



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ingeniería
Escuela de Ingeniería Química

**DETERMINACIÓN DE UN PROCEDIMIENTO PARA OPTIMIZAR LA INTEGRACIÓN DE
COLORANTE EN UNA TABLETA MASTICABLE EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

Wendy Anabella Hernández Galindo

Asesorado por la Inga. Mónica Melissa Mazariegos Soto

Guatemala, octubre de 2013

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

**DETERMINACIÓN DE UN PROCEDIMIENTO PARA OPTIMIZAR LA INTEGRACIÓN DE
COLORANTE EN UNA TABLETA MASTICABLE EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE INGENIERÍA
POR

WENDY ANABELLA HERNÁNDEZ GALINDO

ASESORADO POR LA INGA. MÓNICA MELISSA MAZARIEGOS SOTO

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE

INGENIERA QUÍMICA

GUATEMALA, OCTUBRE DE 2013

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE INGENIERÍA



NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA

DECANO	Ing. Murphy Olympo Paiz Recinos
VOCAL I	Ing. Alfredo Enrique Beber Aceituno
VOCAL II	Ing. Pedro Antonio Aguilar Polanco
VOCAL III	Inga. Elvia Miriam Ruballos Samayoa
VOCAL IV	Br. Walter Rafael Véliz Muñoz
VOCAL V	Br. Sergio Alejandro Donis Soto
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO

DECANO	Ing. Murphy Olympo Paiz Recinos
EXAMINADORA	Inga. Lorena Victoria Pineda Cabrera
EXAMINADOR	Ing. Víctor Manuel Monzón Valdés
EXAMINADOR	Ing. Williams Guillermo Álvarez Mejía
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

En cumplimiento con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de graduación titulado:

**DETERMINACIÓN DE UN PROCEDIMIENTO PARA OPTIMIZAR LA INTEGRACIÓN DE
COLORANTE EN UNA TABLETA MASTICABLE EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

Tema que me fuera asignado por la Dirección de la Escuela de Ingeniería Química, con fecha 04 de febrero del 2011



Wendy Anabella Hernández Galindo

Guatemala, 19 Julio 2013

Estimado Ing. Víctor Monzón
Director de Escuela de Ingeniería Química
Universidad de San Carlos de Guatemala

Por este medio hago constar que la estudiante de la facultad de Ingeniería de la escuela de Química de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Wendy Anabella Hernández Galindo con carnet No. 200113593, finalizó el desarrollo del EPS en el área de producción, el cual lleva por título " DETERMINACIÓN DE UN PROCEDIMIENTO PARA OPTIMIZAR LA INTEGRACIÓN DE COLORANTE EN UNA TABLETA MASTICABLE EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA" del cual realizó el Informe final.

Aprobando así su contenido luego de mi revisión como su asesora de trabajo de graduación.

Atentamente,



Monica Melissa Mazariegos Soto
Ingeniera Química
Colegiado No. 1369

Monica Melissa Mazariegos Soto

Ingeniera Química

Colegiado No. 1369

Asesora

Bayer S. A.



Guatemala, 08 de julio de 2013.
Ref.EPS.DOC.687.07.13.

Ing. Juan Merck Cos
Director Unidad de EPS
Facultad de Ingeniería
Presente

Estimado Ingeniero Merck Cos.

Por este medio atentamente le informo que como Asesora-Supervisora de la Práctica del Ejercicio Profesional Supervisado (E.P.S.), de la estudiante universitaria **Wendy Anabella Hernández Galindo** de la Carrera de Ingeniería Química, con carné No. **200113593**, procedí a revisar el informe final, cuyo título es **"DETERMINACIÓN DE UN PROCEDIMIENTO PARA OPTIMIZAR LA INTEGRACIÓN DE COLORANTE EN UNA TABLETA MASTICABLE EN LA EMPRESA BAYER S.A."**.

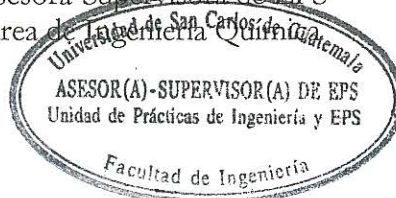
En tal virtud, **LO DOY POR APROBADO**, solicitándole darle el trámite respectivo.

Sin otro particular, me es grato suscribirme.

Atentamente,

Lorena
"Id y Enseñad a Todos"

Inga. Lorena Victoria Pineda Cabrera
Asesora-Supervisora de EPS
Área de Ingeniería Química



c.c. Archivo
LVPC/ra



Guatemala, 08 de julio de 2013.
Ref.EPS.D.456.07.13.

Ing. Victor Manuel Monzón Valdéz
Director Escuela de Ingeniería Química
Facultad de Ingeniería
Presente

Estimado Ingeniero Monzón Valdéz.

Por este medio atentamente le envío el informe final correspondiente a la práctica del Ejercicio Profesional Supervisado, (E.P.S) titulado **"DETERMINACIÓN DE UN PROCEDIMIENTO PARA OPTIMIZAR LA INTEGRACIÓN DE COLORANTE EN UNA TABLETA MASTICABLE EN LA EMPRESA BAYER S.A."** que fue desarrollado por la estudiante universitaria **Wendy Anabella Hernández Galindo**, quien fue debidamente asesorada y supervisada por la **Ingeniera Lorena Victoria Pineda Cabrera**.

Por lo que habiendo cumplido con los objetivos y requisitos de ley del referido trabajo y existiendo la aprobación del mismo por parte de la Asesora-Supervisora de EPS, en mi calidad de Director apruebo su contenido solicitándole darle el trámite respectivo.

Sin otro particular, me es grato suscribirme.

Atentamente,

"Id y Enseñad a Todos"

Ing. Juan Merck Cos
Director Unidad de EPS



JMC/ra



Guatemala, 26 de agosto de 2013
Ref. EI.Q.TG-IF.048.2013

Ingeniero
Victor Manuel Monzón Valdez
DIRECTOR
Escuela Ingeniería Química
Facultad de Ingeniería

Estimado Ingeniero Monzón:

Como consta en el Acta TG-036-2010-IF le informo que reunidos los Miembros de la Terna nombrada por la Escuela de Ingeniería Química, se practicó la revisión del:

**INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADUACIÓN
-Modalidad EPS-**

Solicitado por la estudiante universitaria: **Wendy Anabella Hernandez Galindo.**

Identificada con número de carné: **2001-13593.**

Previo a optar al título de **INGENIERA QUÍMICA.**

Siguiendo los procedimientos de revisión interna de la Escuela de Ingeniería Química, los Miembros de la Terna han procedido a **APROBARLO** con el siguiente título:

**DETERMINACIÓN DE UN PROCEDIMIENTO PARA OPTIMIZAR LA INTEGRACIÓN DE
COLORANTE EN UNA TABLETA MASTICABLE EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA**

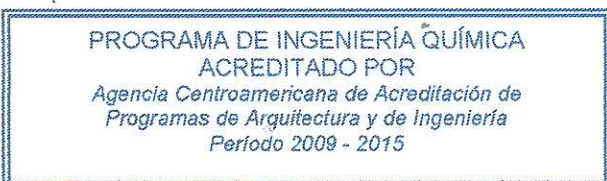
El Trabajo de Graduación ha sido asesorado por la Ingeniera Química: **Monica Melissa Mazariegos Soto.**

Habiendo encontrado el referido informe final del trabajo de graduación **SATISFACTORIO**, se autoriza al estudiante, proceder con los trámites requeridos de acuerdo a las normas y procedimientos establecidos por la Facultad para su autorización e impresión.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Ing. Víctor Manuel Monzón Valdez
COORDINADOR DE TERNA
Tribunal de Revisión
Trabajo de Graduación

C.c.: archivo



ACAAI

Agencia Centroamericana de Acreditación de
Programas de Arquitectura y de Ingeniería



El Director de la Escuela de Ingeniería Química de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer el dictamen del Asesor y de los Miembros del Tribunal nombrado por la Escuela de Ingeniería Química para revisar el Informe del Ejercicio Profesional Supervisado (**EPS final**) de la estudiante **WENDY ANABELLA HERNÁNDEZ GALINDO** titulado: **“DETERMINACIÓN DE UN PROCEDIMIENTO PARA OPTIMIZAR LA INTEGRACIÓN DE COLORANTE EN UNA TABLETA MASTICABLE EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA”**. Procede a la autorización del mismo, ya que reúne el rigor, la secuencia, la pertinencia y la coherencia metodológica requerida.



Ing. Víctor Manuel Monzón Valdez
DIRECTOR
Escuela de Ingeniería Química

Guatemala, octubre de 2013

Cc: Archivo
VMMV/ale



El Decano de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer la aprobación por parte del Director de la Escuela de Ingeniería Química, al trabajo de graduación titulado: **DETERMINACIÓN DE UN PROCEDIMIENTO PARA OPTIMIZAR LA INTEGRACIÓN DE COLORANTE EN UNA TABLETA MASTICABLE EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**, presentado por la estudiante universitaria: **Wendy Anabella Hernández Galindo**, autoriza la impresión del mismo.

IMPRÍMASE

Ing. Murphy Olympo Paiz Recinos
Decano



Guatemala, octubre de 2013

/cc

ACTO QUE DEDICO A:

Dios y la Virgen María

Por darme sabiduría y entendimiento a lo largo de mi vida.

Mis padres

Flavio Hernández y Eny Galindo, por apoyarme en todo momento, y por darme su amor incondicional.

Mis hermanas

Karina, Lucrecia, Jacqueline y Cynthia Hernández, por su apoyo y por ser buenos ejemplos a seguir.

Mi novio y amigos

Carlos Méndez por su apoyo en todo momento y por ser una buena influencia en mi vida.

AGRADECIMIENTOS A:

Ingas. Mónica Mazariegos y Angélica Orozco	Por su asesoría durante la elaboración del presente trabajo.
Mis revisores	Por su ayuda en el desarrollo del presente trabajo de graduación.
Escuela de Ingeniería Química	Por transmitirme los conocimientos necesarios para desarrollarme en el ámbito profesional.
Facultad de Ingeniería	Por permitirme vivir la experiencia de estudiar en tan distinguida facultad.
Universidad de San Carlos de Guatemala	Por darme la oportunidad de ser uno más de los egresados de esta casa de estudios.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	V
LISTA DE SÍMBOLOS	VII
GLOSARIO	IX
RESUMEN.....	XIII
OBJETIVOS.....	XV
Hipótesis	XVI
INTRODUCCIÓN	XVII
1. ANTECEDENTES	1
2. MARCO TEÓRICO.....	3
2.1. Tabletas	3
2.2. Excipientes	4
2.3. Tableteadora	8
2.3.1. Partes fundamentales de una máquina tableteadora.....	9
2.4. Mezcla de componentes de las tabletas (formulación)	13
2.4.1. Forma de partícula	14
2.4.2. Tamaño de partícula	14
2.4.3. Proporción de cada componente	14
2.4.4. Densidad	15
2.4.5. Fuerza electrostática	15
2.4.6. Segregación	16
2.5. Técnica de producción.....	16
2.5.1. Compresión directa	17

2.5.2.	Granulación	17
2.6.	Métodos de granulación	18
2.6.1.	Granulación seca	18
2.6.2.	Granulación húmeda.....	19
2.7.	Fuerzas interfaciales en películas de líquidos móviles.....	19
2.8.	Etapas para comprobación de calidad en las tabletas	21
2.8.1.	Análisis organoléptico y geométrico	22
2.8.2.	Análisis de contenido	23
2.8.3.	Ensayo y análisis de uniformidad de contenido.....	23
3.	DISEÑO METODOLÓGICO.....	25
3.1.	Variables	25
3.2.	Delimitación del campo de estudios	25
3.3.	Recursos humanos disponibles	25
3.4.	Recursos materiales disponibles.....	26
3.5.	Técnica cualitativa o cuantitativa.....	27
3.6.	Recolección y ordenamiento de la información.....	29
3.7.	Tabulación, ordenamiento y procesamiento de la información.....	29
4.	RESULTADOS.....	31
5.	INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	39
6.	LOGROS OBTENIDOS.....	53
	CONCLUSIONES.....	55
	RECOMENDACIONES	57
	BIBLIOGRAFÍA.....	59

APÉNDICES	61
ANEXOS.....	63

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

FIGURAS

1.	Máquina tableteadora	10
2.	Formas que pueden dar los punzones a las tabletas	12
3.	Dimensiones más comunes de los punzones	13
4.	Mecanismo de unión por puentes líquidos	20
5.	Tableta estándar	28
6.	Tableta obtenida en la mezcla simple	32
7.	Tableta obtenida en molienda de colorante	33
8.	Tableta obtenida en coloreado de almidón	34
9.	Tableta obtenida en coloreado de almidón y molienda de la mezcla	35
10.	Placebo	36
11.	Diagrama de flujo del procedimiento utilizado en la prueba de mezcla simple	40
12.	Diagrama de flujo del procedimiento utilizado en la prueba molienda del colorante	42
13.	Diagrama de flujo del procedimiento utilizado en la prueba coloreado de almidón	44
14.	Diagrama de flujo del procedimiento utilizado en la prueba coloreado de almidón y molienda de la mezcla.....	46
15.	Granulador de lecho fluido	47
16.	Formación de gránulos.....	49
17.	Molino de martillos	50

TABLAS

I.	Parámetros de comprobación de la calidad de las tabletas.....	22
II.	Proceso.....	30
III.	Análisis	30
IV.	Mezcla simple	31
V.	Molienda de colorante.....	32
VI.	Coloreado de almidón.....	33
VII.	Coloreado de almidón y molienda de la mezcla	34
VIII.	Placebo.....	35
IX.	Comportamiento de la mezcla	36
X.	Variación de pesos	37
XI.	Dureza	37
XII.	Diámetro	38
XIII.	Grabados	38

LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolo	Significado
°C	Grados Centígrados
Kg	Kilogramos
>	Mayor que
<	Menor que
mm	Milímetros
min	Minutos
%	Porcentaje
pulg	Pulgadas

GLOSARIO

Biodisponibilidad	Es un término farmacéutico que alude a la fracción y la velocidad a la que la dosis administrada de un fármaco llega hasta el tejido sobre el que realiza su actividad.
Cama fluida	Recipiente que retiene sólidos para ser suspendidos en el aire por medio de un flujo de aire.
Colorante	Es la sustancia capaz de absorber determinadas longitudes de onda de espectro. Sustancias orgánicas coloreadas que se utilizan para colorear otros objetos; solubles en medio ácido, neutro o básico, que poseen una estructura molecular no saturada, Es decir son electrónicamente inestables y por eso absorben energía a determinada longitud de onda, si fueran estables absorberían todas o rechazarían todas.
Excipiente	Sustancia, por lo común inactiva, que se mezcla con los medicamentos para darles la consistencia, forma, sabor, etc., para facilitar su utilización que se presiona para separar concepto de significado.

Granulación	Es el proceso de mezclado de un polvo en presencia de un líquido (solución aglutinante) para formar el gránulo. La granulación ocurre por la formación de enlaces tipo puentes de hidrógeno entre las partículas primarias.
Homogeneidad	Igualdad o semejanza en la naturaleza o el género de varios elementos. Uniformidad en la composición y la estructura de una sustancia o una mezcla.
Integración	Constituir un todo, completar un todo con las partes que faltaban o hacer que alguien o algo pase a formar parte de un todo.
Mezcla Homogénea	Una mezcla contiene dos o más sustancias combinadas de tal forma que cada una conserva su identidad química. Las mezclas homogéneas o uniformes son aquellas en las que la composición es la misma en toda la muestra
Molienda	El término molienda se refiere a la pulverización y a la desintegración del material sólido.
Optimización	Es dar respuesta a un tipo general de problemas donde se desea elegir el mejor entre un conjunto de elementos.

Organoléptico	Propiedades organolépticas son todas aquellas descripciones de las características físicas que tiene la materia en general, según las pueden percibir los sentidos, por ejemplo su sabor, textura, olor, color.
Parámetro	Variable que aparece en una ecuación, cuyo valor se fija a voluntad.
Partícula	Es la menor porción de materia de un cuerpo que conserva sus propiedades químicas.
Placebo	Es una sustancia farmacológicamente inerte que se utiliza como control en un ensayo clínico.
Principio activo	Es toda sustancia química purificada utilizada en la prevención, diagnóstico, tratamiento, mitigación y cura de una enfermedad.
Proceso	Es un conjunto de actividades o eventos que se realizan o suceden bajo ciertas circunstancias con un fin determinado.
Segregación	Separación de los componentes de una mezcla.
Solución acuosa	Preparación líquida que contiene una o más sustancias químicas solubles disueltas en agua.

Uniforme

Que no presenta variaciones en su conjunto, en su totalidad o en su duración. Misma forma o mismas características.

Variable

Magnitud que puede tener un valor cualquiera de los comprendidos en un conjunto.

RESUMEN

El tema de la práctica supervisada EPS; consistió en el desarrollo de un procedimiento para la coloración de tabletas masticables; con el objetivo de proporcionar homogeneidad e integración óptima del colorante en la tableta. Ya que el color debe de ser uniforme (no deben haber motas o grietas) de lote a lote, cada tableta debe tener un acabado estético, para obtener una mejor calidad del producto a consumir.

Para ello se realizó a nivel de planta: pruebas de fabricación de tabletas haciendo variaciones en ciertos parámetros del proceso de coloración y realizando un análisis de control de calidad de las mismas.

Se realizaron nueve pruebas las cuales consistieron en: colorante en mezcla con concentración de 0.01 % y de 0.05 %, colorante molido (concentración final del colorante de 0.01 % y de 0.05 %), excipiente coloreado (concentración final del colorante de 0.01 % y de 0.05 %), almidón coloreado y molienda de la mezcla final (concentración final del colorante de 0.01 % y de 0.05 %); y otra prueba utilizando un placebo para evaluar y comparar su comportamiento.

El equipo principal utilizado para las últimas pruebas consistió en: un tanque enchaquetado en el cual se preparó una solución colorante para las diversas concentraciones, un horno de cama fluida en donde se realizó la coloración del excipiente y un molino de martillos donde se llevó a cabo la molienda del excipiente coloreado y la mezcla final en un mezclador de contenedores.

Se llevó a cabo evaluaciones y análisis durante el proceso de producción, como el comportamiento de la mezcla de los compuestos que conforman la formulación, y análisis sobre caracteres posológicos; también un análisis cualitativo (organoléptico, geométrico) de las tabletas durante y al final de la producción.

Para cada formulación también se evaluó la uniformidad de contenido. Se realizó una prueba para cada conjunto de variables para definir el procedimiento óptimo de coloración; y después de obtener los resultados, se compararon los de cada prueba para encontrar el proceso óptimo, se comparó el proceso con los mejores resultados con un placebo para verificar la consistencia de los resultados.

El mejor procedimiento encontrado fue la molienda del excipiente coloreado.

OBJETIVOS

General

Integrar colorante de manera homogénea a tabletas masticables.

Específicos

1. Encontrar un proceso de fabricación que permita integrar colorante uniformemente.
2. Aplicar los procesos de granulación y molienda en mezclas de formulaciones de tabletas.
3. Obtener una mezcla homogénea de polvos en una formulación farmacéutica.
4. Aplicar el proceso de granulación a un excipiente utilizado en la formulación.
5. Obtener tabletas con sabor, olor, color y dimensiones geométricas que cumplan con los criterios de aceptación establecidos por la empresa para este tipo de producto farmacéutico.
6. Obtener una mezcla de formulación manejable; es decir, sin efectos no deseables en la compresión de tabletas.

Hipótesis

Los procesos de granulación de excipientes y la molienda de formulaciones en la fabricación de tabletas masticables, influyen directamente sobre la distribución de colorante.

Hipótesis nula:

La granulación y la molienda no influyen directamente en la coloración de tabletas.

Hipótesis alternativa:

Los procesos de granulación y molienda tienen influencia directa en la coloración de tabletas masticables.

INTRODUCCIÓN

El color de un fármaco, es de suma importancia en cuanto a su calidad; ya que de eso depende mucho la aceptación por parte de los consumidores. Existen colorantes naturales y artificiales; los colorantes artificiales se utilizan en concentraciones bajas para no afectar a la actividad terapéutica de una preparación o formulación y deben de ser compatibles con todos los elementos que la conforman.

En la empresa farmacéutica donde se desarrolló el EPS, se están desarrollando productos nuevos, y se necesita establecer procedimientos de producción, entre ellos el de la coloración de tabletas.

En pruebas de producción anteriores se ha obtenido una coloración dispareja en la superficie de las tabletas; por lo cual se desarrolló la investigación que lleva por título: Determinación de un procedimiento para optimizar la integración de colorante en una tableta masticable en la industria farmacéutica.

Para ello se realizaron pruebas de molienda de la formulación de la tableta y pruebas de coloración de uno de los excipientes utilizando un horno de cama fluida para diferentes proporciones del colorante. Se realizó en cada prueba un análisis cualitativo y se encontró un procedimiento en el cual se obtuvo los mejores resultados, tomando en cuenta todos los criterios de aceptación.

Con el desarrollo de este tema se puso en práctica los conocimientos adquiridos durante el estudio de la carrera de Ingeniería Química.

1. ANTECEDENTES

Los medicamentos no son una mercancía cualquiera, sino un elemento necesario para mantener la salud de las personas. Por lo que la industria farmacéutica se incentiva para investigar y encontrar medicamentos para curas o para tratamientos de diversas enfermedades.

En la actualidad, la industria farmacéutica crece vigorosamente a nivel global. A causa de esto, se han incrementado los presupuestos para las áreas de investigación y desarrollo, sobre todo en las corporaciones más poderosas del sector. Las mismas se disputan prácticamente la totalidad del mercado de los nuevos fármacos, registrándose una tendencia creciente de concentración.

En la industria farmacéutica donde se llevó a cabo la investigación del EPS, para lograr obtener un producto de calidad; hasta la fecha se realizan pruebas respectivas para la calificación de productos nuevos que se desean sacar al mercado.

Todo procedimiento de fabricación que establezca la empresa debe cumplir con las leyes y normas establecidas por diversas organizaciones que regulan las reglas y requisitos de fabricación a nivel mundial.

El desarrollo de medicamentos o suplementos nutricionales en forma sólida (tabletas, cápsulas y granulados), resulta un área de constante interés en la investigación, y siempre con la finalidad de lograr un sistema estable que cuente con actividad biológica. Con esta proyección se han diseñado formulaciones en forma de tabletas masticables. Para ello se han elaborado

diferentes ensayos tecnológicos buscando alguna formulación que rinda mejores propiedades físico-mecánicas y tecnológicas, así como una adecuada apariencia superficial; por lo que se seleccionó a esta como mejor variante tecnológica.

De dicha formulación se derivaron granulados y tabletas con satisfactorias propiedades físico-mecánicas y tecnológicas; y se elaboraron lotes de estabilidad, con lo que se pudo comprobar la consistencia de los resultados.

Así también se comprobó la estabilidad química y microbiológica del producto terminado, fue estudiada durante varios meses y los resultados demostraron la buena estabilidad del mismo.

Las más recientes pruebas indicaron el cumplimiento de los caracteres químicos del producto; más sin embargo, en la calificación de caracteres organolépticos o su apariencia superficial no han dado los suficientes resultados positivos para el cumplimiento de los criterios de calidad establecidos. Por lo cual se necesita de un estudio más profundo y de pruebas más específicas para mejorar estos aspectos; en este caso específicamente se realizó el estudio para mejorar el color de las tabletas.

2. MARCO TEÓRICO

La industria farmacéutica es el sector dedicado a la fabricación y preparación de productos químicos medicinales para la prevención o tratamiento de las enfermedades.

Algunas empresas del sector fabrican productos químicos farmacéuticos a granel (producción primaria), y todas ellas los preparan para su uso médico mediante métodos conocidos colectivamente como producción secundaria. Entre los procesos de producción secundaria, altamente automatizados, se encuentran la fabricación de fármacos dosificados, como pastillas, tabletas, cápsulas ó sobres para administración oral, soluciones para inyección, óvulos y supositorios.

2.1. Tabletas

Consisten en una mezcla de polvos que se conforman por en el principio activo y diversos excipientes; que son sometidos a presión por un punzón dentro de una matriz mediante una máquina (tableteadora). El principio activo es el compuesto químico principal de un medicamento que actúa directamente sobre la afección a eliminar o controlar.

Las sustancias activas por sí mismas no pueden ser fácilmente absorbidas por el cuerpo humano; necesitan ser administradas en la forma apropiada, por lo tanto debe de ser disuelta o mezclada con una sustancia excipiente que puede ser sólido, blando o líquido.

Los excipientes son sustancias auxiliares que ayudan a que el principio activo se formule de manera estable y eficaz.

2.2. Excipientes

Los excipientes se pueden clasificar de varias maneras, pero la más interesante es atendiendo a la función que realizan dentro del medicamento. Lo más frecuente es que una misma sustancia tenga más de una función.

Clasificación de excipientes:

- Diluyentes: sustancia que aumenta la cantidad de preparado para hacerlo más manejable
- Desintegrantes: todo aquello capaz de separar lo que está unido. Agentes promotores de la disolución.
- Lubricantes o deslizantes: los lubricantes son coadyuvantes farmacéuticos que incrementan las propiedades de flujo de las partículas, mejoran la fluidez de los gránulos en la tolva; estos eliminan la carga estática externa de las partículas y reducen la fricción entre las partículas durante la compresión facilitando la salida de la tableta. Los lubricantes proporcionan cubrimiento de la superficie rugosa de las partículas, haciendo que se disminuya la fricción y rugosidad de estas.

Los lubricantes también aumentan la adsorción de gases y vapores de las partículas y evitan la cohesión y fricción entre las partículas al reducir las fuerzas de interacción de *van der waals*.

Casi todos los lubricantes son sustancias hidrófobas, cuando va a fabricarse una tabletas soluble en agua, hay que pensar en lubricante soluble. La cantidad de lubricante varía según su calidad de 0.1 a 5.0%.

- Glidantes: facilitan el flujo desde la tolva hacia la matriz y el movimiento entre las partículas; también mejora la fluidez de los polvos y evita el entrapamiento por humedad.
- Aglutinantes: son líquidos que humedecen la masa (el sólido) dando lugar a la formación de enlaces tipo puentes de hidrógeno entre las partículas primarias y poseen buenas propiedades de flujo.
- Edulcorantes: son sustancias naturales o artificiales capaces de transmitir un sabor similar al de la sacarosa. Su función es enmascarar el sabor amargo.
- Aromatizantes: son sustancias y mezclas de productos de origen natural o sintético, simples o compuestos, destinados a ser incorporados a ciertos medicamentos para enmascarar o mejorar el olor.
- Antiadhesivos: evitan la adhesión del material que se tabletea a las paredes de la matriz y a los punzones.
- Colorantes: son sustancias naturales o sintéticas que tienen como fin proporcionar coloración para mejorar la presentación pública de un medicamento.

En general se trata de compatibilizar color con sabor elegido (ejemplo: sabor cítrico con color naranja, sabor a menta y color verde) y que los colores sean suaves, para facilitar la aceptación del consumidor.

Las tabletas se clasifican de la siguiente manera según su uso:

- Orales: son preparaciones sólidas presentadas en dosis únicas para ser tragadas y obtener un efecto general.

Excipientes comunes en su formulación:

- Diluyentes: sabor agradable
- Evitar presencia de disgregantes
- Aglutinantes: gelatina, gomas
- Lubricantes hidrófobos
- Aromatizantes, edulcorantes

Tienen pequeño tamaño, forma plana y elevada fuerza de compresión.

- Sublinguales: son preparaciones sólidas presentadas para ser aplicadas bajo la lengua para obtener un efecto general. Son fármacos destruidos en tracto gastrointestinal, el fármaco se libera lentamente.

Los excipientes comunes en su formulación son:

- Diluyentes: sacarosa, azúcares
- Aglutinantes: gomas
- En la preparación se utiliza baja fuerza de compresión, forma lenticular; esto se refiere a que la tableta tiene mayor superficie.

- Solubles: son fármacos no recubiertos o de cubierta pelicular que están destinados a disolverse en agua antes de su administración. La solución obtenida puede ser ligeramente opalescente debido a las sustancias añadidas durante la fabricación de los comprimidos.
- Dispersables: son fármacos no recubiertos o de cubierta pelicular que están destinados a dispersarse en agua antes de su administración, originando una dispersión homogénea.
- Efervescentes: utilizan bicarbonato de sodio y ácido cítrico como desintegrante. En su composición intervienen generalmente sustancias de carácter ácido y carbonatos o hidrogeno-carbonatos que reaccionan rápidamente en presencia de agua desprendiendo CO₂. Están destinados a disolverse o dispersarse en agua antes su administración.

Excipientes comunes en su formulación:

- Principio activo (ácido acetilsalicílico, vitaminas, cafeína...) una mezcla efervescente.
- Diluyentes (solubles): manitol, sorbitol, xilitol
- Aglutinantes
- Edulcorantes: aspartame, sacarina, aromatizantes
- Lubricantes: glicina, benzoato sódico
- En la preparación debe utilizarse una atmósfera controlada, compresión directa, puede utilizarse granulación por vía húmeda o granulación vía seca.

- Masticables: destinados a ser fragmentados con los dientes y posteriormente tragados. Pueden servir como alternativa para pacientes con problemas para deglutir comprimidos enteros.
Pueden tener: Acción local y acción sistémica (deben disolverse lentamente)

Excipientes comunes en su formulación:

- Diluyentes (sabor agradable) manitol: no higroscópico sorbitol, lactosa, dextrosa.
- Aglutinantes, aromatizantes, edulcorantes, colorantes, lubricantes
- Preparación: puede utilizarse granulación por vía húmeda, o Compresión directa.
- Vaginales: destinados a disolverse y liberar lentamente el principio activo en la cavidad vaginal.

2.3. Tableteadora

La compresión de polvos para fabricar tabletas se lleva a cabo en una tableteadora. Estas máquinas que cumplen la compactación de los gránulos son dispositivos copiados de la industria metalúrgica y tienen todos los elementos que poseen las clásicas prensas. La parte esencial la constituye la matriz y los punzones. Los dispositivos se ajustan de modo tal, que hay dos tipos de máquinas, las de impacto o excéntricas y las rotativas. En aquéllas la presión de compactación se hace desde el punzón superior, el inferior la soporta conjuntamente con el granulado; en el ciclo final este punzón inferior eyecta el comprimido formado. En las rotativas el esfuerzo de compresión es compartido tanto por el punzón superior como inferior.

Para los volúmenes de producción reducidos o con muy diversos formatos se prefiere la excéntrica, también para la granulación en seco; para volúmenes de producción grandes se prefieren las rotativas, máquinas más complicadas que las otras, pero de gran rendimiento.

2.3.1. Partes fundamentales de una máquina tableteadora

- Una platina donde se encuentra la matriz que dará la forma y tamaño a la tableta (la matriz es intercambiable).
- Un punzón inferior, cuya cara superior forma con las paredes de la matriz una cavidad que regula tamaño y peso.
- Un punzón superior, que penetra en la matriz y ejerce presión sobre el polvo, suficiente para formar el comprimido. Regula la dureza aumentando o disminuyendo la presión.
- Tolva de alimentación en la cual se coloca la sustancia o granulado a comprimir, está provista de un dispositivo que facilita el deslizamiento del polvo en la matriz.
- Dispositivos mecánicos, que dan movimiento y facilita el deslizamiento del polvo en la matriz.

El procedimiento que siguen los punzones es:

- El punzón inferior desciende al máximo y el punzón superior asciende al máximo, la tolva avanza hasta situarse encima de la matriz y la llena con el polvo o granulado.

- **Compresión:** la tolva se retira hacia atrás, el punzón inferior conserva su posición y el punzón superior penetra en la matriz ejerciendo la presión necesaria para formar la tableta.
- El punzón superior asciende, el punzón inferior sube hasta situar su borde superior al nivel de la platina.
- La tolva avanza de modo que su borde libre choca con la tableta y la elimina y se repite sucesivamente el ciclo.

Figura 1. **Máquina tableteadora**



Fuente: [www.google.com//search?q=tableteadora&source=lnms&tbm](http://www.google.com/search?q=tableteadora&source=lnms&tbm) Consulta: mayo de 2013.

Las máquinas tableteadoras se clasifican en máquinas a mano, de motor, simples de un solo punzón, simples de punzones múltiples y rotatorios. La figura anterior muestra una tableteadora simple, de punzones que producen de 60 a 90 tabletas por minuto.

Precauciones que deben tomarse en cuenta:

- Antes de conectar la máquina tableteadora, iniciar el proceso de tableteado manualmente, obteniendo unas 5 tabletas, para ver si no chocan los punzones.
- Cuando la tableteadora esté trabajando, no poner las manos; ni objetos extraños en la platina.
- Observa que la tolva contenga suficiente granulado para no maltratar los punzones por contacto directo.
- Al terminar, limpiar la tolva, matrices y punzones perfectamente, también los formatos y diseños de comprimidos.

Los comprimidos que se obtiene a través de las máquinas tableteadoras son de las más diversas formas y tamaños. Cada fabricante procura, en lo posible, identificar su producto en forma distintiva. El más común es circular y de sección biconvexa.

Algunos otros elementos frecuentes: el ranurado, que puede ser sencillo o en cruz; permite el fraccionamiento a la mitad o en cuartos. De vez en cuando en lugar de ranura o muesca es una cresta recta embozada; no es tan eficaz para lograr el fraccionamiento. También es común que aparezcan letras, el nombre de la preparación, codificaciones, etc.

En base al formato, color, dimensiones, marcas, etc., se han confeccionado guías de comprimidos. La nomenclatura de la forma se hace en base a la proyección polar y la ecuatorial. En la polar aparte de la circular, se

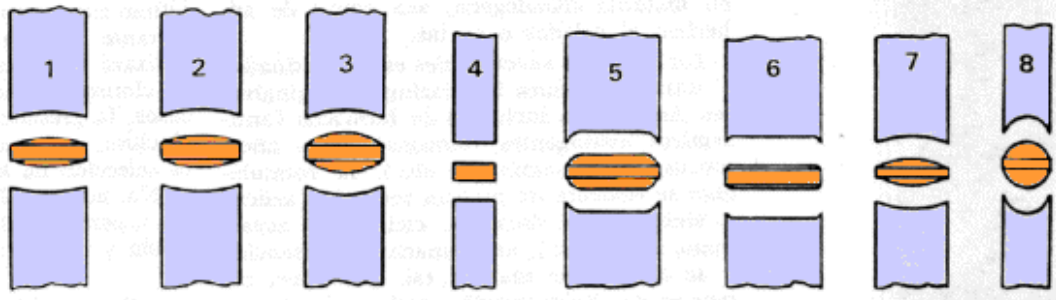
distinguen como corrientes la cardioide, triangular, anillo o “salvavidas”, cápsula, cuadrada, oval, rectangular y octogonal.

En la proyección ecuatorial, los elementos fundamentales son: diámetro, corona (= altura total) y borde.

Con las dimensiones, puede calcularse el volumen del comprimido a partir de sus medidas (volumen del cilindro central + segmentos de esfera superior e inferior).

La nomenclatura de la proyección ecuatorial, así como el formato de los punzones que les dan origen y nombre, se ilustran en la figura siguiente:

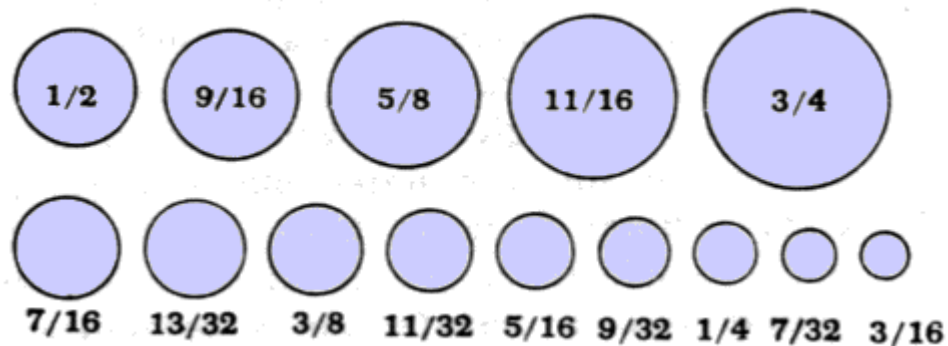
Figura 2. **Formas que pueden dar los punzones a las tabletas**



Fuente: http://www.geocities.ws/tecno_farma/comprimidos2.htm Consulta: mayo de 2013.

Las dimensiones corrientes se ilustran a continuación y van desde un diámetro de 3/4 pulg. (1.9 cm) hasta 3/16 pulg. (0.508 cm).

Figura 3. Dimensiones más comunes de los punzones



Fuente: http://www.geocities.ws/tecno_farma/comprimidos2.htm Consulta: mayo de 2013.

Una tableta debe reunir las siguientes características en su fabricación:

- Exactitud de dosis
- Homogeneidad de sus componentes
- Constancia de forma y peso
- Tiempo de desintegración adecuado
- Resistencia a la abrasión

Para verificar estas propiedades se realiza una serie de pruebas o análisis para tener un control de calidad en su fabricación.

2.4. Mezcla de componentes de las tabletas (formulación)

Los factores o variables que influyen en el mezclado de polvos o componentes de las tabletas (principio activo y excipientes) son: el tamaño de partícula, la forma, cohesividad (los polvos con alta cohesividad de superficie son más resistentes al mezclado) etc. Si el mezclado es organizado las partículas finas cohesivas se adhieren fuertemente a las partículas

transportadas restringiendo la segregación. Además, los polvos con altas propiedades de flujo se mezclan fácilmente pero están sujetos a la segregación.

Entre los factores más importantes del material que influyen el mezclado están:

2.4.1. Forma de partícula

El mezclado puede alterar la forma por erosión y fragmentación produciendo partículas de forma irregular. La forma es la variable más crítica que afecta las características de flujo y el grado de empaquetamiento de las partículas. Las formas esféricas y ovaladas fluyen más fácilmente, mientras que las formas rugosas y fracturadas fluyen poco y las aciculares forman un enrejado que dificultan el flujo.

2.4.2. Tamaño de partícula

Idealmente todas las partículas a mezclar deben tener un mismo tamaño de partícula, por lo tanto éstas se deben moler y tamizar antes de mezclar. Sin embargo el hecho de tener igual tamaño no quiere decir que tengan la misma forma y se facilite el flujo. En general los polvos con diámetro promedio menor a $100\mu\text{m}$ poseen poco flujo y dificultan el mezclado. Si se mezclan partículas con diferencias grandes de tamaños, estos tienden a segregarse depositándose los más pequeños en el fondo del mezclador.

2.4.3. Proporción de cada componente

Si la proporción de uno de los componentes es muy pequeña, es difícil obtener buena homogeneidad como en el caso de los fármacos, colorantes,

aromatizantes y saborizantes. Cuando la proporción del principio activo es menor del 5 % se recomienda mezclar el fármaco con una pequeña proporción del excipiente y luego seguir agregando pequeñas proporciones de los excipientes. Otro método es si lo permite el fármaco de disolver a éste en un solvente volátil y agregarlo en el mezclador.

2.4.4. Densidad

Cuando hay grandes diferencias de densidades de los componentes de la mezcla se producirá segregación, a pesar de que todas las partículas sean del mismo tamaño. Las partículas más densas se deslizan y caen en el fondo. Si la diferencia de densidades ocurre entre partículas grandes, la separación ocurre por adhesión y fricción. La segregación puede ocurrir al vaciar el mezclador, durante el transporte y almacenamiento debido a las vibraciones del recipiente que contiene el material. Este factor es minoritario en la industria farmacéutica ya que la mayoría de las materias primas poseen densidades similares.

2.4.5. Fuerza electrostática

Este es un factor muy importante generado en materiales no conductores de electricidad. El mezclado de dos materiales con igual carga provoca una fuerza de repulsión que conduce a la segregación y a adherencia de uno de los materiales en las paredes del equipo. Los compuestos orgánicos tienden a acumular mayor carga electrostática. Las cargas se generan por el roce de materiales que generan electrones en su superficie cuya carga no se puede contrarrestar. Por esta razón, los metales y las sales inorgánicas disipan más fácilmente la carga estática que los orgánicos.

La acumulación de cargas se puede disminuir con la adición de agentes tenso-activos al polvo que le aumentan su conductividad de superficie, otra forma es realizando el mezclado a una humedad mayor del 40 %.

2.4.6. Segregación

Es el proceso contrario al del mezclado, es decir la separación de los componentes de la mezcla. Este proceso puede ocurrir durante o después del mezclado por diferencias en la forma, tamaño y densidades de los componentes del lecho de mezclado. Por esta razón, una vez obtenida una mezcla homogénea se debe evitar el exceso de manipulación del material.

2.5. Técnica de producción

La forma o técnica de producción varía de acuerdo al tipo de medicamento que se desea fabricar; por ejemplo las tabletas pueden producirse por medio de la compresión que tiene por objeto dar forma estable a sustancias polvorosas o previamente granuladas y es un fenómeno de contacto que se consigue aproximando fuertemente las partículas para la fuerza de atracción molecular.

Existen tres métodos:

- Compresión directa
- Granulación seca
- Granulación húmeda

2.5.1. Compresión directa

Consiste en comprimir directamente el principio activo sólo o mezclado con alguna sustancia inocua que permita la fluidez y aumente la cohesividad, manteniendo la forma de la tableta.

2.5.2. Granulación

Es el proceso de incremento del tamaño de partículas. En este proceso, partículas pequeñas se unen para formar una más grande (con diámetros de 0,1 a cerca de 2 mm) en el que las partículas originales pueden identificarse. El proceso puede ser seco o húmedo. En este último, se utiliza un líquido para aglomeración seguido de un proceso de secado.

Es importante controlar la distribución del tamaño de partículas de los gránulos porque, aunque los componentes no se puedan segregar por separado, si la distribución de tamaño de los gránulos es amplia, se pueden segregar.

Si hay segregación en las tolvas de las máquinas de ensobrado, de encapsulado o de las máquinas de comprimir, se obtendrá un producto con grandes variaciones de peso porque estas máquinas se llenan por volumen y no por peso; si las diferentes regiones de la tolva contienen gránulos de distinto tamaño (y, por tanto, de diferente densidad), un volumen dado de cada región contendrá gránulos de pesos diferentes, lo que provocará una distribución inaceptable del contenido del fármaco dentro del lote de producto.

2.6. Métodos de granulación

Los métodos de granulación se pueden dividir en dos tipos: los métodos por vía húmeda, que usan un líquido en el proceso, y por vía seca, en los que no se usan líquidos.

Para conseguir una formulación adecuada se necesitan varios excipientes diferentes, además del fármaco.

Se utilizan aglutinantes, que son los responsables de la formación del gránulo, diluyentes, que producen un peso de dosis unitaria del tamaño adecuado, y disgregantes, que se añaden para facilitar la fragmentación del gránulo cuando alcanza el medio líquido, por ejemplo, cuando el paciente lo ingiere.

2.6.1. Granulación seca

También llamada granulación por “aglomeración”, o “pre compresión”, también se le denomina como “doble compresión”.

La granulación seca consiste en comprimir previa de polvos (generalmente secos para formar el aglomerado – lingotes o briquetas), que al triturarlo dará el granulado para la compresión final. Este método se usa principalmente para:

- Sustancias sensibles a la humedad
- Sustancias sensibles a calor
- Para mejorar el tiempo de desintegración
- Para mejorar la solubilidad cuando se trata de sustancias químicas anhídras solubles que tienden a endurecerse si se humedecen.

2.6.2. Granulación húmeda

Este método consiste en humedecer la mezcla por granular. Se efectúa con sustancias estables al calor y la humedad. Se puede utilizar agua o solvente no acuoso dependiendo de la sustancia.

Un granulado ideal debe ser homogéneo en el tamaño y contener de un 10 – 15 por ciento de finos (polvo), que son necesarios para llenar los espacios entre los gránulos, mayor cantidad causa variación de peso y laminación de las tabletas.

Los lubricantes o excipientes de compresión, son así llamados por su acción lubricante, antiadherente y deslizante.

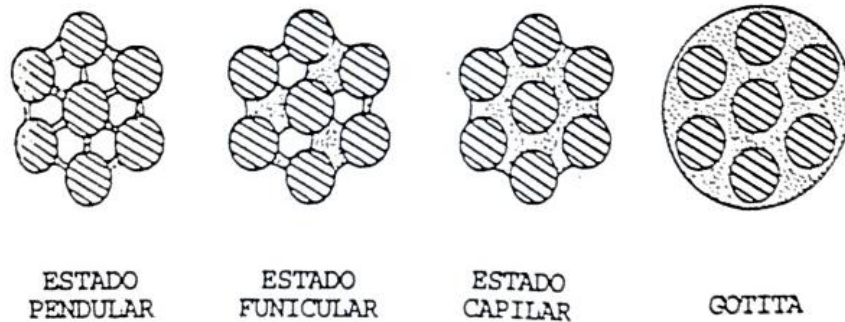
2.7. Fuerzas interfaciales en películas de líquidos móviles

Durante la granulación por vía húmeda se añade un líquido a la mezcla de polvos y se distribuye como películas que rodean y se introducen entre las partículas.

Habitualmente, se añade líquido en exceso con respecto al que sería necesario para una capa inmóvil y para producir una película móvil.

Hay tres estados de distribución del agua entre las partículas:

Figura 4. **Mecanismo de unión por puentes líquidos**



Fuente:<http://ocw.ub.edu/farmacia/tecnologia-farmaceutica-i/fitxers/temes/T.06-GRANULACIO.pdf> Consulta: febrero de 2012.

Con niveles de humedad bajos, conocidos como estado pendular en el que las partículas se mantienen unidas con anillos de líquido que tienen forma de lente y provocan la adhesión como consecuencia de las fuerzas de tensión superficial de la superficie de contacto líquido aire y de la presión hidrostática de aspirado que se produce en el puente líquido.

Cuando se ha desplazado todo el aire que había entre las partículas se alcanza un estado capilar y las partículas se mantienen por aspiración capilar en la superficie de contacto líquido-aire, aunque ahora se encuentra sólo en la superficie de los gránulos.

El estado funicular representa un estado intermedio entre los estados pendular y capilar. La fuerza tensil de la humedad de los gránulos aumenta unas tres veces entre el estado pendular y el funicular.

2.8. Etapas para comprobación de calidad en las tabletas

En cada uno de las etapas del proceso, se acostumbra a hacer ciertos controles o inspecciones de calidad que pueden dividirse en varios tipos.

- **Materias primas:** Se les hacen los controles respectivos que sigue el laboratorio fabricante.
- **Etapas intermedia de producción:** Se deben controlar los procesos de molienda, mezclado, granulación, y secado, para verificar la buena marcha de las operaciones, y si es preciso haciendo correcciones en los procesos.
- **Los factores claves en estas etapas** son la frecuencia granulométrica, cantidad de fármaco, humedad, ángulo de reposo etc.
- **Fase final de producción:** Durante la compresión de un lote, se debe verificar permanentemente el peso, dureza y friabilidad de los comprimidos.
- **Control producto terminado:** Cuando termina la producción, se hace un muestreo de este para hacer un análisis detallado. Con base en estos resultados, se decide si se aprueba, rechaza o se reprocesa el lote.

A las tabletas se les evalúan sus propiedades físicas, químicas y biológicas (biodisponibilidad y eficacia). Estas propiedades en conjunto, describen la calidad total de cualquier formulación dada según su método de manufactura y condiciones de almacenamiento. Todas estas tres propiedades pueden cambiar el perfil de estabilidad y por tanto se deben realizar.

Tabla I. **Parámetros de comprobación de la calidad de las tabletas**

<i>Caracteres organolépticos</i>	Apariencia visual, olor, textura, sabor
<i>Caracteres geométricos</i>	Forma, grabados, y dimensiones
<i>Caracteres químicos</i>	<i>Contenido del fármaco</i> , productos de degradación, contaminantes, y humedad.
<i>Caracteres posológicos</i>	Variación de peso y uniformidad de contenido.
<i>Caracteres de estabilidad</i>	Estabilidad del fármaco a la luz, humedad, calor.
<i>Caracteres de Biodisponibilidad</i>	Tiempo de desintegración y velocidad de disolución

Fuente: <http://es.scribd.com/doc/35131621/Tablet-As> Consulta: febrero de 2012.

Un cambio en las propiedades físicas de las tabletas puede provocar un cambio bajo las condiciones de estabilidad ambiental o acelerada que influye rotundamente en su biodisponibilidad.

2.8.1. Análisis organoléptico y geométrico

Entre estas pruebas se incluye el color, el sabor y el olor de la tableta mediante un análisis cualitativo u observativo. También se verifican las dimensiones de la tableta.

2.8.2. Análisis de contenido

Se verifica que la proporción del principio activo se encuentre dentro de las especificaciones establecidas para una tableta o una muestra determinada. Para ello se utilizan diversas técnicas analíticas para este tipo de control de calidad.

2.8.3. Ensayo y análisis de uniformidad de contenido

El peso no puede utilizarse como indicador de potencia a menos que la cantidad de fármaco corresponda al 90 -95 % del peso total de las tabletas.

Por tal razón, en las tabletas con pequeñas concentraciones del fármaco una buena variación de peso no asegura una buena uniformidad de contenido y viceversa.

Para asegurar la potencia de tabletas de bajas concentraciones del fármaco se lleva a cabo la prueba de uniformidad de contenido, en la que se toman varias muestras a lo largo de la producción del lote, y se analiza el contenido de principio activo de cada.

La uniformidad de contenido depende de la uniformidad del fármaco en la mezcla del granulado, segregación del polvo o granulado durante varios procesos de manufactura y variación del peso de las tabletas.

3. DISEÑO METODOLÓGICO

A continuación se describe la forma en que se llevó a cabo el proyecto y los parámetros que se utilizaron para realizar las pruebas correspondientes.

3.1. Variables

Los parámetros o variables que se definieron para el desarrollo de las pruebas fueron las siguientes:

- Concentración de colorante (% p/p en base a la dosificación)
- Alcance de proceso de molienda (molienda de colorante, molienda de mezcla total o no existente).
- Coloreado de excipiente por medio de un horno de cama fluida (Aplicable o no aplicable).

3.2. Delimitación del campo de estudios

Los resultados asegurarán la calidad de las tabletas coloreadas, fabricadas en la planta.

3.3. Recursos humanos disponibles

Los recursos humanos que se necesitaron para llevar a cabo el proyecto fueron:

- Asesoría profesional del asesor del proyecto en la empresa
- Asesoría del personal de la empresa involucrado en el proyecto
- Asesoría profesional del supervisor del departamento de EPS
- La epesista

3.4. Recursos materiales disponibles

El equipo utilizado para llevar a cabo todas las pruebas durante el desarrollo del proyecto fueron:

- Un mezclador de contenedores
- Un elevador de toneles
- Toneles de acero inoxidable
- Una balanza
- Un tanque enchaquetado con agitación
- Un horno de cama fluida
- Un tamiz
- Un molino de martillos
- Asesoría del personal de la empresa involucrado en el proyecto
- Asesoría profesional del supervisor del departamento de EPS
- La epesista

La cristalería utilizada para la elaboración de las pruebas fue:

- Frascos de vidrio con tapadera
- Unas pinzas
- Bolsas de polietileno

Los reactivos utilizados para el desarrollo de las pruebas fueron:

- Colorante en polvo
- Almidón de maíz en polvo
- Principios activos
- Excipientes

3.5. Técnica cualitativa o cuantitativa

En la fabricación de tabletas, se realiza la etapa de coloración antes de la etapa de mezclado de la formulación completa, y esta seguida de la compresión de la mezcla).

El supervisor de formulación fue el encargado de proporcionar la formulación de fabricación para cada medicamento, lo cual incluye la materia prima que se debe utilizar y las cantidades necesarias de cada una, por lo tanto también se encargó de establecer las variaciones en los parámetros de formulación de las pruebas realizadas.

Específicamente en la coloración, se inició con la preparación de una solución colorante en un tanque enchaquetado, tomando en cuenta ciertos parámetros de concentración de sólido, temperatura de solución y tiempo de mezclado.

Se realizaron diversas pruebas a nivel de planta variando la concentración de colorante, y la aplicación de molienda y de coloración de uno de los excipientes de la tableta.

También se realizó una prueba utilizando un placebo (mezcla de excipientes, principio activo, excluyendo el colorante) para poder optimizar el proceso de coloración, llevando a cabo la comparación de este con las demás pruebas realizadas.

Se realizó una prueba para cada conjunto de variables para definir el procedimiento óptimo de coloración. Después de obtenidos los resultados, se realizaron otras dos pruebas utilizando el proceso óptimo encontrado para verificar la consistencia de los resultados; y se evaluó el comportamiento de la mezcla durante el proceso de producción de las tabletas.

Se realizó un análisis cualitativo (organoléptico y geométrico) de la tableta al finalizar el proceso de fabricación.

Se evaluó la uniformidad de contenido para cada formulación y se compararon las tabletas obtenidas en cada prueba con un estándar de referencia establecido por la empresa para este producto farmacéutico; como se muestra a continuación.

Figura 5. **Tableta estándar**



Fuente: Área de control de calidad, Industria Farmacéutica.

3.6. Recolección y ordenamiento de la información

Ya finalizada cada prueba experimental; se hizo una descripción detallada de las características organolépticas, geométricas y de uniformidad de contenido de las tabletas, así también el comportamiento que tuvo la mezcla durante la producción.

Se comparó cada uno de los resultados obtenidos, a partir de las pruebas que cumplían con todos los análisis realizados.

También se hizo una comparación de proceso, equipo necesario y facilidad de manejo de la mezcla, y se encontró el proceso más sencillo que cumplió con todos los criterios de aceptación.

3.7. Tabulación, ordenamiento y procesamiento de la información

Ya obtenidos los resultados descriptivos de cada prueba, se archivaron de forma manual y digital.

Se hizo un cambio en el diseño de las tablas presentadas en el anteproyecto, ya que se eliminó la variable de tiempo de mezclado; debido a que se pudo observar durante las primeras pruebas que esta variable no provoca ningún cambio sobre la apariencia de las tabletas. Y se utilizó el tiempo de mezclado ya definido para todas las pruebas.

Las observaciones realizadas durante las pruebas para cada proceso (incluyendo factibilidad de manejo de la mezcla) se presentan de la siguiente manera. (Estas tablas se presentan en la sección de resultados).

Tabla II. **Proceso**

(nombre del proceso)	
Concentración de colorante	Observaciones
0.05 %	
0.01 %	

Fuente: elaboración propia.

Los resultados parciales (organolépticos, geométricos y de uniformidad) y los resultados finales se tabularon de la siguiente manera y se calificaron como: Cumple o No cumple.

Tabla III. **Análisis**

Concentración	(nombre del análisis)				Placebo
	Mezcla Simple	Molienda de Colorante	Proceso de Coloreado de Almidón	Proceso de Coloreado de Almidón y Molienda de la Mezcla	
0.05 %					
0.01 %					

Fuente: elaboración propia.

4. RESULTADOS

A continuación se describe detalladamente en una tabla todos los aspectos cualitativos o las observaciones obtenidas durante el desarrollo de cada una de las pruebas efectuadas, así también se muestran las figuras de las tabletas obtenidas en cada prueba.

Se presenta cada tabla con resultados obtenidos cuando se utilizó concentración de colorante de 0.05 % y de 0.01 %, como se muestra a continuación:

Tabla IV. **Mezcla simple**

Mezcla simple	
Concentración de colorante	Observaciones
0.05 %	No se observó buen comportamiento de la mezcla, se presentó un problema de tableteo; Variación de peso en las tabletas; tabletas de color rosado pálido.
	Puntos grandes de colorante de color oscuro en la superficie de la tableta; la dureza de las tabletas se encontraba por debajo del límite inferior.
0.01 %	Puntos pequeños de colorante en toda la tableta
	La tableta es casi de color blanco con una leve coloración rosada.

Fuente: elaboración propia.

Figura 6. **Tableta obtenida en la mezcla simple**



Fuente: Área de control de calidad, Industria Farmacéutica.

Tabla V. **Molienda de colorante**

Molienda de colorante	
Concentración de colorante	Observaciones
0.05 %	Se observó una mezcla con buen comportamiento, es decir que no se presentó fricción entre los componentes y el equipo utilizado, ni absorción de humedad. Puntos grandes de colorante en la superficie de la tableta; se presentaron grandes variaciones de peso en las tabletas; el valor de la dureza de las tabletas se encuentra por debajo del límite inferior.
0.01 %	Puntos pequeños de colorante en toda la tableta Color poco intenso

Fuente: elaboración propia.

Figura 7. **Tableta obtenida en molienda de colorante**



Fuente: Área de control de calidad, Industria Farmacéutica.

Tabla VI. **Coloreado de almidón**

Coloreado de almidón	
Concentración de colorante	Observaciones
0.05 %	Tabletas de color rosado
	Puntos de colorante en la superficie de la tableta
0.01 %	Puntos pequeños de colorante en toda la tableta
	Tableta de color rosado pálido

Fuente: elaboración propia.

Figura 8. **Tableta obtenida en coloreado de almidón**



Fuente: Área de control de calidad, Industria Farmacéutica.

Tabla VII. **Coloreado de almidón y molienda de la mezcla**

Coloreado de almidón y molienda de la mezcla	
Concentración de colorante	Observaciones
0.05 %	Tableta rosada con diminutos puntos dispersos sobre su superficie. Como resultado un color rosado homogéneo
0.01 %	Se observó buen comportamiento de la mezcla (sin fricción o humedad que perjudique su manejo); color de tableta rosado. Tableta con diminutos puntos dispersos sobre su superficie y un color rosado medio.

Fuente: elaboración propia.

Figura 9. **Tableta obtenida en coloreado de almidón y molienda de la mezcla**



Fuente: Área de control de calidad, Industria Farmacéutica.

Tabla VIII. **Placebo**

Placebo
Observaciones
Tabletas sin color
Buen comportamiento de mezcla para compresión

Fuente: elaboración propia.

Figura 10. **Placebo**



Fuente: Área de control de calidad, Industria Farmacéutica.

Tabla IX. **Comportamiento de la mezcla**

Concentración de colorante	Comportamiento de la mezcla				Placebo
	Mezcla simple	Molienda de colorante	Proceso de coloreado de almidón	Proceso de coloreado de almidón y molienda de la mezcla	
0.05 %	No cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
0.01 %	No cumple	Cumple	Cumple	Cumple	

Fuente: elaboración propia.

Tabla X. **Variación de pesos**

Concentración	Variación de pesos				Placebo
	Mezcla Simple	Molienda de colorante	Proceso de coloreado de almidón	Proceso de coloreado de almidón y molienda de la mezcla	
0.05 %	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple	Cumple
0.01 %	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple	

Fuente: elaboración propia.

Tabla XI. **Dureza**

Concentración	Dureza				Placebo
	Mezcla simple	Molienda de colorante	Proceso de coloreado de almidón	Proceso de coloreado de almidón y molienda de la mezcla	
0.05 %	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple	Cumple
0.01 %	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple	

Fuente: elaboración propia.

Tabla XII. **Diámetro**

Concentración	Diámetro				Placebo
	Mezcla simple	Molienda de colorante	Proceso de coloreado de almidón	Proceso de coloreado de almidón y molienda de la mezcla	
0.05 %	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
0.01 %	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	

Fuente: elaboración propia.

Tabla XIII. **Grabados**

Concentración	Grabados				Placebo
	Mezcla simple	Molienda de colorante	Proceso de coloreado de almidón	Proceso de coloreado de almidón y molienda de la mezcla	
0.05 %	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
0.01 %	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	

Fuente: elaboración propia.

5. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Se realizaron estudios con nueve pruebas de producción de tabletas para encontrar un procedimiento adecuado que proporcione una mejora en la apariencia de tabletas masticables coloreadas; y así obtener un color homogéneo en la superficie de la misma.

La primera prueba realizada consistió en hacer una mezcla simple de la formulación de la tableta, en la cual se mezcló el colorante con los demás componentes de la formulación, con la única variable el porcentaje de concentración de colorante de 0.05 % y 0.01 %.

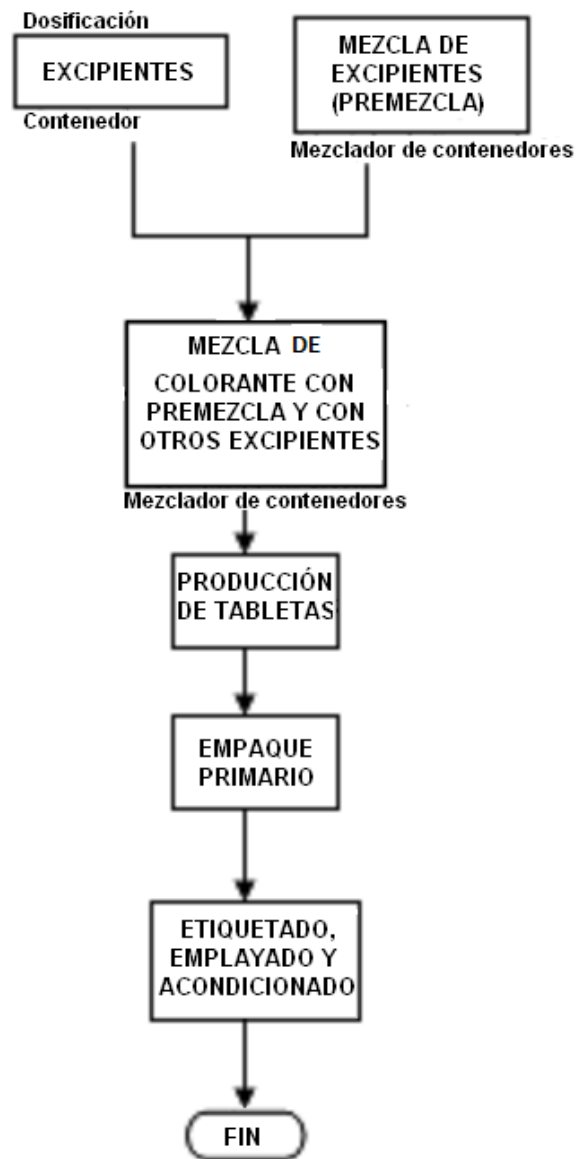
Con esta prueba se obtuvo resultados inconformes, cuando se utilizó una concentración de 0.05 %, se observó que el comportamiento de la mezcla de la formulación no es la adecuada para compresión, debido a un exceso de humedad; y esto dio como resultado problemas en la etapa de compresión y una variación de peso. Se obtuvo tabletas con poca dureza con valores por debajo del límite inferior que se desintegraban fácilmente.

En cuanto a la apariencia de las tabletas, tenían color muy pálido con puntos grandes y oscuros del colorante. Cuando se utilizó una concentración de colorante de 0.01 % se obtuvo tabletas de color muy pálido y con puntos oscuros de colorante concentrado.

La forma, los grabados y las dimensiones de la tableta son los adecuados, de acuerdo a los parámetros establecidos.

Se puede ver la secuencia de los pasos seguidos en el siguiente diagrama de flujo:

Figura 11. Diagrama de flujo del procedimiento utilizado en la prueba de mezcla simple



Fuente: elaboración propia.

En la segunda prueba “molienda del colorante”, se agregó el proceso de molienda al colorante previo a la mezcla con todos los componentes de la formulación.

En esta prueba cuando se utilizó la concentración de colorante de 0.01 % se obtuvieron tabletas con pequeños puntos de colorante sobre la superficie de las tabletas.

Cuando se utilizó una concentración de colorante de 0.05 %, se obtuvieron tabletas con puntos grandes de colorante.

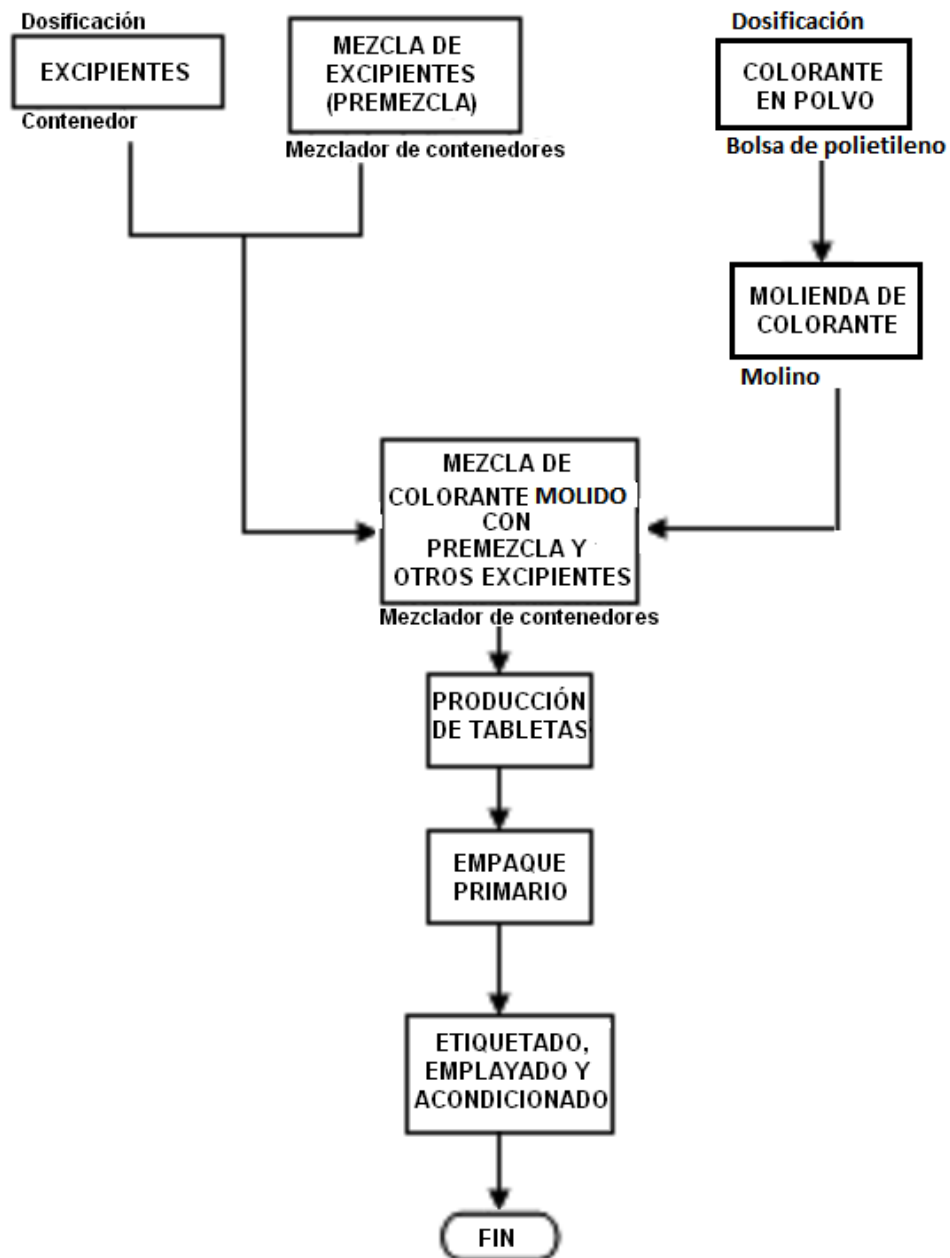
Utilizando las 2 concentraciones, hubo una variación de pesos en las tabletas, que se mantuvieron fuera de los límites de aceptación debido a la inadecuada programación de la presión que deben tener los punzones de la máquina tableteadora.

Otro problema encontrado en esta prueba, fue la diferencia de tamaño de partícula que tenía un componente con respecto a los demás componentes de la formulación; por ser adquirido de un nuevo proveedor, tenía un tamaño de partícula mayor, lo que provocaba una mezcla no homogénea. Asimismo, con la concentración de colorante de 0.01 %.

La forma, los grabados y las dimensiones de las tabletas obtenidas utilizando las 2 concentraciones, fueron los adecuados de acuerdo a los parámetros establecidos.

Los pasos que se siguieron se muestran en el siguiente diagrama de flujo:

Figura 12. Diagrama de flujo del procedimiento utilizado en la prueba molienda del colorante



Fuente: elaboración propia.

En la tercera prueba realizada “coloreado de almidón” se mezcló una solución colorante con un excipiente utilizado en la formulación como aglutinante (almidón); antes de la mezcla final, para este proceso se utilizó un horno de cama fluida; su funcionamiento se explicará más adelante.

En esta prueba se obtuvo tabletas de color rosado no muy intenso y con pequeños puntos de colorante sobre toda la tableta cuando se utilizó la concentración de 0.01 % de colorante.

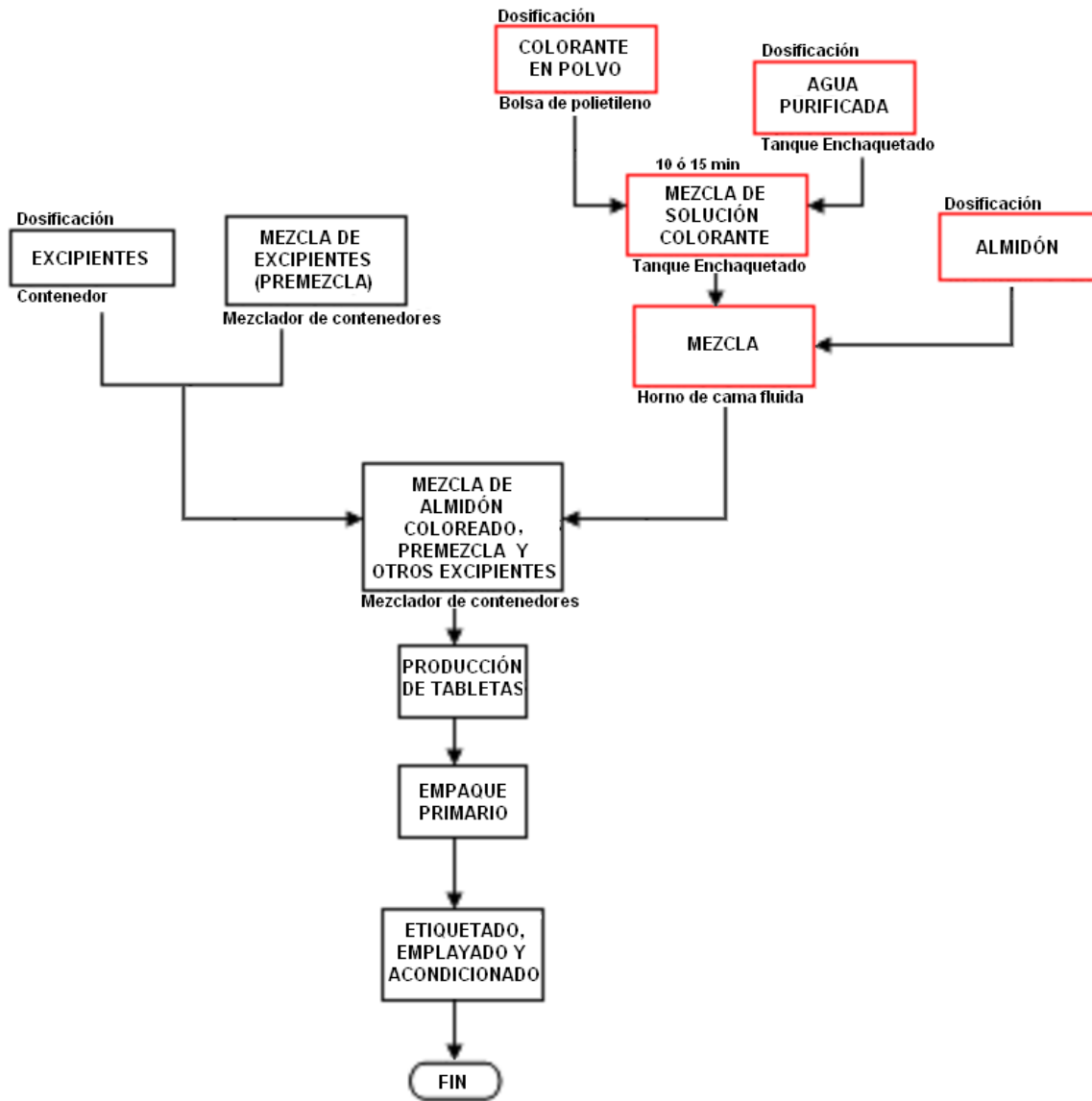
Se obtuvo tabletas con un color rosado un poco más intenso pero aún con pequeños puntos de colorante concentrado cuando se utilizó una concentración de 0.05 %.

Utilizando las 2 concentraciones se observó una mezcla con un comportamiento óptimo para su manejo, (sin presentar fricción entre sus componentes y los equipos utilizados, tampoco se observó absorción de humedad durante el proceso.) por lo que no existió ningún problema en la compresión.

Así también durante el proceso de tableteo, se produjo una variación de pesos debido a un desajuste de la máquina, por lo que se dio un periodo de mantenimiento.

Se siguieron los pasos mostrados en el siguiente diagrama de flujo, el procedimiento de coloración del almidón se muestra en los cuadros de color rojo:

Figura 13. Diagrama de flujo del procedimiento utilizado en la prueba coloreado de almidón



Fuente: elaboración propia.

En la cuarta prueba realizada “coloreado de almidón y molienda de la mezcla” consistió en agregar un proceso a la prueba descrita anteriormente, este fue el proceso de molienda.

Se utilizó el proceso de granulación en cama fluida o de lecho fluidizado; también conocida como granulación por vía húmeda, la cual consiste en el mezclado de un polvo en presencia de un líquido (solución aglutinante).

En este proceso de granulación, las partículas primarias de polvo se preparan para adherirse y formar estructuras mayores con múltiples partículas, que se conocen como gránulos.

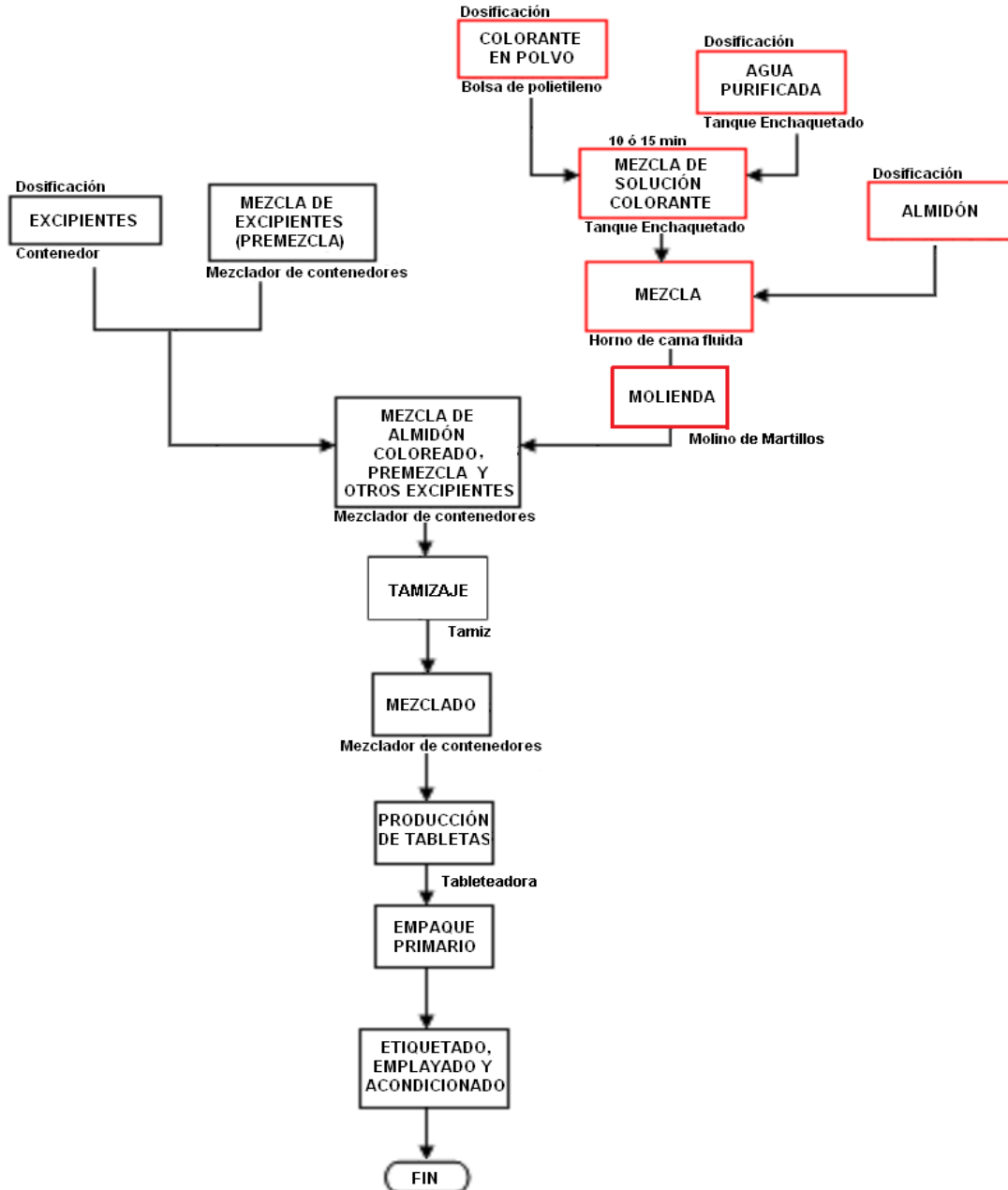
Este proceso disminuye el riesgo de segregación y producción de finos relacionada con la compresión de tabletas.

La granulación ocurre por la formación de enlaces tipo puentes de hidrógeno entre las partículas primarias; en esta prueba se utilizó una mezcla de polvos finos, ya que cuando las partículas son más pequeñas, más fuerte es el enlace que se forma, con esto se mejoraron las propiedades de compactación de la mezcla.

La formación del gránulo ocurre por un choque entre los núcleos de las partículas en forma aleatoria, y por estar en contacto con un exceso de superficie líquida (solución aglutinante).

Los pasos que se siguieron durante esta prueba se muestran en el siguiente diagrama de flujo y la etapa de granulación y molienda se muestra en los cuadros de color rojo:

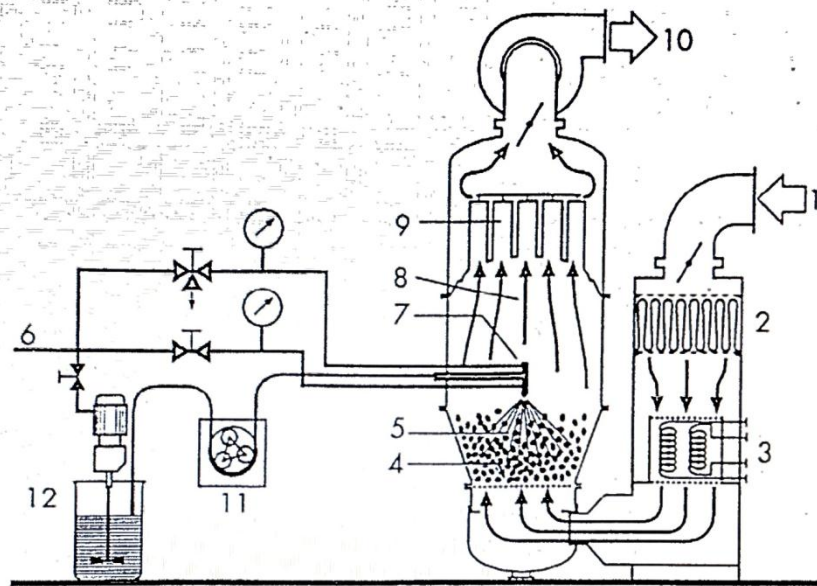
Figura 14. Diagrama de flujo del procedimiento utilizado en la prueba coloreado de almidón y molienda de la mezcla



Fuente: elaboración propia.

El primer paso de todo el proceso de la fabricación de tabletas es la etapa de granulación, que se llevó a cabo en un horno de cama fluida como el que se muestra y describe a continuación:

Figura 15. Granulador de lecho fluido



- | | |
|---|---|
| 1. Entrada del aire. | 7. Cámara de expansión. |
| 2. Filtro de aire de entrada. | 8. Filtro de aire de salida. |
| 3. Calefactor del aire de entrada. | 9. Ventilador extractor del aire. |
| 4. Placa perforada base del contenedor del producto. | 10. Salida del aire. |
| 5. Contenedor del producto. | 11. Bomba peristáltica dosificadora del líquido cobertor. |
| 6. Aire comprimido del pulverizador del líquido cobertor. | 12. Recipiente con agitación neumática. |

Fuente: <http://ocw.ub.edu/farmacia/tecnologia-farmaceutica-i/fitxers/temes/T.06-GRANULACIO.pdf> Consulta: febrero de 2012.

Todo el proceso se realizó a condiciones ambientales de:
 $< 0.0136 \text{ kg H}_2\text{O} / \text{kg aire seco}$

Se preparó cada materia prima y se verificó visualmente la apariencia del material. Todas las operaciones fueron verificadas por un técnico de control en proceso o por otra persona con un nivel igual o de mayor responsabilidad.

En un tanque enchaquetado con agitación (número 12 en la figura), se dosificó agua purificada llevándola a una temperatura de 40°C. Con el agitador en marcha, se transfirió el colorante en polvo al tanque enchaquetado y se mezcló el contenido durante 15 ± 1 minutos; antes de dosificar la solución, la temperatura de la solución se mantuvo a $40 \pm 2^\circ\text{C}$.

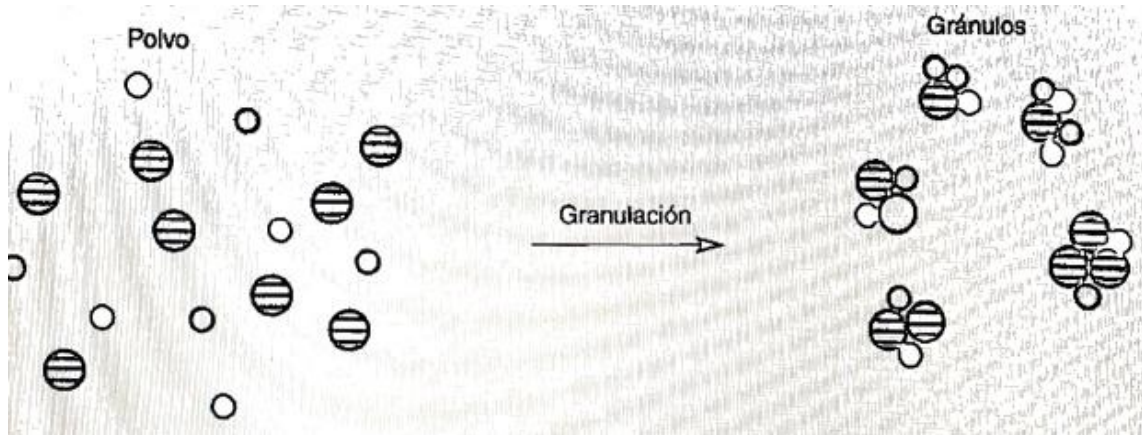
Se transfirió almidón al recipiente del granulador de cama fluida (número 5 de la figura), y fue necesaria una etapa de precalentamiento, en la cual se regularon todos los parámetros de control del horno; como el regulador de presión de atomización, el cual debe estar en su máxima abertura >3 bar.

Luego se puso en marcha el ventilador, el cual impulsa aire caliente a una temperatura entre 35 - 45°C en la parte inferior de la cama que contiene el almidón en polvo (números 1,2 y 3 de la figura), lo que hizo que las partículas de almidón se mantuvieran suspendidas en el aire, esto siempre manteniendo las condiciones de temperatura adecuadas para el proceso.

Al mismo tiempo la solución colorante fue llevada al granulador por medio de una bomba peristáltica (número 11 en la figura), y fue aspersada sobre el almidón.

Las partículas sólidas de almidón se adhirieron a las partículas del colorante líquido formando gránulos como se muestra en la siguiente figura:

Figura 16. **Formación de gránulos**



Fuente: <http://ocw.ub.edu/farmacia/tecnologia-farmaceutica-i/fitxers/temes/T.06-GRANULACIO.pdf> Consulta: febrero de 2012.

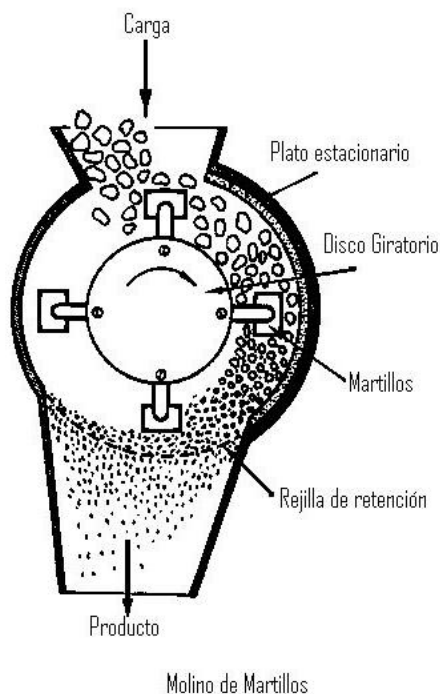
Estos gránulos formados se secaron de manera que se fue suspendiendo la aspersión de solución colorante y se fue manteniendo el flujo de aire por 10 ± 1 minutos

La etapa siguiente de la granulación fue la molienda en la cual se hizo pasar el producto obtenido a través de un molino de martillos (ver figura No. 13).

Este equipo consiste en una cámara cilíndrica cubierta con una plancha perforada de acero que en su interior tiene un rotor con una serie de vástagos pegados a su eje (martillos) que giran a gran velocidad.

La fuerza principalmente utilizada es la de impacto al ser golpeado e impulsado contra la plancha de acero; con el fin de obtener el tamaño de gránulo deseado, finalmente estos gránulos pasaron a través de una rejilla de retención o malla de 0.50 mm obteniendo así el tamaño de partícula deseado.

Figura 17. **Molino de martillos**



Fuente: <http://ninos.tripod.com/molinosmartillo.htm> Consulta: enero de 2013.

Este mismo procedimiento se realizó para concentración de colorante de 0.05 % y de 0.01 %.

El siguiente paso fue la mezcla de este producto obtenido de la granulación y molienda con otros excipientes y el principio activo, luego esta mezcla fue transferida a una tableteadora para su respectiva compresión y obtención del producto final “tabletas masticables”.

Utilizando las 2 concentraciones de colorante se obtuvo una mezcla de polvos homogénea, con un buen comportamiento; es decir que no se presentaron problemas en cuanto al manejo, en lo referente a fricción,

humedad, segregación etc., por lo que se logró realizar la compresión de polvos sin ningún inconveniente.

La forma, los grabados y las dimensiones de las tabletas obtenidas fueron los adecuados, de acuerdo a los parámetros establecidos.

Utilizando la concentración de colorante de 0.01 % se obtuvo tabletas de color rosado, con diminutos puntos dispersos sobre su superficie y un color rosado medio y utilizando una concentración de colorante de 0.05 % se obtuvo tabletas de color rosado más intenso y con diminutos puntos sobre su superficie.

Se realizó una última prueba con un placebo que consiste en una mezcla igual a la de la formulación de la tableta pero omitiendo únicamente el colorante; este se comportó de manera similar a la de la composición o mezcla final de la tableta conteniendo el colorante y no se encontró una diferencia significativa en cuanto a la homogeneidad de la mezcla o el comportamiento de las tabletas incoloras obtenidas.

Por lo tanto se encontró que el mejor procedimiento a seguir para obtener una tableta con un color agradable y homogéneo es el que se realizó en la prueba de "Coloreado de almidón y molienda de la mezcla"; llevando a cabo la granulación de lecho fluidizado (granulación por vía húmeda) y la molienda posteriormente, utilizando una concentración de 0.05 %.

Con esta prueba se obtuvo una tableta con un color homogéneo, es decir el colorante se integró de manera uniforme sobre su superficie.

6. LOGROS OBTENIDOS

1. Comprobación de la influencia directa que tienen la granulación y la molienda para la óptima coloración de tabletas masticables.
2. Obtención de una buena integración de colorante sobre partículas de excipientes.
3. Mejoró la homogenización de la mezcla de polvos.
4. Se fabricaron tabletas masticables con color uniforme utilizando los procesos de granulación por vía húmeda de almidón con colorante al 0.05 % y molienda de la formulación.
5. Producción de una mezcla homogénea para la fabricación de tabletas, con un comportamiento adecuado durante el proceso de tableteo.

CONCLUSIONES

1. Se elaboró un procedimiento para integrar colorante de manera homogénea a tabletas masticables.
2. La granulación y la molienda tienen influencia directa en la coloración de tabletas masticables; por lo que se rechaza la hipótesis nula.
3. La granulación permite una buena integración de colorante sobre partículas de excipientes.
4. El proceso de molienda mejora la homogenización de las mezclas de polvos.
5. Fabricación de tabletas masticables con color uniforme utilizando los procesos de granulación de almidón con colorante al 0.05 % y molienda de la formulación.
6. Se observó un comportamiento adecuado de la mezcla de la formulación durante el proceso de tableteo.
7. Se obtuvo tabletas con sabor, olor, color y dimensiones geométricas que cumplieron con los criterios de aceptación establecidos por la empresa para este tipo de producto farmacéutico.

RECOMENDACIONES

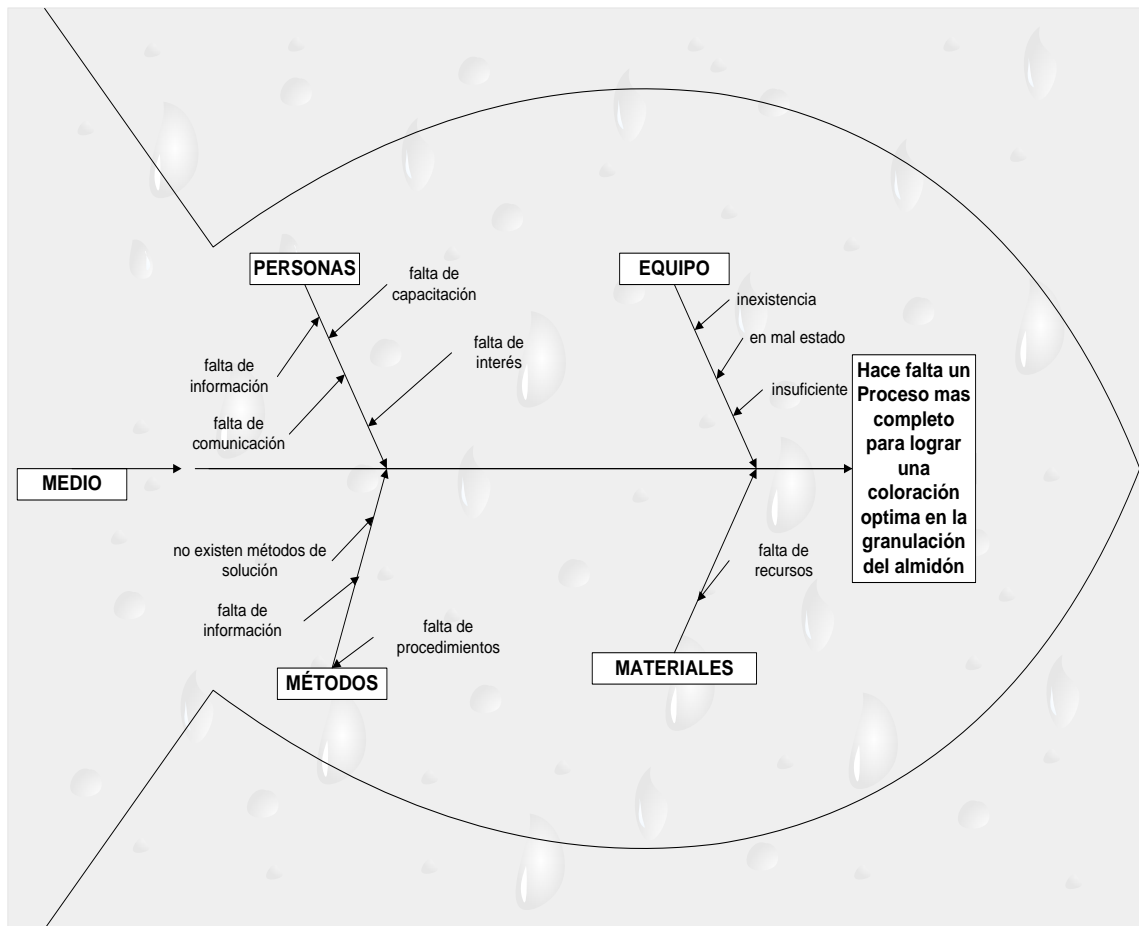
1. Utilizar los procesos de granulación y molienda en la fabricación de tabletas masticables.
2. Integrar colorante a un excipiente antes de la mezcla final de una formulación de tabletas masticables.
3. Aplicar el proceso de molienda previo a la mezcla final de una formulación, para homogeneizar mejor todos los polvos contenidos; proporcionándoles así similar tamaño de partícula.
4. Usar mezclas de polvos de excipientes y de principios activos con igual tamaño de partícula para evitar segregación en las mezclas.
5. Fabricar medicamentos agradables en cuanto a color, olor y sabor para la buena aceptación de los consumidores.
6. Realizar pruebas utilizando colorante en una menor proporción entre el rango de 0.01 % a 0.05 % para reducir la cantidad de colorante artificial en los medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dra. OLIVA, MIREIA. *Granulación*. <http://ocw.ub.edu/farmacia/tecnologia-farmaceutica-i/fitxers/temes/T.06-GRANULACIO.pdf>. [Consulta: febrero de 2012.]
2. ANÓNIMO. *Granulación*. http://www.ru.ac.za/academic/departments/pharmacy/jrats/vol1_1/poster6/tablet8.htm [Consulta: febrero de 2012.]
3. ANÓNIMO. *Granulación*. <http://www.ub.rug.nl/eldoc/dis/science/j.a.westerhuis/titlecon.pdf>. Consulta: [enero de 2012.]
4. SWARBRICK, JAMES. *Encyclopedia of pharmaceutical Technology*. New York: Marcel Dekker INC. 1997. 130 p. Tomo VII.
5. VOIGH, RUDOLF. *Tratado de tecnología Farmacéutica*. 3ra. Ed. Zaragoza; España: Acribia, 1982. 181 p.

APÉNDICES

Figura 18. Diagrama de Ishikawa



Fuente: elaboración propia.

ANEXOS

NORMAS DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

NORMA DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (Productos Farmacéuticos)

INTRODUCCIÓN

Todo sistema integral de garantía sobre la calidad de los productos farmacéuticos debe basarse no solo en un sistema confiable de procedimientos para autorizar el registro y la comercialización y en un análisis independiente del producto acabado, sino también en la seguridad lograda mediante una inspección independiente, de que todas las operaciones de fabricación que se realizan sean de conformidad con normas aceptadas, comúnmente conocidas como "Buenas Prácticas de Manufactura".

En 1969, la 22a. asamblea mundial de la Salud aprobó las normas recomendadas para la fabricación y la inspección de calidad de los medicamentos. Estas prácticas comprenden normas reconocidas y respetadas internacionalmente cuya opción y aplicación se recomienda a todos los países miembros, las cuales sirven de base para el sistema OMS de certificación de calidad de los productos farmacéuticos objeto del comercio internacional.

La Norma de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) es un instrumento administrativo en virtud del cual el estado se compromete, a petición de una parte interesada a certificar que:

- Está autorizada la venta o distribución del producto.
- Las instalaciones industriales donde se fabrica el producto están sometidas a inspecciones regulares para comprobar si el fabricante se ajusta a las buenas prácticas de manufactura e inspección de la calidad.

Es así que se hace necesario que la Industria Farmacéutica Nacional elabore medicamentos, sujetándose a normas de BPM, las que facilitarán el control y garantía de la calidad de las mismas; dando seguridad y confiabilidad para su uso, administración, expendio y dispensación al paciente y a los profesionales de salud.

El proyecto de requisitos revisados para las BPM se compone de tres partes. La Primera Parte, "Administración de la calidad en la industria farmacéutica: filosofía y elementos esenciales", esboza los conceptos generales de la garantía de la calidad, como también los principales componentes o subsistemas de las BPM, que son responsabilidades conjuntas de la administración principal y de la administración de la producción y del control de calidad. Entre éstos se incluyen higiene, comprobación, auto inspección, personal, instalaciones, equipos, materiales y documentación.

La Segunda Parte, "Buenas Prácticas en la Producción y el Control de Calidad", provee asesoramiento con respecto a las acciones que debe efectuar separadamente el personal de producción y el de control de

calidad, para la puesta en práctica de los principios generales de garantía de la calidad.

La Tercera Parte contiene dos pautas complementarias, pero no es una sección taxativa, pues se prevé la inclusión de otras pautas en el futuro, como por ejemplo las referentes a productos biológicos, materiales para ensayos clínicos, y comprobación. Las estipulaciones incluidas en esta guía concuerdan totalmente con las normas antes mencionadas de la CEE y la CIF.

Consideraciones generales

Los productos farmacéuticos autorizados deben ser producidos solamente por fabricantes registrados (que posean autorización de fabricación), cuyas actividades sean inspeccionadas regularmente por las autoridades nacionales. Esta guía de las BPM deberá usarse como patrón indispensable en el cumplimiento de las condiciones exigidas por las BPM, lo cual constituye uno de los elementos esenciales del Sistema de Certificación de la Calidad de los Productos.

Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional, y como base para la evaluación de las solicitudes de autorización de fabricación y para la inspección de las instalaciones de producción.

Dicha guía puede usarse también para la capacitación de funcionarios encargados de la inspección de medicamentos, y la del personal de producción y control de calidad en la industria farmacéutica.

La guía puede aplicarse a la producción en gran escala de medicamentos en su forma farmacéutica terminada, incluyendo los procesos en gran escala empleados en los hospitales, y la preparación de materiales para ensayos clínicos.

Las Buenas Prácticas de Manufactura detalladas más adelante deben ser tenidas en cuenta como guías generales¹, y pueden ser adaptadas a las necesidades individuales. No se pretende que la primera y segunda parte de esta guía cubran todos los aspectos referentes a la producción de principios farmacéuticos activos, para los cuales en la Sección 18 se describen los requisitos específicos.

La guía tampoco cubre aspectos de seguridad para el personal involucrado en la fabricación, ya que ello se rige por la legislación de cada país. No obstante, el fabricante es responsable de garantizar la seguridad de los trabajadores. Siempre que sea posible, deben emplearse las denominaciones comunes para las sustancias farmacéuticas designadas por la OMS, juntamente con los demás nombres designados.

ADMINISTRACIÓN DE LA CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA: FILOSOFÍA Y ELEMENTOS ESENCIALES

En la industria farmacéutica en general, la administración de la calidad se define¹ como el aspecto de la función administrativa que determina y pone en práctica la "política de la calidad", es decir la orientación y las intenciones generales de un organismo en lo que respecta a la calidad, en la forma como lo expresan y lo autorizan las

autoridades superiores de dicho organismo. Los elementos básicos de la administración de la calidad son:

- Infraestructura apropiada o "sistema de calidad" que abarque la estructura, procedimientos, procesos, recursos; y acciones sistemáticas necesarias para asegurar la confianza suficiente en que el producto (o servicio) satisface determinadas condiciones de calidad. El conjunto de esas acciones se denomina "garantía de la calidad".

Dentro de una organización, la garantía de la calidad sirve como una herramienta administrativa. En situaciones contractuales, la garantía de la calidad también sirve para generar confianza en el proveedor.

En la fabricación y provisión de productos farmacéuticos, la terminología puede variar. En particular, rara vez se emplea la expresión "sistema de calidad", siendo "garantía de la calidad" la que generalmente abarca elementos tales como estructura organizativa, procedimientos y procesos.

Los conceptos de garantía de la calidad, BPM y control de calidad constituyen aspectos de la administración de la calidad que se relacionan entre sí. Se los describe en este informe con el fin de hacer resaltar su fundamental importancia y su relación con la fabricación y el control de los productos farmacéuticos.

1. Garantía de la calidad

1.1. Principio. "Garantía de la calidad" es un concepto muy amplio que abarca todos los aspectos que individual o colectivamente influyen en la calidad del producto. Es el conjunto de medidas adoptadas con el fin de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad necesaria para el uso al que están destinados. Por tanto, la garantía de la calidad incorpora las BPM y otros factores, incluyendo aquellos que van más allá del alcance de esta guía, tales como el diseño y la elaboración del producto.

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

-
- Que los productos farmacéuticos estén diseñados y elaborados de tal forma que se tengan en cuenta los requisitos de las BPM y otros códigos relacionados, tales como las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL)¹ y la Práctica Clínica Adecuada (PCA);
 - Que las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito y que se adopten los requisitos de las BPM;
 - Que las responsabilidades gerenciales estén claramente especificadas en las instrucciones de trabajo;
 - Que se tomen las medidas necesarias para la fabricación, provisión, y uso de materia prima y de envasado adecuados;

- Que se efectúen todos los controles necesarios de las materias primas, productos intermedios y productos a granel, y otros controles, calibraciones, y comprobaciones durante el procesado;
- Que el producto terminado sea procesado y controlado correctamente y de acuerdo con los procedimientos definidos;
- Que los productos farmacéuticos no sean vendidos ni suministrados antes de que las personas autorizadas (véase también la sección 10.6) hayan certificado que cada lote de producción ha sido fabricado y controlado en concordancia con los requisitos establecidos por las autoridades encargadas de la comercialización y con otras reglamentaciones pertinentes a la producción, control y expedición de los productos farmacéuticos;
- Que se hayan tomado medidas adecuadas para asegurar, en todo lo posible, que los productos farmacéuticos sean almacenados por el fabricante, distribuidos, y subsiguientemente manejados de tal forma que la calidad se mantenga durante todo el período de actividad de dichos productos;
- Que se establezca un procedimiento de autoinspección y/o de auditoría de la calidad, mediante el cual se evalúe regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de garantía de la calidad.

1.3. El fabricante debe asumir la responsabilidad de la calidad de los productos farmacéuticos para asegurar que sean apropiados para el uso previsto, que reúnan los requisitos necesarios para autorizar su comercialización, y que no sean riesgosos para el paciente, debido a su

inocuidad, calidad o eficacia inadecuadas. Las principales autoridades administrativas son responsables del cumplimiento de este objetivo de calidad, con la participación activa y el compromiso de numerosos departamentos a todos los niveles dentro de la compañía, de los proveedores y de los distribuidores.

Para que sea posible alcanzar el mencionado objetivo cualitativo, se debe contar con un sistema de garantía de la calidad de amplio alcance y correctamente aplicado, que incorpore las Buenas Prácticas de Manufactura y de control de calidad. Es preciso que sea plenamente documentado y que su eficacia sea controlada. Todas las partes del sistema de garantía de la calidad deben ser atendidas por personal competente, y es necesario que se disponga de recintos, equipos e instalaciones adecuados.

Este es un código que rige el ensayo de sustancias químicas con el fin de obtener datos acerca de sus propiedades y asegurar su inocuidad para el ser humano y para el medio ambiente. Difiere de la descripción de las prácticas adecuadas de laboratorio en los laboratorios de control gubernamentales, contenida en el 30º Informe del Comité de Expertos de la OMS sobre Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas (OMS, Serie de Informes Técnicos, No 748, 1987, Anexo 11).

2. Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos (BPM)

2.1. Dentro del concepto de garantía de la calidad, las Buenas Prácticas de Manufactura constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con

las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Las reglamentaciones que rigen las BPM tienen por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos. Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada (en particular, por contaminantes imprevistos) y confusión (causada por la colocación de etiquetas equivocadas en los envases).

El texto de las BPM exige:

- Que todos los procesos de fabricación se definan claramente, se revisen sistemáticamente a la luz de la experiencia, y se compruebe que son el medio de fabricar productos farmacéuticos que tengan la calidad adecuada para cumplir con las especificaciones;
- Que se comprueben las etapas críticas de los procesos de fabricación y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos;
- Que se disponga de todos los medios necesarios, incluyendo los siguientes:
 - Personal adecuadamente calificado y capacitado;
 - Infraestructura y espacio apropiados;
 - Equipos y servicios adecuados;
 - Materiales, envases y etiquetas correctos;

- Procedimientos e instrucciones aprobados;
 - Almacenamiento y transporte apropiados; y
 - Personal, laboratorios y equipos adecuados para efectuar los controles durante el proceso de producción, bajo la responsabilidad de la gerencia de producción;
-
- Que las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sea específicamente aplicable a los medios de producción disponibles;
 - Que los operadores estén capacitados para efectuar correctamente los procedimientos;
 - Que se mantengan registros (en forma manual o por medio de aparatos de registro) durante la fabricación, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones definidas han sido en realidad efectuados y que la cantidad y calidad del producto son las previstas; cualquier desviación significativa debe registrarse e investigarse exhaustivamente;
 - Que los registros referentes a la fabricación y distribución, los cuales permiten averiguar la historia completa de un lote, se mantengan de tal forma que sean completos y accesibles;
 - Que el almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de disminución de la calidad;

- Que se establezca un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto, sea en la etapa de suministro o de venta;
- Que se estudie toda queja contra un producto ya comercializado, como también que se investiguen las causas de los defectos de calidad, y se adopten medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos para prevenir que los defectos se repitan.

3. Control de calidad

3.1. El control de calidad es la parte de las BPM que se refiere al muestreo, especificaciones, y ensayo, como también a los procedimientos de organización, documentación, y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúen; y que no se permita la circulación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos, hasta que su calidad haya sido aprobada como satisfactoria. El control de calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar presente en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto.

3.2. Todo poseedor de una autorización de fabricante debe contar con un departamento de control de calidad¹. Se considera de importancia fundamental que el control de calidad sea independiente de la producción. El departamento de control de calidad debe ser de control.

Debe contar con recursos suficientes para asegurar que los procedimientos de control de calidad puedan efectuarse con eficacia y confiabilidad. Los requisitos básicos del control de calidad son los siguientes:

- Se debe contar con instalaciones adecuadas, personal capacitado, y procedimientos aprobados, a fin de llevar a cabo el muestreo, la inspección, y el ensayo de materias primas, materiales de envasado, y productos intermedios, a granel, y acabados y, en caso que sea apropiado, para efectuar el control de las condiciones ambientales en relación con las BPM.
- Deben obtenerse muestras de materias primas, materiales de envasado, y productos intermedios, valiéndose de métodos y de personal aprobados por el departamento de control de calidad.
- Los métodos de ensayo deben ser validados.
- Deben mantenerse registros (manualmente o mediante instrumentos registradores) que sirvan para demostrar que se han llevado a cabo todos los procedimientos de muestreo, inspección y ensayo, y que cualquier desviación ha sido plenamente registrada e investigada.
- Los productos terminados deben contener ingredientes que se adecuen a la composición cualitativa y cuantitativa del producto, conforme a su descripción en la autorización de comercialización; los ingredientes deben tener la pureza exigida, los envases apropiados y las etiquetas correspondientes.
- Deben registrarse los resultados de la inspección y ensayo de materiales y de productos intermedios, a granel y terminados, para verificar si cumplen con las especificaciones; el examen de un producto debe incluir la revisión y evaluación de la documentación

de producción pertinente y un estudio de las desviaciones de los procedimientos especificados.

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

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

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

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

4. Saneamiento e higiene

4.1. Cada uno de los aspectos de la fabricación de productos farmacéuticos debe ir acompañado de un elevado nivel de saneamiento e higiene, el cual debe abarcar al personal, instalaciones, equipos y aparatos, materiales y recipientes para la producción, productos de limpieza y desinfección, y todo aquello que puede ser fuente de contaminación del producto. Todas las posibles fuentes de contaminación deben ser eliminadas mediante un programa amplio de saneamiento e higiene.

5. Validación

5.1. Los estudios de validación constituyen una parte esencial de las BPM y deben efectuarse conforme a protocolos definidos de antemano. Debe prepararse y archivarse un informe escrito que resuma los resultados y las conclusiones registrados. Deben establecerse procesos y procedimientos sobre la base de un estudio de validación, los cuales se

sometan periódicamente a una revalidación para asegurar que con ellos se puedan seguir obteniendo los resultados deseados. Se debe prestar especial atención a la validación de los procedimientos de producción, pruebas y limpieza.

Validación de procesos

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

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

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

6. Quejas

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

6.2. 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.

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

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

6.5 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.

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

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

6.8. 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 mercado.

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

9. Autoinspección y auditorías de calidad

9.1. La autoinspección tiene por objeto evaluar el cumplimiento por parte del fabricante de las BPM en todos los aspectos de la producción y del control de calidad. El programa de autoinspección debe diseñarse de tal forma que sirva para detectar cualquier deficiencia en el cumplimiento de las BPM y recomendar las medidas correctivas necesarias. La autoinspección debe efectuarse en forma regular, pudiendo realizarse también en ocasiones especiales, como por ejemplo en caso de que un producto sea retirado del mercado o sea rechazado repetidas veces, o bien cuando las autoridades, oficiales de salud han anunciado una inspección. En el grupo encargado de la autoinspección deben incluirse personas que puedan evaluar el cumplimiento de las BPM en forma objetiva. Todas las recomendaciones referentes a medidas correctivas deben ponerse en práctica. El procedimiento de autoinspección debe documentarse, y debe instituirse un programa efectivo de seguimiento.

Puntos de la autoinspección

9.2 Deben prepararse instrucciones escritas referentes a la autoinspección, a fin de establecer un mínimo de normas y requisitos uniformes que abarquen al menos los siguientes puntos:

- Personal
- Instalaciones, inclusive las destinadas al personal
- Mantenimiento de edificios y equipos
- Almacenamiento de materias primas y productos terminados
- Equipos
- Producción y controles durante el procesado
- Control de calidad
- Documentación
- Saneamiento e higiene
- Programas de validación y revalidación
- Calibración de instrumentos o sistemas de medición
- Procedimientos de retiro de productos del mercado
- Manejo de quejas
- Control de etiquetas
- Resultados de las autoinspecciones anteriores y medidas correctivas adoptadas.

Equipo para la autoinspección

9.3. La administración debe designar un equipo de autoinspección formado por personas locales expertas en sus respectivos campos y conocedoras de las BPM. Pueden integrar dicho equipo personas de la compañía o ajenas a ella.

Frecuencia de la autoinspección

9.4. La frecuencia de la autoinspección dependerá de las necesidades de cada compañía.

Informe de la autoinspección

9.5. Una vez terminada la autoinspección debe prepararse un informe sobre la misma, el cual incluirá:

- Resultados de la autoinspección,
- Evaluación y conclusiones, y
- Medidas correctivas recomendadas.

Seguimiento

9.6. La administración de la compañía debe evaluar tanto la autoinspección como las medidas correctivas necesarias.

Auditoría de la calidad

9.7. Podría ser conveniente complementar la autoinspección con una auditoría de calidad, que consiste en un examen y evaluación de todo o parte del sistema de calidad, con el propósito específico de mejorarlo. Por lo general, la auditoría de la calidad se encarga a especialistas independientes ajenos a la compañía o bien a un equipo designado por la administración específicamente con ese fin. Dicha auditoría puede extenderse también a los proveedores y contratistas (véase la sección 8, "Producción y análisis por contrato").

Auditoría de los proveedores

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

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

10. Personal

10.1. Principio. El establecimiento y mantenimiento de un sistema de garantía de la calidad adecuado, como también la apropiada fabricación y control de los medicamentos dependen de los recursos humanos. De ahí que se debe contar con suficiente personal calificado para que el fabricante pueda realizar las tareas de las cuales es responsable.

Todas las personas involucradas deben comprender claramente sus responsabilidades, las cuales deben determinarse por escrito. Además deben conocer los principios de las BPM que les incumben.

11. Instalaciones

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

Generalidades

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

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

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

11.5. La provisión de electricidad y las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser tales que no influyan

negativamente, ya sea directa o indirectamente, en los productos farmacéuticos durante su elaboración y almacenamiento, o en el funcionamiento apropiado de los equipos.

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

Áreas accesorias

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

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

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

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

Áreas de almacenamiento

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

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

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

11.14. 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.

11.15. 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.

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

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

11.18. Los materiales de envasado impresos son considerados sumamente importantes con respecto a la concordancia de los medicamentos con sus respectivas etiquetas, y debe prestarse especial atención al almacenamiento seguro y resguardado de dichos materiales. Áreas de pesaje (pueden ser parte del área de almacenamiento o del área de producción)

11.19. 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.

Área de producción

11.20.a Con el objeto de reducir al mínimo el riesgo de peligro médico serio causado por la contaminación cruzada, se debe contar con instalaciones independientes y autónomas para la fabricación de ciertos productos farmacéuticos, tales como los materiales altamente

sensibilizantes: penicilínicos y cefalosporinas, preparaciones biológicas, hormonas, sustancias citotóxicas, productos farmacéuticos sumamente activos.

11.20.b La fabricación de venenos, pesticidas y herbicidas, no debe efectuarse en instalaciones empleadas en la fabricación de productos farmacéuticos.

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

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

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

11.24. Las cañerías, artefactos lumínicos, puntos de ventilación y otros servicios deben ser diseñados y ubicados de tal forma que no causen dificultades en la limpieza. Siempre que sea posible, por razones

de mantenimiento, se debe tener acceso a los mismos desde fuera de las áreas de producción.

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

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

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

11.28. Las áreas de producción deben estar bien iluminadas, especialmente donde se efectúan los controles en línea de producción.

Área de control de calidad

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

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

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

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

12. Equipos

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

12.2. La instalación de los equipos se debe hacer de tal manera que el riesgo de error y contaminación sea mínimo.

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

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

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

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

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

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

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

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

12.11. Siempre que sea posible, los equipos defectuosos deben ser eliminados de las áreas de control de calidad, o al menos identificados claramente como tales.

13. Materiales

13.1. El principal objetivo de una fábrica de productos farmacéuticos es fabricar productos terminados para uso de los pacientes mediante una combinación de materiales (activos, auxiliares y de envasado). Se debe prestar especial atención a los materiales empleados.

Generalidades

13.2. Todos los materiales que ingresan a la fábrica deben ser sometidos a cuarentena inmediatamente después de su recepción o procesamiento, hasta que sea autorizado su uso o distribución.

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

Materias primas¹

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

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

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

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

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

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

13.10. Las materias primas del área de almacenamiento deben ser etiquetadas adecuadamente. Las etiquetas deben contener la siguiente información, como mínimo:

- El nombre con que ha sido designado el producto y, cuando fuere aplicable, el código de referencia;
- El(los) número(s) de lote(s) asignado(s) por el proveedor y, si lo(s) hubiere, el (los) número(s) de lote(s) asignado(s) por el fabricante al recibirlo(s);
- Siempre que sea apropiado, la condición de los contenidos (en cuarentena, en prueba, autorizados, rechazados, devueltos, o retirados, por ejemplo);
- Cuando corresponda, la fecha de caducidad, o la fecha después de la cual se hace necesaria una nueva prueba.

En caso de que los sistemas de almacenamiento hayan sido totalmente computarizados, no es necesario que toda la información mencionada figure en la etiqueta en forma legible.

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

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

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

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

13.15. Los materiales expedidos para cada lote del producto final deben mantenerse juntos, y deben ser visiblemente etiquetados como tales.

Materiales de envasado

13.16. La adquisición, manipulación, y control de los materiales primarios y de los materiales de envasado impresos debe efectuarse de la misma manera que en el caso de las materias primas.

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

a las personas designadas, conforme a un procedimiento aprobado y documentado.

13.18. 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.

13.19. 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.

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

Productos intermedios y a granel

13.21. Los productos intermedios y a granel deben ser mantenidos en condiciones apropiadas.

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

Productos terminados

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

13.24. La evaluación de los productos terminados y la documentación necesaria para su venta.

Materiales rechazados y recuperados

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

13.26. Sólo en casos excepcionales habrán 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.

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

13.28. El departamento de control de calidad debe tener presente la necesidad de llevar a cabo pruebas adicionales de cualquier producto

que haya sido reprocesado, o bien de un producto en el cual se haya incorporado un producto reprocesado.

Productos retirados

13.29. Los productos retirados deben ser identificados y almacenados separadamente en un área segura, hasta que se decida su destino. Esta decisión debe adoptarse lo más pronto posible.

Productos devueltos

13.30. Los productos provenientes del mercado que hayan sido devueltos deben ser eliminados, a menos que se tenga la certeza de que su calidad es satisfactoria; podrá considerarse su reventa, su reetiquetado o su inclusión en un lote subsiguiente, una vez que haya sido evaluado por el departamento de control de calidad, de conformidad con un procedimiento escrito. En esa evaluación deberá tenerse en cuenta la naturaleza del producto, cualquier condición especial de almacenamiento que requiera, la condición en que se encuentra y su historia, y el tiempo transcurrido desde su expedición.

En caso de existir alguna duda con respecto a la calidad del producto, no podrá considerarse apto para un nuevo despacho o uso, aun cuando pueda ser posible un reprocesado químico básico para recuperar el principio activo. Todas las acciones efectuadas deben registrarse debidamente.

SEGUNDA PARTE
BUENAS PRÁCTICAS DE PRODUCCIÓN Y
CONTROL DE LA CALIDAD

15. Buenas Prácticas de Producción¹ (BPP)

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

Generalidades

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

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

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

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

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

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

15.8. En circunstancias normales, no deben fabricarse productos no medicamentosos en las áreas donde se fabrican productos farmacéuticos, o con equipos destinados a la producción de éstos.

15.9. 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 de la contaminación bacteriana en la producción

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

15.11. Se debe evitar la contaminación de un material de partida o de un producto por otro material de partida o producto. Este riesgo de contaminación cruzada accidental surge de la generación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles, u organismos provenientes de materiales y productos durante las operaciones de procesado, como también de residuos que quedan en los equipos, de insectos que se introducen en el lugar, y de contaminantes provenientes de las ropas y de la piel de los operarios, etc. La importancia de dicho riesgo varía según el tipo de contaminante y el producto que se contamine.

Entre los contaminantes más peligrosos se encuentran los materiales altamente sensibilizantes, las preparaciones biológicas, tales como organismos vivos, ciertas hormonas, sustancias citotóxicas, y otros materiales sumamente activos. Los productos en los cuales la contaminación sería más significativa son los que se administran mediante inyección o se aplican a las heridas abiertas, y los administrados en grandes dosis y/o por largo tiempo.

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

- Que la producción se lleve a cabo en áreas segregadas, lo cual debe ser necesario para productos tales como penicilinas, vacunas vivas, preparaciones bacterianas vivas, y ciertas sustancias biológicas, y "por campañas" (es decir, con intervalos de tiempo), y limpieza adecuada entre una y otra producción;

- Que se establezcan áreas herméticas, con diferencias de presión, y dotadas de extractores de aire;
- Que se reduzca al mínimo la contaminación causada por la recirculación o el reingreso de aire no tratado o insuficientemente tratado;
- Que se utilice vestimenta apropiada en las áreas donde se procesan los productos que corren un riesgo especial de contaminación;
- Que se empleen procedimientos de limpieza y descontaminación de eficacia conocida, ya que la limpieza incorrecta de los equipos constituye una fuente común de contaminación;
- Que se instituya un "sistema cerrado" de producción;
- Que se lleven a cabo pruebas para verificar si quedan residuos;
- Que se usen etiquetas que indiquen el estado de limpieza de los equipos.

15.13. Debe verificarse periódicamente la eficacia de las medidas destinadas a prevenir la contaminación cruzada. Dicha verificación se debe hacer de conformidad con procedimientos de operación estandarizados.

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

Operaciones de procesado: productos intermedios y a granel

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

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

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

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

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

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

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

15.22. Los equipos e instrumentos de medición, pesaje, registro, y control deben someterse a servicios de mantenimiento y calibración a intervalos preestablecidos, y debe mantenerse un registro de estas operaciones. Para asegurar el funcionamiento satisfactorio de los instrumentos, éstos 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 deba efectuarse una recalibración.

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

Operaciones de envasado

15.24. Al establecer un programa de envasado, se debe 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.

15.25. Antes de iniciar las operaciones de envasado deben adoptarse medidas para asegurar que el área de trabajo, las líneas de envasado, las máquinas impresoras, y otros equipos estén limpios y libres de productos, materiales, o documentos previamente usados que no son

necesarios para la nueva operación. Mediante una lista de control apropiada debe verificarse que dichas líneas estén listas, y esta operación debe registrarse.

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

15.27. En condiciones normales, el etiquetado debe efectuarse lo más pronto posible después de las operaciones de envasado y cierre. Si se demora el etiquetado, se deben adoptar medidas apropiadas para asegurar que no haya confusión o error en el etiquetado.

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

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

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

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

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

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

15.32. Los productos que se han visto involucrados en un acontecimiento inusual durante el envasado deben reintroducirse al proceso solamente después de que hayan sido inspeccionados, investigados y aprobados por personal autorizado. Se debe mantener un registro detallado de esta operación.

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

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

CUARTA PARTE

PAUTAS PARA LA INSPECCIÓN DE FABRICANTES DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Estas pautas tienen por objeto promover la armonización de las prácticas de inspección farmacéutica entre los Estados Miembros de la OMS. Están dirigidas a los inspectores gubernamentales, para ayudarles a evaluar el cumplimiento de la Norma de Buenas Prácticas de Manufactura. También serán útiles para los propios fabricantes, en lo que respecta a la autoinspección o auditoría.

Dichas pautas se refieren a la inspección y control de las formas farmacéuticas finales o de los productos farmacéuticos destinados a uso médico y veterinario, como también de las sustancias farmacéuticas (principios activos o sustancias farmacéuticas a granel) empleadas en su fabricación. Tal vez sea necesario ampliar su alcance dentro del contexto nacional, dado que a menudo se utilizan reglamentaciones similares para el control de productos farmacéuticos y bioquímicos, instrumentos médicos, productos diagnósticos, alimentos y aditivos alimentarios. En todos los casos rigen los mismos principios fundamentales.

La inspección y autorización de las instalaciones de fabricación sobre la base del cumplimiento de las BPM 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 BPM.

Las mencionadas pautas también guardan relación con otros factores, incluyendo los siguientes:

La autoinspección a la auditoría interna de una fábrica o de parte de ella, llevada a cabo por el propio personal de la compañía;

La inspección realizada por una persona o grupo de personas independientes, a manera de revisión del sistema de control de calidad de una compañía, en cumplimiento de las normas establecidas por la International Organization for Standardization (ISO 9000-9004) o por la British Standards Institution (BS 5750) o por otros patrones nacionales equivalentes;

La auditoría de un fabricante o proveedor realizada por agentes autorizados del cliente.

La inspección del gobierno es el órgano ejecutivo del servicio nacional de reglamentación farmacéutica. Su función es la de asegurar que los fabricantes cumplan con todas las reglamentaciones previas a la autorización y especialmente con las BPM. Sus objetivos son asegurar

que se cumplan las normas generales de producción, y otorgar autorización para la fabricación de productos farmacéuticos específicos. El primero de dichos objetivos incluye un examen de la secuencia de las actividades de producción e inspección sobre la base de las establecidas por la OMS o de las normas determinadas por las autoridades nacionales correspondientes.

El segundo exige que se verifique si los procedimientos de producción y control de calidad empleados en la fabricación de productos específicos se llevan a cabo correctamente, y si se conforman a los datos suministrados en las solicitudes de autorización de comercialización de los productos.

La inspección dependerá, por supuesto, de las leyes y reglamentaciones nacionales y de los recursos disponibles.

Bibliografía

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18835es/s18835es.pdf>. Consulta: febrero 2013.