en el informe 32 de la OMS.

7. Resultados

Luego de llevar a cabo una revisión exhaustiva de la serie de informes técnicos de la OMS para la apertura y funcionamiento de las industrias farmacéuticas, se proporciona la documentación básica de la siguiente manera:

7.1 Áreas y espacios físicos que debe contar una industria farmacéutica que manufactura comprimidos orales.

7.1.1 Edificios e Instalaciones

La inspección y autorización de las instalaciones de una Industria Farmacéutica que manufactura comprimidos Orales sobre la base del cumplimiento de las BPM (Buenas Prácticas de Manufactura) constituyen un elemento vital en el control de los medicamentos. Son también sumamente importantes en el funcionamiento del Sistema OMS de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional, el cual exige una declaración de la autoridad competente en el país exportador en el sentido de que un producto se fabrica en instalaciones adecuadas y conforme a las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).

Objetivo:

Las instalaciones de la Industria Farmacéutica deben ser ubicadas, designadas, construidas, adaptadas, y mantenidas de tal forma que sean apropiadas para las operaciones que se realizarán en ellas, en este caso la manufactura de comprimidos Orales. Es necesario que en su planificación y diseño se trate de reducir al mínimo el riesgo de error, y de permitir una adecuada limpieza y mantenimiento del orden, a fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo y la suciedad, y en general toda condición que pueda influir negativamente en la calidad de los productos. (14)

La Industria Farmacéutica debe poseer como mínimo con los siguientes planos (reducciones) y diagramas actualizados:

Planos de construcción y remodelaciones

a. Áreas Administrativas

b. Áreas de Producción

- Área de pesaje
- Área de secado
- Área de mezclado
- Área de granulado
- Área de Blister
- Área de llenado

c. Área de Empaque y rotulación

d. Laboratorio de Control de Calidad

e. Área de Microbiología

f. Áreas de Almacenamiento (Almacenes):

- Área de recepción de materiales y producto
- Área de muestreo de materiales y producto
- Área de materiales y producto aprobado
- Área de materiales y producto rechazado
- Área de producto en cuarentena
- Área de producto retirado del mercado
- Área de producto devuelto

g. Área de talleres de mantenimiento: para los equipos generadores de los distintos servicios.

h. Áreas Auxiliares o accesorias

- Área de investigación y desarrollo
- Área de tratamiento de residuos: se debe de encontrar completamente separada de las áreas de fabricación.
- Vestidores
- Sanitarios
- Lavandería
- Salón de comedor, áreas sociales y cafetería.

También debe de poseer los planos (reducciones) de los servicios de:

- a. Planos de instalaciones eléctricas**
- b. Iluminación** (ver anexo 1)
- c. Ventilación**
 - Planos de sistemas de ventilación y/o aclimatación establecidos para cada área dependiendo de la operación a realizar.
- d. Sistemas de aire:** aire acondicionado, aire comprimido.
- e. Tuberías**
- f. Drenajes y desagües:** Deben de ser diseñados y ubicados de manera que no permita la contracorriente, deben de poseer tapas tipo sanitario.
- g. Cañerías**
- h. Aguas negras**
- i. Pilas**

Se deben de tomar en cuenta los siguientes puntos críticos en el diseño de las instalaciones de una Industria farmacéutica:

Generalidades

- Las instalaciones deben estar ubicadas en un ambiente tal, que consideradas en conjunto con las medidas destinadas a proteger las operaciones de fabricación, ofrezcan el mínimo riesgo de contaminar materiales o productos.
- Las instalaciones usadas para la fabricación de comprimidos orales deben estar diseñadas y construidas para facilitar el saneamiento adecuado.
- Las instalaciones deben mantenerse en buen estado de conservación, y se debe asegurar que las operaciones de mantenimiento y reparación no pongan en peligro la calidad de los productos. Las instalaciones deben limpiarse adecuadamente, y en caso necesario, desinfectarse de acuerdo a procedimientos detallados por escrito.

- La provisión de electricidad y las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser tales que no influyan negativamente, ya sea directa o indirectamente, en los productos farmacéuticos durante su fabricación y almacenamiento, o en el funcionamiento apropiado de los equipos.
- Las instalaciones deben ser diseñadas y equipadas de tal forma que ofrezcan la máxima protección contra el ingreso de insectos, roedores, aves u otros animales.
- Las instalaciones deben de poseer un flujo de personal y materiales que prevengan la contaminación de los productos. (ver anexo 2).
- Debe de disponer de equipamiento para el cumplimiento de la seguridad industrial.

Área de producción

- Es preferible que las instalaciones estén ubicadas de tal forma que la producción pueda llevarse a cabo en un orden lógico y concordante con la secuencia de las operaciones de producción. Asimismo, deben reunir las condiciones exigidas de limpieza.
- Las tuberías y puntos de ventilación deben ser de materiales que permitan su fácil limpieza y estar correctamente ubicados.
- Toma de gases y fluidos identificados.
- Ventanas de vidrio fijo, lámparas y difusores lisos y empotrados que sean de fácil limpieza y evite la acumulación de polvo al rostro de la pared.
- Las áreas de trabajo y de almacenamiento durante el procesado deben permitir la lógica para el flujo de personal, materia prima y proceso en línea, de tal forma que se reduzca al mínimo el riesgo de confusión entre los distintos productos y sus componentes, se evite la contaminación cruzada, y se reduzca el riesgo de omisión y aplicación errónea de cualquiera de las operaciones de fabricación o control.

- Los materiales primarios de envasado, y los productos a granel intermedios que están expuestos al ambiente, las superficies interiores (paredes, pisos, y cielorrasos) deben tener un terminado suave y estar libres de grietas y aberturas, y no despedir partículas. Además, deben ser fáciles de limpiar adecuadamente, y si es necesario de desinfectar.
- Las instalaciones de envasado de productos farmacéuticos deben estar diseñadas y planificadas de tal forma que se eviten confusiones y contaminaciones cruzadas.
- Las áreas de producción deben estar bien iluminadas, especialmente donde se efectúan los controles en línea de producción.
- Áreas de pesaje (*pueden ser parte del área de almacenamiento o del área de producción*). El pesaje de las materias primas y la estimación de su rendimiento mediante esa operación generalmente se realizan en áreas separadas destinadas al pesaje, con dispositivos especiales para controlar el polvo, por ejemplo.

Laboratorio de control de calidad

- Los laboratorios de control de calidad deben estar separados de las áreas de producción. A su vez, las áreas donde se emplean métodos de prueba microbiológicos deben estar separadas entre sí.
- Los laboratorios de control deben estar diseñados de conformidad con las operaciones que en ellos se habrán de efectuar. Se debe contar con espacio adecuado de almacenamiento para muestras, patrones de referencia (si fuere necesario, con refrigeración), y registros.
- En el diseño del laboratorio debe contemplarse el empleo de materiales de construcción adecuados. Además, se debe prever una adecuada ventilación y prevenir la formación de vapores nocivos. Los laboratorios microbiológicos deben contar con instalaciones independientes, entre ellas las de control de aire.
- Podría ser necesario contar con un cuarto separado para los instrumentos, a fin de

protegerlos de las interferencias eléctricas, las vibraciones, la humedad excesiva, y otros factores externos, o bien para el caso de que sea necesario aislarlos.

- Debe contar con los requerimientos de seguridad ocupacional (tales como: duchas, campana extractoras, lava ojos y cualquier otro que se requiera).

Áreas de almacenamiento

- Las áreas de almacenamiento deben poseer la capacidad suficiente para el almacenamiento ordenado de materiales y productos de diversas categorías, es decir, materiales de partida y de envasado, materiales intermedios y a granel; productos acabados, en cuarentena, autorizados para expedición, devueltos, o retirados del mercado.
- Las áreas de almacenamiento deben diseñarse o adaptarse para asegurar las buenas condiciones de almacenamiento. En particular, deben estar limpias y secas, y mantenidas a temperaturas aceptables. En los casos en que se requieren condiciones de almacenamiento especiales (determinada temperatura y humedad, por ejemplo), éstas deben establecerse, controlarse, y vigilarse.
- En los lugares de recepción y despacho, los productos y materiales deben estar protegidos de las condiciones del tiempo. Las áreas de recepción deben diseñarse y equiparse de tal forma que los contenedores de materiales puedan limpiarse si fuere necesario antes de su almacenamiento.
- Las áreas separadas donde se almacenan los productos sometidos a cuarentena, producto rechazado y aprobado deben estar claramente marcadas y el acceso a las mismas debe limitarse al personal autorizado.
- Normalmente debe existir un área de muestreo para las materias primas que esté separada de las demás. Si el muestreo se efectúa en el área de almacenamiento, debe hacerse de tal forma que se impida la contaminación y la contaminación cruzada.
- El almacenamiento de materiales o productos rechazados, retirados del mercado, o

devueltos debe efectuarse por separado.

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

Áreas Auxiliares o accesorias

- Las áreas destinadas a descanso y refrigerio deben estar separadas de las demás.
- Las instalaciones destinadas al cambio de ropa y su guarda, como también las de limpieza y arreglo personal deben ser fácilmente accesibles y adecuadas al número de usuarios. Los baños no deben comunicarse directamente con las áreas de producción o almacenamiento.
- Los vestidores y servicios sanitarios deben de poseer un buen número para hombres y mujeres de acuerdo a la cantidad de trabajadores, debe de contar con lavamanos, duchas provistas de agua fría y caliente donde se requiera, espejos, toallas de papel o secador eléctrico de manos, jaboneras con jabón líquido desinfectante y papel higiénico.
- Los vestidores deben de estar separados de los servicios sanitarios por una pared con: casilleros, zapateras y las bancas necesarias (no utilizar madera).
- Si fuere posible, los talleres deben estar separados de las áreas de producción. Si las herramientas y repuestos se guardan en el área de producción, ellas deben guardarse en cuartos separados o en armarios destinados exclusivamente al efecto.

Instalaciones

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

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

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

- Las tuberías de agua, gas, electricidad, vapor, aire comprimido y otros gases que se utilicen deben de ser identificados.

7.2 Listado de procedimientos de operación estándar básicos e información para el funcionamiento y desempeño de la industria farmacéutica que manufactura comprimidos orales.

7.2.1 Administración e información general

En este documento se incluyen una serie de información acerca de la industria que manufactura comprimidos orales o algún otro producto a fabricarse.

Según normativa a entrar en vigencia la administración e información general deberá presentar en modelos de divulgación en las oficinas administrativas y mantener archivados esos mismos modelos en tamaño de impresión normal:

- La industria o empresa deberá mencionar o divulgar la razón social de la misma, impreso en publicaciones tipo póster.
- Deberá presentar y proporcionar documentos necesarios para poder demostrar el domicilio legal de la industria, (escrituras de la vivienda con sus respectivos pagos de impuesto).
- De igual manera se debe de contar con los registros sanitarios de permiso para la apertura de la industria, debiendo cumplir con las zonas permitidas para el funcionamiento de la misma, según y conforme a regulación de cada país.
- Mantener el registro adjunto de la inscripción del responsable técnico ante autoridades sanitarias del país, profesional idóneo que estará presente ante la auditorias externas que realiza el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.
- Mantener adjunto el escrito proporcionado por el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, donde hace mención de las actividades por las que fue autorizadas.
- Realizar un listado de las actividades de fabricación y control de calidad autorizadas por la autoridad sanitaria.
- Realizar un listado únicamente del o los productos que se fabrican y se comercializan, adjunto con su (s) registro (s) sanitario (s) vigente (s). Y si en un futuro se desean fabricar productos estos tendrán que ser muy similares, ya que si es un producto afín, tendrían que implementarse una área física para la fabricación de este.

- Se tendrán que adjuntar los planos de instalaciones debidamente actualizados por un mínimo de cinco años o en dado caso si la industria sufrió modificaciones en su infraestructura.

- Si el Área de Producción realiza actividades a terceros, se deberá presentar la siguiente información:
 - Certificado de inscripción vigente en la autoridad sanitaria, para poder formar parte a los laboratorios terceristas contratados (producción o control de calidad).
 - Documentación del lote fabricado y analizado.
 - Presentar un contrato debidamente autenticado, mínimo durante dos años para asegurar la calidad del producto y su trazabilidad.

7.2.2 Personal

La calidad de un producto es la suma de los atributos y características que se le van incorporando aun producto a lo largo de su diseño y elaboración. Por eso es de importancia contar y tener el servicio del siguiente personal:

- Director Técnico: profesional responsable de la seguridad y calidad de los productos.
- Profesionales: encargados de supervisar la producción, control de calidad, mercadeo y ventas
- Personal técnico operativo
- Personal de servicios domésticos

La industria debe contar con el suficiente personal calificado para realizar las tareas adecuadas y asignadas por contratación.

La cantidad de personas mínimas que laboran dentro de la industria que manufactura comprimidos orales dependerá directamente del capital de la industria, y mientras vaya aumentando su productividad se realizará por parte de Recursos Humanos el reclutamiento adecuado para futuras contrataciones.

Dentro de las políticas generales de la Industria que manufactura comprimidos orales, deben existir:

- Políticas de selección y contratación
- Programa de inducción y capacitación continua
- Evaluación, promoción y sindicatos
- Descripción de puestos y prestaciones de la ley

Contratación y Descripción del Puesto

Para informar y documentar la información necesaria hacia el personal en contratación es de vital importancia contar con un tipo de documento que presente adjunto los procedimientos de operación estándar y normas escritas por enterarse, con lenguaje claro y concreto para su fácil comprensión.

Los procedimientos de operación estándar tendrán que llevar un número y código; de igual manera si el PEO cuenta con una hoja de registro esta debe presentar el número o código de formato de registro (ver anexo 3).

Tabla No.1: Listado de procedimientos de operación estándar de Personal sugeridos.

Nombre del Procedimiento de Operación Estándar	Descripción del PEO	Numero del PEO
Lectura, consentimiento del contrato y prestaciones de ley	Tiempo por el cual será contratado y acuerdos internos de la suspensión, despido o cambio de labor. El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social notifica que toda entidad que cuenta con un mínimo de diez personas a cargo de su empresa deberá estar afiliada a los servicios de Salud que brinda el Instituto de Seguro Social, pues tendrá que estar afiliada dicha entidad.	PER-01-2009
Descripción del puesto; Director Técnico	Donde se identificaran las responsabilidades y funciones específicas a realizar durante su contratación en sus horas hábiles y extras.	PER-02-2009
Descripción del puesto;	Donde se identificaran las	PER-03-2009

Nombre del Procedimiento de Operación Estándar	Descripción del PEO	Numero del PEO
Supervisor de Producción	responsabilidades y funciones específicas a realizar durante su contratación en sus horas hábiles y extras.	
Descripción del puesto; Técnicos en Producción	Descripción de las responsabilidades y funciones que realizara un técnico en: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mezclado ○ Llenado ○ Empaque 	PER-04-2009
Descripción del puesto; Supervisor de Control de Calidad	Donde se identificaran las responsabilidades y funciones específicas a realizar durante su contratación en sus horas hábiles y extras.	PER-05-2009
Descripción del puesto; Técnicos en Control de Calidad	Descripción de las responsabilidades y funciones que realizara un técnico en el laboratorio de Control de Calidad en sus horas hábiles y extras.	PER-06-2009
Descripción del puesto; Mercadeo, Ventas y Atención al Cliente	Donde se identificaran las responsabilidades y funciones específicas a realizar durante su contratación y horas de trabajo hábiles y extras.	PER-07-2009
Promoción e Incentivo	Habrán incentivos de cualquier índole, económicos, reconocimientos personales, al operario con mayor rendimiento.	PER-08-2009

Higiene y Salud personal

Debe controlarse el estado de salud y la aparición de posibles enfermedades contagiosas entre el personal que labora. Por esto, las personas que están en contacto con la producción de comprimidos orales deben someterse a exámenes médicos, no solamente previamente al ingreso, sino periódicamente. El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social solicita la existencia de la tarjeta de Salud, documentos que es proporcionado por las entidades de salud del Gobierno de

Guatemala; para su entrega se requieren los siguientes exámenes y pruebas de laboratorio clínico:

- Tarjeta de Pulmones
- Heces
- Orocultivo
- VRDL

Para velar por la salud del personal que labora dentro de la Industria que Manufactura Comprimidos Orales; es de importancia contar con los siguientes procedimientos de operación estándar, redactados con lenguaje claro y concreto.

Tabla No.2: Listado de procedimientos de operación estándar de higiene y salud personal sugeridos.

Nombre del Procedimiento de Operación Estándar	Descripción del PEO	Numero del PEO
Importancia de la entrega de la Tarjeta de Salud	Descripción de la importancia de presentar la tarjeta de salud y las exigencias de la misma.	PER-09-2009
Renovación de la Tarjeta de Salud	El personal tendrá que renovar su tarjeta de salud cada inicio de año, para comprobar su estado de salud ante futuras inspecciones.	PER-10-2009
Realización de exámenes periódicos de salud	El personal presenta indicios de futura enfermedad es necesario la realización de exámenes de salud para poder tomar las decisiones adecuadas, hasta su total recuperación.	PER-11-2009
Suspensión del personal por falta de salud	El jefe inmediato supervisa el desempeño de los operarios por lo que si el observa en alguna persona indicios de enfermedad, esta es suspendida en el momento y se presenta hasta lograr que se restablezca.	PER-12-2009
Aviso de estado de enfermedad del personal hacia su jefe inmediato	El personal presenta algún indicio de enfermedad en sus horarios libres de trabajo es su obligación notificar a su jefe inmediato, para su ausencia de su siguiente	PER-13-2009

Nombre del Procedimiento de Operación Estándar	Descripción del PEO	Numero del PEO
	labor de trabajo.	
Vestimenta adecuada para los operarios dentro de la planta de producción	Al personal a laborar se les llevara a cabo la entrega del equipo y uniforme adecuado para poder realizar sus responsabilidades y funciones asignadas.	PER-14-2009
Vestimenta adecuada del personal ajeno a la Empresa	Al personal que por cualquier motivo o circunstancia tendría que ingresar a las áreas ajenas de las administrativas se les proporcionara la vestimenta adecuada.	PER-15-2009
Lavado adecuado de manos y antebrazos	Tanto para el personal que labora dentro de la industria como para el personal ajeno se les dará indicaciones para el adecuado lavado de manos y antebrazos para evitar futuras contaminaciones.	PER-16-2009
Limpieza de paredes, puertas, y pisos	Se realizara la limpieza de las paredes, puertas y pisos las veces que sea necesario, los productos que se emplean para la limpieza estarán debidamente validados (desinfectantes de paredes y puertas).	PER-17-2009
Cambio de uniforme	El cambio de vestimenta adecuada por parte del personal será como mínimo dos veces a la semana, y si se necesaria un tercer cambio es admitido, ya que hay actividades en las que se expone a una mayor contaminación.	PER-18-2009
Lavado de uniformes	La manera en la cual se lavan los uniformes se tendrá que llevar una validación por simple inspección humana para poder optar por los adecuados productos empleados en el lavado de	PER-19-2009

Nombre del Procedimiento de Operación Estándar	Descripción del PEO	Numero del PEO
	uniformes.	

7.2.3 Mercadeo y Ventas

El sistema de ventas y mercadeo incluye el que utilizará la empresa, el tipo de productos a trabajar (comprimidos orales), mercados que le interesa cubrir, y los que no deberán abarcarse por ningún motivo.

Tabla No.3: Listado de procedimientos de operación estándar de mercadeo y ventas sugeridos.

Nombre del Procedimiento de Operación Estándar	Descripción del PEO	Número del PEO
Sistema de ventas de comprimidos orales	Éste PEO debe poseer el sistema de ventas a utilizar por la Industria Farmacéutica para sus productos (comprimidos orales).	MER01-2009
Sistema de mercadeo de comprimidos orales	Éste PEO debe poseer el sistema de mercadeo a utilizar por la Industria Farmacéutica para sus productos (comprimidos orales).	MER-02-2009

7.2.4 Quejas, reclamos, devoluciones y recolección del producto del mercado

Quejas, reclamos y devoluciones

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

- Debe ser designada una persona que se responsabilice de atender todas las quejas y de decidir qué medidas deben adoptarse, juntamente con personal suficiente para asistirle en esa tarea. Si la designación recae en una persona que no sea la misma "persona autorizada", entonces ésta debe ser informada acerca de toda queja, averiguación, o retiro de productos.
- Se debe contar con procedimientos escritos que describan las medidas que deban adoptarse, incluyendo la necesidad de que un producto sea retirado, en caso de queja referente a posibles defectos del mismo.
- Toda queja acerca de un defecto en un producto debe ser registrada, incluyendo todos los detalles originales, e investigada cuidadosamente. La persona responsable del control de la calidad debe participar permanentemente en el estudio de estos problemas.
- Si se descubre un defecto en un lote o si se sospecha que un defecto existe, se debe tener en cuenta si otros lotes deben también controlarse para determinar si han sido afectados por dicho defecto. En particular, deben someterse a control otros lotes que podrían contener sustancias reprocesadas provenientes del lote defectuoso.
- Cuando sea necesario, debe efectuarse un seguimiento, que podría incluir el retiro del producto, luego de la investigación y evaluación de la queja.
- Se debe tomar nota de todas las decisiones y medidas adoptadas como resultado de una queja y referirlas a los registros correspondientes al lote en cuestión.
- Los registros de quejas deben ser revisados periódicamente para ver si existe algún indicio de que se repite algún problema específico que deba recibir atención especial, y que tal vez justifique que el producto sea retirado del comercio.
- Se debe informar a las autoridades competentes si un fabricante tiene intenciones de adoptar alguna medida como resultado de un defecto del producto, su deterioro, o cualquier otro problema serio de calidad.

- La industria farmacéutica debe de contar con un área con separación física real y acceso restringido para productos devueltos hasta que se decida su destino. Los productos devueltos deben de estar identificados como tales.

La industria farmacéutica que manufactura comprimidos orales debe contar con procedimientos escritos para el manejo de productos devueltos por quejas o reclamos, que debe incluir, como mínimo, lo siguiente:

- Nombre del producto
- Forma y presentación farmacéutica (comprimidos orales)
- Código o número de lote del producto
- Fecha de expiración
- Nombre y datos generales de la persona que realizó el reclamo
- Fecha del reclamo
- Motivo del reclamo
- Revisión de las condiciones del producto cuando se recibe
- Investigación que se realiza
- Determinación de las acciones correctivas y medidas adoptadas.

Retiro de un producto

Principio. Debe existir un sistema para retirar del mercado en forma rápida y efectiva un producto cuando éste tenga un defecto o exista sospecha de ello.

- Debe designarse a una persona como responsable de la ejecución y coordinación de las órdenes de retiro de un producto, que tenga a su disposición el personal suficiente para manejar todos los aspectos del retiro con la debida celeridad. Dicha persona debe ser independiente de los departamentos de venta y organización. Si esta persona es otra que la persona encargada de la autorización del producto, ésta debe ser informada acerca de toda operación de retiro.
- La orden del retiro del producto del mercado debe ser emitida por la Autoridad Reguladora o por el fabricante.
- Determinar por escrito el procedimiento de la operación de retiro, el cual debe ser revisado

y actualizado periódicamente. La operación de retiro de un producto debe iniciarse con rapidez, al menos al nivel de hospitales y farmacias.

- Notificar inmediatamente a las autoridades competentes de todos los países en los que pudo haber sido distribuido un producto que ha sido retirado del mercado por tener un defecto real o sospechado.
- Para que el retiro del producto sea efectivo, la persona responsable del retiro debe tener a su disposición los registros de distribución, los cuales deben contener información suficiente sobre los clientes mayoristas y los destinatarios de la distribución directa (incluyendo, en el caso de los productos exportados, los destinatarios que han recibido muestras para ensayos clínicos y muestras médicas).
- Registrar el desarrollo del proceso de retiro y redactarse un informe sobre el mismo, como también conciliarse los datos relacionados con las cantidades de productos distribuidos y retirados.
- Periódicamente debe efectuarse una revisión y evaluación de la eficiencia del sistema de retiro.
- Deben darse instrucciones en el sentido de que los productos sujetos a retiro se almacenen en un lugar seguro y separado, hasta que se decida su destino final.

Tabla No.4: Listado de procedimientos de operación estándar de quejas y reclamos de producto sugeridos.

Nombre del Procedimiento de Operación Estándar y registros	Descripción del PEO	Número
---	----------------------------	---------------

Medidas a adoptar en caso de queja referente a un producto	Éste PEO debe poseer las medidas que deben adoptarse en caso de queja, referente a posibles defectos que posea el producto (comprimidos orales) manufacturado en la Industria Farmacéutica.	QR01-2009
Registro de distribución de productos	Este debe indicar la distribución de productos incluyendo a otros países, y debe estar disponible para una pronta acción de retiro del mercado.	Re-DP
Sistema de retiro de producto	Éste PEO debe poseer las medidas que deben adoptarse en caso de que haya necesidad de retiro de producto (comprimidos orales) manufacturado en la Industria Farmacéutica por defectos del mismo. El cual debe contener la persona responsable (no dependiente del departamento de ventas) e indicar la obligatoriedad de comunicación inmediata a la Autoridad Sanitaria en caso de que la causa sea una razón sanitaria.	QR02-2009
Sistema de devolución de producto	Éste PEO debe poseer las medidas que deben adoptarse en caso de que haya devolución de producto (comprimidos orales) manufacturado en la Industria Farmacéutica por defectos del mismo.	QR03-2009
Registro de quejas	Debe describir todos los detalles originales e investigación cuidadosa del producto (comprimidos orales) y la forma de registrarlo.	Re-Quejas

Registro de retiro de producto	Debe describir todos los detalles originales e investigación cuidadosa del producto (comprimidos orales) y la forma de registrarlo.	Re-Retiro
Registro de devoluciones	Debe describir todos los detalles originales e investigación cuidadosa del producto (comprimidos orales) y la forma de registrarlo.	Re-Dev
Manejo o almacenamiento de productos sujetos a retiro	Deben darse instrucciones en el sentido de que los productos sujetos a retiro se almacenen en un lugar seguro y separado, hasta que se decida su destino final.	QR04-2009
Manejo o almacenamiento de productos devueltos	Deben darse instrucciones en el sentido de que los productos devueltos se almacenen en un lugar seguro y separado, hasta que se decida su destino final.	QR05-2009

7.3 Manuales de sistemas de apoyo crítico y complementarios en la industria que manufactura comprimidos orales

7.3.1 Manual de políticas y lineamientos de garantía de calidad

El Manual de Políticas y Lineamientos de Garantía de Calidad, contiene la información necesaria para el personal de la industria que manufactura comprimidos orales, clientes y proveedores, indicando la manera de actuar ante situaciones que se presenten en el desempeño de la misma. Por lo que al redactar este manual es necesario incluir los siguientes aspectos:

Carátula

- Nombre de la empresa
- Nombre del manual
- Nombre de la persona (s) que lo realizó
- Nombre de la personal que lo revisó

- Nombre de la persona y fecha quien autorizó su vigencia

Índice

Glosario: significado y definición de términos, iniciales o siglas de vital importancia en la lectura del presente documento.

Prefacio

Los principios básicos que representa la Industria Farmacéutica que Manufactura Comprimidos Orales, las políticas y los lineamientos están elaborados para asegurar que los productos fabricados por la industria farmacéutica cumplan con los estándares básicos de calidad y sean fabricados de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes/BPMv del país, los requisitos específicos dados en el Manual de políticas y lineamientos de la propia industria.

De igual manera incluir la siguiente información:

- **Políticas de Calidad:** lineamientos y maneras de actuar ante cualquier situación para lograr el total desempeño de la industria farmacéutica.
- **Visión:** proyección hacia el futuro basado en objetivos específicos.
- **Misión :** metas propuestas a corto o largo plazo.

I. Políticas Primarias y Generales

- **Personal:** políticas de selección y contratación, inducción y entrenamiento, evaluación y promoción, motivación, sindicatos, descripción de puestos y prestaciones.
- **Buenas Prácticas de Manufactura:** se refieren específicamente:
 - a. Todos los procesos de manufactura deben ser definidos claramente y revisados sistemáticamente, para ser capaces de fabricar consistentemente productos farmacéuticos con especificaciones y calidad requerida.
 - b. Se verifican los pasos críticos de los procesos de manufactura y cambios significativos en el proceso.
 - c. Todas las instalaciones necesarias son proporcionadas incluyendo:
 - i. Personal que ha sido calificado y entrenado apropiadamente;
 - ii. Lugar y espacio adecuado;
 - iii. Equipo y servicios apropiados;

- iv. Materiales, recipientes y etiquetas correctas;
 - v. Procedimientos e instrucciones aprobados;
 - vi. Almacén y transporte apropiado;
 - vii. Personal, laboratorios y equipo adecuados para llevar controles de calidad durante el proceso, bajo la responsabilidad de producción;
- d. Las instrucciones y los procedimientos deben ser escritos en un lenguaje claro y no ambiguo, específicamente aplicable a las instalaciones disponibles.
- e. Los operarios deben estar entrenados para llevar correctamente los procedimientos.
- f. Los registros se hacen (manualmente y/o por instrumentos de registro) durante la manufactura, que demuestren que todos los pasos definidos en los procedimientos sean anotados, que la cantidad y la calidad del producto sea el previsto; cualquier desviación se registra y se investiga completamente.
- g. Registros de manufactura incluyendo la distribución del lote, que permite que se conozca la historia completa del mismo, manteniéndose en un formato comprensivo y accesible.
- h. El almacenamiento y la distribución correcta de los productos, disminuye cualquier riesgo en su calidad.
- i. Existe un sistema para retirar del mercado cualquier lote de producto.
- j. Se examinan las quejas sobre los productos comercializados, las causas de los defectos de calidad se investigan y se toman las medidas correctivas según los productos defectuosos, para prevenir que ocurra otra vez.
- **Mercadeo y ventas:** breve y clara descripción del sistema de Ventas-Mercadeo que utilizará la empresa, mercados que le interesa cubrir y los que no deberán abarcarse por ningún motivo.
 - **Quejas, Devoluciones y Retiros del producto del mercado:** realizar un documentos donde los clientes puedan realizar una amplia descripción de la

queja, consignar bajo que condiciones se aceptarán las devoluciones y la manera de efectuar el retiro del producto del mercado. A estas se les asigna un número de registro y consignando además de los datos del productos (nombre comercial, numero de lote y fecha de vencimiento), lugar de procedencia de donde viene la causa del retiro , queja o devolución.

- **Registro de distribución de productos:** realizar un documentos donde se encuentra toda la información del registro de distribución del producto al cliente consumidor de los productos de determinada industria. Esta información es de vital importancia si se da el caso de recolección o retiro del producto del mercado o efectuar cualquier investigación, registro que sería de suma utilidad.
 - **Producto:** El registro debe contar con el nombre del producto, código, numero de lote, cantidad de producto vendida
 - **Cliente:** nombre completo y dirección de la entidad donde se localiza, medios de comunicación (teléfono residencial, teléfono-celular, fax, etc), forma de pago y fecha que se realizó la transacción de pago.

- **Registro de firmas:** la comisión de revisión de documentos, tendrán las responsabilidades del control de implementar un registro de las firmas (cortas y/o largas) de todo el personal que labore en la Industria que manufacture comprimidos orales.

- **Selección y Calificación de Proveedores:** definir los parámetros con base en los cuales se seleccionarán a los proveedores. Tomando en cuenta los siguientes aspectos:
 - Registros y certificados de calidad
 - Precios
 - Cumplimiento de entrega: en cantidad y tiempo
 - Condiciones de pago
 - Relaciones comerciales
 - Asesoría
 - Cantidad mínima de venta

II. Documentos, especificaciones y apuntes

- **Diseño, aprobación, uso, archivo, control y confidencialidad:** toda la documentación técnica: master de fabricación procedimientos analíticos y de manufactura y formularios, etiquetas, etc, presentaran espacios donde se registre la firma de aprobada y autorizada para su uso, de igual manera la forma en que son distribuidas, archivadas y controladas por una comisión de control y archivo. La documentación será implementada y actualizada por el personal del Aseguramiento de Calidad, para luego ser revisadas por la Comisión de Revisión de Documentación. Esta política deberá indicar que cuando se realicen cambios en los procedimientos de manufactura, tales como cambios serán autorizados por Control de Calidad, solamente si no han pasado por el programa de Validación y el cambio de papelería deberá estar autorizado por la Comisión de Revisión de Documentación. Los documentos con que cuenta la Industria Farmacéutica deberán estar numerados con el siguiente orden e indicando el lugar de su localización:
 - **Copia Original: Jefatura**
 - **Copia No. 1: Departamento de Control de Calidad**
 - **Copia No. 2: Área de producción**
 - **Copia No. 3: Mercadeo y ventas**

- **Documentación y apuntes de Manufactura:** esta política deberá indicar que todas las operaciones que sean efectuadas por una persona serán confirmadas por el supervisor, realizado después de haber realizado el procedimiento supervisado, nunca se autoriza antes el total cumplimiento de la operación ni con un retraso mayor de cinco minutos.

- **Documentos originales de manufactura y Control de Calidad:** en esta política es conveniente definir que cada especialidad farmacéutica contendrá una fórmula maestra de fabricación, en el cual se consignarán las especificaciones del procedimientos de manufactura del producto, tanto en su etapa a granel y como producto terminado. Deberá existir una especificación maestra y un procedimiento maestro analítico para cada una de las materias primas, producto en proceso y producto terminado.

- **Documentación y libros de apuntes de Control de Calidad:** esta política deberá explicar que todos los cálculos de los análisis serán anotados en cuadernos del laboratorio de Control de Calidad o en formularios aprobados, consignando el nombre del producto, número de lote, fecha, nombre y firma del analista y el visto bueno del jefe del laboratorio. En los documentos del Laboratorio de Control de Calidad se adjuntarán los gráficos o cualquier información generada por los equipos, y las evidencias de calibración. Estos se deberán conservar por un periodo de dos años después de la fecha de vencimiento del producto. Los libros se numeran en forma secuencial y los formularios se pueden archivar por orden alfabético.

- **Eliminación de documentos:** esta política deberá explicar que cada vez que un documento o formulario sea eliminado o se le hagan correcciones y modificaciones en el sentido de suprimir, añadir o cambiar información, es responsabilidad de la Comisión de Revisión de Documentación verificar que sean discontinuados los documentos anteriores, únicamente archivar el documento original sellado con el nombre de DESCONTINUADO.

III. Garantía y Control de Calidad

Para el buen desempeño y funcionamiento de los Programas de Garantía de la Calidad y Control de Calidad, es necesario incluir las siguientes Políticas de Calidad:

1. **Recepción de materiales:** debe indicarse que el Departamento de Control de Calidad es el responsable de redactar el Procedimiento de Operación Estándar para el ingreso de materiales. Cualquier material que ingrese a bodega estará sujeto a una primera inspección por parte del Laboratorio de Control de Calidad, para verificar a lo solicitado a la orden de compra. En esta política, es conveniente que se indique que Control de Calidad deberá implementar un reporte de inspección que incluya lo siguiente:
 - Nombre del material analizado
 - Número de orden de compra
 - Especificaciones empleadas
 - Número de reporte de análisis
 - Dictamen de aprobado o rechazado

En esta política debe quedar muy claro que cualquier materia prima o material de acondicionamiento que no llene especificaciones será rechazado y que ningún material podrá ser liberado “condicionalmente” en producción, hasta que no sea debidamente aprobado.

2. **Materias primas y material de acondicionamiento:** en esta política deberá indicarse los requisitos de documentación y análisis requeridos para las materias primas, lo que también es aplicable a material de acondicionamiento y otros productos usados en el Departamento de Producción. Es conveniente que en esta política quede definido que todos los materiales utilizados en la manufactura de medicamentos serán analizados por el laboratorio de Control de Calidad o su laboratorio de referencia, aunque se cuente con los certificados de análisis de los proveedores, aún en los casos en que estos sean de reconocido prestigio internacional. A cada material se le asignará un número de código y al momento de ingresar a la industria se le proporcionará un número de lote, según el PEO correspondiente. El ingreso es conveniente asignarlo en un libro o manejarlo por sistema de computación, tratando siempre de incluir al menos los datos siguientes: fecha de recepción, nombre del material, número de código, número de lote, fecha de expiración. Proveedor, cantidad recibida, número de contenedores, número de factura, número de orden de compra, nombre del analista asignado para realizar el control de calidad, número del informe de control de calidad, dictamen de control de calidad y observaciones.
3. **Reporte de análisis:** el propósito de esta política es proveer información sobre la forma de reportar los resultados de los análisis practicados tanto a materiales como producto en proceso y producto terminado. Debe indicarse que para cada material, será preparado por el Departamento de Control de Calidad un Formulario Maestro, el que debe contener al menos la siguiente información: nombre de la materia, código y lote interno asignado por la industria, número de lote del proveedor y certificado de calidad, dictamen del Laboratorio de Control de Calidad, fechas y firmas del analista.
4. **Almacenamiento de materiales usados en producción:** en esta política se debe incluir información sobre la manera de almacenar los materiales que se usarán en

producción, indicando que cualquier materia prima o material de acondicionamiento que ingrese a bodega, se identificará con una etiqueta o sello de cuarentena hasta que sea analizado por el Laboratorio de Control de Calidad.

5. **Producto en proceso:** deberá incluir la manera de Control de Calidad ejercerá una función de inspectoría y servicio a la Planta de Producción en el sentido de identificar y analizar los problemas que se presenten y aportar soluciones y recomendaciones, las que serán discutidas con el Jefe de Producción, y aprobadas pro el Jefe de Control de Calidad antes de su implementación.
6. **Producto a granel y terminado:** esta política debe especificar que el Departamento de Control de Calidad tomará muestras del producto a granel y terminado conforme procedimientos establecidos por el Manual de Control de Calidad. Siendo Control de Calidad el responsable de elaborar el reporte correspondiente, aprobar y autorizar su liberación.
7. **Liberación parcial de lotes:** deberá indicar y explicar que un lote podrá ser aprobado parcialmente en el caso de que sea detectada una desviación de especificaciones en productos del mismo lote, fabricados durante un periodo de tiempo determinado y por una causa absolutamente identificada, y que además se ha efectuado un muestreo estadísticamente significativo con los productos fabricados en periodos distintos al que presento la anomalía.
8. **Reproceso:** explicar las acciones que tomará el Jefe de Producción en caso de realizar un reproceso, realizando el master de fabricación y el procedimiento de operación estándar indicando con detalle todos los pasos a seguir y cuando se haya completado será archivado juntamente con el expediente original del lote en cuestión.
9. **Muestras de retención: materia prima, producto terminado y estabilidad;** La política de Buenas Prácticas de Manufactura/BPM, norma la retención (preferiblemente en un ambiente de temperatura controlada), de las muestras de materia prima y el producto final, deben ser en cantidades suficientes, para realizar anualmente el monitoreo del o los componentes / características

principales, como lo indican las Buenas Prácticas de Manufactura vigentes. Esta cantidad de muestras, será mantenida por un período igual a la fecha de expiración de cada lote más dos años.

Las muestras de retención de materia prima, será la equivalente a la cantidad necesaria para tres análisis completos, serán mantenidas por un período de tiempo de siete años. El objetivo de esta política, será mantener suficientes cantidades de muestra para darle seguimiento a las quejas de los usuarios y las investigaciones legales, u otras investigaciones aprobadas.

10. **Muestras problema:** se deberá explicar el propósito de conocer el grado de exactitud y precisión de los analistas del Laboratorio de Control de Calidad. El Jefe del Laboratorio de Control de Calidad preparará muestras de productos con datos conocidos para él pero desconocidos para el analista.

11. **Sistema de muestreo y manejo de muestras:** esta política explicará en términos generales el sistema que la empresa aplica para muestrear productos en proceso y producto terminado. Se sugiere que se haga por etapas, en forma gradual, hasta que los resultados de los análisis muestren reproducibilidad sistemática. A conveniencia de la empresa puede adoptarse el siguiente esquema:
 - **Fase de validación:** hasta que tres lotes consecutivos muestren reproducibilidad en los resultados de los análisis.
 - **Fase normal:** hasta que cuarenta lotes consecutivos muestren reproducibilidad en los resultados de los análisis.
 - **Fase avanzada:** después del lote número cuarenta para comprobar aún más la reproducibilidad.

12. **Estándares primarios, secundarios, internacionales y misceláneos:** los estándares primarios de referencia, son estándares puros / auténticos, usados para análisis comparativos. Estos serán obtenidos de la monografía empleada para realizar el análisis. Los estándares secundarios de referencia serán estándares de trabajo, calificados para su uso, por análisis contra los estándares primarios de referencia. Los estándares misceláneos de referencia, son estándares puros usados para estandarización o para identificación de productos de degradación y serán obtenidos del “Oficina Nacional de Estándares” cuando sea posible, u

obtenidos de otras fuentes junto con un Certificado de Análisis y será del mejor material disponible

13. **Calibración y validación:** en esta política se deberá explicar la manera de realizar los métodos de análisis y procedimiento para que sean validados a través de un estudio de exactitud y precisión. Los estudios serán realizados por el personal del Departamento de Control de Calidad. Si existen cambios en los métodos anteriormente validados, los estudios de exactitud y precisión serán revisados por el Director Técnico y el jefe de control de calidad para su evaluación antes de su implementación. Todos los aparatos y equipos usados para analizar materia prima, muestras de producto en proceso y producto final, serán calibrados de acuerdo a una programación interna y externa (por una compañía reconocida y de prestigio). Las pesas y balanzas serán certificadas y aprobadas para su uso por una entidad autorizada por el Instituto de Metrología. Todos los aparatos tendrán etiquetada la evidencia de calibración con las fechas y los números del libro de referencia. Las calibraciones más frecuentes pueden ser solicitadas por el jefe de Control de Calidad si existen condiciones severas (extremas) de uso.

14. **Entrenamiento del personal de Control de Calidad:** es conveniente que toda empresa cuente con un programa general de entrenamiento para todo el personal, pero en lo que a control de calidad se refiere, es sumamente importante que la política contemple al menos los aspectos siguientes:
 - Operación, limpieza y mantenimiento preventivo del equipo del Laboratorio de Control de Calidad.
 - Validación de métodos analíticos
 - Estabilidad
 - Recepción de materiales
 - Auto inspección y auditoria de calidad
 - Material de empaque
 - Químicos (materia prima y reactivos)
 - Mezclas en proceso
 - Mezclas finales (granel)

- Producto final
 - Estudios de envejecimiento/estabilidad
 - Análisis de los ingresos
 - Análisis en procesos
 - Análisis del producto final
15. **Estabilidad:** esta política deberá establecer un programa completo de estabilidad en marcha para monitorear los productos fabricados en la empresa, tomando en cuenta los estudios de estabilidad a largo plazo y acelerada. En cuanto al envejecimiento largo plazo investigar el esquema o método que se adecuada a la producción de medicamentos.
16. **Fechas de vencimiento:** el Jefe del Departamento de Control de Calidad elaborará una lista de fechas de vencimiento de cada uno de los productos, fijadas en base a los estudios de estabilidad de por lo menos tres meses. En Guatemala es permitido fijar la fecha de vencimiento ya sea por estudios de envejecimiento a largo plazo o acelerado, pero es preferible, cuando sea posible, hacerlo en base a muestras de anaquel conservadas a temperatura ambiente.

IV. Etiquetado y Empaque

1. **Asignación de número de lote y fecha de vencimiento:** en esta política debe explicarse el lugar de la etiqueta donde traerá impreso el número de lote y la fecha de vencimiento, así como las características de impresión, por ejemplo: No debe borrarse fácilmente con la manipulación, no decolorarse antes de la fecha de vencimiento, etc.
2. **Aprobación de diseño y calidad del material de acondicionamiento:** en esta política deberá aclararse quién aprobará la literatura y el diseño de cualquier material de acondicionamiento o literatura publicitaria. Generalmente lo hace una comisión integrada por el representante del Departamento de Control de Calidad, Producción, Ventas y Mercadeo; y no se ordena ningún trabajo sin la autorización escrita de esta comisión. Las características de color, tamaño del texto, calibre del blister, etc. Se regular

por especificaciones respectivas, y la aprobación en el sentido de calidad (cumplimiento de especificaciones) corresponde al Departamento de Control de Calidad.

3. **Aprobación de etiquetas usadas en producción:** en esta política deberá explicarse que antes de proceder a etiquetar un producto, el Jefe de Producción o designado verificará que sea correcta la información relativa al número de lote y fecha de vencimiento, debiendo firmar y fechar al reverso de la misma y luego presentarla al Laboratorio de Control de Calidad para su aprobación.

V. Control Microbiológico

1. **Desinfectantes y Sanitizantes:** en esta política se deberá explicar la selección y aprobación de los productos que son empleados en la limpieza de superficies inanimadas, basados en la eficacia bactericida y no formación residual, la cual puede causar contaminación al producto. Se debe desarrollar un programa usando más de un agente desinfectante o sanitizante, en forma rotativa para asegurar un amplio espectro de eficacia bactericida. Todos los desinfectantes que sean usados en contacto con los componentes del producto, áreas de producción y equipos productivos serán evaluados y aprobados por el Laboratorio de Control de Calidad y el Departamento de Producción de la industria que manufactura comprimidos orales. Actualmente, los desinfectantes aceptables, son formulaciones muy específicas de compuestos de amonio cuaternarios, compuestos de alfa glutaraldehído, y detergentes halogenados, incluyendo fenoles estabilizados con bajas características residuales.
2. **Monitoreo Microbiológico del Ambiente y Acciones Correctivas:** es responsabilidad del Jefe del Departamento de Control de Calidad, asegurar que los Procedimientos de Operación Estándar (PEO's) para monitoreo ambiental, de superficies y de personal, estén de acuerdo a las siguientes especificaciones. El Jefe de Control de Calidad, solicitará al Departamento

de Microbiología Industrial, que realice anualmente, control del ambiente de las áreas de fabricación, de las manos del personal y de superficies de equipos y paredes, los resultados del control microbiológico los analizará, para establecer si existen desviaciones y asegurar que la apropiada acción correctiva ha sido tomada.

MONITOREO DEL ANALISIS DE SUPERFICIES EN LAS ÁREAS DE FABRICACIÓN

Exposición de Cajas de petrí

Los ambientes serán monitoreados por exposición de cajas de petrí, (6 cm de diámetro, expuesto por 15 minutos) por lo menos una vez al año, dos semanas antes de la auditoria de Control de Calidad.

El Jefe de Control de Calidad, tiene la responsabilidad de determinar, las acciones requeridas a ser tomadas, para llevar los ambientes deficientes a condiciones apropiadas. Se recomienda que el Jefe de Producción, sea informado de dichas actividades y participe en las acciones correctivas. Se debe llevar la documentación necesaria en estas situaciones.

Hisopos y/o Cajas RODAC (Agar de contacto directo para replica de organismo)

Además del monitoreo de rutina del método de exposición de las cajas de petrí, los PEO's de monitoreo de ambiente incluirán acciones, para monitorear las superficies, usando cajas RODAC o métodos utilizando hisopos. El método del Hisopado, consiste en la delimitación de la superficie a muestrear con una plantilla estéril de 9 cm². Previo a esto, se introduce individualmente en tubos de ensayo, hisopos estériles en caldo Lethen (medio de cultivo utilizado para determinar el coeficiente de fenol en compuestos catiónicos). Estos hisopos se frotran ordenadamente en tres direcciones (vertical, horizontal e inclinado) y se reintroduce el hisopo en el tubo de ensayo. Luego de una hora, el hisopo se inocula en agar PCA (conteo en placa de bacterias aerobias), Agar dextrosa (conteo de mohos y levaduras), se incuban a 37°C por 48 horas y se realiza el conteo según su procedimiento. Cuando sean detectadas colonias gram negativas, se requieren acciones específicas. Todos los organismos gram negativos deben ser identificados a género y especie.

Para los cuales se cuenta con los siguientes estándares y límites establecidos según el Formulario Nacional de la USP 29.

Tabla No.5: Especificaciones de monitoreo de análisis microbiológico de las superficies en el áreas de fabricación.

Análisis	Dimensional	Limites según Formulario Nacional de la USP 29
Recuento Aeróbico en Placa	UFC/ cm ² (Agar PCA, 3-5 días/ 32.5 ± 2.5 °C)	Acceptable: 0 UFC/50 cm ² Tolerable: 1-10 UFC/50 cm ² Rechazable: > 10 UFC/50 cm ²
Recuento de Coliformes Totales	UFC/ cm ² , Caldo Lethen, Agar MacConkey, 3-5días/ 35 ± 0.5 °C)	< 10 UFC/50 cm ²
Escherichia coli	Ausencia o Presencia. Caldo Lethen, Agar MacConkey 3-5/35 ± 0.5 °C 48 de incubación.	Ausencia

MONITOREO DE ANALISIS DEL AIRE EN LAS AREAS DE FABRICACIÓN

Análisis llevado a cabo por medio de impacto, utilizando el aparato ECOMAS 100, el cual captura 100 litros de aire como volumen predeterminado. Colocando una caja de petri con el agar determinado (PCA y PDA) dentro del aparato y se encierra herméticamente, luego encender el aparato y permitir que tome la cantidad de muestra, al terminar se debe desconectar el aparato automáticamente y se debe sacar la caja de petri, para tapanla e incubarla a 35°C por 24 a 48 horas para agar PCA y a temperatura ambiente por 5 a 7 días para agar PDA, y se realiza el conteo según el crecimiento.

La Asociación Farmacéutica Española recomienda los siguientes análisis:

Tabla No.6: Especificaciones de monitoreo de análisis microbiológico del aire.

Análisis	Dimensional	Limites Establecidos por el Formulario Nacional de la USP 29
-----------------	--------------------	---

Recuento Aeróbico Total	UFC/ m ³ (Agar PCA, 24-48 horas/32.5 ± 2.5 °C)	< 25 UFC/m ³
Recuento de Mohos y Levaduras	UFC/ m ³ (Agar PDA, 5-7 días de incubación/26 ± 0.5 °C)	< 10 UFC/m ³

MONITOREO DEL ANÁLISIS DEL AGUA

El monitoreo microbiológico del agua, usada para fabricar, lavar y limpiar el equipo de la industria que manufactura comprimidos orales, es para asegurar su conformidad, con las especificaciones USP, para agua purificada/destilada. Se desarrollan dos tipos de pruebas bacteriológicas en el agua.

Los dos tipos de análisis y sus límites son los siguientes:

- 1.- Conteo Estándar en placas
- 2.- Aislamiento e Identificación de Coliformes

La frecuencia y los lugares de muestreo serán idénticos a los descritos en el análisis total del conteo total en placa. Los organismos que deben ser considerados son los bacilos coliformes que se listan a continuación:

1. Escherichia coli
2. Citrobacter sp.
3. Klebsiella sp.
4. Enterobacter sp.
5. Serratia marcescens
6. Serratia liquifaciens
7. Salmonella sp.
8. Shigella sp.
9. Pseudomonas sp.

Si un coliforme es confirmado en una muestra, se debe tomar la acción correctiva. Deben detenerse los pasos subsecuentes de manufactura, mientras el sistema completo es sanitizado.

Todos los productos fabricados durante los períodos de tiempo involucrados serán analizados microbiológicamente y/o rechazados según aplique.

Para los cuales se cuenta con los siguientes estándares y límites establecidos por Comisión Guatemalteca de Normas, Norma Guatemalteca Obligatoria/COGUANOR NGO 29 001:99.

Tabla No.7: Especificaciones de monitoreo de análisis del agua.

Análisis	Dimensional	Límites COGUANOR NGO 29 001:99
Recuento Heterotrófico en Placa	UFC/ mL a 35°C por 48. en PCA	≤ 200
Coliformes Totales	UFC/100 mL	< 1
Coliformes Fecales	UFC/100 mL	< 1
Escherichia coli	UFC/100 mL	< 1
Pseudomonas sp.	Ausencia o presencia	No presenta límite

MONITOREO DEL ANALISIS DE MANOS DEL PERSONAL EN LAS AREAS DE FABRICACIÓN

Se emplea el método del Hisopado, con hisopos previamente esterilizados e introducidos individualmente en tubos de ensayo con caldo Lethen, el hisopo se frota en toda la superficie de la mano del individuo, incluyendo el dorso entre los dedos y las uñas, cuidadosamente el hisopo se guarda en el tubo de ensayo con caldo Lethen, el hisopo es estriado en agar PCA (conteo de bacterias aerobias), agar Mcconkey (para coniformes y E. Coli) en manitol sal (S. Aureus), incubando durante 48 horas a 37 °C.

Para los cuales se cuenta con los siguientes estándares y límites establecidos por el Formulario Nacional de la USP 29.

Tabla No.8: Especificaciones de monitoreo de análisis de microbiológico de las manos del personal en las área de fabricación.

Análisis	Dimensional	Límites Aceptados según, Formulario Nacional de la USP 29
Recuento Aeróbico Total	UFC/ mL (Agar PCA, 3-5 días/ 32.5 ± 2.5°C)	25 UFC/mano
Recuento de Coliformes Totales	UFC/mano, Caldo Lethen, Agar MacConkey, 3-5 días/ 35± 0.5 °C, 48 incubación.	< 10 UFC/mano
Escherichia coli	Ausencia o Presencia. Caldo Lethen, Agar MacConkey, 3-5 días/ 35± 0.5 °C, 48 incubación.	Ausencia
Staphylococcus aureus	Ausencia o presencia. Agar Manitol-Sal/Baird-Parker/Vojel-Johnson, 3-5 días/35±0.5°C, 48 horas de incubación.	Ausencia

7.3.1.1 Manual de sistema de agua

El Manual del Sistema de Agua; es un documento en el cual se encuentra todo tipo de información y procedimientos de operación en lo que respecta a la obtención de agua potable y purificada; para el lavado del equipo de producción de comprimidos orales así como el uso de agua purificada o potable para llevar a cabo los análisis de control de calidad.

Según normativa a entrar en vigencia el Manual del Sistema de Agua debe de contener lo siguiente:

Carátula

- Nombre de la empresa

- Nombre del manual
- Nombre de la persona (s) que lo realizó
- Nombre de la personal que lo revisó
- Nombre de la persona y fecha quien autorizó su vigencia

Introducción

El agua es la sustancia mas usada en la industria farmacéutica ya sea como disolvente o ingrediente para los preparados farmacéuticos, en el lavado de envases, en operaciones de limpieza de áreas y equipos y durante los procesos de fabricación (2).

Existen diferentes tipos de agua para usos farmacéuticos (ver tabla 1), cuya características se detallan en las monografías correspondientes encontradas en farmacopeas autorizadas(2).

La práctica usual es utilizar Agua Potable como punto de partida para la obtención de cualquiera de los tipos de agua existentes. Esta agua potable debe cumplir con los requisitos de la Comisión Guatemalteca de Normas(2).

Debido a que esta norma incluye más de 40 parámetros, el monitoreo frecuente de la calidad contempla llevar a cabo las pruebas que se consideran esenciales, a saber:

- 1) Las propiedades organolépticas (color, olor y sabor),
- 2) Turbidez,
- 3) Cloro residual libre,
- 4) Dureza total,
- 5) pH,
- 6) Sílice,
- 7) Organismos coliformes totales,
- 8) Organismos coliformes fecales, y
- 9) Organismos mesofílicos aerobios.

El control de la calidad microbiológica de cualquier tipo de agua, es de primordial importancia dada la presencia de los microorganismos y la facilidad y rapidez con la que se reproducen. Debe tenerse precaución durante el manejo y almacenamiento del agua para evitar la contaminación y/o el crecimiento de la carga microbiana. Los microorganismos y los productos de su metabolismo presentes en el agua, pueden con frecuencia causar efectos adversos en los seres humanos (2).

SISTEMAS DE AGUA FARMACÉUTICO

Los atributos de calidad del agua para una aplicación farmacéutica están dictados por los requisitos de su uso(2).

La secuencia de los pasos de proceso que se utilizan para el tratamiento de agua para distintos propósitos farmacéuticos se muestra en la tabla 1. Un proceso típico de evaluación para seleccionar una calidad adecuada para un proceso farmacéutico particular se muestra en el árbol de decisión en la figura 1. Se pueden usar estos diagramas para ayudar en la definición de requisitos para usos específicos de agua en la selección de operaciones unitarias(2).

Las unidades de destilación llevan a cabo la purificación química y microbiológica a través de la vaporización térmica y su condensación. Están disponibles una variedad de diseños incluyendo las de simple efecto, múltiple efecto, y de compresión de vapor.

Los sistemas de agua destilada pueden requerir de controles menos rigurosos de calidad de agua de alimentación que los sistemas de membrana. Las precauciones con esta tecnología incluyen el arrastre de impurezas, la inundación del evaporador, el agua estancada, los diseños de sello de la bomba y el compresor, y la variación de conductividad (calidad) durante el arranque y la operación. Los métodos de control consisten en: la eliminación confiable de vapor de agua, indicadores visuales o automáticos de niveles altos de agua, el uso de bombas y compresores sanitarios, drenaje adecuado, control de la purga y el uso de un sensor de conductividad en línea con controles para la desviación automática de agua de calidad inaceptable al drenaje de desperdicio (2).

Los tanques de almacenamiento están incluidos en los sistemas de distribución para optimizar la capacidad del equipo de procesamiento. El almacenamiento permite que se lleve a cabo el mantenimiento de rutina de los equipos sin afectar el abastecimiento para cumplir las necesidades de producción. Se requiere de consideraciones en el diseño para prevenir el desarrollo de biocapas, para minimizar la corrosión, para ayudar en el uso de la sanitización química de los tanques y para salvaguardar la integridad mecánica. Estas consideraciones podrían incluir el uso de tanques cerrados con superficies lisas y la habilidad de rociar la parte superior del tanque. Esto minimiza la corrosión y el desarrollo de biocapas y ayuda en la sanitización térmica o química (2).

Los tanques de almacenamiento requieren de venteo para compensar la dinámica de cambiar niveles de agua. Esto se puede lograr con un filtro de membrana de retención microbiana

acoplado a una conexión para venteo atmosférico, puede utilizarse alternativamente un sistema de presurización y venteo automático de gas comprimido filtrado (2).

Los discos de ruptura equipados con un dispositivo de alarma de ruptura sirven como una protección adicional de la integridad mecánica del tanque.

Sistema de distribución. La configuración de distribución debe permitir el flujo continuo de agua en la tubería por medio de recirculación o deberá permitir una purga periódica del sistema. La experiencia ha demostrado que los sistemas con recirculación son más fáciles de mantener (2).

Las bombas deben estar diseñadas para proporcionar condiciones de flujo turbulento total para retrasar el desarrollo de biocapas (2).

Los componentes y líneas de distribución deben tener pendiente y estar acoplados con puntos de drenado de manera tal que el sistema pueda drenarse completamente. En el sistema de distribución, cuando el agua se circula a alta temperatura, deberán evitarse las zonas de estancamiento y las zonas de flujo lento, y en los puntos de ensamble de las válvulas deberá existir una relación de longitud a diámetro de 6 o menor (2).

En los sistemas de distribución a temperatura ambiente, deberá ejercerse un cuidado particular para evitar áreas con cavidades y proveer un drenado completo. El agua que haya salido del circuito no deberá regresar al sistema. El diseño del sistema deberá incluir la colocación de válvulas de muestreo en el tanque de almacenamiento y en otros sitios tales como la línea de retorno del sistema de recirculación de agua. Los sitios primarios de muestreo de agua deberán ser las válvulas que entregan agua al punto de uso. Las conexiones directas a los procesos o equipo auxiliar deberán estar diseñadas para prevenir un contraflujo al sistema de agua controlado. El sistema de distribución deberá permitir la sanitización para control de microorganismos (2).

El sistema deberá operarse continuamente en condiciones de autosanitización o sanitizado periódicamente (2).

Figura No. 1. Diagrama de selección de Agua para uso farmacéutico.

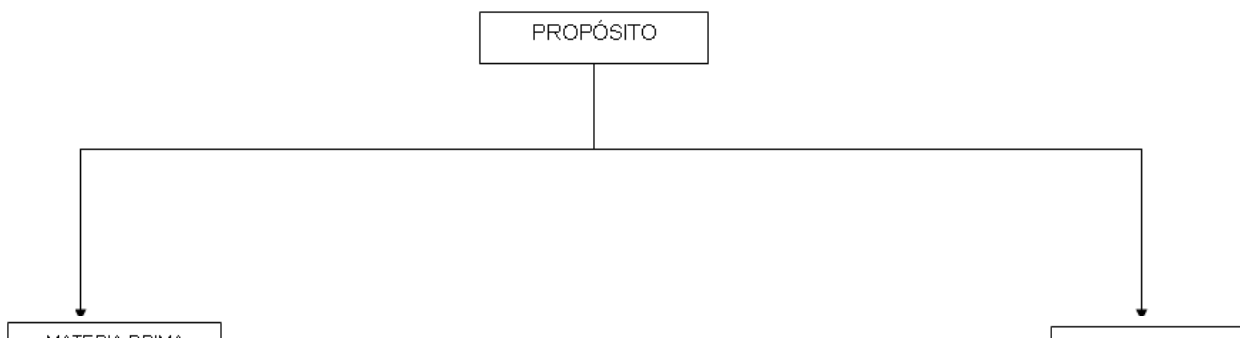


Tabla No.9.: Agua para uso farmacéutico		
PROCESOS	TIPOS DE AGUA	USOS TÍPICOS
Cloración Floculación Filtración gruesa	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">Agua potable</div>	Fabricación de sustancias activas farmacéuticas Producción de agua purificada Diálisis extra corpórea Limpieza general
Decloración		Fabricación de productos orales y tópico

↓

Agua purificada

Ablandamiento Desionización Osmosis inversa Electrodeionización Filtración fina Luz ultravioleta		Fabricación de óvulos y supositorios Lavado de envases Limpieza de equipo*
Microfiltración Envasado Esterilización (proceso validado)		Fabricación de algunas formas tópicas
Microfiltración Ultima etapa Destilación		Fabricación de formas inyectables Fabricación de formas oftálmicas Lavado de envases y equipo Fabricación de sustancias activas y aditivos para uso parenteral Hemodiálisis intracorpórea
ESTERILIZACIÓN	Envasado en ampolletas viales o frascos (1 mL a 1L)	Disolvente de medicamentos parenterales
	Disolución de antimicrobianos Envasado en recipientes 1 a 30 mL	Disolvente de medicamentos parenterales multidosis
	Envasado en recipientes de vaciado rápido > 1L	Irrigación
	Envasado en recipientes adecuado	Preparación de soluciones para inhalación

* **Nota:** en aquellos casos excepcionales en los que los procesos no utilizan agua como ingrediente, el último enjuague en la limpieza de los equipos puede llevarse a cabo con agua purificada en donde la prueba de COT es sustituida por la prueba de sustancias oxidables.

Fuente: USP mexicana

1. Objetivos del manual de agua

1.1 Objetivo General

Realizar un documento de apoyo que exige la normativa vigente, que contenga la información necesaria para la obtención de un adecuado sistema de agua potable para el uso

domestico y un sistema de agua purificada de calidad para el uso dentro de la Planta Farmacéutica que manufactura comprimidos orales.

1.2 Objetivos Específicos

- Obtener un sistema de agua de elevada calidad para el lavado del equipo dentro de la Planta Farmacéutica que manufactura comprimidos orales.
- Actualizar e implementar los procedimientos de operación estándar, sobre el sistema de agua.
- Describir las acciones correctivas que se realizan, en caso de desviaciones sobre la calidad del sistema de agua.
- Describir la forma de inspeccionar, muestrear y validar el sistema de agua.
- Describir los principales y mas frecuentes contaminantes que afectan el sistema de agua.

2. Alcance

El Manual del Sistema de Agua; de la Planta Farmacéutica que manufactura comprimidos orales, es un documento que contiene la información necesaria y adecuada, para tener un abastecimiento de agua potable y purificada de elevada calidad.

Este documento es exigido por la normativa y legislación vigente de nuestro país; por lo que se pretende lo siguiente:

1. El personal operario de la Planta Farmacéutica que Manufactura Comprimidos Orales, se relacionen con la calidad del agua, conociendo el Manual del Agua.
2. Divulgar los procedimientos de acción correctiva y preventiva.
3. Llevar los registros respectivos de las acciones realizadas en el sistema de agua.

3. Responsabilidades

Las responsabilidades serán otorgadas por parte del Departamento de Control de Calidad con la debida autorización de la Jefatura de esta entidad.

Comisión de revisión de documentación: responsables de la revisión e implementación continua del Manual de Sistemas de Agua, y de implantar vigencia y función del Manual de Sistema de Agua.

Departamento y Laboratorio de Control de Calidad: Responsables de realizar los análisis según procedimientos y monografía respectiva:

- Agua potable
- Agua purificada

Técnico operario

Responsable de llevar a cabo la:

- Clorinación del tanque-cisterna
- Realizar el muestreo del agua del tanque-cisterna, para realizar el análisis respectivo.

Y de realizar la limpieza adecuada de las válvulas y tuberías visibles del sistema de agua en el área donde se encuentra en suministro de agua purificada.

Departamento y personal operario de producción: Responsables de verificar el uso de agua purificada para el lavado del equipo y utensilios de acero inoxidable y responsables de realizar la limpieza adecuada de válvulas y tuberías visibles del sistema de agua purificada en el área de lavado.

4. Descripción del Sistema

El manual de sistema de agua contendrá un breve y clara descripción de los sistemas de agua correspondientes, generalmente son los siguientes:

4.1 Agua Potable

- Procedencia del agua potable
- Especificar tratamiento para su total validación de potabilización, los requerimientos de cantidades aceptadas de Hipoclorito según norma COGUANOR son:

0.5—1.0 ppm en el agua del grifo

0.8—1.3 ppm en el sistema cisterna

- Adjuntar planos y diagramas de distribución del sistema de agua potable
- Tanque-Cisterna: material del que esta hecho, capacidad de reservorio, desinfección y limpieza del mismo con sus respectivos registros.
- Análisis Físico-químicos del agua potable, documento de registro e indicar frecuencia.
- Puntos de muestreo en el diagrama de distribución para realizar su control microbiológico
- Hacer énfasis en documentar la buena obtención de agua potable si esta se utiliza o se emplea para la obtención de agua purificada, (generalmente por destilación).

4.2 Agua Purificada

- Mencionar el sistema de obtención de agua purificada, generalmente por Destilación:
- Diagramas y planos de distribución del sistema de agua purificada
- Puntos de muestro para el control microbiológico
- Capacidad del reservorio
- Consumo diario, semanal y por semestre de agua purificada
- Tiempo de reserva del agua purificada, mencionar si existe análisis para comprobar su buen estado del agua purificada almacenada.
- Tratamiento microbiano en caso de pasado el tiempo de reserva
- Análisis Físico-químicos del agua purificada, documento de registro e indicar frecuencia.
- Material del que se encuentra hecho el reservorio y base en la que se encuentra colocado.
- Procedimiento de operación estándar para la operación del destilador
- Limpieza y sanitización para el sistema de agua purificada
- Se emplean filtros para ayudar ala obtención de agua destilada

5. Documentación

La documentación se basa en los procedimientos de operación estándar con sus respectivos registros de cumplimiento para poder realizar los procedimientos y actividades mencionadas en la sección de Alcance y Descripción del Sistema.

Tabla No. 10. Listado de procedimientos de operación estándar para el sistema de agua sugeridos

Nombre del Procedimiento de Operación Estándar	Descripción del PEO	Numero del PEO
Limpieza del Tanque-	Procedimiento que se emplea para lograr la	SA-01-2009

Nombre del Procedimiento de Operación Estándar	Descripción del PEO	Numero del PEO
Cisterna de Agua Potable	total limpieza del tanque-cisterna, mencionar los agentes empleados para realizar la limpieza y frecuencia de limpieza.	
Clorinación del agua potable en el Tanque-Cisterna	Dependiendo de la capacidad de reservorio del tanque se realizan los cálculos para obtener la cantidad necesaria para lograr la clorinación y con la ayuda del consumo promedio se obtiene la frecuencia de agregar el compuesto con el que se obtiene la clorinación (generalmente es alguna sal de hipoclorito).	SA-02-2009
Limpieza externa de válvulas y tuberías visibles del Sistema de Agua	Mencionar la manera de realizar la limpieza de las tuberías visibles, agentes empleados en caso de presentar oxidación.	SA-03-2009
Limpieza y desinfección interna de tuberías del Sistema de Agua Purificada	Indicar la acción a tomar en caso de presentar agentes contaminantes en el sistema de agua purificada, con la ayuda de algún agente microbianos (depende de los controles microbiológicos).	SA-04-2009
Análisis químico de las diferentes clases de agua potable y purificada	Realizar procedimientos y técnicas según monografías actuales del agua potable (según COGUANOR) y purificada (según USP en vigencia).	SA-05-2009
Muestreo de agua purificada para el control microbiológico	Indicar la manera de muestrear en el sistema de agua purificada, mencionando los puntos de muestreo, la cantidad de muestra tomada requerida según análisis microbiológico.	SA-06-2009
Cambio de filtros en el sistema de agua potable y	Indicar el tipo de filtros para obtener un sistema de agua con elevada calidad, de	SA-07-2009

Nombre del Procedimiento de Operación Estándar	Descripción del PEO	Numero del PEO
purificada	igual manera mencionar los criterios para llevar acabo el cambio de filtros.	
Operación, limpieza y mantenimiento del Destilador	Instrucciones según fabricante para el buen funcionamientos del Destilador. Haciendo énfasis en la operación, limpieza y mantenimiento del mismo.	SA-08-2009

6. Ejecución de la Validación

El procedimiento de la validación del sistema de agua purificada; es una ejecución que se caracteriza por ser critico en las industrias farmacéuticas que manufacturas preparaciones estériles. Sin embargo la ejecución de la validación se realiza con:

- Revisión de instalaciones
- Funcionamiento del sistema de agua purificada,
- Productos a emplearse para lograr la total desinfección interna de tuberías
- Controles microbiológicos según puntos de muestreo del diagrama y planos de distribución del propio sistema.
- Ausencia de puntos y tramos muertos (sistema de tuberías continuo)

La validación se realiza en tres fases, de las cuales se realiza un protocolo que conteniendo lo siguiente:

Fase 1:

- Definir los parámetros operaciones del sistema de agua
- Procedimientos de limpieza y sanitización definidos con sus respectivos registros de frecuencia
- Procedimientos de operación estándar actualizados e implementados cada dos años.

Fase 2:

- Mantener el llenado diario de los registros de muestreo diario de cada punto de pre-tratamiento.
- Mostrar los resultados obtenidos según monografía empleada para comprobar la calidad del agua.
- Realizar un resumen de los resultados obtenidos de la fase 1 y 2, para continuar con la fase 3.

Fase 3:

- Mostrar los registros de muestreo semanal pertenecientes a una año, de todos los puntos de uso.
- Mantener los componentes del sistema de agua en buen estado.
- Realizar registros de uso de todos los puntos de muestreo del sistema de agua.
- Mantener los registros y resultados de controles fisicoquímicos y microbiológicos según lo indique la monografía que se emplea.
- Mantener actualizados los registros de calibración de los equipos de apoyo para realizar los ensayos fisicoquímicos al agua obtenida como materia prima.

El personal que realiza la validación del sistema de agua purificada está conformado por la comisión que realizan el correspondiente Plan de Validación anual de dicha instalación. Y el personal que verifica el cumplimiento de dicho procedimiento de validación del sistema de agua, es mediante el auditor enviado por la entidad reguladora del país.

7. Reporte de Desviación de la Calificación de Instalación

Tomando en cuenta los planos y diagramas de distribución del sistema de agua purificada, se verifica por parte del auditor los siguientes aspectos:

- Capacidad de producción de agua purificada
- Tipo de flujo y velocidad de agua
- Buen funcionamiento de válvulas y sistema de alarma
- Operación de controles del uso del sistema de agua purificada
- Puntos de muestreo para la realización de los controles microbiológicos
- Filtros
- Tuberías y conexiones
- Unidades de Desionización

- Tanques de almacenamiento
- Líneas de desvío
- Extremos muertos

Esta documentación se logra realizando todos procedimientos de operación estándar mencionados anteriormente con sus respectivos registros, debidamente revisados y autorizados.

8. Aprobación de la Calificación de la Instalación

Con la ayuda de los resultados obtenidos de las fases de validación y desviación de la calificación de las instalaciones del sistema de agua, personal interno (conformado por control de calidad y jefatura) emitirán una calificación interna, la cual será supervisada y revisada por el auditor externo perteneciente a la entidad regulatoria.

7.3.1.2 Manual de manejo del sistema de aire

El Manual del Sistema de Manejo del Aire; es un documento en el cual se encuentra todo tipo de información y procedimientos de operación en lo que respecta a la obtención y manejo del sistema de aire acondicionado, con el que cuenta la industria que manufactura comprimidos orales, tanto para lograr la temperatura ideal de fabricación como la temperatura confort para el personal operario.

El presente manual debe de contener lo siguiente:

Carátula

- Nombre de la empresa
- Nombre del manual

- Nombre de la persona (s) que lo realizó
- Nombre de la personal que lo revisó
- Nombre de la persona y fecha quien autorizó su vigencia

Introducción

El aire es una de las fuentes mayores de partículas y microorganismos. Los contaminantes básicamente se hallan representado por residuos de combustión, productos de una combustión incompleta, cenizas, restos vegetales, fibras diversas, desprendimientos tegumentarios humanos y de animales, partículas minerales y orgánicas, tierra. El simple examen cuidadoso de un volumen aparentemente limpio de aire, revela una variedad de partículas (4).

Hoy se cuenta con sistemas muy perfeccionados que brindan un aire limpio. Sin embargo, esto no garantiza que el aire limpio que ha ingresado a un ambiente se mantenga mucho tiempo como tal, pues rápidamente se contamina con las partículas del medio circundante, provistas hasta por el mismo operario. Por lo tanto el control debe efectuarse no solo sobre el aire recién provisto sino sobre las potenciales fuentes presentes. Muros y pisos rugosos albergan partículas que en un momento dado las difunden (4).

El servicio de aire acondicionado, casi imprescindible en una planta debe presentarse con toda eficacia. El acondicionamiento del aire es el proceso de su tratamiento para controlar su temperatura, humedad, limpieza y distribución para lograr los requisitos impuestos para el espacio que se vaya a acondicionar(5).

El aire acondicionado no es solo un motivo de confort, sino obtener límites de humedad bajos asegurado una buena operación farmacéutica. Ello exige vigilancia intensa para registrar la humedad relativa en cada ambiente de acuerdo a las condiciones requeridas. El aire acondicionado se logra enfriando el fluido en intercambiadores por lo que pasa agua a 5°C con los que se provoca la condensación de agua. El aire luego se recalienta a la temperatura deseada. Cuando mayor es ésta menor es la humedad. Para casos de muy baja humedad, el secado del aire debe hacerse por pasaje del mismo sobre sustancias que como la silicagel absorben agua. De esa forma pueden lograrse niveles de humedad relativa del orden de 5 a 10%.(3)

Es común que el grupo tenga por lo menos un operario por turno para vigilar el sistema de aire acondicionado, diferenciales de temperatura, humedad relativa, a pesar de ser equipos automáticos, requieren ajustes frecuentes (5).

Acondicionamiento de aire industrial: los edificios industriales deben diseñarse de acuerdo con el uso a que se vayan a dedicar. Por ejemplo, la fabricación de materiales giroscópicos (papel, textiles, alimentos, etc) requerirán un control relativamente severo de la humedad relativa. Por otra parte, el almacenamiento de pieles exigirá temperaturas relativamente bajas, mientras que el ambiente en una nave para fabricar materiales refractarios aceptará temperaturas moderadamente superiores (5).

1. Objetivos del manual de manejo del sistema de aire

1.1 Objetivo General

Realizar un documento de apoyo que exige la normativa a entrar en vigencia, conteniendo información necesaria para el buen funcionamiento y desempeño del sistema de aire dentro de las áreas de producción de la planta farmacéutica que manufactura comprimidos orales.

1.2 Objetivos Específicos

- Obtener un sistema de aire de elevada calidad para poder llevar a cabo el procedimiento de fabricación de comprimidos orales.
- Actualizar e implementar los procedimientos de operación estándar, sobre el sistema de aire.
- Enumerar las acciones correctivas que se realizan, en caso de desviaciones sobre la calidad del sistema de aire.
- Describir la forma de inspeccionar, muestrear y validar el sistema de aire.
- Determinar los principales y mas frecuentes contaminantes que afectan el sistema de aire.

2. Alcance

El Manual de manejo del Sistema de Aire; de la Planta Farmacéutica que manufactura comprimidos orales, es un documento que contiene la información necesaria y adecuada, para

obtener un sistema de aire en total funcionamiento según requerimientos para la manufactura de los mismos, así como una temperatura confort para el personal operario.

Este documento es exigido por la normativa y legislación a entrar en vigencia en nuestro país; por lo que se pretende lo siguiente:

- El personal operario de la Planta Farmacéutica que Manufactura Comprimidos Orales, se relacionen con la calidad del sistema de aire.
- Divulgar los procedimientos de acción correctiva y preventiva.
- Llevar los registros respectivos de las acciones realizadas en el sistema de aire.

3.Responsabilidades

Las responsabilidades serán otorgadas por parte del Departamento de Control de Calidad con la debida autorización de la Jefatura de la empresa.

Comisión de revisión de documentación: responsables de la revisión e implementación continua del Manual de Sistema Aire, y de implantar vigencia y función del Manual de Sistema de Aire.

Departamento y Laboratorio de Control de Calidad: Responsables del monitoreo, variantes de temperatura y humedad del sistema de aire en las áreas de producción, para asegurar la calidad del producto.

Departamento y personal operario de producción: Responsables de verificar y reportar cualquier desviación de temperatura y desviación en las diferentes áreas de producción.

Entidad externa o personal interno debidamente capacitado: para llevar a acabo el mantenimiento del sistema aire, es necesario que la empresa capacite al personal si desea que dentro que el personal operario realice el mantenimiento del sistema de aire ya que este procedimiento es de elevada complejidad.

4. Descripción del Sistema

En el diseño de sistemas de aire acondicionado para la industria farmacéutica dependerá del espacio físico para la adecuada instalación y los componentes mas comunes del sistema de aire son los siguientes (ver anexo 5).

- **Rejilla del clima:** para prevenir la entrada de insectos, hojas, sucio y lluvia.
- **Controlador de la velocidad de flujo:** ajuste automático del volumen del aire (diurno y nocturno, control de la presión).
- **Prefiltro:** eliminar partículas de dimensiones predeterminadas y/o microorganismos
- **Serpentin calentador:** calienta el aire a la temperatura requerida y aumenta la humedad del aire.
- **Serpentin de enfriamiento con separador de gota:** enfriar el aire a la temperatura requerida o remover la humedad del aire. **Humidificador:** darle la humedad apropiada al aire, si está muy baja
- **Filtro secundario:** eliminar partículas de dimensiones predeterminadas y/o microorganismos
- **Puerta de control de entrada de aire:** ajuste fijo del volumen de aire
- **Calentador:** calentar el aire a la temperatura apropiada
- **Filtro terminal:** eliminar partículas de dimensiones predeterminadas y/o microorganismos
- **Ventilador**
- **Silenciador:** para reducir el ruido causado por la circulación del aire
- **Ductos:** transportar el aire.
- **Rejilla de salida de aire**

Alguno de los imperfectos que pueden sufrir los componentes del sistema de aire son los siguientes:

- **Controlador de la velocidad de flujo:** bloqueado
- **Compuerta de control:** mal ajustado, sistema de presión diferencial malo
- **Humidificador:** mala calidad del agua/vapor/drenaje inadecuado
- **Batería de enfriamiento:** no elimina el agua condensada/ drenaje inadecuado
- **Filtros:** tasa de retención incorrecta/dañado/mal instalado
- **Ductos:** material inapropiado/goteo del aislamiento interno

5. Ejecución de la Validación

Un buen diseño es esencial, pero tiene que ser complementado por:

- Calificación de los sistemas de manejo del aire
- Validación microbiológica
- Mantenimiento y recalificación periódica

6. Reporte de Desviación de la Calificación de Instalación

Tomando en cuenta los planos y diagramas de instalación del sistema de aire, se verifica por parte del auditor los siguientes aspectos:

1. Verificación de la documentación del diseño, incluyendo
 - *descripción de la instalación y funciones*
 - *especificación de los requerimientos*
2. Buen estado de los filtros y pre-filtros
3. Buen estado de todos los componentes del sistema de aire
4. Operación de controles del uso del sistema de aire
5. Instrucciones de mantenimiento
6. Registros de mantenimiento
7. Puntos de monitoreo para la realización de los controles microbiológicos
8. Registros ambientales (temperatura y humedad relativa)

9. Discusión de las acciones si se llega a valores fuera de lo establecido.

Esta documentación se logra realizando todos procedimientos de operación estándar mencionados anteriormente con sus respectivos registros, debidamente revisados y autorizados.

7. Aprobación de la Calificación de la Instalación

Con la ayuda de los resultados obtenidos de las fases de validación y desviación de la calificación de las instalaciones del sistema de agua, personal interno (conformado por control de calidad y jefatura) emitirán una calificación interna, la cual será supervisada y revisada por el auditor externo perteneciente a la entidad regulatoria.

7.3.1.3 Manual de seguridad e higiene industrial

Manual de Seguridad e Higiene Industrial

El manual de seguridad e higiene industrial, es un documento de vital importancia ya que deberá contener los aspectos necesarios para que personal técnico operario trabaje en la industria con toda seguridad y confianza, siguiendo los lineamientos establecidos en este mismo documento. Por lo que se sugiere que este manual contenga lo siguiente:

Carátula

- Nombre de la empresa
- Nombre del manual
- Nombre de la persona (s) que lo realizó
- Nombre de la personal que lo revisó
- Nombre de la persona y fecha quien autorizó su vigencia

Índice

Glosario: significado y definición de términos, iniciales o siglas de vital importancia en la lectura del presente documento.

Introducción:

La seguridad industrial comprende un conjunto de actividades de orden técnico, legal, humano y económico, para la protección del trabajador y la propiedad física de la empresa mediante la prevención y el control de las acciones de las personas, de las máquinas y del medio ambiente de trabajo, con la finalidad de prevenir y corregir las condiciones y actos inseguros que pueden causar accidentes.

Es la encargada del estudio y aplicación de normas, tendientes a garantizar una producción que contemple el mínimo de riesgos.

Higiene Industrial: al realizar cualquier actividad, es muy importante proteger siempre la integridad física y mental de los trabajadores, teniendo mucho cuidado de los riesgos de salud, inherentes a la actividad que se realiza y al ambiente físico donde se ejecuta.

Estos son los principios fundamentales en cuanto a la higiene industrial, que también está relacionada con la prevención de enfermedades a partir del estudio de la relación de las personas y su ambiente de trabajo.

Importancia:

- La higiene industrial es la anticipación, identificación, evaluación y el control de los riesgos que se originan en el lugar de trabajo y que pueden poner en peligro la salud y bienestar de los trabajadores.

- La higiene de trabajo es de carácter preventivo, ya que su aplicación se dirige a la salud y comodidad de un trabajador, evitando que se enferme o se ausente parcial o totalmente de su trabajo.
- La higiene industrial es la responsable de que se tomen en cuenta factores como:
 - Servicios sanitarios adecuados y en condiciones aceptables.
 - Área de comedores
 - Pisos limpios
 - Ropa de trabajo
 - Botiquín de primeros auxilios
 - Clínica médica
 - Áreas verdes
 - Control de exposición a sustancias tóxicas.

Higiene Personal: la higiene personal (limpieza) también es muy importante como método de combatir los riesgos. Lávese la piel y el pelo con un jabón suave, enjuague y seque la piel completamente para protegerla. Lavarse de vez en cuando las manos y comer aparte de la zona de trabajo ayuda a no ingerir productos contaminantes.

Cuando no existe un control adecuado sobre las condiciones de trabajo, pueden materializarse los riesgos y aparecer daños para la salud. Un elemento fundamental para el desarrollo de las actividades preventivas es toda la normativa que regula las condiciones en las que se desarrolla el trabajo y establece las directrices de defensa de la salud y seguridad de los trabajadores.

Normas aplicadas en la seguridad: en Guatemala existe a través del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), el Reglamento General sobre Seguridad e Higiene en el Trabajo y Prevención de Accidentes. En dicho reglamento se estipulan:

- Obligaciones y prohibiciones de los patronos: Poner en práctica las medidas adecuadas de seguridad e higiene para proteger la vida, la salud y la integridad de los trabajadores, en lo relativo a:
 - a) Operaciones y procesos de trabajo.

- b) Suministro, uso y mantenimiento de los equipos de protección personal
- c) Instalaciones y condiciones ambientales
- d) Resguardo y protección para maquinaria
 - Obligaciones de los trabajadores
 - a) Cumplir con las normas sobre seguridad e higiene
 - b) Atender indicaciones e instrucciones que tienen como finalidad su protección
 - c) Usar y conservar adecuadamente el equipo de protección
 - Obligaciones de seguridad: Todo lugar de trabajo debe contar con una organización de seguridad e higiene (comisiones, brigadas, etc.) Su objetivo principal es velar por la correcta aplicación de las disposiciones en materia de seguridad e higiene, a través de las inspecciones planeadas, logrando con esto un medio de trabajo seguro, un control de los riesgos y una rentabilidad en la operación.

Código de trabajo: en relación con las normas sobre seguridad e higiene, se aplican las contenidas en el Título Quinto, artículos 197 al 205 del Código de Trabajo.

Los principales son:

- **Artículo 197:** todo patrono está obligado a adoptar precauciones necesarias para proteger eficazmente la vida, la salud y la moralidad de los trabajadores. Para este efecto debe proceder, dentro del plazo que determine la Inspección General de Trabajo y de acuerdo con el reglamento o reglamento de este capítulo, a introducir por su cuenta todas las medidas de higiene y seguridad en los lugares de trabajo que sirvan para dar cumplimiento a la obligación anterior.
- **Artículo 198:** todo patrono está obligado a acatar y hacer cumplir las medidas que indique el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social con el fin de prevenir el acaecimiento de accidentes de trabajo y de enfermedades profesionales.

- **Artículo 200:** se prohíbe a los patronos de empresas industriales o comerciales permitir que sus trabajadores duerman o coman en los propios lugares donde se ejecuta el trabajo. Para una u otra cosa aquellos deben habilitar locales especiales.

- **Artículo 201:** son labores, instalaciones o industrias insalubres las que por su propia naturaleza puedan originar condiciones capaces de amenazar o de dañar la salud de sus trabajadores, o debido a los materiales empleados, elaborados o desprendidos, o a los residuos sólidos o gaseosos.

- **Artículo 202:** el peso de los sacos que contengan cualquier clase de productos o mercadería destinados a ser transportados o cargados por una sola persona se determinará en el reglamento respectivo, tomando en cuenta factores tales como la edad, sexo y condiciones físicas del trabajador.

- **Artículo 204:** Todas las autoridades de trabajo y sanitarias, deben colaborar a fin de obtener el adecuado cumplimiento de las disposiciones de este capítulo y de sus reglamentos. Estos últimos deben ser dictados por el Organismo Ejecutivo, mediante acuerdos emitidos por conducto del Ministerio de Trabajo y Previsión Social y en el caso del Artículo 198, por el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Reglamentos: para regular la aplicación de las leyes relacionadas con la seguridad laboral se encuentran:

1. Reglamento General sobre Seguridad e Higiene en el Trabajo y Prevención de Accidentes.
2. Código de Trabajo.

Junto a éstos existe una serie de compromisos internacionales contraídos con la OIT (Organización Internacional del Trabajo) desde la ratificación del Convenio 155, sobre seguridad y salud de los trabajadores y ambiente de trabajo.

Instituciones reguladoras: las instituciones reguladoras de las leyes relacionadas con la salud de los trabajadores son:

- Ministerio de Trabajo y sus dependencias.
- Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

A nivel internacional es la Organización Internacional del Trabajo, la encargada de dictar normas aplicables en la seguridad de los trabajadores y velar por su cumplimiento.

De igual manera se de debe de incluir un:

Capítulo No. 1: Plan de Acción en caso de:

- Sismo y/o terremoto
- Incendio

Para las diferentes áreas con las que cuenta la industria que manufactura comprimidos orales

Los planos o diagramas de construcción, respectivos de cada área deberán contener las rutas de evacuación, (empleando simbología, señalización, extinguidores, cubetas de arena, duchas, lava ojos, etc) documentos que serán impresos y publicados en las afueras de la entrada principal de cada área.

Capítulo No. 2: Seguridad e Higiene Industrial en las diferentes áreas administrativas con las que cuenta la industria que manufactura comprimidos orales.

Tomar en cuenta las medidas necesarias para contar con una adecuada seguridad en las áreas administrativas.

Tomar en cuenta las siguientes medidas:

- Identificación del encendido y apagado del sistema eléctrico
- Identificación del sistema de alarma
- Identificación de extinguidores
- Identificar áreas de localización de extinguidotes

- Identificación de gradas y pisos resbaladizos

Capítulo No. 3: Seguridad e Higiene Industrial en las diferentes áreas donde labora el personal técnico operario en la industria que manufactura comprimidos orales.

En estas áreas se incluyen las siguientes:

- **Áreas de producción**
 - Áreas debidamente identificadas
 - Determinar riesgos en Bodegas
 - Determinar riesgos y precauciones en área de lavado
 - Determinar riesgos y precauciones en área de producción
 - Derrame de soluciones limpiadoras
 - Clasificación de sustancias y materiales
 - Simbología empleada materiales
 - Almacenamiento y manejo de sustancias y materiales

- **Laboratorio de control de calidad y el de investigación y desarrollo, donde se tomará en cuenta los siguiente:**
 - Derrames de líquidos
 - Clasificación de reactivos
 - Simbología empleada en reactivos
 - Almacenamiento y manejo de reactivos
 - Equipo de seguridad necesario y mínimo
 - Áreas debidamente identificadas
 - Determinar riesgos en bodegas de reactivos

La clasificación y simbología recomendada por la OMS para identificar los reactivos es según J.T. Baker.

Capítulo No. 4: Primeros auxilios

Este capítulo deberá contener las medidas necesarias a tomar en caso de los siguientes emergencias:

- Quemaduras
- Fracturas
- Caídas
- Intoxicaciones
- Hemorragias
- Listado de requerimientos del botiquín
- Listado de teléfonos de emergencia.

Capítulo No. 5: Equipo de protección para el personal técnico operario

En este capítulo se deberá mencionar el equipo de protección que todo el personal técnico operario debe utilizar en las diferentes áreas donde se labora en la industria que manufactura comprimidos orales.

- Áreas administrativas: el personal que labora dentro de estas áreas es permitido que utilicen ropa casual de trabajo.
- Áreas de Producción: se deberá emplear la siguiente vestimenta:
 - Pantalón y playera-camisa color blanca
 - Guantes de material resistente
 - Protección lumbar y auditiva
 - Zapatos tipo tenis cómodos
 - Cofia y mascarilla (el tipo de mascarilla deberá variar depende del área donde se encuentre laborando el personal).
 - En el área de tamizado y llenado deberán de usar mascarillas de mayor protección, por la presencia de polvos sueltos.
 - El personal encargado del verificar el correcto funcionamiento de la maquinaria, deberá utilizar uniforme de color diferente por lo regular es permitido el color azul o caqui, ya que están predispuestos a ensuciarse con materiales que se emplean para el funcionamiento de la maquinaria.

Almacenes:

- El personal que labora en los almacenes de materia prima, producto a granel y material de empaque deberá de utilizar el uniforme mencionado en las áreas de producción.
- El personal que labora en almacenes de producto terminado y materiales rechazado deberá utilizar uniforme de una sola pieza tipo overol color azul o caqui, con su respectivo casco, protección lumbar y botas de suela no resbaladiza.

Laboratorio de control de calidad e investigación y desarrollo

- El uniforme empleado en estas áreas es similar al de las área de producción, pantalón y camisa-playera color blanco, zapatos tipo tenis cómodos, se empleará cofia, guantes y mascarilla cuando la situación lo amerite. En estás áreas si es necesario el uso de bata color blanco.

Personal de mantenimiento y servicios generales

- El personal encargado de realizar el mantenimiento y servicios generales deberán utilizar overoles color azul o caqui, con zapatos cómodos de suela no resbaladiza.

Se tendrá que entregar cuatro copias con la siguiente identificación y numeración.

- Copia Original: Jefatura
- Copia No. 1: Departamento de Control de Calidad
- Copia No. 2: Área de Producción I
- Copia No. 3: Mercadeo y Ventas

7.3.2 Selección y calificación de proveedores

La selección de proveedores debe de incluir los parámetros con base en los cuales se seleccionarán los mismos.

Algunos parámetros a tomar en cuenta son:

- Calidad
- Precio
- Cumplimiento de entregas: en cantidad y tiempo
- Condiciones de pago
- Flexibilidad en la relación comercial
- Asesoría
- Cantidad mínima de venta

Se sugiere la clasificación de los proveedores de acuerdo al tipo de productos que venden, como por ejemplo:

Proveedor A: Vende Reactivos

Proveedor B: Vende Cristalería

Proveedor C: Vende materias primas

En cuanto a la calificación del servicio prestado por los proveedores se sugiere la siguiente:

Escala de 0 a 100

- 0 (cero): Proveedor rechazado
- 100 (cien): Proveedor confiable

Tabla No. 11: Listado de procedimientos de operación estándar de selección y calificación de proveedores sugeridos.

Nombre del Procedimiento de Operación Estándar	Descripción del PEO	Numero del PEO
Auditoría a proveedores	Procedimiento que se emplea para verificar condiciones de almacenamiento, cumplimiento de especificaciones, etc. de los productos adquiridos.	PROV-01-2009
Selección de proveedor de materia prima	Debe incluir los parámetros a tomar en cuenta y el sistema de selección del proveedor de materia prima.	PROV-02-2009
Selección de proveedor de reactivos	Debe incluir los parámetros a tomar en cuenta y el sistema de selección del proveedor de reactivos.	PROV-03-2009

Nombre del Procedimiento de Operación Estándar	Descripción del PEO	Numero del PEO
Selección de proveedor de equipo	Debe incluir los parámetros a tomar en cuenta y el sistema de selección del proveedor de equipo.	PROV-04-2009
Selección de proveedor de materiales de empaque	Debe incluir los parámetros a tomar en cuenta y el sistema de selección del proveedor de material de empaque.	PROV-05-2009
Selección de proveedor de cristalería	Debe incluir los parámetros a tomar en cuenta y el sistema de selección del proveedor de cristalería.	PROV-06-2009

Tabla No. 12: Listado de registros de selección y calificación de proveedores sugeridos.

Nombre del Registro	Descripción del Registro	Numero
Auditoría a proveedores	El Departamento de control de calidad es el encargado de llevar el registro de estas auditorías.	Re-prov
Proveedores aprobados	Registro en el cual deben de estar los proveedores aprobados disponibles para las áreas que así lo requieran.	Re-provap

Tabla No. 13: Listado de programas de selección y calificación de proveedores sugeridos

Nombre del Programa	Descripción del Programa
Evaluación y auditorías a proveedores	El programa debe de incluir la evaluación de resultados obtenidos y su respectivo cumplimiento.

Nota: Se debe de tener registro de todas las evaluaciones y auditorías con su respectiva evaluación de resultados, y adoptar medidas cuando los resultados no son favorables.

7.4 Programas y planes anuales; para el adecuado desempeño del personal, el correcto funcionamiento de la maquinaria y equipo, mantenimiento de instalaciones y sistema de rotulación y clasificación de áreas.

7.4.1. Plan anual de calibración de maquinaria y equipo

- **Control de calidad**

Realizar la calibración de instrumentos de medición, y dispositivos de registro o cualquier otro, que garantice la calidad de los comprimidos orales.

Para la calibración del equipo del laboratorio de Control de Calidad es conveniente explicar que antes de implementar cualquier método, el mismo deberá estar debidamente validado y aprobado conforme protocolos específicos, los que será preparados por el Jefe de Control de Calidad. Además deberá existir evidencia de calibración de cada uno de los equipos en libros o formularios especialmente diseñados.

Programa de Calibración

El laboratorio de control de calidad de la industria farmacéutica que manufactura comprimidos orales debe poseer un programa de calibración para los instrumentos de medición que posee el mismo.

El programa de calibración del laboratorio de control de calidad debe de indicar y asegurar:

- **Cuáles operaciones son realizadas en forma interna y cuáles por servicios contratados.**
- **Frecuencia de calibración:** Esta calibración debe ser a intervalos convenientes y establecidos de acuerdo con un programa escrito que contenga como mínimo:
 - i. Frecuencias
 - ii. Límites de exactitud
 - iii. Precisión
 - iv. Previsiones para acciones preventivas y correctivas
- **El cumplimiento del programa**
- **El archivo de los registros de calibración.**
- **Si cuenta con patrones en el caso de calibraciones y/o verificaciones internas.**
- **Exhibir los certificados correspondientes.**

Cada equipo debe poseer su respectiva etiqueta indicando lo siguiente:

- Nombre del equipo
- Fecha de calibración
- Nombre de la persona que efectuó la calibración
- Número y página del libro en donde están anotados los datos de calibración
- Observaciones

Las pesas deben ser certificadas, o sea, comparadas con estándares internacionales. En Guatemala, es la Comisión Guatemalteca de Normas COGUANOR la entidad autorizada para extender certificaciones de pesas.

El Instituto de Metrología en Guatemala es el encargado de calibrar y certificar el equipo del sector público y privado.

Los instrumentos que no cumplan con las especificaciones establecidas no deben usarse. Deben mantenerse registros escritos de esas inspecciones, verificaciones y calibraciones.

Calibración General de equipo de laboratorio de control de calidad de comprimidos orales

Analizador de pH, monitores de pH o potenciómetros

○ Calibración general

Los procedimientos que se realizan son los siguientes:

- 1. Calibración de un punto:** Se realiza en condiciones de funcionamiento y uso normal. Utiliza una solución de referencia de pH conocido.
- 2. Calibración de dos puntos.** Se realiza si se requiere efectuar mediciones muy precisas. Utiliza dos soluciones de referencia de pH conocido. Igualmente, si el instrumento se utiliza de forma esporádica y si el mantenimiento que recibe es eventual.

○ Frecuencia de Calibración

Los analizadores de pH normalmente deben ser calibrados antes de ser utilizados, a fin de garantizar la calidad y exactitud de las lecturas.

(8, 33)

Balanzas

○ Calibración general

El proceso de calibración de balanzas debe ser realizado por personal capacitado específicamente en esta actividad. Como aspecto fundamental se destaca que la calibración se debe realizar con base en los lineamientos de la OIML (Oficina Internacional de Metrología Legal) o de otra entidad equivalente como puede ser la Sociedad Americana para Ensayo de Materiales (ASTM), instituciones que han desarrollado metodologías para clasificar las pesas o masas patrón, utilizadas en los procesos mencionados. A continuación, se incluye la tabla de clasificación de pesas de referencia que utiliza la OIML

Tabla No. 14: Clasificación de referencia OIML6

CLASE	DESCRIPCIÓN	TOLERANCIA	INCERTIDUMBRE PERMITIDA	FRECUENCIA DE RECALIBRACIÓN
E1	Pesas de acero inoxidable sin marcas o cámara de ajuste	$\pm 0,5$ ppm en 1 kg	$\pm 1/3$ de la tolerancia	2 años
E2	Pesas de acero inoxidable sin marcas o cámara de ajuste	$\pm 1,5$ ppm en 1 kg	$\pm 1/3$ de la tolerancia	2 años
F1	Pesas de acero inoxidable con botón roscado para proteger cámara de ajuste	± 5 ppm en 1 kg	$\pm 1/5$ de la tolerancia	1 año
F2	Pesas de bronce plateado	± 15 ppm en 1 kg	$\pm 1/5$ de la tolerancia	1 año
M1	Pesas de bronce –que no se corroan o manchen– o de fundición de hierro con terminado en pintura de buena calidad	± 50 ppm en 1 kg	$\pm 1/5$ de la tolerancia	1 año
M2	Pesas de bronce o fundición de hierro (pesas de comercio)	± 200 ppm en 1 kg	$\pm 1/5$ de la tolerancia	1 año

Fuente: Manual de Laboratorio OMS

Cualquier proceso de calibración debe realizarse utilizando un peso patrón, y los resultados obtenidos se analizarán para determinar si se encuentran dentro de las tolerancias aceptables. Se deben seleccionar los pesos patrón, dependiendo de la capacidad de la balanza. La tabla que se muestra a continuación complementa la anterior y es una guía que ayuda a determinar el tipo de peso patrón que debe utilizarse en los procesos de calibración de una balanza en función de su capacidad.

Tabla No. 15: Pesos patrón a utilizar según capacidad de la balanza

CAPACIDAD	RESOLUCIÓN							
	100 g	10 g	1 g	100 mg	10 mg	1 mg	0,1 mg	≤0,01 mg
Hasta 200 g	-	-	-	M1	M1	F2	F1	E2
200 g a 1 kg	-	-	M1	M1	F2	F1/E2	E2	E2
1 kg a 30 kg	M2	M2	M1	F2	E2	E2	E2	-
30 kg a 100 kg	M2	M1	F2	F1	E2	-	-	-
Más de 100 kg	M2	M1/F2	F1	E2	-	-	-	-

Fuente: Manual de Laboratorio OMS

(8,52)

Pipetas

○ Calibración

La calibración de las pipetas se realiza utilizando procedimientos estandarizados y cuya elección depende principalmente del volumen de las muestras obtenidas para efectuar la calibración. Mientras más pequeño sea el volumen, más exigente y costoso el proceso de calibración.

Proceso gravimétrico de calibración de pipetas que dispensan volúmenes comprendidos entre los 20 µl(microlitros) y 1 ml(mililitro).

Elementos y equipos requeridos

1. Una balanza analítica
2. Un termómetro de tipo electrónico con resolución de 0,1 °C o mejor, capaz de medir en el rango de temperatura en el cual se realiza el ensayo, cuya sonda pueda ser sumergida en el líquido bajo análisis.
3. Un higrómetro con una incertidumbre estándar de 10 % o mejor
4. Un barómetro con una incertidumbre estándar de 0,5 kPa o mejor
5. Un cronómetro
6. Micropipetas de varios volúmenes

7. Puntas desechables de varios volúmenes
8. Viales de fondo plano
9. Agua bi o tridestilada y desgasificada
10. Recurso humano entrenado

Principio

El procedimiento se basa en medir el volumen de una muestra de agua, a partir de la masa de agua que dispensa una pipeta de capacidad conocida. (Dividiendo la masa de agua dispensada por la densidad del agua). En la práctica se realiza un grupo de mediciones, a las que se aplican correcciones que compensen cualquier variación que las aparten de las condiciones estándar de temperatura y presión atmosférica y cualquier evaporación que resulte importante durante el tiempo que duren los ensayos. Este tipo de en-sayo permite las siguientes actividades:

1. Comparar diversos tipos de pipetas entre sí para detectar si hay diferencias entre ellas.
2. Controlar la precisión y la exactitud de una pipeta.
3. Controlar la exactitud y la precisión de un lote de pipetas.
4. Controlar factores atribuibles a la utilización de una pipeta por diversos usuarios.

Procedimiento general

El procedimiento que se explica a continuación es válido para las pipetas que funcionan por desplazamiento de aire. Comprende los siguientes pasos:

1. Instalar una punta nueva en la pipeta.
2. Succionar con la pipeta agua destilada del recipiente de almacenamiento y desecharla en el recipiente de desperdicio al menos 5 veces, para estabilizar la humedad del volumen de aire en el interior de la pipeta.
3. Añadir agua al recipiente que se utilizará para pesar, hasta que se obtenga una altura del líquido de al menos 3 mm.
4. Registrar la temperatura del agua, la presión ambiental y la humedad relativa.
5. Reemplazar la tapa del recipiente de pesado, si aplica.

6. Registrar el peso que presenta la balanza o efectuar la tara para que la lectura de la misma quede en cero (0).

7. Llenar la pipeta con agua del recipiente de almacenamiento y dispensarla en el recipiente de pesado. Expulsar la totalidad del agua. El trabajo se realiza de la misma forma que se utiliza la pipeta de forma cotidiana.

8. Registrar el nuevo peso detectado por la balanza.

9. Repetir los pasos 7 y 8 por nueve (9) veces adicionales, registrando al final de cada ciclo el peso que registra la balanza.

10. Registrar la temperatura del líquido en el recipiente de pesado, al final del décimo ciclo y medir el tiempo transcurrido desde el inicio de las mediciones.

11. Evaluar si la evaporación ha sido significativa, (caso crítico cuando se trabaja con pipetas de volumen muy pequeño). Si así se estima, se debe permitir que trascorra un período de tiempo adicional [Ta], igual al utilizado durante las diez mediciones, y cuando se complete, efectuar una nueva lectura del peso que registra la balanza.

12. Dividir la masa de agua perdida por evaporación en el tiempo adicional [Ta] por el número total de muestras analizadas (diez). Esto dará un indicativo promedio de la masa de líquido perdida, debido a evaporación por ciclo, cifra que debe añadirse a cada una de las lecturas de masa realizadas.

Cálculos

Para efectuar los cálculos se procede como se describe a continuación:

1. Calcular la masa del agua dispensada por la pipeta en cada ciclo. Restar la lectura registrada correspondiente al final del ciclo anterior de la registrada en el presente ciclo y continuar así hasta el final. Si se considera adecuado, sumar la masa promedio correspondiente a la evaporación calculada por ciclo.

2. Convertir cada valor de masa a volumen a 20 °C, dividiendo la masa para la densidad del agua ajustada a la mencionada temperatura.

$$V_i = \frac{M_i}{D}$$

3. Calcular el volumen promedio de los volúmenes calculados en el numeral 2. (Suma de los volúmenes, dividido para el número de muestras). Aplicar los ajustes por fenómenos tales como el empuje del aire sobre la masa –flotación–. Para esto se multiplica cada masa por un factor de corrección [Z].

$$X = \sum V_i / n \times Z$$

4. Calcular la desviación estándar de la muestra.

$$[S] S = \sqrt{\frac{1}{n-1} \times \sum_{i=1}^n (X_i - X_{AV})^2}$$

5. Calcular el coeficiente de variación.

$$[Cv] CV(\%) = \frac{S}{X_{AV}} \times 100$$

A continuación, se muestra una tabla que contiene el resumen de las fórmulas matemáticas mencionadas.

Fórmulas

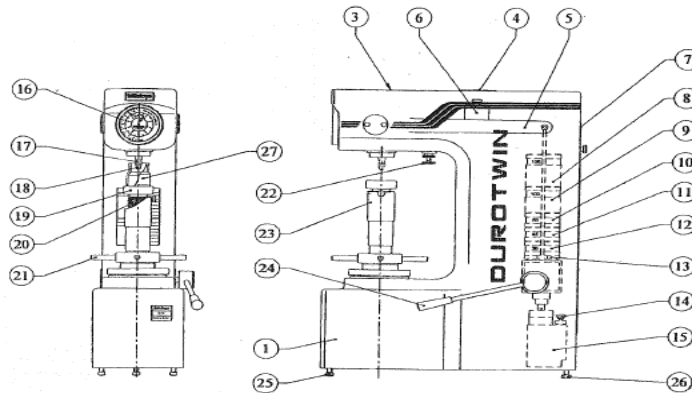
$X = \sum V_i / n \times Z$	$CV(\%) = \frac{S}{X_{AV}} \times 100$
$S = \sqrt{\frac{1}{n-1} \times \sum_{i=1}^n (X_i - X_{AV})^2}$	$D(\%) = \frac{X_{AV} - X_{Nom}}{X_{Nom}}$
$E_s = X - V_n$	$V_i = \frac{M_i}{D}$
Convenciones: X = valor promedio del volumen S = desviación estándar Z = factor de ajuste en (µl / mg) ⁸	Convenciones: Cv(%) = coeficiente de variación D(%) = inexactitud

Fuente: Manual de Laboratorio OMS

(8, 186)

Durómetro

Figura 2: Esquema de partes de durómetro.



Fuente: Manual Durómetro

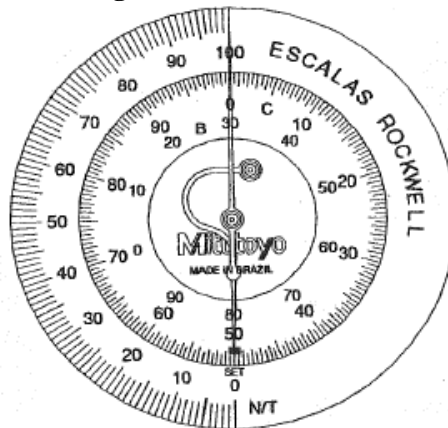
Verifique la exactitud del durómetro después del montaje inicial, después de cambiar de lugar o después de cambiar de penetrador. También es recomendable montar un programa de inspección periódica de acuerdo con la frecuencia de utilización del instrumento y siempre haga una inspección visual del penetrador antes de usarlo. A continuación se describe el procedimiento de verificación de exactitud (7):

- Gire suavemente el eje de volante (21) en sentido antihorario (DOWN), hasta dejar un espacio suficiente entre el eje principal (20) y el portapenetrador (17) para colocar el apoyo y el penetrador a ser usados.
- La palanca del amortiguador (24) tiene dos posiciones de parada: INFERIOR Y SUPERIOR. Déjela en la posición inferior, posición de reposo.
- Encaje el apoyo plano (19) en el eje principal (20). Coloque el penetrador de acuerdo a la escala a ser utilizada.
- Seleccione uno de los patrones de dureza suministrados, de acuerdo con la escala de medición. El valor de dureza está estampado en el patrón. Coloque el patrón sobre el apoyo plano buscando una posición libre de la superficie (sin marcas). Para obtener resultados correctos, se recomienda espaciar las marcas entre sí a una distancia de centro a centro de 4 veces su diámetro. Utilice el área del borde externo para hacer la

medición de descarte (1ª medición), que normalmente presenta valores ligeramente bajos.

- Coloque los pesos apropiados en el soporte localizado en la parte trasera.
- Coloque el patrón sobre el apoyo (19), y lentamente con las dos manos gire el volante (21) en sentido horario (UP), de tal forma que la pieza contacte el penetrador. Evite un contacto violento.
- Continúe girando lentamente haciendo que el puntero menor (de forma curvilínea), quede dentro de la marca (SET). El puntero mayor tiene cero automático. No hay necesidad de corregir a cero (Ver figura 2)

Figura 3: Escala Rockwell



Fuente: Manual durómetro

- Observe que la palanca del amortiguador (24) está en la posición inferior. Accione suavemente la palanca hacia arriba (SUGERENCIA: apoyando el pulgar en el cuerpo del instrumento será más fácil controlar).
- Observe que la palanca continuara el movimiento por si misma. Observe también que por algún tiempo el puntero mayor estará disminuyendo en sentido antihorario y se estabilizara cuando la palanca de operación alcance la posición superior.
- Baje la palanca del amortiguador suavemente de vuelta a la posición inferior luego que llegue a la posición superior.

- La lectura se hará por el puntero mayor, en el estampado interno de color negro se esta midiendo en la escala “C” o en el estampado externo de color rojo se esta midiendo en la escala “HR30N”.
- Aplique este ensayo al patrón cinco (5) veces, para cada patrón de dureza.
- Registre el resultado de la calibración
- Compare los resultados con el error máximo permitido de la medición.
- Si el Durómetro está en condición aceptable, registre la fecha de calibración
- Colocar la “Etiqueta de Calibrado”.

Si después de las verificaciones mencionadas, el durómetro no está en una condición aceptable, repórtelo al Jefe de Aseguramiento de la Calidad para las acciones correctivas a tomar (7).

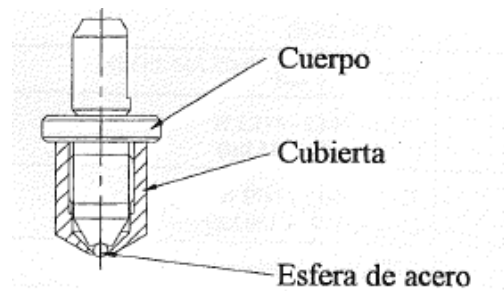
OBSERVACIONES IMPORTANTES

Mientras este realizando la calibración, procure accionar uniformemente el eje del volante (21), de tal manera que el movimiento del puntero sea gradual. Si repentina ocurre un salto en la lectura, se recomienda verificar la punta del penetrador. Una punta quebrada puede ser la causa del salto (7).

El penetrador de diamante que tenga la punta quebrada, debe ser sustituido. En el caso de penetrador de esfera de 1/16”, la esfera puede ser sustituida por otra del mismo tamaño, suministrada como accesorio de repuesto.

Para cambiar la esfera de acero dañada, simplemente afloje la cubierta roscada. Limpie bien la superficie de apoyo y la esfera. (Se recomienda hacer esta operación sobre un paño limpio para no extraviar la esfera). Después de cambiarla, recolóque la cubierta rascándola hasta hacer contacto con el cuerpo. (Ver Figura N°4)

Figura No. 4: Esquema de esfera de durómetro



Fuente: Manual durómetro

Nota: Observe si la esfera gira libremente tocándola con el dedo.

ATENCIÓN: Se recomienda no alterar la posición del perno de regulación del brazo (22), que determina la posición inicial del brazo (5). Si por algún motivo fuese alterado, retorne el perno a su posición inicial como sigue: Distancie la punta del penetrador de la pieza, y con la palanca del amortiguador (24) en la posición inferior, afloje la tuerca de fijación. Avance el perno hasta que el eje del brazo contacte el reloj (los punteros se moverán). Retorne el perno hasta que los punteros dejen de moverse. Retorne 1/4 de vuelta mas, bloquee en esta posición.

Disolutor

○ Calibración

El disolutor debe de ser calibrado antes de su uso. La USP aconseja dos tipos de calibradores los cuales son:

- Tipo de desintegrador: prednisona
- Tipo de no desintegrador: ácido salicílico

○ Área de producción

Plan Anual

Para el buen funcionamiento del equipo a utilizar en un laboratorio farmacéutico que manufactura comprimidos orales, se debe de contar con un cronograma estricto de los mantenimientos y calibraciones del equipo.

Plan Anual de Registros de Calibración del equipo:

La calibración se debe de realizar en instrumentos de medición y dispositivos de registro que garantice la calidad del producto, se debe de realizar en intervalos convenientes y establecidos de acuerdo con un programa escrito que contenga como mínimo: frecuencia, límites de exactitud, precisión, y previsiones para acciones preventivas y correctivas. Se deben de mantener registros escritos de las inspecciones, verificaciones y calibraciones. Las calibraciones se deben de realizar con patrones de referencia certificados, se debe de mantener un sistema de calibración periódica y de verificación externa de los equipos (ver anexo 6).

Tabla No.16: Mantenimiento de balanzas electrónicas

Proceso de mantenimiento	Frecuencia de mantenimiento
Pesaje con masa establecida en Kg.	Diaria
Autocalibración de balanzas.	1 vez por semana
Pesaje con masas certificadas por el proveedor de servicio.	Cada 6 meses

(13)

7.4.2 Plan anual de mantenimiento de maquinaria y equipo

o Control de Calidad

El mantenimiento de equipos complicados es causa de grandes dificultades si el fabricante no posee instalaciones de mantenimiento dentro del país. Donde existe este problema, deben adoptarse medidas para adiestrar a técnicos locales para realizar trabajos esenciales de mantenimiento.

El laboratorio de control de calidad debe de poseer un plan de mantenimiento de todo su equipo y registrar su cumplimiento.

Plan de mantenimiento general del equipo de laboratorio de control de calidad de comprimidos orales

Analizador de pH, pHmetros, monitores de pH o potenciómetros

▪ **Mantenimiento General**

Los analizadores de pH disponen de dos procedimientos generales de mantenimiento: los dirigidos al cuerpo del analizador y los dirigidos a la sonda detectora de pH (electrodos).

Tabla No.17: Mantenimiento de potenciómetros

Mantenimiento	Frecuencia
Cuerpo del analizador de pH	Cada seis meses
Mantenimiento básico del electrodo	Cada cuatro meses

Fuente: Manual de mantenimiento para equipo de laboratorio
(8, 39)

Tabla No.18: Mantenimiento de balanzas

Tipo de balanza	Frecuencia de mantenimiento
Balanza mecánica	Diaria
Balanza electrónica	Diaria

Fuente: Manual de mantenimiento para equipo de laboratorio
(8, 48)

Tabla No.19: Mantenimiento de baño maría

Proceso de mantenimiento	Frecuencia
Limpieza	Mensual
Lubricación	Diaria, para baños de maría que poseen unidad o sistema de agitación.

Fuente: Manual de mantenimiento para equipo de laboratorio
(8,61)

Autoclave

El autoclave es un equipo que demanda supervisión y mantenimiento preventivo permanente, debido a la gran cantidad de componentes y tecnologías que lo integran. Se enfoca el mantenimiento hacia aquellas rutinas básicas que pueden realizar los operadores del equipo.

Tabla No.20: Mantenimiento de autoclave

Proceso de mantenimiento	Frecuencia
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Limpieza del filtro del drenaje de la cámara de esterilización. ▪ Limpieza interna de la cámara de esterilización con productos de limpieza que no contengan cloro. ▪ Limpiar las superficies externas inoxidables con un detergente suave. ▪ Verificación de mecanismos de ajuste y operación suave en puertas de acondicionamiento manual para las autoclaves que las poseen. ▪ Drenaje de generador de vapor 	<p>Semanal por el operador del equipo</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Verificación manual de las válvulas de seguridad. ▪ Lubricar el empaque de la puerta. ▪ Verificación de los sellos de las válvulas de seguridad. ▪ Limpieza de interior del generador de operador. 	<p>Trimestral por el técnico de autoclave.</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Limpieza de todos los filtros. ▪ Comprobación y ajuste del nivel del tanque de alimentación de agua, para que se encuentre dentro de los 20 mm del máximo nivel. ▪ Verificación y ajuste de la tensión de los resortes de las válvulas de diafragma. ▪ Desmontar, limpieza y ajuste de válvulas de seguridad. ▪ Cambio de filtro de aire. ▪ Proceso general de esterilización ▪ Realizar rutinas recomendadas cada tres meses. 	<p>Anual por el técnico de autoclave.</p>

Fuente: Manual de mantenimiento para equipo de laboratorio

Estufa de secado

El mantenimiento que requiere una estufa de secado no precisa rutinas periódicas de mantenimiento de complejidad técnica avanzada. Los procedimientos pueden variar dependiendo del tipo de estufa y las particularidades de diseño incluidas por los diversos fabricantes.

Tabla No.21: Mantenimiento de estufa de secado

Proceso de mantenimiento	Frecuencia
Revisión de componentes electrónicos	Cuando se requiera
Cambio de las resistencias calefactoras	Cuando se requiera
Cambio de ventilador de enfriamiento	Cuando se requiera
Cambio del empaque de la puerta	Cuando se requiera
Cambio del termo par	Cuando se requiera
Cambio de las bisagras de la puerta	Cuando se requiera

Fuente: Manual de mantenimiento para equipo de laboratorio

(8, 147)

Pipetas

El mantenimiento se debe de realizar bajo rutinas específicas de los diversos modelos, de acuerdo con las instrucciones de los manuales proporcionados por los fabricantes.

Tabla No.22: Mantenimiento para pipetas mecánicas

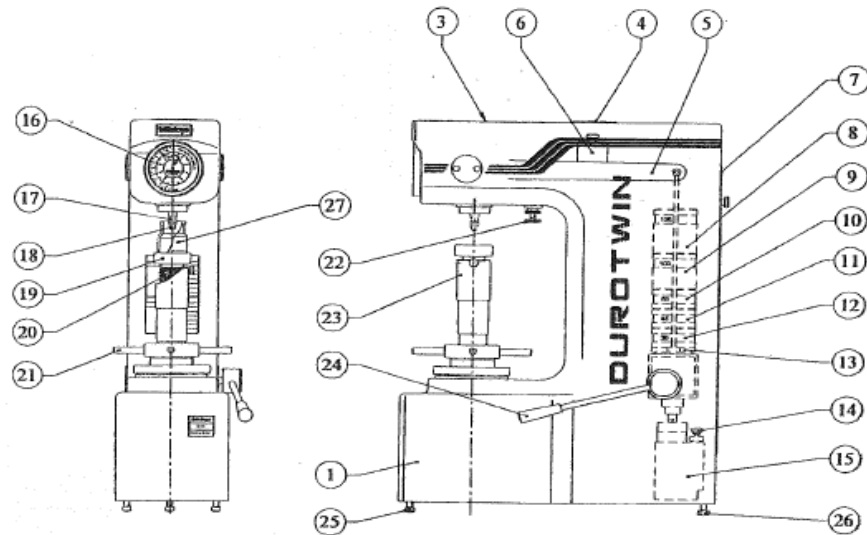
Proceso de mantenimiento	Frecuencia
Inspección	Diaria
Limpieza y descontaminación	Diaria
Mantenimiento general de la pipeta: según instrucciones del fabricante.	Semestral

Fuente: Manual de mantenimiento para equipo de laboratorio

(8, 183)

Durómetro

Figura 5: Esquema de partes de durómetro

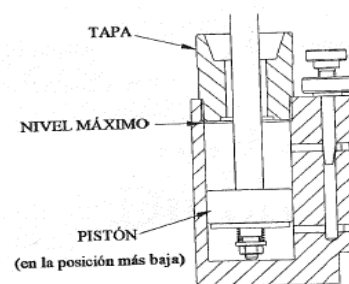


Fuente: Manual de durómetro

N°	DENOMINACIÓN	N°	DENOMINACIÓN
1	Cuerpo principal	16	Reloj comparador
2		17	Portapenetrador
3	Cubierta superior	18	Penetrador de diamante
4	Tapa de peso adicional	19	Apoyo plano
5	Brazo	20	Eje principal
6	Peso adicional	21	Eje de volante
7	Tapa trasera	22	Perno de regulaje de brazo
8	Peso (150)	23	Cubierta de eje
9	Peso (100)	24	Palanca de amortiguador
10	Peso (60)	25	Perno nivelador
11	Peso (45)	26	Perno de apoyo
12	Peso (30)	27	Buje de protección
13	Soporte portapesos (15)		
14	Perno de ajuste de amortiguador		
15	Amortiguador hidráulico		

1. Verifique todas las partes donde se pueda alojar el polvo y desplace con un paño.
2. No utilice Presión de aire, ya que puede afectar las partes internas del indicador.
3. La lubricación del instrumento debe ser hecha solamente en el eje principal, utilizando aceite lubricante que permita el buen desplazamiento.
4. Verifique el eje principal periódicamente, retirando el aceite y el polvo, para que este deslice suavemente. Esta operación debe ser realizada desplazando el eje hacia arriba y hacia abajo, sin retirar el eje del instrumento.
5. El medidor de dureza no debe ser inclinado mas de 30° , pues podrá haber fuga de aceite del amortiguador. Si por algún motivo fuese necesario completar, utilice aceite especial para el caso.
6. Para completar el aceite, destornille la tapa y con el pistón en la posición mas baja, complete hasta la marca o ranura (Ver figura N°6).
7. El instrumento es regulado en la fábrica para que la carga de prueba sea aplicada dentro de un intervalo de 5 a 10 segundos. En caso de que sea necesario regular el tiempo de penetración, utilice el perno de ajuste del amortiguador (14).

Figura No.6: Esquema de tapa y pistón de durómetro



Fuente: Manual de durómetro

Mientras este fuera de uso, coloque la capa protectora (7). Registre el mantenimiento (7)

○ **Producción**

Tabla No.23: Mantenimiento general de amasadora planetaria y amasadora

Proceso de mantenimiento	Frecuencia
○ Limpieza superficie externa de acero inoxidable.	Diario por personal operario.
○ Verificación de aspas . ○ Cambio de engrase del motor. ○ Limpieza superficie interna.	Cada 2 meses por técnico.
○ Cambio de poleas. ○ Cambio de aspas. ○ Verificación panel de control eléctrico. ○ Verificación panel de control de velocidades	Cada 2 años o cuando lo requiera, únicamente por técnicos especialistas.

Fuente: Manual de validación y mantenimiento de equipo de producción.

Tabla No.24: Mantenimiento general de granuladora rotativa y granuladora oscilante.

Proceso de mantenimiento	Frecuencia
○ Limpieza superficie exterior acero inoxidable. ○ Revisión del buen funcionamiento del alimentador. ○ Verificar puertas de seguridad.	Diario por personal operario.
○ Revisión de cableado eléctrico. ○ Revisión de interruptores de seguridad. ○ Limpieza superficie interna. ○ Control de parada de emergencia. ○ Desgaste de cinta rotatoria.	Semanal por técnico.
○ Verificación panel control. ○ Verificación de cuchillas, trituradora y alimentadora. ○ Cambio de fajas y tornillo de fijación.	Cada año por técnico especialista.

Fuente: Manual de validación y mantenimiento de equipo de producción.

Tabla No.25: Mantenimiento general de molino cónico fijo y molino cónico móvil.

Proceso de mantenimiento	Frecuencia
<ul style="list-style-type: none"> ○ Limpieza superficie externa acero inoxidable. ○ Revisión del buen funcionamiento del molino. 	Diaria por personal operario.
<ul style="list-style-type: none"> ○ Lubricación. ○ Limpieza superficie interna. ○ Limpieza del punto de descarga. ○ Revisión del generador eléctrico. 	Mensual por técnico.
<ul style="list-style-type: none"> ○ Verificación del giro de la carcaza. ○ Verificación del desgaste de las bolas de distintos tamaños. ○ Revisión del filtro de aire. ○ Verificación de chaquetas, alimentadora y rejillas. 	Cada año por técnico especialista

Fuente: Manual operativo de mantenimiento

Tabla No.26: Mantenimiento general de mezclador bicono.

Proceso de mantenimiento	Frecuencia
<ul style="list-style-type: none"> ○ Limpieza superficie externa acero inoxidable. 	Diario por personal operario.
<ul style="list-style-type: none"> ○ Verificación de puertas de seguridad. ○ Verificación del giro del mezclador. 	Mensual por técnicos.
<ul style="list-style-type: none"> ○ Engrase del motor. ○ Revisión de la caja de velocidades. ○ Cambio de fajas. ○ Cambio del tornillo de ajuste de seguridad. 	Cada año, por técnico especialista.

Fuente: Mantenimiento por operarios.

Tabla No.27: Mantenimiento general de flujo laminar

Proceso de mantenimiento	Frecuencia
○ Limpieza superficie interior y exterior de PVC.	Diario por personal operario
○ Cambio de filtros y prefiltros de aire. ○ Verificación de los ventiladores centrífugos. ○ Regulación de velocidades de aire.	Cada 6 meses por técnico especialista.
○ Revisión de los protectores térmicos de los motores. ○ Engrase de motores. ○ Cambio de iluminación fluorescente. ○ Revisión de los cuadros de maniobra.	Cada año por técnicos especialistas.

Fuente: Manual de validación y mantenimiento de equipo de producción.

Tabla No.28: Mantenimiento general de balanzas

Proceso de mantenimiento	Frecuencia
○ Limpieza superficie exterior.	Diaria por personal operario.
○ Limpieza superficie interior. ○ Revisión del platillo. ○ Revisión del ojo.	Cada 6 meses por técnico especialista.
○ Verificación del cerebro electrónico ○ Revisión de los pesos de calibración internos. ○ Mantenimiento del sistema de nivelación. ○ Revisión del panel de control.	Cada año por técnico especialista.

Fuente: Manual de mantenimiento para equipo de laboratorio.

Secado

Tabla No.29: Mantenimiento general de horno eléctrico

Proceso de mantenimiento	Frecuencia
○ Limpieza superficie exterior. ○ Revisión del correcto funcionamiento de la puerta y perilla de seguridad.	Diario por personal de operario.
○ Limpieza superficie interior. ○ Revisión del cordón y enchufe del alimentador	Mensual por técnico.

eléctrico	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Revisión de calefactores. ○ Cambio de resistencias. ○ Mantenimiento y cambio de bobina. ○ Revisión del panel de control. 	Una vez por año por técnicos especializados.

Fuente: Mantenimiento por operarios.

Tabla No.30: Mantenimiento general de lecho fluido

Proceso de mantenimiento	Frecuencia
○ Limpieza superficie externa acero inoxidable.	Semanal por personal operario.
<ul style="list-style-type: none"> ○ Revisión del ventilador de aire. ○ Revisión del deshumidificador 	Cada 6 meses por técnico especialista.
<ul style="list-style-type: none"> ○ Revisión del enfriador y secador. ○ Cambio de filtros y prefiltros. ○ Verificación del sistema de gas. 	Cada 2 años por técnicos especialistas.

Fuente: Manual de validación y mantenimiento de equipo de producción.

Encapsulado

Tabla No.31: Mantenimiento general de encapsuladora

Proceso de mantenimiento	Frecuencia
○ Limpieza superficie externa acero inoxidable.	Diario por personal operario.
<ul style="list-style-type: none"> ○ Engrase al motor. ○ Revisión del sistema de calefacción. ○ Revisión de plancha de acero inoxidable. 	Mensual por técnico.
<ul style="list-style-type: none"> ○ Verificación de la taladradora y broca. ○ Cambio de faja en banda. ○ Revisión del Panel de control. ○ Revisión del sensor óptico. 	Una vez por año por técnicos especialistas.

Fuente: Manual de validación y mantenimiento de equipo de producción.

Compresión

Tabla No.32: Mantenimiento general de tableteadora

Proceso de mantenimiento	Frecuencia
○ Limpieza superficie externa acero inoxidable.	Diariamente por personal operario.
○ Verificación del alimentador. ○ Revisión visual de los punzones. ○ Lubricación de pistones.	Mensual por técnicos.
○ Revisión de la caja de velocidades. ○ Verificación del sistema eléctrico. ○ Revisión del motor. ○ Revisión de las tolvas. ○ Cambio de matriz y pistones.	Una vez al año por técnicos especializados.

Fuente: Manual de validación y mantenimiento de equipo de producción.

Tabla No.33: Mantenimiento general de detector de metales

Proceso de mantenimiento	Frecuencia
○ Limpieza superficie externa acero inoxidable.	Diariamente por personal operario.
○ Lubricación del motor. ○ Verificación del ojo sensor de metales.	Mensual por técnicos.
○ Cambio de fotoceldas. ○ Verificación de la caja eléctrica. ○ Revisión del panel de control	Cada 3 años por técnicos especialistas.

Fuente: Manual operativo de mantenimiento

Tabla No.34: Mantenimiento general de desempolvador

Proceso de mantenimiento	Frecuencia
○ Limpieza superficie externa acero inoxidable.	Diariamente por personal técnico.
○ Lubricación y engrase del motor. ○ Cambio de prefiltros y filtros.	Cada 6 meses por técnicos.
○ Revisión del sistema vibratorio. ○ Cambio de faja en banda. ○ Verificación del aspirador absorbente. ○ Revisión del sistema de aire.	Una vez al año por técnicos especialistas.

Fuente: Manual de validación y mantenimiento de equipo de producción.

7.4.3 Programación anual de mantenimiento preventivo y correctivo de las instalaciones de la planta farmacéutica que manufactura comprimidos orales

En este documento se incluyen las medidas a tomar en caso de presentarse roedores, un mal funcionamiento el sistema eléctrico, deterioro físico de las paredes del tanque-cisterna e infraestructura y fugas en el sistema de agua.

Donde se incluirán los siguientes aspectos acerca de (ver anexo 7) :

1. Cisterna
2. Control de plagas
3. Infraestructura
4. Pintura
5. Sistema de Agua
6. Sistema de Energía Eléctrica
7. Tuberías y Cañerías

Cada uno de los aspectos anteriores para las diferentes áreas y espacios físicos que cuenta la industria que manufactura comprimidos orales.

1. Objetivos

Establecer un objetivo general y objetivos específicos necesarios, para poder tener bajo control cualquier situación anteriormente mencionada.

2. Alcance

Según lo objetivos se pretende alcanzar un alcance, el cual se basará en mantener en buenas condiciones la instalaciones de la industria farmacéutica que manufactura comprimidos orales o para implementar y actualizar la documentación de una industria que fabrica productos afines para su total funcionamiento.

3. Responsabilidades

Estas serán obligaciones de todos los técnicos operarios que visualicen cualquier deterioro o anomalía en los aspectos antes mencionados, para luego comunicarlo a su Jefe inmediato y por ende comunicarlo al Jefe de la industria para tomar las medidas necesarias junto con el personal interno o externo que realizarán la actividad de mantenimiento.

4. Documentación

La documentación es básicamente procedimiento de operación estándar, a programación con su respectivo registro.

Tabla No. 35: Listado de Procedimientos de operación estándar de mantenimiento de instalaciones sugeridos

Nombre del Procedimiento de Operación Estándar	Descripción del PEO	Numero del PEO
Cisterna	En el procedimiento se incluirá a medida preventiva y correctiva debida al deterioro de las paredes del tanque-cisterna y mal funcionamiento de sus sistema eléctrico, de igual manera hacer mención si se realiza por una entidad externa o personal interno debidamente capacitado.	MAN-01-2009
Control de Plagas	Mencionar los agentes que son empleados para lograr la eliminación de roedores, insectos entre otros, de igual manera hacer mención si se realiza por una entidad externa o personal interno debidamente capacitado.	MAN-02-2009
Infraestructura	Mencionar las medidas que se tomarán en el caso de deterioro físico de las paredes de la diferentes áreas de la industria y dependiendo de la gravedad de esta se realizará por personal externo o interno	MAN-03-2009

Nombre del Procedimiento de Operación Estándar	Descripción del PEO	Numero del PEO
	debidamente capacitado.	
Pintura	Mencionar el tipo de pintura adecuado que se aplicara en la infraestructura que tuvo arreglo, de igual manera incluir cuantas veces es necesario pintar todas las instalaciones, se recomiendo una vez cada año o año y medio.	MAN-04-2009
Sistema de agua	Mencionar la acción correctiva en caso que el sistema de agua se encuentre sin flujo de la misma, o existan cambio en el mismo sistema.	MAN-05-2009
Sistema de energía eléctrica	Acciones necesarias para que la industria cuente con un correcto funcionamiento del sistema eléctrico, mantenimiento de interruptores, cambios de voltaje, cambios de lámparas y bombillos, intensidad de las luces las áreas de trabajo, etc. Acciones que se realizarán por personal externo o interno altamente capacitado.	PER-06-2009
Tuberías y cañerías	Cambio de las tuberías visible y no visibles, cañerías, identificación del flujo de agua caliente o fría, procedimiento que será realizado por personal externo o interno altamente capacitado.	MAN-07-2009

7.4.4 Programa de capacitación e inducción continua y permanente

Objetivo:

Toda industria farmacéutica debe de contar con un programa definido y dirigido hacia el personal , es decir, aspectos generales y específicos que le informan a los operarios acerca de sus responsabilidades y funciones.

Debemos de recordar que existen diferentes puestos por lo tanto diferentes responsabilidades: por lo que la capacitación no será la misma para todo el personal contratado.

Hay algunas teorías administrativas que aseguran que es de elevada importancia la rotación de los puestos dentro del desarrollo y desenvolvimiento de las actividades dentro de la planta farmacéutica, sin embargo esta rotación continua queda a criterio y disposición de los dueños de la industria ya que implica un gasto económico adicional.

El horario de impartir las clases magistrales quedara a criterio de los jefes de las diferentes áreas.

Los temas o platicas serán impartidas por profesiones que laboran dentro de la industria o profesionales ajenos, queda a discusión los temas a desarrollar por el Coordinador del Programa de Capacitación Continua y Permanente.

Alcance:

Formar personal operario para realizar sus responsabilidades y funciones con elevada calidad.

A continuación se enlistan una serie de temas donde se podrá encontrar aspectos específicos del área donde el trabajador se desempeñará.

Temas generales y propios de la Industria que manufactura comprimidos orales:

- Reglamentos internos
- Políticas de Garantía de Calidad
- Normas escritas que indique la prohibición de comer, beber, masticar chicle y fumar en áreas de producción y zonas adyacentes.
- Normas que indiquen que el personal no debe portar prendas, maquillaje, barba y bigote al descubierto durante la jornada de trabajo.
- Normas escritas de higiene y saneamiento para todas las áreas de producción que indiquen las técnicas empleadas, frecuencia y sustancias empleadas.

Temas generales y específico para cada operario dentro de las diferentes áreas que realizara sus responsabilidades y funciones en la industria que manufactura comprimidos orales (ver anexo 8):

1. Contaminación por Personal

Teniendo en cuenta que la base del éxito de un programa de calidad es la capacitación del personal, resulta adecuado comenzar a implementar las medidas relacionadas con el mismo.

En este bloque el implementador debería enfatizar sobre la importancia que tiene el personal en los procesos de elaboración de un producto. El mismo debería concientizar a sus empleados acerca de su papel primordial en la elaboración del alimento. Asimismo, sería importante incluir en la capacitación conceptos sobre higiene en la manipulación de alimentos, controles sobre el estado de salud de los empleados, evitando que aquellos con enfermedades contagiosas o heridas estén en contacto con los comprimidos orales.

Por otra parte, también sería conveniente que la empresa facilite la ropa de trabajo para el personal y que se

encargue de la limpieza de la misma al final de cada jornada.

En cuanto al personal, se espera un cambio de actitud como consecuencia de haber comprendido el por qué de

los cuidados a tener para garantizar la calidad de los comprimidos orales.

Estos son algunos de los puntos sobre los que se deberá trabajar en la capacitación:

- El personal no debe ser un foco de contaminación durante la elaboración.
- El personal debe realizar sus tareas de acuerdo con las instrucciones recibidas.
- Los empleados deben lavar sus manos ante cada cambio de actividad, sobre todo al salir y volver a entrar
 - al área de manipulación.
- Se debe usar la vestimenta de trabajo adecuada.
- No se debe fumar , ni salivar , ni comer en las áreas de trabajo.
- El personal que está en contacto con materias primas o semielaboradas no debe tratar con el producto final a menos que se tomen la medidas higiénicas.
- Se deben tomar medida similares para evitar que los visitantes se conviertan en un foco de contaminación: vestimenta adecuada, no comer durante la visita, etc.

Frases para el personal

- Quítese las joyas antes de comenzar a trabajar.
- Deje ropa de calle en los vestuarios.
- Use ropa de trabajo adecuada: cofia, calzado, guantes de colores claros.
- Si usa guantes no olvide cambiarlos o limpiarlos como si se tratara de sus propias manos.
- No fumar, No comer, No salivar.
- En caso de tener alguna herida tápela con material impermeable.
- Lávese las manos con conciencia cada vez que entre a la zona de trabajo.
- Lávese las manos con agua caliente y jabón.
- No toque al producto semielaborado o terminado después de tocar la materia prima sin lavarse las manos.

2. Contaminación por Error de Manipulación

Combatir los errores durante las diversas operaciones de manufactura y análisis de comprimidos orales, desde la obtención de la materia prima hasta el producto terminado, incluyendo también el almacenamiento y transporte de los diversos excipientes. Para esto el responsable del establecimiento debe dar a los empleados las instrucciones claras y precisas de las tareas a realizar valiéndose, por ejemplo, del uso de carteles.

Los temas a tratar en la capacitación son los siguientes:

- Tener cuidados en las etapas de manipulación y obtención de materias primas ya que es imposible obtener un producto de buena calidad si partimos de materia prima de mala calidad.
- Evitar en todo momento los daños a los productos (elaborados, semielaborados, terminados) que pueden ser perjudiciales para la salud.
- Prevenir la contaminación cruzada durante la elaboración, evitando el contacto o cruce de materiales en diferentes estados de procesamiento.
- Capacitar al personal sobre las tareas a realizar, supervisarlos, y brindarle la ayuda necesaria para corregir las fallas.
- Evitar las demoras durante las distintas etapas, ya que el producto semielaborado puede contaminarse durante estos períodos.

- Controlar los vehículos de transporte, las operaciones de carga y descarga, los recintos y condiciones de almacenamiento, evitando que se transformen estas etapas de manipulación en focos de contaminación.

Frases para personal

- Trabaje según las instrucciones recibidas.
- Controle que las operaciones se estén realizando en los tiempos y condiciones previstos.
- Avise sobre irregularidades en la línea de manufactura.
- Evite el contacto entre materias primas, productos semielaborados, y productos finales.
- No pase de un lugar sucio a un lugar limpio del establecimiento.

3. Precauciones en las Instalaciones para Facilitar la Limpieza y Prevenir la Contaminación

En este punto el responsable deberá hacer las modificaciones necesarias para prevenir la contaminación y facilitar la limpieza de las instalaciones. Se recomienda comenzar por las medidas que implican menor inversión como ser el uso de tarimas para apilar productos y facilitar las operaciones de limpieza.

En este bloque se debe también idear un plan de limpieza especificando los productos a usar, la periodicidad con la que se realizará y como se supervisará.

Luego se deberá comenzar a modificar las instalaciones para facilitar la limpieza por ejemplo, azulejando, redondeando las uniones entre paredes, cambiando los recubrimientos por materiales no absorbentes, usando pintura impermeable, etc. También se deberán separar las máquinas para evitar los lugares de difícil acceso para limpiar. Los empleados deben entender la razón de una buena limpieza y deben ser los responsables de realizarla en forma eficiente. Cada uno será el encargado de mantener limpio su lugar de trabajo.

Temas a tratar en la capacitación correspondiente al bloque:

- Separar físicamente las operaciones que puedan dar lugar a contaminación cruzada.

- Los vestuarios y baños deben estar separados de las líneas de elaboración y deben mantenerse siempre limpios.
- Redondear los rincones, y evitar las pilas de productos que dificulten la limpieza.
- Mantener limpias las vías de acceso para evitar el ingreso de suciedad al establecimiento.
- Tener un lugar adecuado para guardar todo los elementos necesarios para la limpieza y desinfección y evitar que los mismos se mezclen con los elementos usados en la producción.
- Para lograr que los operarios se laven las manos hay que tener instalaciones para dicho fin en los lugares de elaboración, con elementos adecuados para el lavado, desinfección y secado de las manos.
- Limpiar los utensilios y las instalaciones cada vez que sea necesario y al terminar la jornada de trabajo. Es importante enjuagar con agua potable al finalizar las tareas de limpieza para no dejar restos de detergentes u otros agentes que puedan contaminar al alimento.

Frases para personal

- Mantenga limpias las instalaciones.
- Mantenga limpio su ámbito de trabajo.
- Controle que no queden restos de material de limpieza después del enjuague.
- Limpie correctamente. Preste especial atención a los rincones de difícil acceso.
- Use los elementos de limpieza indicados.

4. Prevención de la Contaminación por Mal Manejo de Agua y Desechos

En esta oportunidad presentaremos el anteúltimo bloque de trabajo tratando los temas relacionados con el manejo de agua y de efluentes. Es importante tener la seguridad de que las medidas anteriormente implementadas siguen funcionando adecuadamente antes de continuar avanzando en la implementación.

En este punto se prestará especial atención a todo lo que es el buen manejo de agua y desechos para evitar la contaminación del producto. Como punto fundamental el responsable del establecimiento deberá garantizar un suministro suficiente de agua potable y un sistema adecuado de evacuación de efluentes; este último deberá ser claramente explicado y visible para evitar que el empleado no sepa qué hacer con los residuos. Deberá además implementar algún plan de análisis

periódicos para garantizar la potabilidad del agua. El empleado por su parte deberá cumplir con las indicaciones correspondientes al manejo de agua y efluentes.

En este caso se considerarán los siguientes puntos para programar la capacitación interna:

- En las áreas de obtención de materias primas se debe evitar la contaminación por agua y por desechos como excrementos, residuos agrícolas o industriales.
- Controlar el abastecimiento de suficiente agua potable tanto en el establecimiento como en las zonas de obtención de materia prima.
- Evitar el contacto de agua potable con agua no potable usada para extinguir incendios, por ejemplo.
- Todas las operaciones de limpieza se deben realizar con agua potable. El sistema de evacuación de residuos debe evitar la larga residencia de los mismos en el establecimiento.
- Evitar la contaminación del abastecimiento de agua por efluentes.
- Disponer de algún lugar determinado dentro del establecimiento para almacenar la materia prima en mal estado, los desechos y los productos que presenten alguna no conformidad.
- Este lugar debe estar aislado y correctamente señalado.
- Evitar el acceso de plagas al lugar de almacenamiento de desechos.
- Evitar la acumulación de desechos en el establecimiento.
- El agua recirculada debe ser tratada de manera que no constituya un foco de contaminación.

Frases para el personal

- Limpie con agua potable.
- Deposite los residuos en los lugares adecuados.
- Evite que entre en contacto el producto elaborado con los residuos.
- Elimine de la línea de elaboración la materia prima en mal estado.
- Retire los desechos del lugar de trabajo en forma periódica para evitar que se acumulen grandes cantidades.

5. Marco Adecuado de Producción

En los temas anteriores hemos tratado los temas que se solucionaban con esfuerzo y cambios de actitud por parte del personal, siempre con el apoyo y dirección de un responsable. En cambio, en

esta última etapa las medidas correctivas a implementar dependen en mayor proporción de las decisiones de las autoridades de la empresa en lo que respecta a inversiones para solucionar posibles problemas existentes.

En este período de trabajo se intentará introducir todos los cambios necesarios para que el producto que se manufacture sea en forma adecuada, desde la obtención de la materia prima hasta la distribución de los mismos.

En este punto es probable que el responsable del establecimiento deba realizar algún tipo de inversión para introducir las mejoras necesarias a las instalaciones con las que ya cuenta.

Se deberá además implementar un programa de control de plagas. El empleado, por su parte, tendrá en este punto la responsabilidad de conservar y mantener en forma adecuada las instalaciones donde realiza su trabajo.

Algunos puntos a tratar son:

- Evitar las áreas inadecuadas de obtención de materia prima.
- Evitar las áreas inadecuadas para ubicar el establecimiento. Esto no implica el tener que relocalizar un establecimiento que se encuentra mal ubicado.
- Acondicionar las vías de tránsito interno y perimetrales para que éstas no constituyan foco de contaminación.
- Las instalaciones deben facilitar las operaciones de limpieza y deben permitir sectorizar la producción para separar las operaciones que puedan causar contaminación cruzada.
- Contar con medidas como la protección en las ventanas o presión interna positiva para evitar el ingreso de insectos y contaminantes al establecimiento.
- Evitar el ingreso de animales domésticos a las zonas de elaboración.
- La disposición interna de los equipos y la iluminación deben facilitar la inspección de la higiene del establecimiento.
- Los pisos deben ser de material resistente, no deben presentar grietas, deben ser fáciles de limpiar. Se debe contar con desnivel en los pisos para facilitar el escurrido de efluentes. Las paredes deben estar revestidas de material no absorbente y al igual que los pisos deben ser fáciles de limpiar. Los techos deben ser provistos de algún dispositivo para evitar la caída de condensados a la línea de elaboración.

- La iluminación no debe alterar los colores, debe facilitar la inspección, y debe contar con algún tipo de protección para evitar la caída de vidrio al producto en caso de estallido. Debe contarse con la ventilación adecuada.
- Las instalaciones deben ser cuidadas correctamente para evitar su rápido deterioro.
- Contar con un programa eficaz de control de plagas. Los productos usados para eliminarlas no
- Entrar en contacto con el producto.

Frases para el personal

- No permita el ingreso de animales al establecimiento.
- Avise en caso de detectar presencia de plagas.
- Cuide las instalaciones.
- Notifique cuando se registre algún daño en las instalaciones.
- Mantenga cerradas las protecciones contra insectos de las ventanas.

6. Mantenimiento Preventivo y Correctivo de la maquinaria y equipo

En las industrias farmacéuticas debe existir un grupo de personal operario, con los conocimientos necesarios para poder realizar el mantenimiento de la maquinaria de producción y el equipo de control de calidad. Este tipo de capacitaciones es impartido por personal externo perteneciente a la entidad donde se adquirió la maquinaria o equipo. Otra manera para lograr la capacitación es mediante la lectura y comprensión del manual de operación del mismo equipo o maquinaria. Sin embargo existen entidades que se dedican al mantenimiento y calibración de equipo de precisión con el que cuenta la industria que manufactura comprimidos orales.

Los temas a tratar son los siguientes:

- Engrase de piezas
- Cambios de piezas
- Cambio y engrase de punzones
- Calibración
- Cambio de empaques

7.4.5 Sistema de rotulación, señalización, clasificación e identificación de las diferentes áreas.

La señalización y rotulación en una industria farmacéutica es de vital importancia, ya que juega un conjunto de estímulos que condicionan la actuación del individuo que los recibe frente a unas circunstancias (riesgos, protecciones necesarias a utilizar, etc.) que se pretenden resaltar.

Principios básicos de las señales de seguridad:

- Su comunicación de ser una forma simple , rápida y de comprensión universal.
- La correcta señalización resulta eficaz como técnica de seguridad, pero no debe olvidarse que por sí misma, nunca elimina el riesgo.
- La puesta en práctica del sistema de señalización de seguridad no dispensará, en ningún caso, de la adopción por los empresarios de las medidas de prevención que correspondan.
- A los trabajadores se les ha de dar la formación necesaria para que tengan un adecuado conocimiento del sistema de señalización.

Clasificación e identificación de áreas:

Las áreas en una planta farmacéutica deberán de ser lo mas especificas posibles, debiendo de estar diseñadas de manera de tal que debe facilitar la limpieza y el mantenimiento, minimizar el potencial de contaminación o mezclas, contar con un espacio adecuado al flujo de materiales y personal.

Se deben de clasificar e identificar las áreas en una industria farmacéutica, las cuales son:

Área de recepción de materiales:

Esta área deberá de poseer una dimensión adecuada para el acceso a los transportes que contienen la materia prima. Esta área deberá de estar delimitada por una línea amarilla a fin de indicar el lugar de estacionamiento de los vehículos.

Debe de poseer una oficina de recepción para que el operario controle el acceso, verificando así en la rotulación:

- Nombre del producto
- Número de orden de compra
- Número de referencia
- Nombre del proveedor
- Fecha de vencimiento
- Número del lote del proveedor
- Nombre del fabricante
- Cantidad total
- Fecha de recepción
- Número de lote asignado por el laboratorio

Zona de depósito:

Debe de ser un área amplia, limpia, seca y temperatura compatible. Los materiales deben de estar correctamente distribuidos, en forma ordenada, fácil de distinguir con su rotulación visible, minimizando así las contaminaciones cruzadas que se puedan dar. Deberá de contar con estanterías y una clara rotulación para:

- Materia Prima en cuarentena (amarilla)
- Materia Prima aprobada (verde)
- Materia Prima rechazada (roja)

Se delimitará con una línea amarilla el suelo de todo el entorno en donde se encuentren las materias primas.

Área de Pesado:

En esta área se cuenta con las balanzas digitales del laboratorio farmacéutico, las cuales deberán de instalarse en mesas de acero inoxidable antivibratoria. Adjunto a este deben de encontrarse los extractores de aire por debajo del nivel de la mesa para mantener una alta presión en el lugar. Esta área no necesariamente debe de estar separada del área de producción, sino que puede ser parte de ella, únicamente separando las áreas por una puerta divisoria y con una rotulación visible en donde se indique el nombre del área correspondiente.

Área de Producción:

Esta área deberá de ser espaciosa de manera que estén bien ubicados la maquinaria, equipo y materiales. Deberá de contar con un buen diseño para lograr una fácil limpieza y cumplir con el grado de sanitización correspondiente. El área tendrá que dejar una libre circulación para el personal operario y poseer un buen contacto de redes de agua y electricidad. Deben de estar debidamente rotulados las salidas de emergencia, los materiales que no pueden ingresarse a la planta, prohibiciones, alertas, peligros, etc. Es muy importante que en el área de producción exista algún tipo de rotulación para los operarios en donde se le brinde la siguiente información:

- Nombre de los que se produce
- Número de lote que se esta trabajando
- Fecha de vencimiento
- Fecha del día

Área de Envasado o Llenado:

Esta deberá de ser un área próxima a la de producción, de manera que se encuentren bien instaladas la maquinaria, para minimizar tiempos. Es necesario que exista rotulación que informe al operario de las prohibiciones, alertas, peligros, salidas de emergencia, etc. Idealmente se recomienda que exista una producción lineal. De igualmanera es muy importante que en el área de llenado exista algún tipo de rotulación para los operarios, en donde se le brinde la siguiente información:

- Nombre de lo que se está llenando
- Número de lote que se está llenando
- Fecha de vencimiento
- Fecha del día

Área de Etiquetado:

Esta área deberá ser continua al área de llenado, ya que el producto que se llenó deberá inmediatamente ser rotulado. La rotulación es de suma importancia en esta área, ya que a cada tableta deberá de indicar:

- Nombre del producto
- Indicaciones terapéuticas
- Toma del medicamento
- Conservación
- Reacciones adversas
- Fecha de vencimiento

Área de Producto Terminado:

En esta área se depositan o almacenan el producto que ya a pasado por todo el proceso de elaboración. Se debe de separar en dos ambientes con una línea amarilla, la cual indicará el lugar donde se encuentra el producto aprobado por control de calidad, encontrándose listo para su distribución. En la otra zona se encuentra el producto en cuarentena, el cual espera ser aprobado. Todo producto debe de estar depositado en tarimas. El espacio de esta área, deberá de ser amplia para el acceso de montacargas y transportes que ingresen al lugar.

Área de acceso de Personal:

Se encuentra con tres áreas de acceso del personal.

- Área de oficina: En esta área accesa el personal dedicado a la administración, marketing y dirección técnica de la empresa.
- Área de Recepción: En esta área se encuentra el personal que tiene como tarea el control, recepción y almacenamiento de materia prima.
- Área de ingreso del personal calificado: En esta área accesa el personal que tiene a cargo la elaboración del preparado farmacéutico

Esta área cuenta con dos puertas de acceso, en donde entra el personal del exterior, dichas puertas deberán de estar rotuladas con : “Únicamente personal autorizado”, “área restringida”, “no pasar”, “alto”. Una vez que ingresen se encuentran los correspondientes vestuarios en donde se encuentra la indumentaria adecuado para mantener el grado de asepsia requerido. En esta parte encontraremos rotulaciones de prohibiciones que son todas las actividades no permitidas dentro del área de producción.

Área de Control de Calidad:

Esta área deberá de ser muy iluminada, amplia y con estanterías para guardar los reactivos. Esta área debe de contar con un sistema de rotulación en donde se le indique al personal operario, las amenazas, peligros, nombres de los equipos y recordatorios, para resguardar la seguridad de todo el laboratorio.

7.4.6 Programa de garantía de calidad

Objetivo:

Toda industria farmacéutica debe poseer un sistema de garantía de calidad que sea coordinado por personal competente.

Esto con el objetivo de asegurar la calidad por medio de la existencia de una política de calidad definida y documentada en un sistema de garantía de calidad.

El sistema de Garantía de calidad de una industria farmacéutica que manufactura comprimidos orales debe asegurar que:

- Los comprimidos orales se diseñan y desarrollan de forma que se tenga en cuenta lo requerido por las Buenas Prácticas de Manufactura y las Buenas Prácticas de Laboratorio, disponiéndose de los protocolos y registros correspondientes.
- Las operaciones de producción y control deben estar claramente especificadas de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura.
- Las responsabilidades del personal directivo estén claramente especificadas y divulgadas.
- Requisitos establecidos para el abastecimiento y utilización de la materia prima, materiales de envase y empaque y en la operación de los productos.
- Se realiza una evaluación y aprobación de los diferentes proveedores.
- Se realizan todos los controles necesarios de los productos intermedios y cualquier otro tipo de controles durante el proceso.
- El producto terminado se ha elaborado y controlado de forma correcta, según procedimientos definidos.
- Exista un procedimiento para la recopilación de la documentación del producto que se ha elaborado. Garantía de calidad debe de garantizar que se archive la documentación de cada lote producido.
- Los comprimidos orales no se venden o suministran antes de que una persona calificada haya aprobado que cada lote de producción se ha fabricado y controlado de acuerdo a los requisitos de la autorización de comercialización.
- Se tomen medidas adecuadas para asegurar que los comprimidos orales sean almacenados y distribuidos de manera que la calidad se mantenga durante todo el período de vida útil.
- Existe un procedimiento de autoinspección y auditoría de la calidad que evalúa periódicamente la efectividad y aplicabilidad del sistema de Garantía de Calidad.
- Existen procedimientos, programas y registros de los Estudios de Estabilidad de los productos, los cuales garanticen las condiciones apropiadas de manejo, almacenamiento y fecha de expiración.
- Existe un plan maestro de validación y su cumplimiento.
- La documentación que se maneja a través de métodos de procesamiento electrónico de datos debe de mantener copias de reserva de ella.

- Sólo las personas autorizadas pueden ingresar nuevos datos o modificar los existentes en el sistema informático.
- El acceso al sistema de documentación debe ser restringido, se sugiere establecer una contraseña.
- Los registros de lotes archivados electrónicamente son protegidos.
- La detección de los desvíos de los procedimientos establecidos sean investigados y que las conclusiones finales sean justificadas.
- Los procedimientos operativos normalizados de todas las áreas (producción, control de calidad, mantenimiento, etc.) sean consistentes con el sistema de calidad.
- Los procedimientos sean revisados dentro de su período de vigencia.
- Los planes de capacitación del personal se cumplan, porque es parte de garantía de calidad.
- Existe un sistema por el cual se impida el uso accidental de un procedimiento modificado.

A continuación se presenta la documentación mínima que debe poseer un sistema de garantía de calidad de una industria farmacéutica:

Tabla No. 36: Listado de Procedimientos de operación estándar del programa de garantía de calidad sugeridos

Nombre del Procedimiento de Operación Estándar	Descripción del PEO	Número del PEO
Recopilación de documentación del producto elaborado	Éste PEO debe poseer el sistema de recopilación de toda la documentación utilizada para la elaboración del producto (comprimidos orales)	GC01-2009
Autoinspección y auditoría del sistema de calidad	Este procedimiento debe poseer la forma de evaluación periódica de la efectividad y aplicabilidad del sistema de Garantía de Calidad de la industria farmacéutica que manufactura comprimidos orales.	GC02-2009

Estabilidad de comprimidos orales	Con este procedimientos se debe de garantizar las condiciones apropiadas de manejo, almacenamiento y fecha de expiración de los comprimidos orales.	GC03-2009
Sistema de divulgación de política de calidad	Este debe de describir el sistema de divulgación de las políticas de calidad de la industria farmacéutica que manufactura comprimidos orales en todos los niveles.	GC04-2009
Liberación de producto al mercado	PEO que describe el proceso de liberación de los productos terminados (comprimidos orales) hacia el mercado.	GC05-2009
Control de procedimientos modificados	Procedimiento en el cual se debe de describir las medidas a tomar con los procedimientos modificados. Con el fin de impedir el uso accidental de uno de los mismos.	GC06-2009

Tabla No. 37: Listado de programas del programa de garantía de calidad sugeridos.

Nombre del Programa	Descripción del programa
Estabilidad de comprimidos orales	Debe poseer el objetivo, alcance, procedimiento de estabilidad de los comprimidos orales con el fin de garantizar las condiciones apropiadas de manejo, almacenamiento y fecha de expiración del producto.
Validación	Debe poseer el plan maestro de validación y su respectivo cumplimiento con el fin de garantizar la calidad de los productos. Es responsabilidad de garantía de calidad la aprobación y seguimiento de las actividades de validación.
Control de los Procedimientos de operación estándar (POE's)	Programa en el cual se debe de controlar, verificar y actualizar los procedimientos de operación estándar de procesos de la industria farmacéutica que manufactura comprimidos orales.

Tabla No. 38: Listado de registros del programa de garantía de calidad sugeridos

Registros	Descripción del registro	Número
Estabilidad de comprimidos orales	Debe poseer el registro de los resultados o los informes finales de los estudios de estabilidad realizados a los lotes de los comprimidos orales manufacturados.	Re-Estabilidad
Modificaciones de datos	En este registro se anotarán las modificaciones y/o eliminaciones realizadas a los datos de la documentación utilizada en la industria farmacéutica que manufactura comprimidos orales.	Re-Mod

7.4.7 Programa general de estabilidad y validación

○ Estabilidad

Es conveniente definir la responsabilidad de Control de Calidad, en el sentido de preparar un programa general de estabilidad, tomando en cuenta estudios por envejecimiento natural (no acelerada o largo plazo) y acelerado.

La industria farmacéutica debe poseer un programa escrito general de estudio de estabilidad de los comprimidos orales el cual debe incluir:

- Descripción completa del producto (comprimidos orales).
- Parámetros controlados y métodos analíticos validados que demuestren la estabilidad de los comprimidos orales de acuerdo a las especificaciones establecidas.
- Número suficiente de lotes (no menos de tres).
- Cronograma de los ensayos analíticos a realizar para los comprimidos orales.
- Condiciones especiales de almacenamiento.

- Cantidad suficiente de muestra para cumplir con el programa.
- Resumen y datos obtenidos incluyendo las evaluaciones y condiciones del estudio.
- Sistema de seguimiento de los productos comercializados que permita verificar que, sí se cumplen las condiciones de almacenamiento, el producto mantiene su calidad durante su plazo de validez.

Para decidir sobre el tipo de control de estabilidad a desarrollar, es preciso tener en cuenta las condiciones de almacenamiento, normales de los medicamentos que es la conservación en locales secos, no más de 15° C y 30° C, con luz, olores extraños u otras formas de contaminación.

Esquema para determinar la Estabilidad

Para iniciar los estudios de estabilidad dentro del laboratorio de control de calidad, es preciso conocer su pureza, ya que la descomposición de una droga, puede ser catalizada por impurezas.

El esquema se divide en dos partes:

- Exposición de la droga a pruebas aceleradas para conocer su periodo de vida en las condiciones de almacenaje y estudios de toxicidad.
- Exposición a condiciones más realizadas durante su periodo más prolongado en condiciones normales durante dos o tres años, para confirmar las conclusiones a que se arribó en los ensayos anteriores.

Estudios de Estabilidad Acelerada

Para estudios por envejecimiento acelerado, o sea, imponiendo condiciones extremas de luz, temperatura, humedad, etc., el departamento de Control de Calidad generará el programa respectivo de acuerdo a los recursos disponibles, tales como cámara de humedad, etc.

Los estudios de estabilidad acelerada se realizan a los medicamentos nuevos o para realizar modificaciones de ingredientes de la fórmula original del medicamento. Se deben de llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material de envase sometidos de acuerdo al siguiente cuadro:

a. Medicamento Nuevo (comprimido oral):

Tabla No. 39: Condiciones de almacenamiento y tiempo de análisis para medicamento nuevo.

Tiempo: 180 días

Condiciones de Almacenamiento	Análisis
40°C ± 2° de humedad relativa ± 5%. Para formas farmacéuticas sólidas	30,60,90 y 180 días.
30°C ± 2° a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas	Inicial 90 y 180 días.

Fuente: Reglamento técnico centroamericano

b. Medicamento Modificado (comprimido oral):

Tabla No. 40: Condiciones de almacenamiento y tiempo de análisis para medicamento modificado.

Tiempo: 90 días

Condiciones de Almacenamiento	Análisis
40°C ± con 75% de humedad relativa ± 5% Para formas farmacéuticas sólidas	30,60 y 90 días.
30°C ± 2° a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas	Inicial y 90 días.

Fuente: Reglamento técnico centroamericano

Muestras:

Escala (s) piloto. Primeras dos producciones (de común acuerdo con mercadeo).

Período de Examen: (Según PEO respectivo)

Inicial, 1 semana, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 18 meses, 60 meses.

Ensayos:

Fisicoquímicos y microbiológicos. Según PEO respectivo

Cambios de Empaque:**a. Empaque Primario:**

Tamaño de muestra: Cantidad suficiente para efectuar ensayos Fisicoquímicos, Microbiológicos, distorsión y embarque.

Empaque de control: Presentación comercial.

Período de examen: Según PEO respectivo: inicial, 1 semana, 1 mes, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses.

Ensayos: Físicoquímico y Microbiológicos, conforme PEO respectivo.

b. Cierre:

Ensayos: Compatibilidad y derrame, torsión, prueba de rotura por inmersión y tensión, ensayos de embarque simulados y reales.

El departamento de Control de Calidad archivaré los resultados de estabilidad en formularios o libros y llevará registros escritos de las muestras disponibles.

Estudios de Estabilidad a Largo Plazo

Es el tiempo real, en donde se evalúan las características del medicamento durante el período de caducidad bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares. El período de caducidad no debe exceder de 5 años.

Los estudios de estabilidad a largo plazo se deben de llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$ o a condiciones ambientales, por un periodo mínimo o igual al periodo de caducidad tentativo, para confirmarlo.

Se sugiere analizar de la siguiente manera:

- Cada 3 meses durante el primer año
- Cada 6 meses durante el segundo año
- Después hacerlo anualmente.

En cuanto al envejecimiento natural, se sugiere el esquema siguiente:

- Incluir 3 lotes del mismo producto al programa, y en cantidad suficiente para cuatro análisis completos y bajo la misma presentación que sea vendida al público.
- Conservar las muestras a temperatura ambiente y acompañarlos de una fotocopia del master de fabricación.

- Analizar las 3 muestras, durante 3 períodos diferentes de tiempo pero siempre dentro del período de vida útil del producto, o sea, antes de que el mismo expire. Los períodos de tiempo pueden definirse a través de un PEO (Procedimiento estándar de Operación).
- Analizar las muestras 12 meses después de su fecha de vencimiento.
- Introducir al estudio de estabilidad, 3 muestras adicionales de 3 lotes, cada vez que se haga un cambio en cualquiera de los aspectos siguientes:
 - a. fórmula
 - b. proveedor de materia prima
 - c. material de acondicionamiento
 - d. envase
 - e. procedimiento de manufactura
 - f. procedimiento de llenado
 - g. equipo de manufactura
 - h. tamaño de lote.

Al inicio se sugiere asignar una fecha de vencimiento de 24 meses o menos y éste podrá irse cambiando de acuerdo a los estudios realizados.

Para realizar el cronograma y la validación de métodos analíticos de los comprimidos orales es necesario tomar en cuenta lo siguiente:

Parámetros particulares de los comprimidos orales:

El estudio de estabilidad de un medicamento debe incluir las pruebas para las características particulares de cada forma farmacéutica, en este caso para los comprimidos orales.

Tabla No. 41: Parámetros a evaluar de los comprimidos orales sugeridos

Forma farmacéutica	Parámetro a evaluar
Comprimidos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uniformidad de peso ▪ Uniformidad en la distribución del principio ▪ Efecto de abrasión ▪ Color, aroma, sabor, toxicidad.

Los comprimidos estables conservan su tamaño, forma, peso y color original durante las condiciones normales de manipulación y almacenamiento normales hasta el momento de usarlos.

Además, la disponibilidad in Vitro de los componentes activos no debe modificarse mayormente con el correr del tiempo.

El exceso de polvo o de partículas sólidas en el fondo del recipiente, las grietas o astillas en la faz del comprimido o la aparición de cristales en la superficie de los comprimidos o en la pared del recipiente significan inestabilidad física de los comprimidos no revestidos. En consecuencia, hay que estudiar la influencia de la agitación moderada, uniforme y reproducible y del volteo de los comprimidos. Luego de la observación visual de los comprimidos en busca de astillas, grietas y fracturas, se eligen los comprimidos intactos y se los pesa para determinar la cantidad de material desgastado por abrasión. Los resultados de estas pruebas son comparativos y no absolutos y deben relacionarse con la experiencia de la presión real. Los comprimidos envasados también deben someterse a pruebas de transporte por todo el país y también a diversas "pruebas de caídas".

La dureza de los comprimidos (o resistencia al aplastamiento o fractura) puede seguirse con los probadores de dureza que existen en el comercio. Como los resultados varían según la marca del aparato de prueba que se use, no se pueden hacer comparaciones directas de los resultados obtenidos con distintos instrumentos. En consecuencia, en cada estudio en particular se debe usar el mismo instrumento siempre.

La estabilidad del color de los comprimidos puede seguirse con un buen colorímetro o reflectómetro, artificial para acelerar el deterioro del color. Al interpretar los datos obtenidos con temperaturas altas hay que ser cautelosos porque a esas temperaturas el sistema puede ser distinto que a temperaturas más bajas. No siempre es correcto presumir que un mismo cambio habrá de ocurrir a temperaturas más altas y a temperatura ambiental con posterioridad.

Las grietas, moteado o asperezas en el revestimiento también significan inestabilidad de los comprimidos revestidos.

Para los componentes activos más insolubles los resultados de las pruebas de disolución tienen mayor significado que los resultados de la desintegración cuando se desea anticipar la

disponibilidad. Las pruebas de velocidad de disolución deben hacerse en un medio apropiado con jugo gástrico y/o intestinal artificial a 37° cuando no ha ocurrido ningún cambio significativo (como una modificación de la forma polimorfa del cristal), el perfil de velocidad de disolución inalterado de una fórmula en comprimidos suele indicar una disponibilidad constante in vivo.

Pueden hacerse pruebas de desintegración para detectar alteraciones microscópicas periódicas en los caracteres físicos de un comprimido, pero estas pruebas deben correlacionarse con el estudio del índice de disolución de un producto en particular. Cuando no existe tal correlación, se deben hacer pruebas in vivo. El patrón de liberación de las fórmulas de liberación sostenidas se debe determinar periódicamente durante el periodo de pruebas de estabilidad.

Durante las pruebas de estabilidad para comprimidos también se estudian la uniformidad del peso, olor, textura, contenido de droga y de humedad, así como el efecto de la humedad.

Vida útil del producto (comprimidos orales):

Se debe establecer fechas de caducidad y condiciones de almacenamiento basadas en el estudio de estabilidad.

○ **Validación**

La validación es la confirmación por examen y provisión de evidencia objetiva que los requerimientos particulares para un uso específico se cumplen. (ISO 8402:1994)

Los estudios de validación constituyen una parte esencial de las buenas prácticas de manufactura y deben efectuarse de acuerdo a un plan maestro y su programa quedando registrados los resultados y conclusiones.

Objetivo de la validación:

Obtener medicamentos seguros y eficaces de forma continuada, obteniendo así calidad constante.

Responsables:

Debe existir un comité multidisciplinario responsable de coordinar e implementar el plan maestro y todas las actividades de validación. En el cual deben de haber equipos conformados por expertos en los diferentes aspectos a validar.

Tipos de validación:

- **Retrospectiva:** Estudio para demostrar y establecer evidencia documentada de que un proceso hace lo que estaba previsto sobre la base de una revisión y análisis de información histórica.
- **Prospectiva:** Estudio para demostrar y establecer una evidencia documentada de que un proceso hace lo que está previsto basado en un protocolo planificado.
- **Concurrente:** Durante una implementación real de proceso. También se denomina REVALIDACIÓN. Es muy utilizada cuando se ha variado una etapa del proceso.

Plan maestro de validación

El **plan maestro de validación** debe de incluir la siguiente información:

- Política de validación
- Estructura organizativa: Recursos y responsables de su ejecución
- Identificación de sistemas y procesos a validarse
- Criterios y cronogramas
- Documentación y procedimientos normalizados de operación (PEO's)
- Lista de calificación y validación:
 1. Equipos de producción
 2. Equipos de control de calidad
 3. Métodos analíticos
 4. Procesos de producción: Deben de ser validados en sus puntos críticos y puntos críticos de control con el fin de obtener como resultado un producto uniforme y que posea la calidad exigida.
 5. Procedimientos de limpieza
 6. Sistemas de agua
 7. Sistemas de aire
 8. Sistemas de vapor
 9. Instalaciones

10. Sistemas informáticos, si posee.

- Criterios de aceptación claves
- Formato de los protocolos: Deben existir protocolos de validación que describan el procedimiento a seguir para la realización de la validación. Deben incluir los criterios de para la selección de los productos o grupos de productos sujetos a validación de limpieza.
- Cada actividad de la validación, incluida la Revalidación y eventos inesperados razonables (fallas de electricidad, caída y recuperación de los sistemas, falla de integridad de los filtros).
- Control de los cambios
- Requerimientos de capacitación
- Informe final o dictamen: Este debe de resumir los resultados o conclusiones obtenidas de la validación y deben de estar debidamente autorizados y archivados. Los aspectos mínimos que debe de poseer el informe son:
 - Título
 - Objetivo del estudio
 - Referencia al protocolo de validación
 - Datos primarios.
 - Resultados consolidados obtenidos a partir del tratamiento estadístico.
 - Conclusiones
 - Observaciones

Programa de validación

El **Programa de validación** debe incluir la siguiente información:

- Cronograma
- Ubicación de cada actividad
- Responsables de la ejecución

El Plan maestro de validación y el programa de validación debe de asegurar que:

- Toda modificación importante del proceso de fabricación, incluyendo cualquier cambio en equipos, áreas de fabricación, materiales, cambios en las materias primas, material de empaque, cambios en el proceso en los sistemas de apoyo crítico y métodos que puedan influir en la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso sea validado.
- Cualquier cambio realizado debe ser requerido formalmente, documentado y aprobado por los representantes de Producción, Garantía de Calidad, Investigación y Desarrollo, Ingeniería y Asuntos Regulatorios, como sea apropiado.
- Los productos resultantes de los procesos sometidos a cambios no son liberados para la venta sin el completo conocimiento y consideración por parte del personal responsable, incluyendo (donde sea apropiado) a la persona calificada.
- Se cumplan los lapsos establecidos en los programas de validación y revalidación.
- Los sistemas de procesamiento electrónico de datos (si posee) estén validados.
- Existan un registro de ingreso de insumos confiable ya sea informatizado o manual.
- Exista un sistema de control de stock de insumos y productos, informatizado o manual.
- Exista un registro de localización de insumos productivos y no productivos.
- La validez de los procesos y procedimientos críticos se establezcan sobre la base de un estudio de validación.
- Se realicen análisis de tendencia para evaluar la necesidad de revalidar a efectos de asegurar que los procesos y procedimientos sigan obteniendo los resultados deseados.

Documentación mínima que debe de contener el programa general de validación:

Tabla No. 42: Programas de validación sugeridos

Nombre del Programa	Descripción del Programa
Validación	En donde garantía de calidad es responsable de la aprobación y seguimiento de sus actividades.
Revalidación	En donde deben de establecerse procesos y procedimientos sobre la base de un estudio de validación y deben ser objeto de revalidación periódica de forma crítica para garantizar que siguen siendo capaces de proporcionar los resultados previstos. En donde garantía de calidad es responsable de la aprobación y seguimiento de sus actividades.

Tabla No. 43: Registros de programa de validación sugeridos

Nombre del Registro	Descripción del Registro	Número
Ingreso de insumos	<p>Este puede ser manual o informatizado. El sistema de ingreso de insumos, si es informatizado, debe de:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Llevar copia de seguridad (back up). ○ Poseer acceso al sistema mediante claves de seguridad, en donde están asignadas únicamente al personal autorizado. ○ Poseer un registro de asignación de claves. 	Re-Ins
Asignación de claves de ingreso de insumos	Este registro debe incluir la asignación de clave a personal únicamente autorizado para entrar al registro de ingreso de insumos informatizado.	Re-ClavIns
Localización de insumos	<p>Este debe incluir los insumos productivos y no productivos. Al igual que el de ingreso de insumos puede ser manual o informatizado. Debe de:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Llevar copia de seguridad (back up). ○ Poseer acceso al sistema mediante claves de seguridad, en donde están asignadas únicamente al personal autorizado. ○ Poseer un registro de asignación de claves. 	Re- LocIns

Nombre del Registro	Descripción del Registro	Número
Asignación de claves de localización de insumos	Este registro debe incluir la asignación de clave a personal únicamente autorizado para entrar al registro de localización de insumos.	Re-ClLo
Control de stock de insumos y productos	<p>Puede ser manual o informatizado. Debe de:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Llevar copia de seguridad (back up). ○ Poseer acceso al sistema mediante claves de seguridad, en donde están asignadas únicamente al personal autorizado. <p>Poseer un registro de asignación de claves.</p>	Re-Sck
Asignación de claves de control de stock de insumos y productos	Este registro debe incluir la asignación de clave a personal únicamente autorizado para entrar al registro de control de stock de insumos y productos.	Re-ClavSck

Guía para validación de procesos de producción y calidad farmacéutica:

Los requisitos fundamentales para validación de procesos de producción son los siguientes:

- Documentación
- Demostración
- Garantía de calidad
- Factores que influyen en la calidad del producto: materia prima, maquinaria, fase operativa, variables.

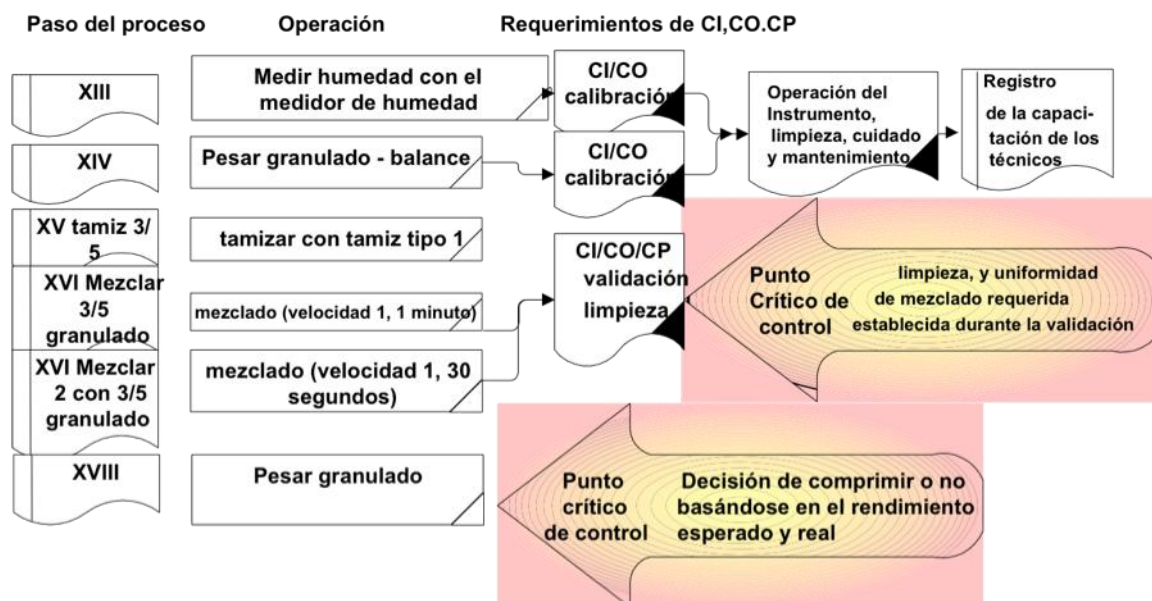
Puntos importantes:

- Definir atributos cuali-cuantitativos y la definición de características no deseadas.
- Definición de los límites
- Determinación de parámetros de control y metodología afín
- Identificación de fases y variables críticas

Ejemplo de un proceso de granulación para tabletas

- Distribución de los tamaños de partícula del principio activo(s)
- Tiempo de mezclado para el polvo
- Tiempo y velocidad de granulación
- Cantidad del fluido de granulación - concentración del aglutinante
- Tiempo de secado - contenido final de humedad, distribución del tamaño de partículas en el granulado
- Contenido y homogeneidad del principio activo en el granulado y tiempo de mezclado de la fase externa.
- Realizar pruebas experimentales para establecer límites para variables del proceso.

Figura No. 7: Diagrama de identificación de puntos críticos



Fuente: Manual de procesos químicos de la industria.

Aspectos Microbiológicos:

Factores a tomarse en cuenta durante la fabricación:

- Los locales de producción
- Los equipos e instrumentos

Se debe de mantener un control durante las fases operativas.

Otros parámetros críticos son:

- Temperatura
- Tiempo empleado para fabricación

Organización del trabajo:**1. Objetivos**

Descripción de fase operativa y del marco del proceso de estudio.

2. Equipos utilizados

Equipos fundamentales, necesarios para la fabricación.

3. Cualificación de equipos

Medidas indispensables para el funcionamiento correcto del proceso.

4. Variables operativas

Son los puntos más significativos que intervienen en la fase operativa. Se seleccionan con base a su valor crítico según influyen en los resultados finales.

Variables de la compresión de tabletas

- Volumen de llenado
- Fuerza de pre-compresión y fuerza de compresión
- Velocidad de la rotativa
- Tiempo de residencia “dwell time”
- Tamaño y alimentación del gránulo
- Fuerza de eyección, lubricación

5. Variable Crítica

Algo que puede ser o es probable que sea la causa de un producto inaceptable.

6. Parámetros de control

Se refiere a la medida de las características de producto (semielaborado o elaborado) en la fase operativa.

Se subdivide en:

- Químicos: valoración de principio activo, productos de degradación.
- Físicos y tecnológicos: granulometría (aquí se requieren calibraciones periódicas, reproducibilidad de medida, etc.)
- Biofarmacéuticos: velocidad de disolución.
- Microbiológicos: carga microbiana dentro de los límites.

Parámetros de compresión de tabletas

- Masa
- Dureza
- Humedad
- Friabilidad
- Desintegración
- Disolución
- Espesor

7. Criterios y modalidades de validación

Luego de identificar las variables críticas, en un proceso de producción es necesario conocer los factores que son responsables de esta variación de modo que pueda asignárseles un límite a cada variable. Y poder comprobar los datos en lotes a producir, siempre controlando cada factor.

Para la validación como se ha mencionado, debe procederse previo con la elaboración de un protocolo que prevea los puntos siguientes:

- Presentación de la fase operativa y su valor crítico
- Individualización de variables críticas y su repercusión en el producto
- Definición de los parámetros de control y su intervalo
- Pruebas experimentales a efectuar para determinar los límites de seguridad de las variables.

Después del protocolo se desarrolla la fase experimental y luego la redacción de un informe de validación el cual contendrá:

- Referencia de protocolo
- Resultados
- Conclusiones

Guía para validación de métodos analíticos

Protocolo de validación para método analítico

- Declaración de propósito y alcance
- Responsabilidades
- Método de ensayo documentado
- Lista de materiales y equipos
- Procedimiento para los experimentos para cada parámetro
- Análisis estadístico
- Criterio de aceptación para cada parámetro de desempeño

Calificación del instrumento

- Marca, modelo y manual del fabricante
- Modificaciones
- Calificación de la instalación y de la operación
- Programas de calibración
- Cronogramas de mantenimiento

Para realizar la validación es necesario:

- **Instrumentos calificados y calibrados:** una vez calibrado el equipo no debe moverse del lugar en que está.
- **Métodos documentados:** La Farmacopea de los Estados Unidos (USP) es el principal libro de consulta. Los métodos farmacopéicos sólo requieren verificación de que son “adecuados” en las condiciones de uso.
- **Estándares de referencia confiables:** Certificado de calidad, porcentaje de pureza.
- **Analistas calificados:** Evaluación de capacitación continua, confidencialidad.

- **Integridad de la muestra:** Cantidad requerida, etiquetado correcto, muestra de retención.

Validar un método requiere la determinación de los siguientes puntos:

- **Exactitud**
Se lleva a cabo utilizando un patrón de pureza conocido o, comparando los resultados del método con aquellos de otro bien caracterizado, cuya exactitud esté definida o, añadiendo cantidades del analito a una mezcla sintética del producto.
- **Precisión**
Es necesario ensayar un número suficiente de alícuotas de una muestra homogénea.
- **Reproducibilidad**
Grado de congruencia de los resultados obtenidos del análisis de las mismas muestras bajo una variedad de condiciones (diferentes laboratorios, diferentes lotes de reactivos, diferentes temperaturas de ensayos, diferentes analistas, diferentes días, etc.)
- **Especificidad**
Determinar sin ninguna equivocación, al analito, en presencia de otros componentes que se espera estén presentes, tales como impurezas, productos de degradación y componentes de la formulación.
- **Límite de Detección**
Se determina con el análisis de muestras con concentraciones conocidas del analito, para establecer el mínimo nivel al cual éste puede ser verazmente detectado.
- **Límite de Cuantificación**
Cantidad más baja del analito que puede ser determinada con precisión aceptable.
- **Linealidad y Rango**
Se determina mediante el tratamiento matemático de los resultados obtenidos en el análisis del analito a diferentes cantidades o concentraciones. La selección del rango y del número de puntos experimentales está estrictamente relacionado con la aplicación del método.
- **Robustez**
Se puede hacer de dos maneras:

- Variando una a una las variables o factores que se consideran sospechosos (estudio incompleto).
- Realizando variaciones sistemáticas para determinar cómo varía el resultado del ensayo (estudio completo).

Revalidación

La Farmacopea establece que se debe de hacer una revalidación si:

- a. Existe un cambio en la composición del producto farmacéutico.
- b. Se realiza un cambio en la síntesis de un principio activo.

Recordar comprobar si el método es lo suficientemente confiable y si los resultados previstos se obtienen dentro de las condiciones prefijadas. Analizar las siguientes variables, las cuales indicarán la sensibilidad y significancia del método utilizado:

- Coeficientes de variación
- Curva de regresión o pendiente
- T de student

Informe final

Este debe incluir:

- Referencias de la calibración y verificación de los equipos utilizados
- Resultados primarios y estadísticos de cada parámetro
- Discusión de los resultados
- Conclusiones de la validación

Concluido el procedimientos de validación el personal de aseguramiento de calidad emitirá un certificado de validación, que unido al protocolo y el informe final se archivarán durante e tiempo de vida del producto.

Guía para validación de Limpieza

Estrategia para la validación de la limpieza

- Superficies de contacto con el producto
- Después del cambio del producto
- Entre lotes de diferente producto
- Hacer grupos de productos para la validación de la limpieza
- Re-evaluación periódica y revalidación

Criterios para seleccionar agentes de limpieza

- Disponibilidad de información.
- Capacidad para remover la suciedad.
- Tener en cuenta parámetros como la: solubilidad, substantividad, actividad y toxicidad de los contaminantes.
- Dificultad de eliminación.
- Nivel de formación de espuma.
- Nivel de residuos (particulados o no).
- Biodegradabilidad.
- Costo

Protocolo de validación de la limpieza

Este debe incluir:

- Objetivo de la validación
- Responsabilidad para realizar y aprobar el estudio de validación
- Descripción del equipo a ser usado
- Intervalo entre el fin de la producción y la limpieza, y el comienzo del procedimiento de limpieza.
- Procedimientos de limpieza a ser usados
- Cualquier equipo de monitoreo usado
- Número de ciclos de limpieza realizados consecutivamente
- Procedimientos de limpieza usados y su racionalidad
- Ubicaciones para el muestreo (claramente definidas)

Registro de la validación de la limpieza

Este debe incluir:

- Datos sobre los estudios de recuperación
- Métodos analíticos incluyendo Límite de Detección y Límite de Cuantificación
- Criterios de aceptación y su racionalidad
- Cuándo se requerirá revalidación
- Debe estar involucrada la gerencia y Garantía de Calidad
- Compromiso de la gerencia y Garantía de Calidad involucrado

Resultados e informes

- El registro de la limpieza firmado por el operario, verificado por producción y revisado por Garantía de Calidad
- Informe Final de la Validación, incluyendo las conclusiones.

7.5 Elaboración del listado de manuales de operación de maquinaria y equipo, procedimientos de operación estándar y políticas de calidad del área de producción de la industria que manufactura comprimidos orales.**7.5.1 Equipo**

OBJETIVO:

Reducir al mínimo riesgo la contaminación cruzada, se debe contar con instalaciones independientes y autónomas para la producción de comprimidos orales.

Equipo

En la producción de comprimidos orales el equipo a utilizar deberá contar con un buen diseño y excelente ubicación para los fines previstos, de tal modo que reduzca el riesgo de error y

contaminación; y que se pueda realizarse eficientemente la limpieza y mantenimiento con el fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo y la suciedad.

Todo equipo empleado en la producción deberá de contar con un procedimiento en donde estén las instrucciones y precauciones para su operación.

Es de vital importancia si existen tuberías fijas deban identificarlas indicando su contenido y dirección del flujo.

Es importante que las partes de los equipos de producción no entren en contacto con reactivos, aditivos, ni absorbentes, ya que puede influir en la calidad del producto.

El equipo deberá de tener mantenimiento preventivo y correctivo el cual no debe de presentar ningún riesgo para la calidad de los productos, dichos mantenimientos deberán establecerse por escrito y deberán archivarse todos los registros: el equipo defectuoso deben ser eliminados del área de producción o deberá de identificarse como tal.

El equipo ideal con el que debe de contar una industria que manufactura comprimidos orales son:

- **Mezclado/Granulado**

- Amasadora Planetaria
- Granuladora Rotativa
- Granuladora Oscilante
- Amasadora
- Molino Cónico Fijo
- Molino Cónico Móvil
- Mezclado Bicono

- **Pesadas**

- Flujo Laminar (2)
- Balanza
- Balanza

- **Secado**

- Horno Eléctrico
- Lecho Fluido

- **Encapsulado**

- Encapsuladora
- Encapsuladora
- Seleccionadora de cápsulas Automática (2)

- **Compresión**

- Comprimidora
- Comprimidora
- Comprimidora
- Detector de metales
- Detector de metales
- Desempolvador
- Desempolvador

Los equipos que tengan contacto directo con las materia primas deben de ser de acero inoxidable, si los equipos requieren una base para su soporte deberán de ser de acero inoxidable u otro material que no contamine.

Al momento de que el equipo este limpio deberá de contener una etiqueta con los siguientes registros:

- Nombre del equipo
- Fecha cuando fue realizada la limpieza
- Nombre y código del lote del último producto fabricado
- Nombre y código del lote del producto a fabricar
- Nombre o firma del operario que realizó la limpieza y de quien la verificó.

MANUAL DE OPERACIONES DE EQUIPO

El manual de operaciones debe incluir una lista completa de todos los equipos de la empresa, clasificados por departamento. La lista debe indicar el modelo, gasto eléctrico, fecha de adquisición, costo, nombre del proveedor, cantidad de equipos, personal responsable de su manejo y mantenimiento, y el respectivo manual de operación del equipo (ver anexo 9).

Se dará a continuación un listado sugerido de manuales de operación para el equipo:

Tabla No. 44: Manuales de operación de equipo de producción sugeridos

Nombre del Manual de Operaciones	Descripción del MO	Número del MO
Listado completo de todo el equipo de producción	Se debe de enlistar todo aquel equipo que se encuentre en el área de producción, detalladamente describiendo sus características.	MO-EQP-01-2009
Programa de mantenimiento preventivo y correctivo para equipos	Se debe de tener un programa de mantenimiento preventivo y correctivo para cada uno del equipo que se utiliza en producción.	MO-EQP-02-2009
Registro de firmas para uso de equipo	Se debe de registrar las firmas del personal que manipulan los equipos para responsabilizarlos en el buen manejo.	MO-EQP-03-2009
Soluciones de limpieza para equipo	Se deben de especificar que soluciones son las adecuadas para la limpieza de ciertos equipos.	MO-EQP-04-2009

Manual de Procedimientos Estándar de Operación de la maquinaria y equipo de producción:

Este es un documento conformado por el conjunto de procedimientos escritos, que de una forma “estandarizada” sigue el personal de un laboratorio farmacéutico en la ejecución de actividades; de tal manera que independientemente del trabajador que deba realizar la acción, el procedimiento será

siempre el mismo, porque ya se ha “estandarizado” y además se encuentra debidamente documentado (ver anexo 10).

El PEO no necesariamente tiene que ser específico a un producto o material, pero si a la operación de un equipo, un trámite, mantenimiento, registro, limpieza, controles microbiológicos, muestreo, inspecciones, vestuario, etc.

Tabla No. 45: Listado de procedimientos de operación estándar para equipo de producción sugeridos.

Nombre del Procedimiento de Operación Estándar	Descripción del PEO	Número del PEO
Limpieza de equipos, utensilios y áreas	Descripción de la manera adecuada que deberán limpiarse los equipos , utensilios y las áreas donde están ubicados los equipos	PEO-EQP-01-2009
Proceso para el pesaje o medida de materiales	Para la utilización del equipo deberá de existir medidas estandarizadas para pesarlas previamente a la introducción de los aparatos u equipos.	PEO-EQP-02-2009
Utilización de cada equipo	Se dará una explicación breve y clara de cómo utilizar adecuadamente cada equipo que se maneja en producción	PEO-EQP-03-2009
Mantenimiento y Calibración del equipo	Se dará una explicación clara de cómo calibrar los aparatos a utilizar y cada cuanto se le dará su mantenimiento preventivo y correctivo.	PEO-EQP-04-2009

Políticas y Lineamientos de calidad de la maquinaria y equipo del área de producción

El propósito de escribir un manual de políticas en producción, es proporcionar la información necesaria al personal de la empresa, clientes, y proveedores, sobre a forma en que se ha de actuar en situaciones determinadas, se debe de escribir en forma breve, clara y concreta (ver anexo 11).

Tabla No. 46: Listado de políticas para maquinaria y equipo de producción sugeridas.

Nombre de la Política	Descripción del MP	Número del MP
Uso del equipo	Deberá de existir ciertas reglas en el uso del equipo, únicamente personal autorizado que sepa del buen manejo del equipo, dicho personal deberá de responsabilizarse por ser operarios.	MP-EQP-01-2009
Registro de Firmas	Es conveniente que exista un registro de firmas del personal que manipula la producción, el cual debe de documentarse en forma escrita, responsabilizando así a todo el personal.	MP-EQP-02-2009
Estandarización de números	El propósito es estandarizar los números para que no exista confusión, especialmente con aquellos que puedan equivocarse o tienden a existir una confusión.	MP-EQP-03-2009
Calibración y Validación	Se debe de explicar el método a utilizar en la calibración, el cual deberá estar debidamente validado	MP-EQP-04-2009

7.5.2 Materiales

Objetivo: Fabricar productos farmacéuticos acabados para uso de los pacientes mediante una combinación de materiales.

Los materiales que ingresan al laboratorio deben de ser sometidos a cuarentena después de su recepción hasta que sea autorizado su uso o distribución, deberán de almacenarse en contenedores cerrados, ubicados en tarimas, debidamente rotulados, separados de la pared para su debida limpieza e inspección.

Se deberán de almacenar en condiciones apropiadas establecidas por el fabricante, en orden y rotación según la regla: “Primeros en entrar, primeros en salir”, evitando la contaminación cruzada.

Los materiales deben de proceder de proveedores aprobados y certificados, se deberá de comprobar la integridad de los recipientes mostrando todo por escrito. Los materiales que ingresen deberán de ser identificados por un código correspondiente que le asignará la empresa.

Materias Primas:

Las materias primas deben adquirirse solamente de los proveedores que figuran en la especificación respectiva, directamente del productor, siendo conveniente que el fabricante y el proveedor deliberen todos los aspectos de la producción y del control de materias primas, incluyendo manipulación, etiquetado, requisitos de envasado, procedimientos en caso de queja o rechazo.

En cada envío deben de revisarse visualmente los contenedores para comprobar que el envase y el sello no hayan sido alterados, y que haya concordancia entre el pedido, la nota de envío, y las etiquetas del proveedor. Revisar todos los materiales recibidos. Los contenedores deben limpiarse si fuere necesario, y deben incluirse los datos correspondientes en las etiquetas.

Cualquier daño en los contenedores que influya en la calidad de un producto, debe registrarse y comunicarse al departamento de control de calidad para su debida investigación.

Si un envío de materiales está compuesto de diversos lotes, cada lote debe considerarse independientemente para el muestreo, ensayo y autorización.

Se debe de asegurar la identidad de cada materia prima del área de almacenamiento, etiquetándolos visiblemente con la siguiente información, como mínimo:

- a) Nombre de la materia prima y código interno.
- b) Nombre del fabricante y Nombre del proveedor.
- c) Cantidad del material ingresado.
- d) Código o número de lote del fabricante.
- e) Fecha de expiración.
- f) Condiciones de almacenamiento.
- g) Advertencias y precauciones.
- h) Fecha de análisis.
- i) Estado o situación (cuarentena, muestreado, aprobado o rechazado).
- j) Observaciones.

Asimismo, se debe de identificar los recipientes de los cuales se han retirado muestras.

Se deben de utilizar exclusivamente las materias primas autorizadas por el departamento de control de la calidad, y que estén dentro de su tiempo de conservación.

Se deberá de registrar el peso y el volumen de cada materia prima.

Materiales de envasado

Los materiales de envasado deben ser diseñados con un material no reactivo, aditivo o absorbente evitando contaminar al producto, para lo cual deberán estar sustentados en los estudios de formulación, estabilidad y aprobación de proveedores.

Los materiales de envasado deberán de estar limpios y su manipulación, adquisición y control deberán de efectuarse de acuerdo a procedimientos escritos.

Se debe prestar especial atención a los materiales de envasado impresos.

Deben almacenarse en condiciones seguras, a fin de impedir que personas no autorizadas tengan acceso a ellos.

Para evitar confusión, las etiquetas sueltas y otros materiales sueltos deben almacenarse y transportarse en contenedores cerrados independientes.

A cada envío o lote de material impreso o de material primario de envasado se le debe asignar un número especial de referencia o marca de identificación.

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

Antes de ser utilizados, deben ser examinados en cantidad, identidad y conformidad con las respectivas instrucciones de envasado.

Productos intermedios y a granel

Los productos intermedios y a granel deben ser mantenidos en condiciones apropiadas y al ser recibidos, deben ser manejados como si fueran materias primas evitando cualquier contaminación cruzada.

Productos acabados

Los productos acabados deben mantenerse en cuarentena, en las condiciones establecidas por el fabricante. Los productos acabados pueden ser comercializados solamente después de su aprobación.

Materiales rechazados y recuperados

Los materiales y productos deben ser identificados como tales y almacenados separadamente en áreas restringidas. Los materiales rechazados se identificarán con una etiqueta de color rojo y se justificará la causa del rechazo.

Deben ser devueltos a los proveedores o, reprocesados o destruidos. Cualquiera sea la determinación adoptada, ésta debe ser aprobada por la persona autorizada y debidamente registrada por escrito. Sólo en casos excepcionales habrá de reprocesarse los productos rechazados. El reprocesado será permitido solamente si no se ve afectada la calidad del producto, si se reúnen todas las especificaciones, y si se efectúa de conformidad con un proceso bien definido y autorizado, una vez hecha la evaluación de los riesgos existentes.

Se debe registrar el reprocesado, y asignarse un nuevo número al lote reprocesado.

Productos retirados

Los productos retirados deben ser identificados almacenados y separadamente en un área segura, hasta que se decida su destino.

Miscelánea

No se debe permitir que insecticidas, agente de fumigación, y materiales de saneamiento contaminen equipos, materias primas, materiales de envasado, materiales de procesado, o productos acabados.

MANUAL DE OPERACIONES DE MATERIALES

Tabla No. 47: Listado de manuales de operación estándar para materiales sugeridos.

Nombre del Manual de Operaciones	Descripción del MO	Número del MO
Especificaciones de Materia Prima	Deberá incluir una descripción detallada de todas las especificaciones de cada materia prima que se utilizará.	MO-MAT-01-2009
Especificaciones de Material de acondicionamiento	Se deberá de especificar como se acondicionará el material	MO-MAT-02-2009
Procedimiento General de Aprobación/Rechazo de Materiales	Se deberá de dar una breve descripción de la operación que se debe de hacer al momento que una materia sea aprobada o rechazada	MO-MAT-03-2009
Registro de Firmas para materiales	Es muy importante que se tenga registros de las firmas del personal que tendrán contacto con las materias primas.	MO-MAT-04-2009
Registro de Proveedores Autorizados	Se debe de tener toda la información completa de quienes son los proveedores certificados que mandan las materias primas.	MO-MAT-05-2009
Solución de Limpieza para materiales	Se deberá especificar que solución se utilizará para la limpieza de las materias primas y sus contenedores.	MO-MAT-06-2009
Proyección de inventarios de materiales	Se debe de tener una planificación y una proyección del uso de las materias primas inventariadas	MO-MAT-07-2009

Manual de Procedimientos Estándar de Operación:

Este es un documento conformado por el conjunto de procedimientos escritos, que de una forma “estandarizada” sigue el personal de un laboratorio farmacéutico en la ejecución de actividades; de tal manera que independientemente del trabajador que deba realizar la acción, el procedimiento será siempre el mismo, porque ya se ha “estandarizado” y además se encuentra debidamente documentado.

El PEO no necesariamente tiene que ser específico a un producto o material, pero si a la operación de un equipo, un trámite, mantenimiento, registro, limpieza, controles microbiológicos, muestreo, inspecciones, vestuario, etc.

Tabla No. 48: Listado de procedimientos de operación estándar para materiales sugeridos.

Nombre del Procedimientos de Operación Estándar	Descripción del PEO	Número del PEO
Elaboración de solicitud de compra de materiales	Descripción del procedimiento estandarizado del trámite a seguir para solicitar la compra de materiales para producción	PEO-MAT-01-2009
Emisión de órdenes de compra	Establecer la emisión de órdenes de compra para los materiales de producción	PEO-MAT-02-2009
Informe de recepción de materiales	Descripción del procedimiento estándar para la recepción de materiales	PEO-MAT-03-2009
Primera inspección por parte de Control de Calidad Reporte de inspección Etiqueta interna de identificación	Descripción del procedimiento en que Control de Calidad inspeccionará las materias primas ingresadas, indicando como elaborar el reporte de inspección como también la elaboración de las etiquetas que se pondrán en cada materia prima.	PEO-MAT-04-2009

Nombre del Procedimientos de Operación Estándar	Descripción del PEO	Número del PEO
Ubicación de materiales en bodega	Se deberá indicar el procedimiento que se debe tomar al momento de ubicar los materiales en bodega, indicando su respectiva rotulación.	PEO-MAT-05-2009
Asignación de No. De lote de materiales	Descripción de cómo se dará cada número del lote de materiales.	PEO-MAT-05-2009
Asignación de No. De lote de código de materiales	Descripción de cómo proporcionar el número de código de materiales en la empresa.	PEO-MAT-06-2009
Registro de ingreso en el libro correspondiente	Descripción de los datos que se deberán de introducir en el libro de ingresos de materias primas.	PEO-MAT-07-2009

Manual de Políticas en Producción

El propósito de escribir un manual de políticas en producción, es proporcionar la información necesaria al personal de la empresa, clientes y proveedores, sobre a forma en que se ha de actuar en situaciones determinadas, se debe de escribir en forma breve, clara y concreta.

Tabla No. 49: Listado de manuales de políticas para materiales sugeridos.

Nombre del Manual de Políticas	Descripción del MP	Número del MP
Selección de Proveedores	Se definen los parámetros con base en los cuales se seleccionarán a los proveedores, es prudente tomar en cuenta: calidad, precio, cumplimiento, condiciones de pago, flexibilidad comercial, asesoría,	MP-MAT-01-2009

Nombre del Manual de Políticas	Descripción del MP	Número del MP
	cantidad mínima de venta, etc.	
Almacenamiento de Materiales usados en producción	El propósito de esta política es proveer información sobre la forma de almacenar los materiales que se usarán en producción.	MP-MAT-02-2009
Materias Primas y Material de Acondicionamiento	Se deberá indicar los requisitos de documentación y análisis requeridos para las materias.	MP-MAT-03-2009
Sistema de muestreo de materiales	Se explicará en términos generales el sistema que la empresa aplica para muestrear los materiales recién ingresados.	MP-MAT-04-2009
Registro de firmas de materiales	Se debe de responsabilizar a las personas encargadas de la recepción de materiales, todo deberá de estar por escrito.	MP-MAT-05-2009
Inspecciones a materia prima de nuevo ingreso	Se deberá de indicarse quien será el responsable de la recepción de materiales, indicando su procedimiento.	MP-MAT-06-2009
Asignación de número de lote de materia prima ingresada	Se deberá de explicar el lugar de la etiqueta, quien la realizará, cual será el código del No. Del lote , como fecha de vencimiento, nombre de la materia prima, etc.	MP-MAT-07-2009
Aprobación o Rechazo de materia prima.	Se deberá de indicar que tipo de etiqueta se identificará cuando la materia este aprobada o rechazada.	MP-MAT-05-2009
Estandarización de números	Se deben de estandarizar la correcta escritura de los números para que no exista un mal entendido.	MP-MAT-06-2009

7.5.3 Almacenes

Las áreas de almacenamiento deben poseer la capacidad suficiente para el almacenamiento ordenado de materiales y productos de diversas categorías como material de envasado, material intermedio y a granel; productos acabados, en cuarentena, devueltos o retirados del mercado.

Las áreas de almacenamiento deben diseñarse para asegurar las buenas condiciones que se requieran. Deberán de estar limpias y secas, y a temperaturas aceptables. En los casos que se requiera se deberá establecer, controlar y vigilar, la temperatura y humedad.

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

Las áreas separadas donde se almacenan los productos sometidos a cuarentena deben estar claramente marcadas y el acceso a las mismas debe limitarse al personal autorizado. Todo sistema destinado a sustituir a la cuarentena debe ofrecer condiciones equivalentes de seguridad.

Normalmente debe existir un área de muestreo para las materias primas que esté separada de las demás. Si el muestreo se efectúa en el área de almacenamiento, debe hacerse de tal forma que se impida la contaminación y la contaminación cruzada.

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

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

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

7.5.4 Documentación

Documentación es una parte esencial del sistema de garantía de la calidad, debe estar relacionada con todos los aspectos de las Buenas Prácticas de Manufactura. La documentación escrita claramente evita errores propios de la comunicación oral y permite seguir una trazabilidad. Tiene como objetivo definir las especificaciones de todos los materiales y métodos de fabricación e inspección; asegurando que todo el personal involucrado en la fabricación sepa lo que tiene que hacer y cuándo hacerlo; asegurar que todas las personas autorizadas posean toda la información necesaria para decidir acerca de la autorización de la venta de un lote de medicamentos; y proporcionar a la auditoría los medios necesarios para investigar de la historia de un lote sospechoso de tener algún defecto. El diseño y la utilización de un documento dependen del fabricante y es de vital importancia la legibilidad de los documentos.

Generalidades

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

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

El contenido de los documentos debe estar libre de expresiones ambiguas: deben expresarse claramente el título, la naturaleza y el propósito. Deben redactarse en forma ordenada y deben ser fáciles de verificar.

Las copias deben ser claras y legibles. Los documentos de trabajo reproducidos a partir de los originales no deben contener errores originados en el proceso de reproducción.

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

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

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

Mantener un registro de todas las actividades relacionadas con la fabricación de productos farmacéuticos. Todos los registros, se deben mantener por un año, como mínimo, después de la fecha de caducidad del producto acabado.

Está permitido registrar datos por medio de sistemas electrónicos de procesamiento de datos, o bien por sistemas fotográficos u otros medios confiables. Deben estar disponibles, y debe verificarse la exactitud de los registros. Si la documentación se maneja a través de métodos de procesamiento de datos, sólo las personas autorizadas podrán ingresar nuevos datos a la computadora o modificar los existentes, y se debe mantener un registro de las modificaciones y supresiones; para el acceso al sistema debe establecerse un santo y seña u otro medio de restringirlo, y el ingreso de datos importantes debe verificarse independientemente. Los registros de lotes archivados electrónicamente deben ser protegidos mediante una grabación de reserva en cinta magnética, impresos, u otros medios.

Documentos exigidos

Etiquetas

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

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

- a) El nombre del producto farmacéutico;
- b) Lista de los ingredientes activos, con indicación de la cantidad de cada uno, y una declaración de los contenidos netos.
- c) Número de lote asignado por el fabricante;
- d) Fecha de caducidad, en forma no codificada;
- e) Condiciones de almacenamiento o manipulación;
- f) Indicaciones de uso, y advertencias o precauciones;
- g) Nombre y dirección del fabricante o de la compañía o la persona responsable de colocar el producto en el mercado.

Para los patrones de referencia, la etiqueta o documento adjunto debe indicar la concentración, fecha de fabricación, fecha de caducidad, fecha en que el cierre se abre por primera vez y condiciones de almacenamiento, en los casos apropiados.

Establecer especificaciones autorizadas y fechadas, incluyendo pruebas de identidad, contenido, pureza, y calidad, tanto para las materias primas y de envasado como para los productos intermedios o a granel. Debe incluirse también especificaciones para agua, disolventes y reactivos usados en la producción.

Efectuar revisiones periódicas para estar con las nuevas ediciones de la farmacopea del país u otros compendios oficiales.

Especificaciones para las materias primas y de envasado

Las especificaciones para las materias primas y primarios, o para los materiales de envasado, impresos, deben contener una descripción de los materiales, incluyendo:

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

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

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

Especificaciones para productos intermedios y a granel

Deben ser similares a las especificaciones para las materias primas o para los productos acabados, como corresponda.

Especificaciones para productos acabados

Las especificaciones para productos acabados deben incluir:

- a) El nombre designado del producto y el código de referencia, si corresponde;
- b) Nombre(s) designado(s) del(los) ingrediente(s) activo(s).
- c) La fórmula o una referencia a la fórmula.
- d) Una descripción de la forma farmacéutica y detalles del envase.

- e) Instrucciones para efectuar el muestreo.
- f) Normas de calidad y de cantidad, con los límites de aceptabilidad.
- g) Condiciones de almacenamiento y precauciones cuando sea aplicable.
- h) Tiempo de vida útil.

- **Fórmula maestra**

Deberá existir para cada producto y tamaño de lote que vaya a ser fabricado.

La fórmula maestra deberá incluir:

- a) Nombre completo del producto, con el código y referencia del producto.
- b) Descripción de la forma farmacéutica, dosis, contenido de principio activo y tamaño del lote.
- c) Lista de todos los materiales a ser utilizados y la cantidad de cada uno.
- d) Las especificaciones esperadas para el producto final, con los límites de aceptación; y las de los productos intermedios relevantes, cuando sea aplicable.
- e) Descripción de los procesos y localización de los principales equipos a ser utilizados.
- f) El método o referencia utilizados en la preparación crítica de los equipos.
- g) Descripción detallada, paso a paso, de las instrucciones del proceso.
- h) Las instrucciones para los controles en proceso, con sus respectivos límites.
- i) Requisitos para almacenamiento del producto, incluyendo el envase, etiquetado y las condiciones especiales de almacenamiento.
- j) Las precauciones especiales que deben observarse.

- **Instrucciones de envasado**

Se debe contar con instrucciones de envasado para cada producto, tamaño del envase y tipo de producto. Deben incluir:

- a) Nombre del producto

- b) Descripción de su forma farmacéutica, potencia y método de aplicación.
- c) El tamaño del envase, en lo que respecta a su número, peso, o volumen del producto en el recipiente final.
- d) Una lista completa de todos los materiales de envasado exigidos para un lote de tamaño normal, incluyendo cantidades, tamaños y tipos, con el código o número de referencia relacionados con las especificaciones para cada material de envasado.
- e) Precauciones especiales a ser observadas, incluyendo un cuidadoso examen del área de envasado y de los equipos, a fin de cerciorarse de que la línea y producción esté en condiciones adecuadas, antes de comenzar las operaciones.
- f) Una descripción de la operación de procesado, y de los equipos a ser utilizados.

- o **Registro del procesado de lotes**

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

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

Durante el proceso, deben registrarse los datos indicados a continuación. Una vez completado el procesado, dicho registro debe ser firmado y fechado por la persona responsable de las operaciones de procesado, los datos exigidos son:

- a) El nombre del producto.
- b) El número del lote que se está fabricando.
- c) Fechas y horas de inicio.
- d) Nombre de la persona responsable de cada etapa de producción.
- e) Las iniciales de(los) operado(es) de las diversas etapas más importantes de la producción.
- f) El número de lote y/o número de análisis de control, y las cantidades de cada una de las materias primas que se hayan pesado.

- g) Los controles efectuados durante el procesado y las iniciales de la(s) persona(s) que los haya efectuado, como también los resultados obtenidos.
- h) La cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas pertinentes de la fabricación (rendimiento), juntamente con comentarios o explicaciones acerca de las desviaciones significativas del rendimiento esperado.
- i) Notas detalladas acerca de problemas especiales, incluyendo una autorización firmada referente a toda desviación de la fórmula maestra.

Procedimientos de operación (normalizados) y registros

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

Los registros de recepción deben incluir:

- a) Nombre del material que consta en la nota de envío y en los recipientes.
- b) Nombre y/o código dado al material.
- c) La fecha de recepción.
- d) Nombre del proveedor.
- e) Número de lote o referencia usado por el fabricante.
- f) Cantidad total recibida, y el número de recipientes recibidos.
- g) Número asignado al lote después de su recepción.
- h) Cualquier comentario que sea pertinente.

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

Establecer procedimientos de operación para cada instrumento y equipo.

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

Las instrucciones referentes al muestreo deben incluir:

- a) El método y el plan de muestreo.
- b) El equipo a ser empleado.
- c) Precauciones para evitar la contaminación del material.
- d) Las cantidades de las muestras a ser recogidas.
- e) Tipo de recipientes a usarse para las muestras.
- f) Precauciones especiales que deban tomarse, especialmente en lo referente al muestreo de material estéril o nocivo.

Describir un procedimiento normalizado de operación que incluya los detalles del sistema de numeración de lotes.

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

Enumerar por escrito los procedimientos para los análisis que se efectúa con materiales y productos en las distintas etapas de la fabricación, describiendo los métodos y equipos empleados.

Los registros de los análisis deben incluir:

- a) Nombre del material o producto y, cuando corresponda, de la forma farmacéutica.
- b) Número de lote, y cuando corresponda, el nombre del fabricante y/o proveedor.
- c) Referencias a las especificaciones y procedimientos de análisis pertinentes.
- d) Los resultados de los análisis, incluyendo observaciones y cálculos, y referencias a las especificaciones (límites).
- e) Las fechas de los análisis.
- f) Las iniciales de las personas que efectuaron los análisis.
- g) Las iniciales de las personas que verificaron los análisis y los cálculos.
- h) Una indicación clara de la autorización o rechazo, y la fecha y la firma de la persona designada como responsable.

Realizar por escrito los procedimientos de autorización y rechazo. Debe mantenerse registros de la distribución de cada lote.

Establecer procedimientos normalizados de operaciones y registros de las acciones efectuadas, como también, cuando sea apropiado, de las conclusiones restantes, acerca de lo siguiente:

- a) Ensamblaje de equipos y su aprobación.
- b) Aparatos de análisis y su calibración.
- c) Mantenimiento, limpieza, y saneamiento.
- d) Cuestiones relativas al personal, incluyendo idoneidad, capacitación, vestimenta, e higiene.
- e) Control del medio ambiente.
- f) Control de animales e insectos nocivos.
- g) Quejas.
- h) Retiros del producto del mercado.
- i) Devoluciones.

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

Registrar debidamente y en orden cronológico el uso de los equipos importantes e indispensables, y las áreas en que se han sido procesados los productos.

Establecer por escrito procedimientos por los cuales se asigne la responsabilidad por el saneamiento, describiendo detalladamente los horarios de limpieza, métodos, equipos, y materiales a ser empleados, y las instalaciones objeto de la limpieza.

MANUAL DE OPERACIONES PARA LA DOCUMENTACIÓN

Es muy conveniente que en el manual de operaciones queden incluidos todos los tipos de documentación que se utilizarán para la producción farmacéutica de cierto producto. Es aconsejable que sea revidado periódicamente y actualizado para registrar cualquier cambio, ya que deben de archivarse la documentación original aprobada y la documentación que se le dará uso sean una

copia de los originales. Se dará a continuación un listado sugerido de manuales de operación para la documentación:

Tabla No. 50: Listado de manuales de operación estándar para documentación

Nombre del Manual de Operaciones	Descripción del MO	Número del MO
Registro de firmas	Se deben de registrar las firmas del personal que labora en la empresa archivando su firma corta como su firma larga para responsabilizarlos.	MO-DOC-01-2009
Almacenamiento del registro de cada lote	Se debe de indicar el almacenamiento de toda la documentación que se registre de cada lote fabricado, en forma ordenada y de fácil acceso para la trazabilidad del producto.	MO-DOC-02-2009
Especificaciones de la formula maestra para cada producto	Se deberá de llevar documentada cada fórmula maestra de cada producto elaborado en el laboratorio.	MO-DOC-03-2009
Listado completo de toda la documentación del laboratorio	Se debe de enlistar toda la documentación que se usa por cada procedimiento dependiendo del área.	MO-DOC-04-2009
Procedimientos para cada maquinaria y equipo	Se indica todo el procedimiento que se debe de realizar para el buen funcionamiento de cada una de la maquinaria y cada equipo a utilizar en el laboratorio.	MO-DOC-05-2009
Listado de personas responsables para uso y manejo de documentación.	Se debe de indicar quienes son las personas responsables en el manejo de la documentación, indicando: nombre de la persona, jerarquía, responsabilidad, descripción del documento y firma.	MO-DOC-06-2009

Manual de Procedimientos Estándar de Operación:

Este es un documento conformado por el conjunto de procedimientos escritos, que de una forma “estandarizada” sigue el personal de un laboratorio farmacéutico en la ejecución de actividades; de tal manera que independientemente del trabajador que deba realizar la acción, el procedimiento será siempre el mismo, porque ya se ha “estandarizado” y además se encuentra debidamente documentado.

El PEO no necesariamente tiene que ser específico a un producto o material, pero si a la operación de un equipo, un trámite, mantenimiento, registro, limpieza, controles microbiológicos, muestreo, inspecciones, vestuario, etc.

Tabla No. 51: Listado de procedimientos de operación estándar para documentación sugeridos

Nombre del Procedimiento de Operación Estándar	Descripción del PEO	Número del PEO
Diseño, aprobación, uso, distribución, control, eliminación y archivo de documentación	Se debe de especificar el procedimiento para cada situación de la documentación que va desde su diseño, aprobación, uso, distribución, control, eliminación y archivo, como responsabilizar a cierto personal.	PEO-DOC-01-2009
Asignación de un No. De código a la documentación	Se dará una asignación de un número de código respectivo para la documentación, para tener un mayor orden.	PEO-DOC-02-2009
Numeración de libros de apuntes	Es importante dar una enumeración coordinada de libros, como un orden lógico y especificar que libros son en donde se harán los apuntes correspondientes	PEO-DOC-03-2009
Anotación de datos en los libros de apuntes.	Se debe de dar el procedimiento de los datos necesarios para llenar cierta información en los libros.	PEO-DOC-04-2009

Manual de Políticas en Producción

El propósito de escribir un manual de políticas en producción, es proporcionar la información necesaria al personal de la empresa, clientes, y proveedores, sobre a forma en que se ha de actuar en situaciones determinadas, se debe de escribir en forma breve, clara y concreta.

Tabla No. 52: Listado de manuales de política para documentación sugeridos

Nombre del Manual de Políticas	Descripción del MP	Número del MP
Diseño, aprobación, uso, archivo, control y confidencialidad	Se debe de especificar claramente las políticas para el diseño, uso, archivo, control y confidencialidad que se le dará a cada documento elaborado y manejado en un laboratorio farmacéutico.	MP-DOC-01-2009
Documentación y apuntes de manufactura	Debe de indicarse todas las operaciones que sean efectuadas por una persona serán contrafirmadas por un segundo trabajador, y que esto se hará después de realizada la operación.	MP-DOC-02-2009
Documentos originales de manufactura y control de calidad	Se define que cada fórmula tendrá una especificación maestra de fabricación o master de fabricación.	MP-DOC-03-2009
Documentación y libros de apuntes de control de calidad	Se explicará que todos los cálculos de los análisis se anotarán en cuadernos de laboratorio registrando todos los datos informativos.	MP-DOC-04-2009
Eliminación de documentos	Explica que cada vez que un documento o formulario sea eliminado o se modifique, deberá de existir una persona responsable para que autorice dicha eliminación de información.	MP-DOC-05-2009

Áreas de pesaje (pueden ser parte del área de almacenamiento o del área de producción)

El pesaje de la materia prima y estimación de su rendimiento se realizan en áreas separadas destinadas al pesaje.

7.5.5 Producción

Reducir al mínimo riesgo la contaminación cruzada, se debe contar con instalaciones independientes y autónomas para productos farmacéuticos, tales como materiales altamente sensibilizantes o preparaciones biológicas. Los antibióticos, hormonas, sustancias citotóxicas, productos farmacéuticos sumamente activos, y productos no farmacéuticos, no deben efectuarse en las mismas instalaciones. La fabricación de venenos técnicos, pesticidas y herbicidas, no debe efectuarse en instalaciones empleadas en la fabricación de productos farmacéuticos. Pueden permitirse trabajos “en campaña” con intervalos de tiempo y limpieza adecuada entre una y otra producción en las mismas instalaciones, siempre que se tomen precauciones especiales y efectúen las validaciones.

Las instalaciones para la producción deben llevar un orden lógico y concordante con la secuencia de las operaciones de producción y condiciones exigidas de limpieza.

Áreas de trabajo y almacenamiento deben permitir la lógica ubicación de los equipos y materiales, de tal forma que se reduzca al mínimo el riesgo de confusión entre productos y componentes, se evite la contaminación cruzada, y se reduzca el riesgo de omisión y aplicación errónea en las operaciones de fabricación o control.

Materiales primarios de envasado y productos a granel que están expuestos al ambiente, las superficies interiores (paredes, pisos, y cielorraso) deben tener determinado suave y estar libres de grietas y aberturas, y no despedir partículas. Deben ser fáciles de limpiar y desinfectar.

Tuberías, artefactos, lumínicos, puntos de ventilación deben ser diseñados y ubicados de forma que no causen dificultades en la limpieza.

Drenajes tamaño adecuado no permitir la contracorriente; evitar la instalación de canales abiertos, pero si son inevitables deben ser de poca profundidad para facilitar la limpieza y la desinfección.

Áreas de producción deben tener ventilación efectiva, con instalaciones de control de aire (temperatura, humedad y filtraciones) deben ser vigiladas regularmente durante el proceso y fuera de él, asegurar especificaciones de diseño.

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

Áreas de producción bien iluminadas donde se efectúan los controles en línea de producción.

MANUAL DE OPERACIONES PARA PRODUCCIÓN

Tabla No. 53: Listado de manuales de operación estándar para producción sugeridos.

Nombre del Manual de Operaciones	Descripción del MO	Número del MO
Registro de firmas	Se deben de registrar las firmas del personal que labora en la empresa archivando su firma corta, como su firma larga para responsabilizarlos de las actividades que realizan.	MO-PROD-01-2009
Especificaciones del master de operación en producción	Se debe de indicar toda la información con la que cuenta el master de fabricación de producción.	MO-PROD-02-2009
Especificaciones del procedimiento de fabricación para cada producto.	Se debe de documentar todos los procedimientos de fabricación para cada producto que se elabora en el laboratorio.	MO-PROD-03-2009

Nombre del Manual de Operaciones	Descripción del MO	Número del MO
Soluciones de limpieza para el área de producción	Se debe de mencionar cuales serán las soluciones que se rotaran en la limpieza del área de producción para sanitizar y minimizar las resistencias de las bacterias.	MO-PROD-04-2009
Proyecciones de producción	Se debe de documentar la planificación de producción que se tiene proyectada para cierto tiempo, indicando diariamente que es lo que se va a producir en el laboratorio.	MO-PROD-05-2009

Manual de Procedimientos Estándar de Operación:

Este es un documento conformado por el conjunto de procedimientos escritos, que de una forma “estandarizada” sigue el personal de un laboratorio farmacéutico en la ejecución de actividades; de tal manera que independientemente del trabajador que deba realizar la acción, el procedimiento será siempre el mismo, porque ya se ha “estandarizado” y además se encuentra debidamente documentado.

El PEO no necesariamente tiene que ser específico a un producto o material, pero si a la operación de un equipo, un trámite, mantenimiento, registro, limpieza, controles microbiológicos, muestreo, inspecciones, vestuario, etc.

Tabla No. 54: Listado de procedimientos de operación estándar para producción sugeridos.

Nombre del Procedimiento de Operación Estándar	Descripción del PEO	Número del PEO
Despeje inicial y final de línea	Se indica el procedimiento que se debe de realizar antes de empezar la producción y cuando se termina la producción, este debe de estar abalado por control de calidad.	PEO-PROD-01-2009

Nombre del Procedimiento de Operación Estándar	Descripción del PEO	Número del PEO
Ejecutar los procesos de manufactura	Se debe de especificar detalladamente el procedimiento del proceso de producción para cada producto que se fabrique en forma clara y concisa.	PEO-PROD-02-2009
Consignar información en el master de fabricación	Se debe de indicar los datos e información que se debe de llenar los master de fabricación que se llenarán al momento de efectuar la producción.	PEO-PROD-03-2009
Limpieza y sanitización de equipos y utensilios	Se debe de indicar que sustancias o soluciones se deberán de utilizar en la limpieza de cada equipo y utensilios.	PEO-PROD-04-2009
Limpieza y sanitización de áreas de producción	Se debe de indicar las soluciones o sustancias que se deberán de aplicar para la limpieza de las áreas de producción, indicando la adecuada manera de hacerlo.	PEO-PROD-05-2009
Vestuario e higiene del personal de producción	Se debe de indicar la manera adecuada que debe de vestir el personal que ingresa dentro de las áreas de producción y la higiene que debe de contar dicho personal.	PEO-PROD-07-2009
Prohibiciones aplicables en áreas de producción	Se debe de restringir ciertas actividades que puedan poner en riesgo la calidad del producto que se elabora.	PEO-PROD-08-2009
Aplicación de estrategias matemáticas para el planeamiento de producción	Se deben de indicar los cálculos y fórmulas matemáticas correspondientes para la planeación de la producción, ya sea mensualmente o anualmente.	PEO-PROD-09-2009

Manual de Políticas en Producción

El propósito de escribir un manual de políticas en producción, es proporcionar la información necesaria al personal de la empresa, clientes, y proveedores, sobre a forma en que se ha de actuar en situaciones determinadas, se debe de escribir en forma breve, clara y concreta.

Tabla No. 55: Listado de manuales de políticas para producción sugeridos.

Nombre del Manual de Políticas	Descripción del MP	Número del MP
Buenas Practicas de Manufactura	Se indicará los responsables de implementar las BPM, como cumplir con todas las exigencias que esto conlleve en todo el Laboratorio.	MP-PROD-01-2009
Consignación de fechas	Se deberá de esclarecer en que orden se darán las fechas para la programación de producción.	MP-PROD-02-2009
Estandarización de números	Se deberá de indicar que numeración se utilizará de modo que no existan equivocaciones.	MP-PROD-03-2009
Maquilas	Se tendrá que indicar los productos que se podrán maquilar, en que equipo, programando las fechas y para que empresas.	MP-PROD-04-2009
Registro de distribución de productos	Se deberá de indicar como se realizara el registro de la distribución por lotes de los productos elaborados.	MP-PROD-05-2009
Asignación de número de lote y fecha de vencimiento	Se dará una explicación de cómo se asignarán los números en los lotes y fecha de vencimiento del producto	MP-PROD-06-2009
Almacenamiento de materiales usados en producción	Se deberá de indicar como almacenar los materiales que ya fueron utilizados en la producción después de su uso.	MP-PROD-07-2009

Nombre del Manual de Políticas	Descripción del MP	Número del MP
Liberación parcial de lotes	Se indicará que se debe de hacer en la liberación parcial de lotes dentro del área de producción	MP-PROD-08-2009
Reprocesos	Se deberá especificar en que casos estará permitido realizar un reproceso, indicando quienes son las personas responsables de autorizarlo.	MP-PROD-09-2009
Sistema de muestreo y manejo de muestras en producción	Se indicará en que lugares y como debe de muestrearse y el manejo que se le deben de dar, responsabilizando a personas.	MP-PROD-10-2009
Control Microbiológico en el área de producción	Se deberán de establecer los parámetros de aceptación que serán permisibles en el área de producción.	MP-PROD-11-2009
Producto en proceso	Se debe de indicar los pasos que deben de respetarse al momento que el producto se encuentre en proceso.	MP-PROD-12-2009
Registro de firmas	Se deberán de registrar la firma larga y corta de las personas que laboran en el área de producción para responsabilizarlas.	MP-PROD-13-2009

7.5.6 Buenas Prácticas de manufactura del área de producción

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

Generalidades

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

Se deben de evitar cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos.

Debe efectuarse el control de los rendimientos y la conciliación de las cantidades para asegurar que no haya discrepancias que superen los límites aceptables.

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

En el procesado, todos los materiales, recipientes, equipos, las habitaciones utilizadas (dos) deben ser identificadas con carteles o de otra forma. Con indicación del producto o material, que se está procesando, su actividad, y el número del lote. Si fuere apropiado, dicha indicación debe también mencionar la etapa en que se encuentra la producción.

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

No deben fabricarse productos que no son medicamentos en las áreas donde se fabrican productos farmacéuticos.

Los controles durante el procesado se realizan mayormente dentro del área de producción. No deben presentar riesgo alguno para la calidad del producto. Prevención de la contaminación cruzada y la contaminación bacteriana en la producción.

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

Evitar la contaminación de una materia prima. Este riesgo de contaminación cruzada, surge de la generación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles, u organismos provenientes de materiales y productos también de residuos, de insectos y de contaminantes provenientes de las ropas y de la piel de los operarios, etc.

Evitar la contaminación cruzada mediante la adopción de las siguientes medidas técnicas y administrativas, entre otras, se recomienda:

- a) La producción debe llevarse a cabo en áreas segregadas y limpieza adecuada entre una y otra producción.
- b) Establecer áreas herméticas, con diferencias de presión y dotadas de extractores de aire;
- c) Reducir al mínimo la contaminación causada por la recirculación o el reingreso de aire no tratado o insuficientemente tratado;
- d) Utilizar vestimenta apropiada en las áreas donde se procesan los productos que corren un riesgo especial de contaminación.
- e) Emplear procedimientos de operación estándar de limpieza
- f) Sustituir a un “sistema cerrado” de producción.
- g) Realizar pruebas para verificar la presencia de contaminantes
- h) Utilizar etiquetas que indiquen el estado de limpieza de los equipos.

Debe verificarse la contaminación cruzada. Dicha verificación se debe hacer de conformidad con procedimientos de operación normalizados.

Las áreas donde se procesan productos susceptibles deben ser sometidas periódicamente a operaciones de control microbiológico.

Adoptar las medidas necesarias para asegurar que el área de trabajo y los equipos estén limpios y libres de materiales de partida. Productos, residuos de productos, etiquetas, o documentos que no sean necesarios para la nueva operación.

Realizar todos los controles durante el procesado y los controles ambientales.

Adoptar medidas destinadas a indicar la existencia de fallas en los equipos. Los equipos defectuosos deben retirarse del uso hasta que el defecto haya sido corregido. Los equipos de producción deben limpiarse de conformidad con procedimientos detallados por escrito, guardarse limpios y secos.

Prestar especial atención a la eliminación de contaminantes tales como fragmentos de vidrio y partícula: metálicas.

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

Las tuberías deben ser desinfectadas de conformidad con procedimientos escritos que detallen los límites de la contaminación microbiológica y las medidas que deben adoptarse.

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

Al establecer un programa de envasado, se debe tratar encarecidamente de reducir al mínimo el riesgo de la contaminación cruzada, de confusiones y de sustituciones. El envasado de un producto no debe hacerse muy cerca del envasado de otro producto distinto, a menos que se trate de lugares separados o vigilados por medios electrónicos.

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

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

En condiciones normales, el etiquetado debe efectuarse lo más pronto posible después de las operaciones de envasado cierre.

Verificar si es correcta la impresión ya sea que se efectúe en forma independiente o como parte del proceso de envasado, y esa verificación debe registrarse. Si la impresión se efectúa manualmente, debe verificarse a intervalos regulares.

Prestar atención cuando se utilizan etiquetas sueltas, es preferible utilizar las etiquetas dispensadas en rollos, antes que las sueltas.

Si bien la verificación por medio de electrónicos automáticos de todas las etiquetas en la línea de producción puede ser útil para evitar errores.

La información impresa o estampada en los materiales de envasado debe ser bien clara y no debe borrarse o desteñirse con facilidad.

El control de los productos en la línea de producción debe incluir como mínimo la verificación de lo siguiente:

- a) Si es apropiada la apariencia general de los envases;
- b) Si los envases están completos;
- c) Si se han usado los productos y materiales de envasado; correctos;
- d) Si la sobreimpresión se ha hecho debidamente;
- e) Si es correcto el funcionamiento de los controles de línea.

Las muestras recogidas de la línea de envasado deben ser devueltas.

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

Una vez completada una operación de envasado, todos los materiales de envasado que tengan el código del lote envasado deben ser eliminados y este hecho debe registrarse.

8. Discusión de Resultados

En Guatemala, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social y el Departamento de Control y Regulación de Productos Farmacéuticos y Afines se encargarán de la regularización y aplicación del Informe 32 de la Organización Mundial de la Salud creado en Ginebra en 1992, que exige las BPM para el funcionamiento de una industria farmacéutica. En los resultados obtenidos durante la investigación que se realizó de carácter observacional, se sugiere una serie de documentos básicos y guías para obtener un cumplimiento con la Guía de Verificación de BPM, según informe 32 de Organización Mundial de la Salud.

Se realizaron documentos que presentan información y procedimientos de operación estándar necesarios para poder llevar a cabo el funcionamiento de las diferentes áreas con la que cuenta la industria que manufactura comprimidos orales.

Se elaboró una serie de planes y programaciones para poder contar con personal altamente capacitado, instalaciones en buen estado, correcto funcionamiento del equipo y maquinaria mediante la calibración y mantenimiento; ya sea por medio de personal operario altamente capacitado o entidad externa calificada, estudios de estabilidad del producto que se fabrica, validación de una amplia aplicación de procedimientos y métodos de identificación y clasificación de los diferentes tipos de áreas con las que cuenta la industria que manufactura comprimidos orales, de igual manera se proponen una serie de formatos y registros para poder realizar los documentos antes mencionados.

Se desarrollaron esquemas para una serie de manuales de apoyo a los sistemas de funcionamiento crítico de la industria que manufactura comprimidos orales, sugiriendo su contenido e información y procedimientos de operación estándar, para su total entendimiento por personal operario de dicha entidad y cumplimiento con las BPM. La documentación básica de los sistemas de apoyo crítico asegurará a la industria un sistema de elevada calidad del agua, obtención y manejo del sistema de aire, cumplimiento con las políticas y lineamientos de calidad, empleo de monografías para comprobar la calidad del producto en sus diferentes etapas, calidad de materiales y asegurar el bienestar e higiene del personal operario que labora en dentro dicha empresa.

La selección de proveedores es un punto crítico para asegurar la calidad del producto final, para esto se incluye la documentación mínima con la que se debe contar para la calificación y selección de proveedores en donde las auditorías a los proveedores forman parte importante para cumplir con el mismo.

Dentro de la documentación que necesita una industria farmacéutica que manufactura comprimidos orales debe de incluir el área de producción. Para lo cual se elaboraron manuales de operación, procedimientos de operación estándar y políticas de calidad para: equipo, documentación, materiales y producción.

9. Conclusiones

- Se realizó una búsqueda exhaustiva para recopilar información, permitiendo la elaboración de documentos básicos actualizados e implementados para la apertura de una industria farmacéutica que manufactura comprimidos orales y afines.

- Para verificar las Buenas Prácticas de Manufactura es necesario llevar a cabo control de registros de todos los procedimientos y actividades realizadas dentro de la industria farmacéutica.

10. Recomendaciones

- Se recomienda que las industrias farmacéuticas deben implementar y actualizar las Buenas Prácticas de Manufactura que rigen el Informe 32 para garantizar la calidad de los productos.
- Deben contar con personal calificado para llevar a cabo la implementación y actualización de las Buenas Prácticas de Manufactura para el cumplimiento con el Informe 32.
- Se recomienda el mantener actualizados e implementados los manuales que brindar apoyo a los sistemas críticos con los que cuenta la industria farmacéutica.
- La industria farmacéutica debe validar los procesos, métodos y sistemas de apoyo crítico para asegurar la calidad de los productos que se manufacturan en la industria farmacéutica de comprimidos orales y lograr así la certificación y acreditación del mismo.
- Se recomienda la divulgación de esta documentación y guía básica para la apertura y/o funcionamiento de una industria farmacéutica por medio del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

11. Referencias Bibliográficas

1. Barrera, Alba Nory. 1996. "Sistema de Documentación para Laboratorios Farmacéuticos". Guatemala, Centroamérica. Primera Edición. Vol. No. 1. Editorial Universitaria. Universidad de San Carlos de Guatemala. 182 pp.
2. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Comisión Permanente. Octava Edición. México 2004. Agua para Uso Farmacéutico.
3. George, Austin T. 1995. "Manual de Procesos químicos en la Industria". 5ª. Edición, primera en español. Tomo I.
4. Hellman, Jose. "Farmacotecnia teórica y práctica" 3era. Edición en español. México. Editorial Continental. Tomo I, II, IV y VI.
5. H, Perry Robert, Down Green. 2007. "Manual del Ingeniero Químico". 7ª. Edición. McGraw-Hill. Tomo II y IV.
6. Informe de Gestión de Buenas Practicas de Manufactura para la Américas".
7. Manual de instrucciones. "Uso, calibración y mantenimiento de durómetro. Fecha: 15.09.2008. Copia NO controlada. Pp. 6
8. OPS. 2005. "Manual de Mantenimiento para equipo de laboratorio". Tecnologías de Salud, documentos básicos. Washington.
9. Reglamento Técnico Centroamericano 11:03:42.07,(Buenas Practicas de Manufactura para la Industria Farmacéutica).
10. Guía de Verificación de Buenas Prácticas de Manufactura. Organización Panamericana de la Salud. Oficina Regional de la Organización de la Salud. Red Panamericana de la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica.
11. Red Panamericana para la Armonización de la Regulación Farmacéutica. 2003. Pp.15.

12. Sanz, Eduardo. 2003. Validación y mantenimiento de equipos de producción. Editorial Supply. Primera edición. Estados Unidos. Pp. 108-145.
13. Strigth, John. 2002. Manuales operativos de mantenimiento. Editorial Printer. Tercera edición. Barcelona, España. Pp. 45-88.
14. Serie de Informes Técnicos de la OMS. COMITÉ DE EXPERTOS DE LA OMS EN ESPECIFICACIONES PARA LAS PREPARACIONES FARMACÉUTICAS. Informe 32. Organización Mundial de la Salud. Ginebra. 1992.
15. USP 25 NF 20. The Official Compendia of Standards. U. S. Pharmacopeia. National Formulary. Edition 2002.
16. Velásquez, Luis. 1999. Mantenimiento autónoma por operarios. Editorial Unión. Madrid, España. Pp. 222-224
17. WHO Thecnical Report Series. WHO Expert Committee on Epecifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-third report. World Health Organization. Geneva 1993. Pp.36
18. WHO Thecnical Report Series. WHO Expert Committee on Epecifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report. World Health Organization. Geneva 1996. Pp.104
19. WHO Thecnical Report Series. WHO Expert Committee on Epecifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report. World Health Organization. Geneva 1999. Pp.162.
20. WHO Thecnical Report Series. WHO Expert Committee on Epecifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. World Health Organization. Geneva 2002. Pp.220.

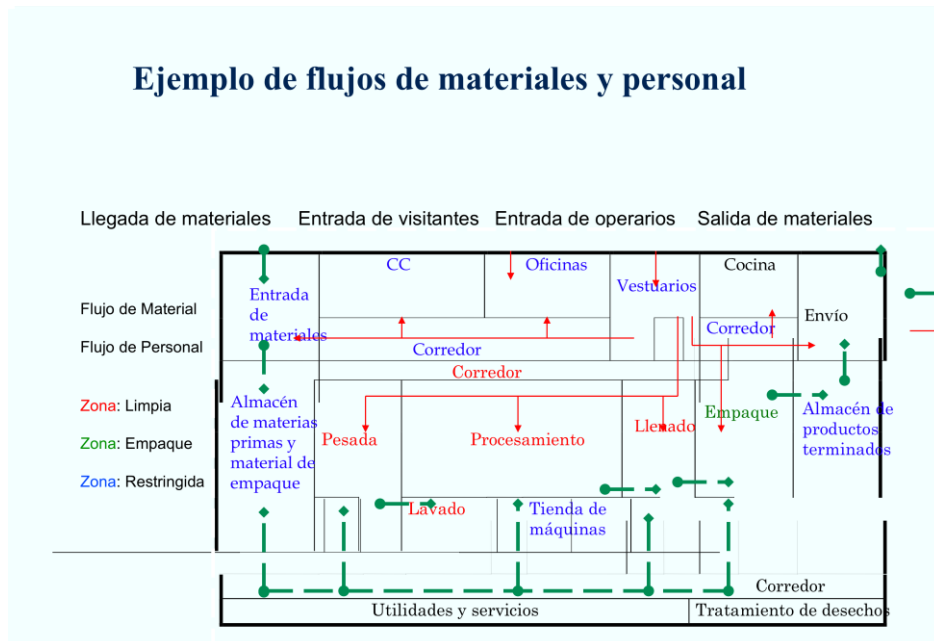
21. WHO Technical Report Series. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-second report. World Health Organization. Geneva 2008. Pp.148.
22. WHO Technical Report Series. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-first report. World Health Organization. Geneva 2007. Pp.172.
23. WHO Technical Report Series. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-ninth report. World Health Organization. Geneva 2005. Pp.149.
24. WHO Technical Report Series. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report. World Health Organization. Geneva 2006. Pp.478.

12. Anexos

Anexo 1: Parámetros de iluminación dependiendo del área de una industria farmacéutica.

Iluminación:

Local o área	Bujías-pie a nivel de la superficie de trabajo
Almacenes	35
Pasillos de circulación	35-50
Laboratorio de Control	100
Biblioteca - sala de reuniones	100
Área de Pesada ó conteo	70-100
Preparación de soluciones	70-100
Vestidores	50
Área aséptica	100-150
Servicios sanitarios	30-70
Cafetería	30-70
Oficinas	75-100

Anexo 2: Ejemplo de un plano de flujos de materiales y personal de una industria farmacéutica.**Anexo 3:** Formato de PEO

Manual de Procedimientos de Operación Estándar

"Personal"

No. de PEO: Sust. Al:	Nombre del PEO	Preparado Por: Fecha: Revisado Por: Fecha: Autorizado Por: Fecha:
--	----------------	--

- I. **Objetivo:** por el cual fue realizado.
- II. **Responsable:** la (s) persona (s) que realizaron el PEO
- III. **Distribuido:** de que manera se distribuyo, todos los departamentos lo presentan en su documentación?
- IV. **Materiales:** que se requieren o necesitan para poder llevar acabo el procedimiento.
- V. **Procedimiento:** las instrucciones de manera clara, ordenada y sencilla para poder realizar el procedimiento mencionado.
- VI. **Peridicidad:** con que frecuencia se aplica el procedimiento, a veces este item no aplica.

<p>No. de política:</p> <p>Sust. Al:</p>	<p>Título del documento: Manual de Operaciones Registro de Firmas</p>	<p>Preparado Por:</p> <p>Fecha:</p> <p>Revisado Por:</p> <p>Fecha:</p> <p>Autorizado Por:</p> <p>Fecha emisión:</p> <p>Páginas:</p>
--	--	---

Como política de la empresa, se integrará la Comisión de Control y Archivo de Documentación – CCAD- conformada por el Gerente General y el Cuerpo de Directores de Laboratorio “XX”. La función de esta comisión será regular todo lo referente al diseño, aprobación, uso , distribución, control y archivo de la documentación del Laboratorio”XX”.

Todo documento técnico deberá incluir un encabezado con la información siguiente:

- No. De forma o formulario
- Nombre del laboratorio
- Nombre del manual al que pertenece el documento, o nombre general del documento según aplique.
- No. De documento o código
- No. Del documento al cual sustituye, cuando aplique
- Título del documento
- Firma de la persona que prepara el documento y fecha
- Firma de la persona que revisa el documento y fecha
- Firma de la persona que autoriza el documento y fecha

- Fecha de emisión del documento
- No. De páginas de que consta el documento

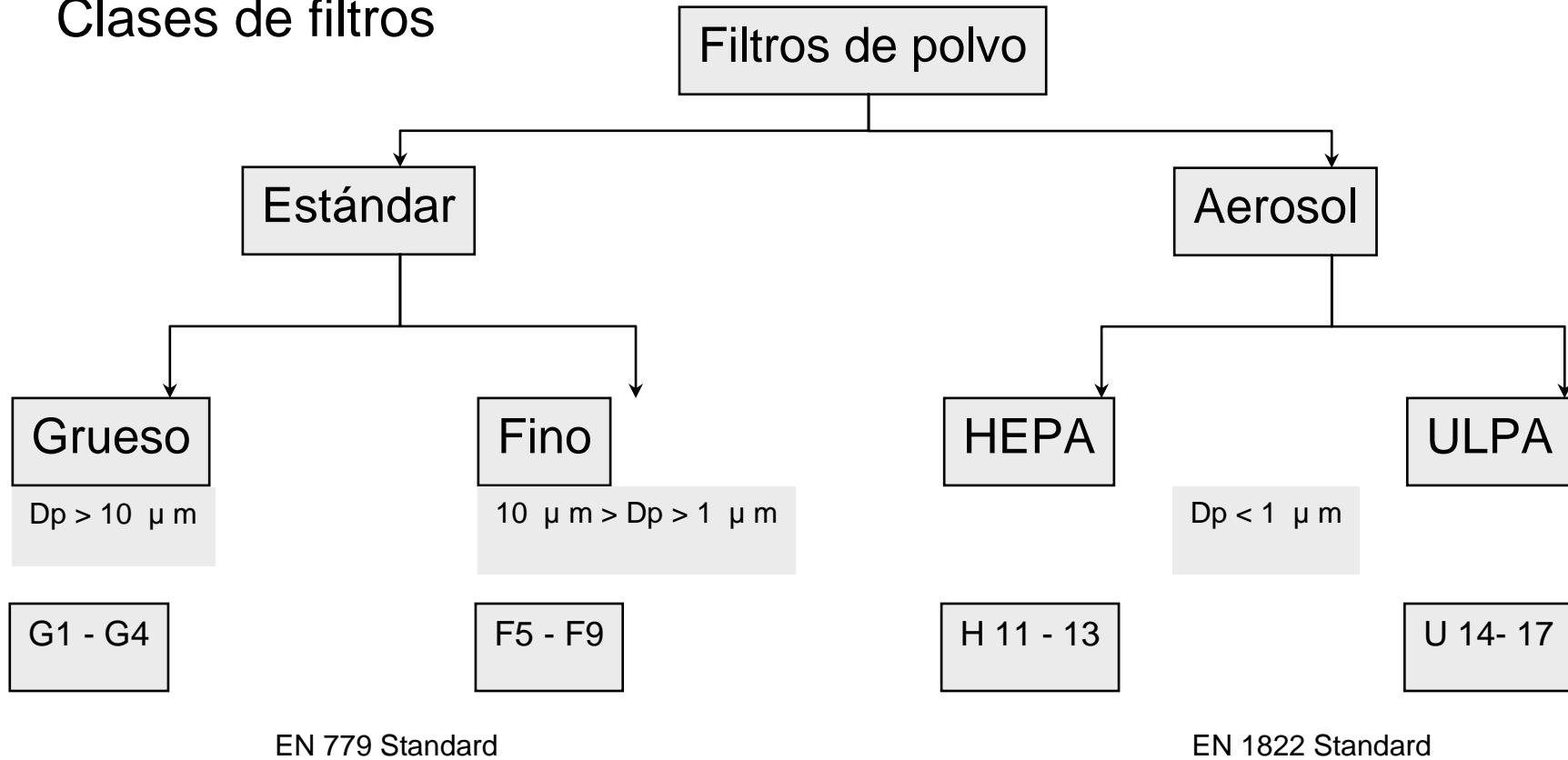
Todo documento técnico será escrito en papel bond de 60 g, tamaño carta. Solamente en casos especiales, la CCAD podrá autorizar características de diseño y dimensiones distintas a las especificadas en esta política.

Para que un documento técnico pueda ser distribuido y utilizado en Laboratorio "XX" es indispensable contar con la autorización escrita de la CCAD, incluso, cuando se trate de documentos con fines de evaluación de funcionalidad.

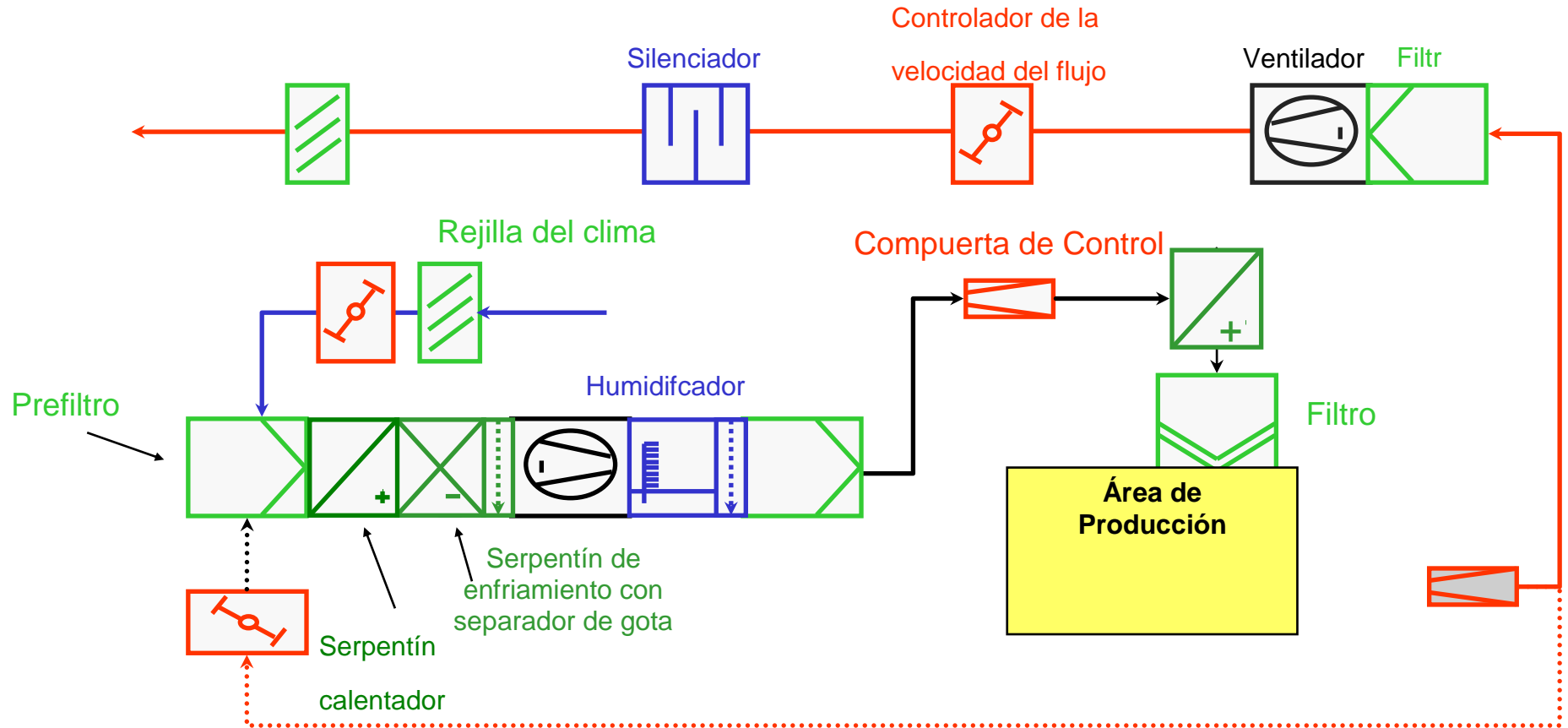
La documentación ordinaria de producción y Control de Calidad será archivada por la CCAD en el lugar que ésta designe y conforme al PEO respectivo. La documentación confidencial será manejada y archivada por el Gerente General.

Anexo 5: Diagramas de aire

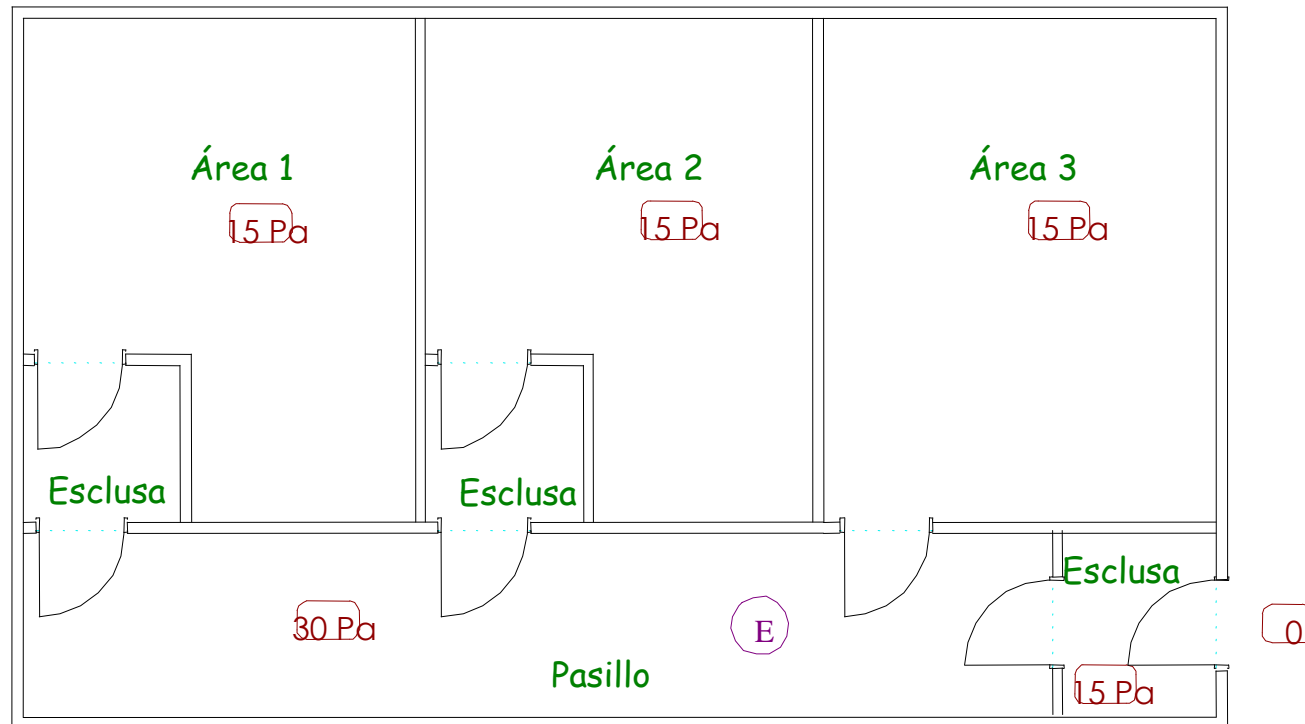
Clases de filtros



Visión general de los componentes



Cascada de presión del área de sólidos Protección de la contaminación cruzada



Notar : La dirección de la apertura de la puerta relativa a la presión del área

Anexo 7: Formato de plan anual de mantenimiento preventivo y correctivo y calibración de maquinaria y equipo

Plan Anual de Mantenimiento Preventivo de Equipos

<p>No. de PAMPE:</p> <p>Sust. Al:</p>	<p>Título del documento:</p> <p align="center">Mantenimiento de equipos del departamento de producción</p>	<p>Preparado Por:</p> <p>Fecha:</p> <p>Revisado Por:</p> <p>Fecha:</p> <p>Autorizado Por:</p> <p>Fecha:</p> <p>Páginas:</p>
---------------------------------------	--	---

L = Limpieza

R = Revisión general

F = Revisión de funcionamiento

EQUIPO	PUNTOS A INSPECCIONAR	MES 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12	AÑO	OBSERVACIONES
Mezclador	Aspas	F	2009	

Plan Anual de Registro de Mantenimiento Correctivo de Equipos

No. de PAMPE: Sust. Al:	Título del documento: Mantenimiento Correctivo de equipos del departamento de producción	Preparado Por: Fecha: Revisado Por: Fecha: Autorizado Por: Fecha: Páginas:
--------------------------------	---	--

Nombre del Equipo: _____

FECHA	DESCRIPCION DEL MANTENIMIENTO	EFECT. POR	COSTO	OBSERV.

L = Limpieza

R = Revisión general

F = Revisión de funcionamiento

EQUIPO	PUNTOS A INSPECCIONAR	MES 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12	AÑO	OBSERVACIONES
Mezclador	Aspas	F	2009	

Anexo 8: Formato de Capacitación e inducción continuo y permanente de personal

Registro de Inducción y Capacitación

Nombre: _____

Puesto: _____

Fecha de Contratación/Practica _____

NUMERO	ACTIVIDAD	FECHA	PERSONA QUE LA IMPARTIÓ
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			

Anexo 9: Ejemplo de formato de manual de operaciones. Área de producción.

EQUIPO:

A continuación se dará un ejemplo de Manual de operaciones para el equipo de una industria que manufactura comprimidos orales:

Manual de Operaciones

No. de MO: Sust. Al:	Título del documento: Lista de equipos	Preparado Por: Fecha: Revisado Por: Fecha: Autorizado Por: Fecha emisión: Páginas:
---	---	--

NOMBRE EQUIPO	MODELO	CANT.	GASTO ELECTRICO	FECHA ADQUI	# INVENT	COSTO Q	PROV	RESP MANT

MATERIALES

v. **Frecuencia:** La unidad filtradora debe limpiarse INMEDIATAMENTE después de ser utilizada en cualquier proceso de manufactura. Si la etiqueta indica que tiene más de un día de lavada y se necesita utilizarla, debe ser sanitizada nuevamente conforme a numerales “6-8” del procedimiento que se describe a continuación.

vi. **Procedimiento:**

1. Desconecte la unidad filtradora.
2. Desarme la unidad conforme procedimiento establecido y coloque las piezas de acero inoxidable en un recipiente de acero inoxidable, utilizando para transportarlas, la mesa de rodos código MR-001.
3. Lave las piezas con una solución de detergente en polvo y agua caliente corriente, hasta que las piezas no tengan restos del producto trabajado.
4. Lave las piezas con agua destilada fría.
5. Coloque las partes de acero inoxidable en un recipiente de acero inoxidable y luego agregue una solución de Ac. Cítrico al 10% recientemente preparada conforme procedimiento establecido, en cantidad suficiente para cubrir las piezas. Déjalas en ese recipiente durante quince minutos.
6. Coloque las piezas en una solución desinfectante Alconox, y permita el contacto durante 15 minutos.
7. Desagüe completamente el desinfectante con agua destilada caliente hasta que el agua de lavado sea clara.
8. Coloque las piezas en el horno código HOR- 001, a una temperatura de 20C° durante una hora.
9. Retire las piezas del horno e introdúzcalas en bolsas plásticas, cierre las bolsas conforme procedimiento establecido, amarrándolas en la boca e identifíquelas con la etiqueta ELE-001.

10. Lave las partes no desarmables de la unidad filtradora y el cuerpo de la misma haciéndole pasar agua fría corriente y destilada a presión y luego identifique con la etiqueta ELE-001.
11. Registre la limpieza del equipo en el libro RULE-001 conforme procedimiento establecido.

VII Observaciones:

EJEMPLO DE ETIQUETA DE LIMPIEZA DE EQUIPO

Etiqueta ELE-001

EQUIPO _____ CODIGO _____ LIMPIADO POR _____ FECHA _____

PRODUCTO TRABAJADO _____ CÓDIGO _____ VoBo. CC _____

OBSERVACIONES _____

- vi. **Procedimiento:** Para la ubicación de los materiales, se utilizará el sistema de "Alocación de Bodega", WHL (Ware House Locator), que consiste en el empleo de 6 dígitos, cada uno de los cuales representa lo siguiente:
- Primer dígito: Tipo de bodega: materia prima, empaque, reactivos, etc.
 - Segundo dígito: Número de corredor
 - Tercer dígito: Número de estantería
 - Cuarto dígito: Número de columna
 - Quinto dígito: Nivel
 - Sexto dígito: Posición

Al ingresar un material aprobado a bodega, el encargado de bodega o su designado consultará el listado de ubicación de materiales en bodega y el plano de la misma. Para determinar el lugar exacto donde debe colocarse.

Dependiendo del tamaño del contenedor, se hará uso de un trocket o montacargas para trasladar el material al lugar que le corresponde. Se colocará adelante siempre el material de más antigüedad y atrás en lugar visible. El contenedor que esté en uso tendrá una etiqueta grande que diga " EN USO". (etiqueta 001-EU).

A cada contenedor se le colocará una etiqueta de cronología de ingreso (001-ECI), de color (cada mes del año tendrá un color diferente, excepto amarillo, rojo y verde) según el código establecido, con el propósito de que visualmente sea más fácil distinguir la fecha de ingreso a bodega.

Cada vez que ingrese un producto aprobado a bodega, el Jefe de la misma, o su designado, deberá actualizar inmediatamente el listado de ubicación de materiales.

Los materiales en status de cuarentena, devueltos o rechazados serán ubicados en las áreas especialmente diseñadas par el efecto.

- vii. **Gráfica:** En este espacio se diseñará una gráfica de cómo acomodar los materiales en la bodega, esto dependerá de cada laboratorio farmacéutico.

- v. **Frecuencia:** Al inicio y al final de cada operación
- vi. **Procedimiento:** Antes de iniciar cualquier proceso de manufactura, serán revisados los aspectos siguientes:
- Áreas
 - Equipos y utensilios. Accesorios y repuestos
 - Materia Prima, Material de Acondicionamiento y empaque
 - Documentación
 - Personal
- Cualquier otro material o aspecto relacionado con la fabricación de lotes anteriores, a menos que sean necesarios para la operación actual.

En los formularios de despeje de línea debe aparecer la firma de la persona que hizo la revisión y la firma de la persona que rechequeó, así como el Visto Bueno de Control de Calidad, sin el cual no podrá iniciarse ninguna operación.

Control de Calidad archivará los formularios completos de despeje de línea en forma cronológica y por área, y será responsable por asegurar que todas las desviaciones o mentarios sean consignados, revisados y analizados por el Jefe de Control de Calidad o su designado antes de liberar cualquier aspecto.

Los procesos y operaciones que requieren despeje de línea son los siguientes:

- Metrología
- Molido
- Tamizado
- Secado
- Mezclado
- Homogenizado
- Filtrado
- Esterilización
- Llenado
- Empaque

EJEMPLO DE FORMULARIO DE DESPEJE DE LINEA INICIAL / FINAL

PRODUCTO _____ LOTE _____ OPERACION _____ PAG _____

INICIAL

ASPECTOS	REV. POR	RECHEQ.	FECHA	OBSERV.

Personal:

Bata

Gorra

Mascarilla

Limpieza de manos y uñas

Guantes

Zapatos

Maquillaje

Joyas

Heridas

Saludos

Otros.

Área y Mobiliario:

Está el área identificada con el producto a trabajar?

Limpieza de mesas de trabajo

Limpieza de pisos

Limpieza de paredes

Limpieza de ventanas

Alimentos y bebidas

Lámpara antiinsectos

Las áreas se encuentran libres de:

- Producto anterior
- Etiquetas o cualquier otro material de acondicionamiento o empaque
- Producto anterior al proceso
- Muestras del principio activo
- Cualquier otra evidencia del principio activo
- Condiciones, humedad, temperatura, iluminación.

Equipo y Utensilios:

Registro de limpieza anterior

Nueva limpieza

Buen estado

Lubricación efectuada y registrada

Sistema de codificación preparado

Los materiales, repuestos y accesorios necesarios están dentro del área

Otros:

Materia prima, material de acondicionamiento y empaque:

Están aprobados por CC. y en las cantidades requeridas?

Todos los materiales y equipos han sido quitados del área?

Todos los productos o repuestos han sido removidos de las líneas de proceso, piso, mesas, etc.

Todos los instrumentos de impresión usados en el proceso han sido quitados?

Todos los equipos, recipientes y utensilios han sido apropiadamente identificados, limpiados o sanitizados?

Todas las identificaciones del lote anterior en proceso han sido removidas?

Todos los materiales o productos procesados han sido almacenados e identificados?

El número de lote y fecha de vencimiento ha sido eliminado del sistema de impresión?

- Probeta de vidrio 10 ml
- Probeta graduada 50ml
- Carrito con rodos
- Master de producción
- Etiqueta de limpio

v. **Periodicidad:** Cada vez que se reciba una orden de producción.

vi. **Procedimiento:** Antes de proceder a pesar, medir o contar cualquier material para producción, solicite la orden de fabricación correspondiente. Verifique que la misma se encuentre debidamente autorizada. QUEDA EXPRESAMENTE PROHIBIDO DESPACHAR CUALQUIER MATERIAL SOLICITADO VERBALMENTE.

Efectúe el despeje de línea inicial, cuando el despeje de línea sea autorizado por control de calidad, proceda a pesar, medir o contar los materiales según aplique, siguiendo las instrucciones específicas del master de fabricación consigne en el mismo los datos requeridos y observe lo siguiente:

ESTA OPERACIÓN DEBE SER ESTRICTAMENTE SUPERVISADA POR CONTROL DE CALIDAD. DEBE APARECER LA FIRMA DE LA PERSONA QUE EJECUTA LA OPERACIÓN Y LA CONTRAFIRMA DE QUIEN LA SUPERVISA.

Cada contenedor que ingresa al área de metrología proveniente de bodega, debe ser previamente aspirado y limpiado con equipo y utensilios de limpieza exclusivos para ese fin.

Destape el contenedor y coloque la tapadera en el lugar asignado. En caso de tratarse de materias primas sólidas, abra la bolsa plástica interior que protege al producto desamarrando el cordón respectivo. NUNCA ROMPA LA BOLSA. Manipule el producto con un cucharón de acero inoxidable hasta pesar la cantidad requerida. Coloque el cucharón en el recipiente asignado para utensilios sucios. NUNCA UTILICE EL MISMO CUCHARON SIN LAVAR PARA MANIPULAR OTROS PRODUCTOS PORQUE PUEDE CONTAMINARLOS. Cierre la bolsa enrollando el extremo superior sobre sí misma, dóblela sobre sí misma y amarre en forma de lacita con una pieza de cordón tipo cáñamo

grueso. Coloque el contenido en el lugar asignado para productos ya pesados.

Si se trata de productos que necesitan ser contados, por ejemplo: tapitas, etiquetas, etc. Cuéntelos, colóquelos en una bolsa plástica e identifíquelos plenamente. Efectúe esta operación en el área donde no se encuentran las balanzas.

A cada material pesado, medido o contado, colóquele la etiqueta No. 001- ETIQ. , adherida firmemente con masking tape.

Entregue los materiales a producción conforme procedimiento establecido. En el master de fabricación debe indicarse quien entrega, quien recibe, fechas y horas.

Traslade los contenedores a la bodega respectiva.

Proceda a limpiar y registrar el uso de equipos, utensilios y áreas conforme al PEO No. ____.

Haga el despeje de línea final conforme al PEO No. ____ . El despeje debe estar avalado por Control de Calidad.

vii. **Observaciones:**

Anexo 11: Ejemplo de formato de manual de políticas de producción

Equipo

No. de Política: Sust. a la:	Título del documento: Calibración y Validación	Preparado Por: Fecha: Revisado Por: Fecha: Autorizado Por: Fecha: Páginas:
---	---	--

Es responsabilidad del Jefe de Control de Calidad de Laboratorio "XX" validar a través de un estudio de exactitud y precisión cada método o procedimiento analítico. Si se introducen cambios en un método o procedimiento ya validado, los estudios de precisión y exactitud deberán revalidarse antes de su implementación.

Todos los equipos utilizados para analizar material de acondicionamiento, materias primas, producto en proceso y terminado, serán calibrados de una forma programada, ya sea por el propio Laboratorio de Control de Calidad o por una empresa externa. Las pesas y balanzas serán certificadas o aprobadas. Todos los equipos tendrán una etiqueta que evidencie la calibración, indicando las fechas, el número del libro de referencia, nombre de la persona que efectuó la calibración y fecha en que deberá efectuarse la próxima calibración.

Materiales

No. de Política: Sust. a la:	Título del documento: Asignación de número de lote de materia prima ingresada	Preparado Por: Fecha: Revisado Por: Fecha: Autorizado Por: Fecha: Páginas:
---	---	--

El número de lote y fecha de vencimiento de la materia prima ingresada se consignará en la bodega que para el efecto se ha diseñado en las etiquetas, de tal manera que no dificulte la lectura de la fórmula u otra información importante de cada materia prima.

El tipo de tinta a utilizar será verificado por Control de Calidad para asegurar que la impresión no se borre fácilmente con la manipulación ni se decolore antes de la fecha de vencimiento. Control de Calidad velará también porque no se use exceso de tinta que dificulte la legibilidad de la impresión.

La fecha de vencimiento de los productos dependerá de los estudios de estabilidad correspondientes, pero en ningún caso el tiempo de vida será mayor que el regulado por el Depto. De Registro y Control de Medicamentos de la DGSS.

El procedimiento que Laboratorio "XX" utilizará para asignar el No. De lote y fecha de vencimiento, se efectuará según PEO-MAT-___ conforme los lineamientos siguientes:

Primer dígito: año de fabricación

Dos dígitos siguientes: mes de fabricación

Tres dígitos siguientes: No. Correlativo de fabricación

Ejemplo No. De lote: 504602

5: año 1995

04: mes abril

602: número correlativo

Ejemplo de Fecha de vencimiento: 05 mayo 99

05: día

Mayo: mes

99: año

