

142
rej



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

"ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS REGULACIONES DE LA
ADMINISTRACIÓN DE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS DE
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA PARA LA FABRICACIÓN
DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y PRODUCTOS
FARMOQUÍMICOS."

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S
Que para obtener el Título de
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
p r e s e n t a
MARIA DEL SOCORRO SOTELO CORTES



MEXICO, D. F.

1 9 9 0



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

C O N T E N I D O.

OBJETIVO.

ACLARACION.

INTRODUCCION.

CAPITULO 1. Generalidadespag. 1

211.1 Alcance.

211.3 Definiciones.

CAPITULO 2.- Organización y Personal.....pag. 17

211.22 Responsabilidades de la unidad de control de calidad.

211.25 Requisitos del personal.

211.28 Responsabilidades del personal.

211.34 Consultores.

CAPITULO 3. Edificios e Instalaciones.....pag. 28

211.42 Diseño y características de construcción.

211.44 Iluminación.

211.46 Ventilación, filtrado de aire y enfriamiento de aire.

211.48 Plomería.

211.50 Basura y Desperdicios.

211.52 Sanitarios.

211.56 Sanitización.

211.58 Mantenimiento.

CAPITULO 4. Equipopag. 47

211.63 Diseño de equipo, tamaño y localización.

211.65 Construcción de equipo.

211.67 Limpieza y mantenimiento de equipo.

211.68 Equipo automático, mecánico y eléctrico.

211.72 Filtros.

CAPITULO 5. Control de Componentes, Recipientes para producto y sistemas
de cierre.....pag. 62

211.80 Requerimientos generales.

211.82 Recepción y almacenamiento de componentes, envases para medicamento
y sistemas de cierre no probados.

211.84 Pruebas y aprobación o rechazo de componentes recipientes para el
medicamento y sistemas de cierre.

211.86 Uso de componentes, recipientes para el medicamento y sistemas de
cierre aprobados.

211.87 Reanálisis de componentes aprobados, recipientes y sistemas de --
cierre.

211.89 Componentes, recipientes para medicamento y sistemas de cierre re-
chazados por la unidad de control de calidad.

211.94 Recipientes para el medicamento y sistemas de cierre.

CAPITULO 6. Producción y controles de proceso.....pag. 75

211.100 Procedimientos escritos; desviaciones.

211.101 Carga de componentes.

211.103 Cálculos y rendimiento.

211.105 Identificación de equipo.

211.110 Muestreo y pruebas de materiales en proceso y de los medicamentos.

211.111 Limitaciones de tiempo en producción.

211.113 Control de la contaminación microbiológica.

CAPITULO 7. Control de Empaque y Etiquetado.....pag. 87

211.122 Examen de materiales y criterio de uso.

211.125 La emisión del etiquetado.

211.130 Operaciones de empaque y etiquetado.

211.132 Requisitos de resistencia del empaque a ser forzado para medica -
mentos humanos genéricos.

211.134 Inspección de los medicamentos.

211.137 Fecha de caducidad.

CAPITULO 8.- Manejo y Distribución.....pag. 105

211.142 Procedimientos de almacenamiento.

211.150 Procedimientos de distribución.

CAPITULO 9.- Controles de Laboratorio.....pag. 107

- 211.160 Requerimientos generales.
- 211.165 Pruebas y liberación para la distribución.
- 211.166 Pruebas de estabilidad.
- 211.167 Requerimientos de pruebas especiales.
- 211.170 muestras de retención.
- 211.173 Animales de laboratorio.
- 211.176 Contaminación de penicilinas.

CAPITULO 10.-Registros y Reportes.....pag. 123

- 211.180 Requerimientos generales.
- 211.182 Limpieza de equipo, uso de la bitácora y registro de uso.
- 211.184 Registro de componentes, recipientes, sistemas de cierre y etiquetas.
- 211.186 Registros de producción y controles maestros.
- 211.188 Registros de producción y control de lotes.
- 211.192 Revisión de registros de producción.
- 211.194 Registros de Laboratorio.
- 211.196 Registros de distribución.
- 211.198 Registros de quejas.

CAPITULO 11. Productos devueltos y salvados.....pag. 141

- 211.204 Devolución de medicamentos.
- 211.208 Salvamento de medicamentos.

CONCLUSIONES.....pag. 144

BIBLIOGRAFIA.....pag. 147

OBJETIVO:

Por medio del presente trabajo se pretende analizar comparativa --
mente el Código de Regulaciones Federales (CFR) de Estados Unidos de
Norteamérica, título 21 parte 211 para productos farmacéuticos y la
guía para la fabricación de productos farmoquimicos a granel para ve-
rificar si efectivamente aplican los reglamentos de la ind. farmacéu-
tica a la ind.farmoquimica.

Además, este trabajo pretende dar a conocer la guía para la fa--
bricación de farmoquimicos, a aquellas personas que de alguna manera
estén involucradas en esta industria y que no la conozcan.

Difundir la importancia que tiene para la salud, la regulación de
la fabricación de los medicamentos no solo en su etapa final de el--
boración sino desde la fabricación de productos farmoquimicos sigui--
endo las Buenas Prácticas de Fabricación.

ACLARACION:

La razón por la que se seleccionó la comparación de documentos regulatorios de los Estados Unidos de América, es porque estos han servido de guía a otros gobiernos por ser de los primeros países en tener controles organizados en este tipo de mercado y por contar ya con una guía orientada a la fabricación de farmoquímicos, a diferencia de otros países.

Para facilitar el análisis del presente trabajo, éste está distribuido de la siguiente forma:

Cuenta con un total de once capítulos, y cada uno de ellos se encuentra dividido en dos partes; la parte del lado izquierdo corresponde al CFR (Código de Regulaciones Federales) para productos farmacéuticos y la parte de la derecha corresponde a la Guía para la Inspección de Fabricantes Farmoquímicos. Estas partes se han compaginado de manera que los textos o los temas correspondan por lo que algunas partes de la -- guía no siguen un orden numérico o alfabético estricto.

Se han subrayado las partes que corresponden una de otra y en la parte inferior, se hacen comentarios de estas frases marcadas.

Hay algunos espacios en blanco, es decir sin una contraparte, ya sea - del CFR o de la guía, ya que no existe referencia en alguno de los dos documentos. Estos espacios en blanco son mas frecuentes del lado de la guía, ya que algunos de ellos no fueron mencionados debido a que se - consideran similares a las prácticas farmacéuticas o no fueron objeto de discusión para la FDA. No obstante, el autor de la tesis hace co--

mentarios a algunos de estos párrafos porque se consideró de interés, porque existen otros puntos de vista o porque representan prácticas - diferentes.

Al final hace una conclusión global de dicho trabajo.

INTRODUCCION:

A) ORIGEN DE LAS BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION.

Las Buenas Prácticas de Fabricación (del inglés GMP, o conocidas como Prácticas Adecuadas de Manufactura, PAM, en México) son un conjunto -- de normas que surgieron en la Unión Americana por la necesidad de regular la industria fabricante de medicamentos, para asegurar que el público reciba productos seguros, con calidad, potencia y pureza adecuados. (12)

Esta necesidad se hizo evidente debido al poco control del fabricante sobre el proceso de fabricación, y a lamentables errores que -- costaron muchas vidas y problemas de salud. Fué entonces cuando gobierno e industria tomaron acciones conjuntamente en bien de la población.

En la fabricación de medicamentos, es esencial un control integral para asegurar que el consumidor reciba productos de alta calidad, ya que las operaciones al azar no pueden ser permitidas en la fabricación de sustancias que serán destinadas para salvar la vida, devolver o -- preservar la salud. (1)

Aproximadamente 100 años después de su fundación, durante las últimas etapas de reconstrucción que siguieron a la Guerra Civil, el -- Congreso de los Estados Unidos vino a darse cuenta que todos los asuntos de salud pública no podían ser depositados solamente en los -- estados, y que tenían que tomarse ciertas medidas para proteger a la población en estas áreas vitales. (12)

El 30 de Agosto de 1890, se emitió una ley prohibiendo la importación a E.U.A. de alimentos, licores y drogas adulterados. Así comenzó el interés federal en regular el consumo de productos no saludables.

El 30 de Junio de 1906, durante el Gobierno del Presidente Roosevelt, el Congreso aprueba el Acta Wiley, y una Administración para el Control de Alimentos y Medicamentos, dando nacimiento a la Agencia Regulatoria FDA. (Food and drug Administration)

Este evento fué acompañado de un drama ocasionado por un libro publicado este año, de Upton Sinclair llamado "La Jungla" en que se exponían las malas condiciones de las Empacadoras de carne en Chicago, ocasionando una baja en el consumo de carne del 50% en la población Americana. El mensaje que acompañó la emisión del acta fué: prevenir la adulteración.

En 1937, un dramático incidente provocado por un elixir de sulfanilamida, urgió a reformar el acta existente. El vehículo usado en el elixir era dietilenglicol, el cuál desafortunadamente es muy tóxico, ocasionando 100 muertes de un total de 633 botellas distribuidas que fueron rápidamente rastreadas y destruidas. El mensaje que acompañó a la reforma de esta acta, publicada un año mas tarde, fué: Proporcionar seguridad. Se incluyó entonces, además, el control de cosméticos en dicha acta.

Esta es la ley federal básica bajo la cual los alimentos, drogas, y cosméticos son regulados hoy en día. (12)

En 1948-49 la FDA dió una serie de conferencias para desarrollar procedimientos y técnicas para la inspección de drogas. Estas estu---

vieron basadas en exámenes de aquellas prácticas en la cuales la industria tuvo desarrollo y las cuales fueron marcadas por los fabricantes más progresistas. Estas prácticas se denominaron: "BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION" (o Good Manufacturing Practices, GMP).

El 4 de Julio de 1962, otra lamentable tragedia consternó a todo el público una vez mas cuando leyó en los periódicos la historia de la talidomida. Tiempo atrás, Kefauver y Harris, habían propuesto una enmienda al acta de 1938, la cuál fué unánimemente aprobada por el Congreso después del incidente.

Estas enmiendas proponían la regulación de las Buenas Prácticas de Fabricación por parte del gobierno de toda la industria de los medicamentos. El mensaje que acompañó a esta reforma fué: Probar la eficacia del producto.

Posteriormente, a partir de 1976, se introducen conceptos de revisión periódica de las regulaciones (CGMP), Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP), registro de nuevas drogas de investigación (IND), registro de aplicación de nuevas drogas (NDA), registro de procesos de fabricación (DMF), y otros. (28) (12) (9)

B) REGISTRO FEDERAL DE E.U.A. PARA PRODUCTOS FARMACEUTICOS/GUIA GMP
DE E.U.A PARA FARMQUIMICOS.

El Registro Federal forma parte de la constitución política de los Estados Unidos de Norteamérica.

Las reglas generales publicadas en el Registro Federal por los departamentos Ejecutivos y Agencias de Gobierno Federal se encuentran codificadas como "Code of Federal Regulations" o Código de Regulaciones Federales, CFR.

La Constitución política de los E.U.A. está dividida en 50 títulos uno de los cuáles, el título 21, pertenece a la regulación de alimentos y medicamentos incluyendo reactivos de diagnóstico y cosméticos. Estos títulos representan áreas extensas sujetas a regulaciones Federales. Cada título esta dividido en capítulos y cada capítulo esta subdividido en partes cubriendo áreas regulatorias específicas.(3)

Las regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) aplicables a la industria fabricante de la materia prima para medicamentos, químico-farmacéutica o farmoquímica, es decir la que fabrica la droga a granel, fueron desarrolladas mas recientemente, publicadas en 1987, por la Asociación de Fabricantes de Productos Farmacéuticos en E.U.A. (PMA) (8), y propuestas a la FDA. Estas regulaciones son presentadas por la FDA como una guía de ayuda para la adecuada interpretación de las regulaciones del Acta Federal de Productos Farmacéuticos ya que muchas de las prácticas son diferentes tanto en la industria farmacéutica como en la farmoquímica, resultando difícil la aplicación de regulaciones en ésta última, utilizando un reglamento pensado en productos farmacéuticos.

Esta guía fué escrita después de una cuidadosa revisión de la manera en que estaban siendo fabricados los productos.

Las GMP proporcionan solo las guías o reglas mínimas para fabricar un fármaco aunque las compañías deben tener por práctica normal el exceder este mínimo. (18)

CFR

GUIA

CAPITULO 1 - GENERALIDADES

211.1 ALCANCE

(a) Las regulaciones de esta parte contienen las buenas prácticas de fabricación mínimas vigentes para la preparación de medicamentos -- para su administración en humanos y animales.

(b) Las regulaciones de las buenas prácticas de fabricación vigentes en este capítulo, como pertenecen a medicamentos, y las partes 600 a 680 pertenecen a productos biológicos para uso humano, deben ser - consideradas como suplemento, no como sustituto, de las regulaciones contenidas en esta parte a menos - que las regulaciones explícitamente lo indiquen de otro modo.

En el caso de ser imposible cumplir con las regulaciones aplicables ya

ALCANCE

Esta guía es aplicable a todos los farmoquímicos producidos en los Estados Unidos. Es también aplicable a farmoquímicos, producidos en países extranjeros que pretenden exportar a los Estados Unidos o ser entregados a bases de los E.U. Sin embargo, no se pretende que este documento provea de guía para procesos asépticos o procedimientos asépticos o procedimientos de esterilización aplicados a las formas de dosificación final. Esta guía aplica a:

a) Medicamentos humanos;

sea en esta parte y otras de este capítulo o de la parte 600 a la 680 de este capítulo, la regulación específicamente al medicamento en cuestión sustituirá a la regulación en esta parte.

(c) Una consideración pendiente de una excepción propuesta, publicada en el Registro Federal del 29 de Septiembre de 1978, es que los requerimientos de esta parte no entrarán en vigor para medicamentos genéricos si los productos y todos sus ingredientes son comunmente vendidos y consumidos como alimentos para humanos, y cuyos productos puedan caer dentro de la definición legal de drogas en virtud del uso que pretenden tener. Por consiguiente, hasta que se notifique mas adelante, las regulaciones bajo la parte 110 de este capítulo, y donde sea aplicable las partes 113 a 129 de este capítulo, deberán aplicarse para determinar si estos medicamen-

b) Medicamentos Veterinarios;

c) Productos biológicos.

Esta guía aplica cuando el farmoquímico es:

a) Una droga de origen animal;

b) Una droga de origen botánico;

c) Una droga de origen sintético o biológico;

d) Un ingrediente inactivo (la inspección será realizada sólo si es dirigida por los Centros, o "por causa");

e) Un componente que no aparece en el

tos genéricos que también son alimentos son fabricados, procesados, empaquetados, o mantenidos bajo las buenas prácticas de fabricación vigentes.

medicamento final;

f) Un granel que se pretende usar para placebos;

g) Una droga homeopática (algunas partes de esta guía -- pueden no aplicar).

Los gases de uso médico están excluidos y los medicamentos empaquetados a granel.

(formas dosificadas finales).

COMENTARIO: La misma guía de farmoquímicos propone una definición para identificar cuando se convierte un producto químico netamente industrial, en un farmoquímico que será usado en la industria farmacéutica específicamente, para la aplicación de conceptos de regulación de Buenas Prácticas de Fabricación. Algunas materias primas, como el almidón, la sacarosa, el carbón, etc. son utilizadas en diferentes industrias -- con diferentes necesidades. La guía expone, además, la dificultad de -- aplicar tales reglas a productos químicos básicos o provenientes de -- fuentes naturales, como minas, u origen botánico. El criterio de la -- guía para identificar un producto químico como un farmoquímico es cu--

ando:

- No hay otro uso comercial no farmacéutico reconocido para ese producto químico.
- Cuando alcanza el punto en su fabricación en que se sabe que el producto será usado para un medicamento.
- Cuando el fabricante ofrece o vende el producto a una empresa farmacéutica para usarse en un medicamento. (B)

Este documento no sustituye las regulaciones de las Buenas Prácticas de Fabricación vigentes -- proporcionadas en las partes 210 y 211 del 21 CFR, sino que proporciona una guía general para el personal de extensión y la aplicación de los conceptos del 21 - CFR, partes 210 y 211 para la producción de farmoquímicos a granel. Esta guía aplica a las instalaciones completas, al proceso entero, al equipo, componentes, el sistema de registros y documentación, y a todo el aseguramiento de la -- calidad, control del proceso, y sistema de liberación.

211.3 DEFINICIONES

Las definiciones asentadas en 210.3 de este capítulo aplican en esta parte.

(1) "Acta" significa el Acta - Federal de Alimentos, Medica-- mentos y Cosméticos, como una enmienda (21 U.S.C 301 et.seq.)

La interpretación de esta guía para la instación y operaciones para un farmoquímico puede re-- querir de la modificación de -- varios términos utilizados en - el 21 CFR, parte 210. En la ma-- yoría de las ocasiones, lo único que se necesita es una expansión de los conceptos de involucrados y no se requiere de una nueva - definición. Adicionalmente, se-- encontrarán durante el estable- cimiento de inspección(EI) a un farmoquímico un cierto número de términos y conceptos, que no son encontrados durante el estable- cimiento de inspección(EI) de un medicamento.

Unicamente para los propósitos de esta guía, aplican los siguientes conceptos a los términos enlistados:

(2) "Tanda" Significa una cantidad específica de una droga u otro material que pretende tener carácter uniforme y calidad, dentro de límites especificados, y es producido de acuerdo a una sola orden de fabricación durante el mismo ciclo de fabricación.

(3) "Componente" significa cualquier ingrediente destinado a usarse en la fabricación de un medicamento, incluyendo aquellos que pueden no aparecer en tal medicamento.

b) Tanda.- Significa una cantidad específica de droga u otro material que pretende tener carácter y calidad uniforme, dentro de límites específicos, y es producido de acuerdo a una sola orden de fabricación durante el mismo ciclo de fabricación.

k) Material de inicio. Una sustancia que, después de llevar a varias reacciones químicas o biológicas eventualmente se convierte en un farmoquímico. Este puede ser llamado precursor o progenitor.

Para el propósito de esta guía, un material de inicio es una sustancia que pretende resultar en

un farmoquímico. Esta distinción excluye la consideración de aquellos materiales de inicio para convertirse en productos no farmoquímicos.

COMENTARIO: En la industria farmoquímica el concepto de materia prima puede ser mas versátil que el concepto comúnmente manejado en la industria farmacéutica ya que una misma sustancia puede ser comprada, fabricada o vendida para una fabricación subsecuente en otra Compañía, hasta llegar al componente que será usado como materia prima para un medicamento. Por ejemplo, un producto terminado de uso veterinario puede ser la materia prima para un producto de uso humano, o una materia prima -- puede servir para fabricar varios productos diferentes con unos cuantos pasos de proceso adicionales.(8)

(4) "Medicamento" significa una -- forma dosificada final, por ejemplo, tableta, cápsula, solución, -- etc., que contiene generalmente un ingrediente activo generalmente, -- pero no necesariamente en asociación con ingredientes inactivos.

El término también incluye una forma dosificada final que no contiene

un ingrediente activo pero que está destinado a usarse como placebo.

(5) "Fibra" significa una partícula contaminante con una longitud por lo menos tres veces más grande que su ancho.

(6) "Filtro no liberador de fibras" significa cualquier filtro que, después de un pre-tratamiento apropiado tal como lavado o rociado, no liberará fibras dentro del componente o medicamento que está siendo filtrado. Todos los filtros compuestos de asbestos son considerados como liberadores de fibras.

(7) "Ingrediente activo" significa cualquier componente destinado a proveer de actividad farmacológica u otro efecto directo en la diagnosis, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de enfermedades, o afectar la estructura o cualquier función del cuerpo humano u otros animales. El término incluye a aquellos componentes que pueden sufrir cambios químicos en

la fabricación del medicamento y estén presentes en el medicamento en una forma modificada destinada a proporcionar la actividad o efecto específico.

(8) "Ingrediente inactivo" significa cualquier otro componente que no sea "ingrediente activo".

(9) "Material en proceso" significa cualquier material fabricado, compuesto, mezclado, o derivado de reacción química que es producido para, o usado en, la preparación de un medicamento.

(10) "Lote" significa una tanda, o porción identificada específica de una tanda, con carácter y calidad uniforme dentro de límites especificados; o en el caso de un medicamento producido por proceso continuo, es una cantidad identificada específica producida en una unidad de tiempo o cantidad de una manera que asegura que tiene un carácter y calidad uniforme dentro de límites especificados.

c) Lote.- Significa una tanda, una parte de una tanda, o una combinación de tandas de un farmoquímico, o una cantidad de un farmoquímico, producido por un continuo en una unidad de tiempo. Un lote tiene carácter uniforme y calidad dentro de límites específicos.

(11) "Número de lote, número de control o número de tanda" significa -- cualquier combinación distintiva de letras, números o símbolos, o cualquier combinación de ellos de los -- cuales puede determinarse la historia completa de la fabricación, proceso, empaque, manejo y distribución de una tanda o lote de un medicamento o de -- otro material.

(12) "Fabricación, proceso, empaque, o manejo de un medicamento" incluye operaciones de empaque y etiquetado, análisis, y control de calidad de -- los medicamentos.

d) Operación Unitaria- Incluye material es tratado los pasos de proceso donde el material primamente por medios físicos y/o -- la transferencia o cambio de -- energía, pero no ocurre un cambio químico de las moléculas.

e) Proceso Unitario. Incluye los pasos de proceso donde las moléculas del material conllevan un cambio químico.

(f) Síntesis. Describe el proceso de formación de una sustancia(s) -- por medio de una o mas reacciones químicas o cambios nucleares. El

proceso puede duplicar un un pro--
ducto natural o producir una sus--
tancia no encontrada en la natu --
raleza. Esta incluye los términos
fermentación.

g) Pasos de Proceso significativos.
Son los pasos en el proceso total
de un farmoquímico empezando por -
los materiales de inicio y culmi -
nando con el farmoquímico deseado
donde la identidad, potencia, cali-
dad y pureza del farmoquímica puede
afectarse significativamente. En el
contexto de esta guía, esta denomi-
nación también puede aplicar ini --
cialmente en el punto en el proceso
definido como "Guía General - GMP
de farmoquímicos" donde se recomi--
enda la institución de una documen-
tación completa.

h) Uso múltiple.- Equipo de proceso
que puede usarse en varias operacio-
nes diferentes para producir uno o
varios farmoquímicos del material.

i) Multifuncional.- Equipo de pro-

ceso utilizado rutinariamente para realizar varias operaciones unitarias o procesos unitarios diferentes sobre un farmoquímico único o farmoquímicos relacionados.

Este equipo consta usualmente de -- cualquier multiconexiones flexi -- bles a diferentes instalaciones; - líneas de suministro de solventes reactores; recipientes o depósitos; etc. el equipo puede ser portátil, móvil, o fijo.

j) Dedicado - El equipo de proceso - dedicado a; y usado sólo para, la -- producción de un solo farmoquímico. El proceso puede variar en periodos desde un día a un periodo de varios años.

(13) "Alimento medicamentado" significa cualquier "alimento completo", "alimento suplementario", o "alimento concentrado" como se define en 559.3 de este capítulo y - es un alimento que contiene una o más drogas como se define en la -

sección 201(g) del acta. Los alimentos medicamentados están sujetos a la parte 225 de este capítulo.

(14) "Pre-mezcla medicamentada" significa una substancia que cumple la definición dada en 558.3 de este capítulo para una "premezcla medicamentada", excepto que -- contiene una o más drogas como se definen en la sección 201(g) del acta y que está destinada para usarse en la fabricación de un alimento medicamentado. Las premezclas medicamentadas están sujetas a la parte 226 de este capítulo.

(15) "Unidad de control de calidad" significa cualquier persona o elemento de una organización designado por la Compañía para hacerse -- responsable de las tareas relacionadas al control de calidad.

(16) "Potencia" significa:

(i) La concentración de la droga -- (por ejemplo peso/peso, peso/volú-

men, o dosis unitaria/volumen) y/o

(ii) La potencia, esto es la actividad terapéutica del medicamento como se indica mediante análisis - de laboratorio apropiadas o por información clínica desarrollada y - controladas adecuadamente (expresadas, por ejemplo, en términos de - de unidades en referencia a un estándar).

(17) "Rendimiento teórico" significa la cantidad que sería producida en cualquier etapa apropiada de fabricación, proceso, o empaque de un medicamento particular, basado en la cantidad de componentes a usar, en ausencia de cualquier pérdida o error de la producción real.

(18) "Rendimiento real" significa la cantidad que es producida realmente en cualquier etapa apropiada de la fabricación, proceso, o empaque de un medicamento particular.

(19) "Porcentaje de rendimiento teórico" significa la relación del rendimiento

real (en cualquier etapa apropiada de la fabricación, proceso, o empaque de un medicamento particular), entre el rendimiento teórico (en la misma etapa), estipulado como porciento.

(20) "Criterio de aceptación" significa el criterio de aceptación/rechazo de las especificaciones del producto, tal como nivel de calidad aceptable, y nivel de calidad inaceptable, con un plan asociado de muestreo, que son necesarios para tomar la decisión de aceptar o rechazar un lote o tanda (o cualquier otro subgrupos o unidades de fabricación convenientes).

(21) "Muestra representativa" significa una muestra que consiste en un número de unidades que son tomadas basandose en un criterio racional tales como el muestreo al azar y destinada a asegurar que la muestra describe exactamente al material que está siendo muestreado.

COMENTARIOS:

- Como se puede apreciar, la mayoría de las definiciones encontradas en el CFR aplican a farmoquímicos, exceptuando el concepto de unidades, no así las definiciones de farmoquímicos que son típicas solamente a este tipo de industria. (B)

CAPITULO 2.- ORGANIZACION Y PERSONAL

211.22 Responsabilidad de Control de
Calidad

(a) Habrá una unidad de control de calidad que tenga la responsabilidad y autoridad para aprobar o rechazar todos los componentes, recipientes de medicamentos, sistemas de cierre, materiales en proceso, material de empaque, etiquetado, y medicamentos, y la autoridad para revisar los registros de producción para asegurar que no hayan ocurrido errores o, que si ocurrieron errores, hayan sido completamente investigados.

La Unidad de Control de calidad será la responsable de aprobar o rechazar los medicamentos fabricados, procesados, empacados o manejados bajo contrato con otras compañías.

(b) La unidad de Control de Calidad -- tiene a su disponibilidad instalaciones de laboratorio adecuadas para las pruebas y aprobación (o rechazo).

de componentes, recipientes para el medicamento, sistemas de cierre, materiales de empaque, material en proceso y productos.

(c) La unidad de control de calidad tendrá la responsabilidad de aprobar o rechazar todos los procedimientos o especificaciones que impacten en la identidad, potencia, calidad y pureza del medicamento.

(d) Las responsabilidades y procedimientos aplicables a la unidad de control de calidad estarán por escrito; tales procedimientos escritos deberán ser seguidos.

COMENTARIOS:

-La guía para farmoquímicos no incluye esta parte, pero hace mención de que ésta no sustituye al Código de Regulaciones Federales (CFR). "Este documento no reemplaza las regulaciones de las buenas prácticas de fabricación proporcionadas en 21 CFR, partes 210 y 211. Más bien da una guía general para el personal de inspección, así como el alcance y puntos de aplicación de los conceptos del 21 CFR, partes 210 y 211 para la producción de farmoquímicos." (8)

-En la industria farmoquímica al igual que en la farmacéutica la responsabilidad para aprobar o rechazar los procedimientos de operación con -- impacto en la calidad, potencia, y pureza del producto, son también responsabilidad de la unidad de control de calidad.

El concepto de calidad ha ido evolucionando de tal forma que se han introducido conceptos de aseguramiento o garantía de la calidad que involucran funciones tales como el monitoreo del producto desde la materia prima a través de programas a proveedores, buenas prácticas de fabricación, hasta el servicio al cliente, que superan los conceptos tradicionales del control de calidad exclusivamente a través de análisis del producto en el laboratorio. Se ha demostrado que el control no asegura la calidad del producto.

¿Qué es Garantía de Calidad? Son todas aquellas acciones sistemáticas planeadas para proporcionar la confianza adecuada de que los productos o servicios satisfacen los requisitos especificados. (19)

¿Qué es Calidad Total? Es un sistema efectivo de los esfuerzos de varios grupos en una organización para la integración del desarrollo, del mantenimiento y de la superación de la calidad con el fin de hacer posibles, - mercadotecnia, ingeniería, fabricación y servicio a satisfacción total del consumidor y al nivel más económico. (20)

-Actualmente, los programas bien fundamentados de aprobación y certificación de proveedores ayudan a disminuir controles innecesarios o excesivos de materia prima teniendo la evidencia documentada de que cumplen consistentemente con la calidad deseada. (23)

Otros conceptos tales como validación, han permitido a los fabricantes elaborar productos con un alto grado de confianza de que son producidos de acuerdo a sus requisitos pre-determinados mediante la demostración de que el proceso hace lo que pretende hacer. (Autor)

211.25 REQUISITOS DEL PERSONAL

Personal

(a) Cada persona involucrada en la fabricación, proceso, empaquetado, o manejo de un medicamento tendrá la educación, entrenamiento y experiencia, o cualquier combinación de estas, para permitir a esta persona desempeñar las funciones asignadas(2).

Como en el caso de la fabricación de medicamentos, todo el personal que fabrica farmoquímicos, deberá tener la educación, entrenamiento y experiencia suficiente para realizar sus respectivas tareas

El entrenamiento deberá ser en las operaciones particulares que el empleado realice y en las buenas prácticas de fabricación (incluyendo las regulaciones de las buenas prácticas de fabricación vigentes de este capítulo y los procedimientos escritos requeridos por estas regulaciones) conforme se relacionen a las funciones del empleado.

El entrenamiento en las buenas prácticas de fabricación debe ser conducido por individuos calificados en una base continua y con suficiente frecuencia para asegurar que los empleados queden familiarizados con los requerimientos de Buenas Prácticas de Fabricación vigentes que le sean aplicables.

Es suficiente que los operadores entiendan las instrucciones orales y que puedan leer los procedimientos estándar de operación aplicables a ellos.

b.- Cada persona responsable en la supervisión de la fabricación, proceso, empaquetado o manejo de un medicamento, deberá tener la educación, entrenamiento y experiencia, o cualquier combinación de estas, para realizar las funciones asignadas de tal manera que se proporcione la seguridad de que el medicamento tenga la identidad, potencia, calidad y pureza que pretende o representa tener.

COMENTARIOS:

- Aún cuando la guía solamente menciona que es suficiente que los operarios puedan leer los Procedimientos Estándar de Operación escritos que les son aplicables y que entiendan las instrucciones orales, en el CFR se menciona

que debe entrenarse a todo el personal en las Buenas Prácticas de Fabricación aplicables a ellos. La recepción pasiva de ordenes verbales no puede por sí misma asegurar que estas instrucciones sean seguidas al pie de la letra, y mucho menos interpretadas, como lo requiere una industria farmoquímica, donde es necesario un entrenamiento técnicamente especializado a todos los niveles. (7)

-Con respecto a la frecuencia del entrenamiento: " El curso del entrenamiento en el tiempo en que un empleado es contratado con o sin actividades subsecuentes de entrenamiento no es suficiente; por lo que el entrenamiento subsecuente debe ser suficientemente frecuente para asegurar que los empleados estén familiarizados con los requerimientos de Buenas Prácticas de Fabricación".

El comisionado de la FDA indica que esta sección es suficientemente clara para farmacéuticos en identificar "quien debe recibir qué entrenamiento". Los requerimientos de 211.25 aplican a supervisores y a otros empleados". (7)

Los registros de educación y entrenamiento deben ser mantenidos y llevados rutinariamente para todos los técnicos, científicos y gerentes. Nótese que el entrenamiento en Buenas Prácticas de Fabricación debe ser en una base continua. (16)

Por lo tanto no debe interpretarse en la guía que los operadores no necesitan un entrenamiento continuo en cGMP's especialmente cuando ellos deben registrar las operaciones y no solo leerlas. El trabajo con calidad no se logra solamente siguiendo los procedimientos estándar de operación al pie de la letra.

Los procedimientos de operación por sí mismos no aseguran que el operario

aplique los conceptos de Buenas Practicas de Fabricación en el desarrollo de sus funciones sino a través de un desarrollo de la consciencia hacia la calidad y los buenos principios (autor).

c.- Habrà un número adecuado de personal calificado para realizar y supervisar la fabricación, proceso, empaquetado o manejo de todo medicamento. y deben ser supervisados adecuadamente. El grado de educación formal y la habilidad para comunicarse entre los operadores puede variar.

COMENTARIOS:

-Durante la revisión del CFR de 1978, un comentario de la industria cuestionó que el entrenamiento, educación, experiencia, cualquier o combinación de ellos, califique a una persona para ser supervisor bajo 211.25 b). El comisionado contestó que debe ser entendido que las regulaciones tan amplias como estas no cuantifican razonablemente el grado de educación, entrenamiento y experiencia necesaria. Esto deja un juicio razonable del gerente como para que constituya un conocimiento suficiente en este criterio, para que el supervisor pueda realizar su función asignada a manera de dar seguridad en la calidad del producto.

La guía podría sugerir en este párrafo que las buenas prácticas son transmitidas por el supervisor y que el operador no interviene en la decisión de ejecutar una tarea de tal o cual manera. Sin embargo la calidad del trabajo del operador puede depender del grado de información, entrenami-

ento y concientización que haya recibido en este tema.

Un entrenamiento continuo y la calificación del personal es factible mediante un programa que empieza desde una inducción al personal de nuevo ingreso. Técnicas comunes en esta etapa son el entrenamiento vestibular, simuladores de proceso, etc. (7)

211.28 RESPONSABILIDADES DEL PERSONAL

a.- El personal involucrado en la fabricación, proceso, empaquetado o manejo de medicamentos usará ropa limpia apropiada para realizar sus tareas.

Se usará ropa protectora para la cabeza, zarcas, manos, y cubiertas para los brazos, cuando se necesiten, para proteger al producto de la contaminación.

b.- El personal practicará los buenos hábitos de higiene y salud.

c.- Solamente el personal autorizado por el personal de supervisión entrará a aquellas áreas de los edificios e instalaciones designadas como áreas de acceso limitado.

d.- Cualquier persona que muestre en cualquier momento (mediante un examen

médico u observación de supervisión) tener una enfermedad aparente o lesión abierta que pueda afectar adversamente la seguridad o calidad del medicamento será excluida del contacto directo de componentes, recipientes, sistemas de cierre, material en proceso y los productos hasta que las condiciones sean corregidas o determinadas por el personal médico competente para no arriesgar la seguridad o la calidad de los medicamentos.

Todo el personal será instruido para reportar al personal de supervisión -- cualquiera de las condiciones de salud que pueda tener un efecto adverso en -- los medicamentos.

COMENTARIOS:

Así como en la industria farmacéutica, en la industria farmoquímica se usa equipo de protección personal en diferentes pasos de la fabricación. La protección se vuelve mas estricta a partir de que el farmoquímico se encuentra en estado sólido tal como lo señala la misma guía. Los puntos b, c y d son también asumidos en la guía.

Equipo de protección más común en la industria farmoquímica:

Casco, lentes y zapatos de seguridad, goggles, careta, guantes de hule, respirador para vapores orgánicos, mascarilla con filtro universal, respirador para polvos etc.

En áreas de manejo de producto final: Cofia, cubre-boca, botas y guantes desechables, traje autónomo con suministro de oxígeno. En estas áreas es recomendable la ropa blanca sin solapas ni bolsillos superiores, y de material que no desprenda peluza. (autor)

211.34 CONSULTORES

Los consultores que asesoren la fabricación, proceso, empaquetado o manejo de medicamentos tendrán la suficiente educación, entrenamiento y experiencia o cualquier combinación de estos para asesorar sobre el tema por el cual han sido empleados.

Se deberán mantener registros que contengan el nombre, dirección y calificación de todos los consultores y el tipo de servicio que presten.

COMENTARIOS:

Este punto no mencionado en la guía también se da por hecho en farmoquímicos.

CAPITULO 3 EDIFICIOS E INSTALACIONES

211.42 Diseño y Características de
Construcción.

(a) Cualquier edificio o edificios usados en fabricación, proceso y empaquetado o manejo de un medicamento, deberá ser de tamaño, construcción y localización adecuadas para facilitar la limpieza, mantenimiento y operaciones apropiadas.

(b) Tales edificios deberán tener espacio adecuado para la localización ordenada de equipo y materiales para prevenir mezclas entre los diferentes componentes, recipientes para materiales en proceso, sistemas de cierre, etiquetado, materiales en proceso, medicamentos, y para prevenir contaminación. El flujo de los componentes, recipientes, sistemas de cierre, etiquetado, materiales en proceso, y los productos a través del edificio será diseñado para prevenir la contaminación.

(c) Las operaciones serán realizadas -

a) El hecho de que una planta de farmoquímicos sea, o pueda ser utilizada para la fabricación de productos múltiples, aún simultáneamente, no es en sí objetable, con solo algunas excepciones. Deberá haber instalaciones y sistemas de flujo de aire completamente separadas para la fabricación de penicilina como lo requieren las regulaciones CGMP para las formas de dosificación final.

Es también deseable que se utilicen instalaciones y flujo de sistemas de aire separados en la producción de ciertos esteroides, y alcaloides, y ciertos productos peligrosos o tóxicos y/o sus materiales de inicio.

NOTA: La separación a través de -

dentro de áreas definidas de tamaño adecuado.

Habr  areas definidas o separadas para que las operaciones de la compa a -- prevengan de contaminación o mezclas como sigue:

- (1) Recepción, identificación, almacenamiento y retención del uso de recipientes para producto, sistemas de cierres y etiquetado para el muestreo apropiado, pruebas o exámenes por la unidad de control de calidad antes de su liberación para su fabricación o empaquetado;
- (2) Retención de componentes rechazados, recipientes, sistemas de cierres y etiquetas antes de su disposición.
- (3) Almacenamiento de componentes liberados, recipientes, sistemas de cierres y etiquetas;
- (4) Almacenamiento de materiales en proceso;
- (5) Operaciones en la fabricación y proceso;
- (6) Operaciones de empaquetado y etiquetado;

un sistema cerrado es considerada como una instalación separada.

Lo que se intenta es exigir aislamiento en las operaciones de fabricación de penicilina de las operaciones para productos que no son penicilinas. La separación puede ser lograda en una instalación, edificio, o planta con un aislamiento efectivo y cerrado herméticamente de uno de las operaciones.

El aislamiento de las penicilinas no necesariamente significa una separación por distancia geográfica o la colocación de estas operaciones en edificios separados. Medios efectivos pueden ser desarrollados casi con certeza para actividades separadas una de la otra para prevenir problemas de contaminación cruzada dentro de un edificio individual.

La separación en un fermentador puede cumplir este criterio, son

(7) Almacenamiento de cuarentena antes de liberar los productos.

(8) Almacenamiento de los productos - después de la liberación;

(9) Operaciones y controles de laboratorio.

(10) Procesos asépticos, que incluyen cuando se requiera:

i) Pisos, paredes y techos lisos, superficies duras que son fácilmente -- limpiadas.

ii) Controles de temperatura y humedad.

iii) Un suministro de aire filtrado a -- través de filtros de aire para partículas con presión positiva de alta -- eficiencia, ya sea que suflujos sea laminar o no

iv) Un sistema para monitorear las -- condiciones ambientales.

v) Un sistema para limpieza y desinfección del cuarto y equipo para -- producir condiciones asépticas.

vi) Un sistema de mantenimiento de -- cualquier equipo usado para el control de las condiciones asépticas.

aplicables tanto al estado seco -- como al líquido en la producción de penicilinas.

Aun cuando se puede llevar a cabo la producción de penicilina así -- como la producción de no penicilinas en mismo edificio, el sistema de manejo de aire debe estar en todo momento completamente separado. a) Esto incluye a los procedimientos de fermentación. Este es el único medio por el cual se puede -- prevenir la contaminación cruzada a través de las instalaciones de -- aire.

b) El punto desde el cual se recupera el farmoquímico final (usualmente como torta húmeda desde una centrifuga o filtro prensa) debe -- estar en un ambiente limpio y no -- ser expuesto a contaminantes transportados por el aire tal como polvo de otros productos o químicos industriales. Típicamente, el producto húmedo será cargado en reci--

(d) Las operaciones relacionadas con la fabricación, proceso y empaquetado de penicilinas deben ser realizadas en instalaciones separadas de aquellas para otros medicamentos de uso humano.

pientes limpios, cubierto y transportado a otra parte para el secado y otras manipulaciones.

Estas operaciones subsecuentes deben ser realizadas en áreas separadas debido a que, una vez seco, el farmoquímico es más probable que contamine su ambiente; esto a su vez hace probable que otros productos en la misma área puedan contaminarse. La consideración primaria es que el edificio y las instalaciones no deben contribuir a una contaminación real o potencial del farmoquímico.

COMENTARIO:

En la industria farmacéutica se requiere que las áreas estén separadas y bien definidas. En la industria farmoquímica esto también es válido aunque cuando se manejan grandes volúmenes de material, para mayor comodidad de manipulación, la materia prima se puede colocar en una misma área durante la cuarentena en espera de dictámen y cuando el material es aprobado, siempre y cuando esté ordenado y haya un sistema de control. Para la FDA este punto no es objetable. Por otra parte, cuando el aislamiento geográfico se combina con una política de acceso controlado, reduce el número de personas que podrían interferir con las operaciones o servir como conductores de contaminación. (16)

La fabricación típica de un producto farmacéutico implica la manipulación -- constante del producto debido al tipo de operaciones requeridas para una formulación, con el consecuente contacto excesivo con los contaminantes del medio. A diferencia de una industria farmacéutica, en una industria farmoquímica los procesos se llevan a cabo generalmente en reactores, los cuales se consideran como una instalación separada y como un sistema cerrado. La separación física del producto se vuelve imprescindible para el manejo del farmoquímico a partir de cuando está seco, por ejemplo después de la última filtración, y para las operaciones subsiguientes, ya que es más fácil de contaminarse. A partir de entonces, las operaciones se acercan más al tipo de actividades de una Industria Farmacéutica por ejemplo granulado, molienda, tamizado, homogeneización, envasado etc. (16)

211.44 ILUMINACION

Se proporcionará una iluminación adecuada en todas las áreas.

COMENTARIO:

Es importante definir el término "adecuado" para el cumplimiento de este requerimiento. Tanto en la Industria Farmacéutica como en la Farmoquímica, la intensidad de luz en diferentes áreas puede ser un factor muchas veces relegado en su importancia dentro de una Planta que elabora productos para la Salud. "Adecuado" se puede referir a la cantidad de luz (lux ó pie-candelas) alcanzada en la superficie de trabajo para cada área involucrada en la producción.

Existen estándares para algunos tipos de trabajo:

Normalmente entre 30 y 50 pie-candelas aseguran el confort del trabajador y -
habilidad para desarrollar efectiva y eficientemente su trabajo, pero 100 -
pie-candelas pueden ser necesarios en algunas áreas, también como luz especial
para algunas operaciones, tal como la inspección de viales.

Una vez que los niveles de luz han sido definidos es necesario que sean medidos
periódicamente y los resultados sean registrados. (16)

NIVELES DE ILUMINACION MAS APROPIADOS (11)

Trabajo	Tipo de Artefacto	Intensidad
Máximo esfuerzo visual (Inspección, material impreso, comprimidos etc.)	Fluorescente (Localizado)	1500 lx
Gran Esfuerzo Visual (Empaque)	Fluorescente	700 lx
Esfuerzo Visual Corriente (Máquinas automáticas)		
a) Equipos sin movimiento	Fluorescente	400 lx
b) Equipos con movimiento	Incandescente (No Estroboscópico)	400 lx
Esfuerzo Visual Reducido	Fluorescente	100 lx
Trabajo general		
Sin Esfuerzo (Depósito, pasillos)	Descargas de Gas (Policromático)	50 lx

211.46 VENTILACION, FILTRADO DE AIRE
CALENTAMIENTO Y ENFRIAMIENTO
DE AIRE.

a) Se proveerá de una ventilación -
adecuada.

b) Cuando así se requiera. Deberá proporcionar el equipo necesario para el control adecuado de la presión de aire, microorganismos, polvo, humedad, y temperatura para la fabricación, proceso, empaquetado, o manejo del medicamento.

c) Los sistemas de filtración de aire, incluyendo prefiltros y los filtros de aire de material particulado, deberán ser usados cuando sea apropiado en los suministros de las áreas de producción.
Si el aire es reciclado a áreas de -- producción deben tomarse medidas para controlar la recirculación de polvo -- proveniente de producción. En las áreas donde la contaminación de aire ocurre durante la producción, habrá sistemas de expulsión u otros sistemas adecuados para controlar los contaminantes.

c) El sistema de manejo de aire para una planta de farmoquímicos debe diseñarse para prevenir la contaminación cruzada.

Por razones económicas, es una práctica común reciclar una porción del aire gastado de regreso a la misma área.

Para áreas dedicadas al proceso del mismo, farmoquímico esto no es ob -- jetable. Debe analizarse cuidadosamente lo adecuado de tal sistema de operación para áreas multiusos, si están procesándose simultáneamente varios productos. En áreas multiusos varias drogas están completamente -- confinados en reactores cerrados y sistemas de conducción por tubería, el grado de filtración del suministro (aire fresco combinado con re -- circulado) no es un problema, (aun-

d) Los sistemas manuales de aire para la fabricación, proceso y empaquetado de penicilinas deberán estar completamente separados de aquellos otros medicamentos para uso humano.

que otras agencias regulatorias o una política de la compañía pueden imponer restricciones) excepto -- cuando el sistema cerrado deba ser abierto. En las áreas donde los -- farmoquímicos están en forma húmeda o mojada (tal como una torta filtrada o centrifugada) y pueden estar -- expuestos al aire ambiental, las -- eficiencias de los filtros tan bajas como el 85% en el sistema de suministro de pueden ser perfectamente -- adecuadas.

En esas áreas donde uno o mas de los productos están siendo procesados en una forma seca, aún la filtración -- total del suministro completo de -- flujo de aire con filtros HEPA (99, 97% de eficiencia) puede no ser adecuado. En todos los casos, la compañía debe ser capaz de demostrar lo adecuado de su sistema de manejo de aire con información y (en caso de -- duda) el investigador debe considerar la colección de muestras del producto para análisis en cuanto a contamina-- ción cruzada.

COMENTARIO:

Se expone claramente la importancia del uso de los sistemas de manejo de aire tanto en la industria farmacéutica como en la farmoquímica. Aún cuando los -- procesos de fabricación pueden ser diferentes, recordemos que en una indus -- tría farmoquímica los procesos se llevan a cabo en reactores que son conside -- rados como sistemas cerrados, y por lo tanto la filtración de aire no es un - problema simple y cuando estos equipos sean manejados en forma correcta ya que los sistemas cerrados también son abiertos durante la carga y la descarga. Una vez seco el farmoquímico, la manipulación de éste requiere de edificios -- cerrados con un control de aire. Este aire puede ser recirculado en áreas de -- dedicadas al mismo proceso, pero en áreas no dedicadas o de uso múltiple, es -- decir para diferentes productos, se debe validar la eficiencia de los filtros, la presión diferencial entre cuartos adyacentes, el tamaño y número de partí -- culas permitidas, como otros factores, todo ello para evitar la contaminación cruzada y la presencia de materia extraña. (16)

El uso de filtros HEPA y su rango (99.97%- 99.997%) está diseñado princi -- palmente para uso en unidades de ventilación y sistemas donde se requieren -- especificaciones muy estrictas para la limpieza de aire. Por ejemplo, mien -- tras para un farmoquímico en forma húmeda puede ser suficiente un filtro con eficiencia del 85%, en forma seca, una eficiencia de 99.97% puede no ser a -- decuada. En todo caso la FDA sugiere tener la evidencia documentada de que - tales sistemas funcionan de acuerdo a lo esperado. (8)

Los filtros de 99.97% de eficiencia pueden ser usados para obtener una lim -- pieza de aire superior en los laboratorios farmacéuticos, en las áreas de ---

procesos alimenticios, en los quirófanos y áreas estériles etc.

Los filtros del grado 99.97% y 99.997% por su diseño permiten retener los microorganismos y son esenciales en donde se requiere aire ultra limpio: para quirófanos, campanas de flujo laminar y cuartos de preparación de cultivos. La eficiencia del manejo de los sistemas de aire debe ser continuamente monitoreada para asegurar que se está llevando a cabo la filtración deseada.

El sistema debe ser especificado en términos de flujo de aire por unidad de tiempo o velocidad, temperatura, humedad, y microorganismos. Una vez que las especificaciones están escritas, un programa de monitoreo debe también ser instituido y registrado para demostrar que el sistema de manejo de aire esta cumpliendo con las especificaciones. (17)

d) La calidad del agua de proceso en las plantas de farmoquímicos no estériles no es típicamente tan crítica como pudiera ser en muchas plantas de medicamentos (ver el preámbulo de GMP, párrafo 150). La compañía debería esperar tener estándares establecidos de la calidad del agua que pueden consistir de requisitos de compendios o regulatorios para ese país en relación a la calidad química y microbiológica y suficiente información para indi-

car el cumplimiento general con esos estándares. La mayoría de las compañías cuando se conecten directamente a un albañal tanto de mantos acuíferos como de agua de vertientes superficiales. El uso que se le da agua determinará los factores de calidad y su nivel de importancia. Cuando se aproximan los últimos pasos del proceso de fabricación, el agua puede necesitar ser de la más alta calidad que la de las primeras etapas del proceso donde el agua se considera adecuada si cumple con los estándares del agua potable.

La compañía debe tener programas por escrito de monitoreo para asegurar la calidad apropiada del agua. La información no necesita ser generada por la compañía a condición de que se disponga de información periódica de alguna otra organización responsable.

COMENTARIOS:

La calidad del agua de proceso en la industria farmoquímica no es considerada

tan crítica como en la fabricación de medicamentos. El agua potable es aceptable para usarse en los procesos de farmoquímicos; sin embargo la compañía debe tener establecidos estándares tanto para calidades de agua tanto química como microbiológicamente. El agua debe ser muestreada rutinariamente y debe estar libre de microorganismos patógenos. Si el agua es usada después de las etapas iniciales del proceso, tales como para un lavado final o la filtración de una torta de producto, o si el farmoquímico es cristalizado de un sistema acuoso, los estándares de calidad de agua deben ser más altos; particularmente si las sustancias serán usadas en la producción de medicamentos parenterales. Es necesario hacer una verificación microbiológica del producto final. Si bien la USP XXI prevee que el calidad del agua para tomar o potable puede ser usada en la fabricación de componentes de medicamentos, esta no puede ser usada en la fabricación del medicamento mismo. (21)

Una cantidad total microbiana (aerobios) que puede permitirse para el agua potable es de 500 colonias formadoras (cfu) por mililitro. (22).

211.48 PLOMERIA

a) El agua potable debe ser suministrada bajo una presión positiva continua en un sistema de cañería libre de defectos que pudieran contribuir a la contaminación de cualquier medicamento. El agua potable deberá cumplir con los estándares prescritos en las regulaciones Primarias de Agua Potable

de la Agencia de Protección al Medio Ambiente expuestas en la parte 141 del CFR 40. El agua que no cumpla con tales estándares no será permitida en el sistema de agua potable.

b) los drenajes serán de tamaño adecuado y, donde se unen directamente a un albañal, deberán proveerse de un interruptor de aire u otro dispositivo mecánico para prevenir que el agua se regrese por succión.

211.50 BASURA Y DESPERDICIOS.

Los desechos, la basura, y otros desperdicios en y desde el edificio y alrededores inmediatos deberán ser retirados en una forma segura y sanitaria.

Los residuos y desechos deben ser dispuestos y eliminados de tal forma que aseguren que no interferirán con etapas subsecuentes en el proceso o adulteren el producto. Métodos de última disposición y procedimientos para estos materiales que pueden estar sujetos a requerimientos de otras agencias regulatorias o política de la compañía.

COMENTARIO:

Para ambas industrias, la basura, desperdicios y desechos deben colocarse en sitios destinados exclusivamente a ello y lejos del área de producción para evitar la contaminación del producto.

Este sitio destinado estará de acuerdo a requerimientos de Protección al Ambiente (EPA); Aunque parece ser una norma más relajada en la guía, debe mantenerse un control estricto en este aspecto ya que sin esta norma no se pueden dar otras.

211.52 SANITARIOS.

Se contará con instalaciones de aseo personal incluyendo instalaciones pa- agua caliente y fría, jabón o deter- gente, secadores de aire o toallas -- individuales y sanitarios limpios y de fácil acceso al área de trabajo.

COMENTARIOS:

Ambas industrias contarán con lo señalado en 211.52. Para este caso, los hábitos de higiene juegan un papel importante en la prevención de la contaminación. La instrucción en higiene forma parte de las Buenas Prácticas de Fabricación.

En resumen para las regulaciones GMP, existe las regulaciones de la Administración de Seguridad Ocupacional y Salud con impacto en las instalaciones de

sanitarios. Estas requieren de cuartos separados para cada sexo, y un número mínimo de sanitarios dependiendo del número de usuarios. (16)

Núm. Usuarios	Núm. Mínimo de sanitarios
1-15	1
16-35	2
36-55	3
56-80	4
81-110	5
111-150	6
más de 150	1 adicional por cada 40 usuarios

211.56 SANITIZACION

a) Todo edificio utilizado en la fabricación, proceso, empaquetado o manejo de un medicamento debe ser mantenido en condiciones sanitarias y de limpieza; tales edificios deben estar estar libres de plagas por roedores, pájaros, insectos y otros bichos (otros que no sean animales de laboratorio).
La basura y el desperdicio orgánico - deben manejarse y disponerse en forma oportuna y sanitaria.

El saneamiento adecuado de edificios y áreas para farmoquímicos requieren dictámenes considerables. Muchos de los materiales de inicie particularmente botánicos, pueden contaminarse con roedores o con otros animales sucios o infestados con insectos. En tales casos, no es real esperar estándares altos en las áreas de almacenamiento para materiales de inicie en las áreas límite de la planta en

b) Habrá procedimientos escritos asignando responsabilidades para la sanitización y describiendo con suficiente detalle la programación de limpieza, métodos, equipo y materiales para ser usados en la limpieza de los edificios e instalaciones; tales procedimientos deberán seguirse.

(c) Habrá procedimientos escritos para el uso de los rodenticidas, insecticidas, fungicidas, agentes fumigantes y de limpieza y sanitización convenientes. Tales procedimientos escritos deben ser diseñados para prevenir la contaminación de equipo, componentes, envases para producto, sistemas de cierre, empaquetado, etiquetado, o los productos, y deberán seguirse. No deberán ser usados rodenticidas, insecticidas, y fungicidas a menos que estén registrados y que sean usados de acuerdo con el Acta Federal de Insecticidas, Fungicidas y Rodenticidas (7 U.S.C 135).

d) Los procedimientos de sanitización deben ser aplicados al trabajo desarro-

donde se llevan a cabo las etapas iniciales del proceso. Los métodos de control utilizados por la compañía para prevenir un incremento en tal contaminación o infestación, en los almacenes, o en otras áreas son de gran importancia.

liado por contratistas o empleados temporales así como al trabajo realizado por empleados de tiempo completo durante el curso ordinario de operaciones.

COMENTARIOS:

Se marca una diferencia muy clara en los estándares de sanitización que se pueden esperar para la industria farmacéutica y para algunos materiales de inicio en la industria farmoquímica, como productos botánicos y otros, donde se cuestiona el grado de limpieza de un material que ya de por sí se encuentra en la naturaleza expuesto a todo tipo de contaminantes. Esta discusión va inclusive hasta la definición desde qué momento aplicar los conceptos de Buenas Prácticas de Fabricación a una materia prima básica o natural.

Sin embargo, existe un criterio general de no almacenar juntas las materias primas consideradas clave para el proceso con aquellas naturales o muy básicas en su fabricación.

Este párrafo puede tener un contrasentido con el principio de que se debe partir de una materia prima de alta calidad, para obtener un producto de alta calidad, sino se definen claramente estos términos con las materias primas manejadas.

La presencia de roedores, insectos y otros animales cerca de las áreas de producción puede ocasionar contaminación. En la industria Farmoquímica, donde se suelen tener espacios abiertos, el control de plagas debe ser bien planeado y con suficiente frecuencia para ser efectivo.

Este control incluye además la selección correcta de las sustancias usadas para

fumigar, y los procedimientos de rociado y registro. Es usual que se empleen contratistas para efectuar el trabajo de fumigación; cuando esta actividad no es supervisada adecuadamente puede ocasionar no solo que haya un mal control de plagas sino que los mismos materiales o productos se contaminen con la sustancia rociada. (autor)

211.56 MANTENIMIENTO

Todo edificio utilizado en la fabricación, proceso, empaquetado o manejo de un medicamento deberá mantenerse en buen estado.

211.63 DISEÑO DE EQUIPO, TAMAÑO Y LOCALIZACIÓN.

El equipo usado en la fabricación, -- proceso o manejo de un producto deberá ser de un diseño y tamaño adecuado y convenientemente localizado para facilitar las operaciones para el uso que se pretende y para su limpieza y mantenimiento.

a) Como en el caso de los edificios, muchos farmoquímicos son producidos usando equipo multiusos. Tanques, fermentadores, reactores, centrifugas y otras piezas del equipo son usadas o daptadas rapidamente para una variedad de productos. Con pocas excepciones tal uso multiple es satisfactorio a condición de que:-

COMENTARIO:

Tanto en la industria farmacéutica como en la farmoquímica, el equipo de fabricación deberá ajustarse y mantenerse limpio a fin de garantizar la uniformidad de producción y asegurar la exclusión de contaminación. (5)

El equipo mas frecuentemente utilizado en la industria farmacéutica es: Mezcladoras, Tamizadoras, Horno de secado, Tableteadoras, Marmitas, Bombos, Encapsuladoras, Llenadoras de polvo, Tanques de acero inox., Agitadores, Filtros, Homogeneizador, Equipo de precisión, Equipo para medir dureza, desintegración etc. (12)

Equipo frecuentemente utilizado en la industria farmoquímica:

Reactores, Recibidores, Cristalizadores, Tanques de extracción, Centrifugas, Filtros, Secadores, Granuladores, Micronizadores, Molinos, Bombas de vacío, Termoregistradores, Manómetros, Termómetros, Cronatógrafos, Espectrofotómetros, Polarímetros, Refractómetro etc. (6)

211.65 CONSTRUCCION DE EQUIPO.

a) El equipo deberá ser construido de manera que las superficies que están en contacto con componentes, materiales en proceso, o productos no sean reactivos, aditivos, o adsorbtivos como para que pudieran alterar la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza del producto más allá de los requerimientos oficiales u otros requerimientos establecidos.

b) Cualquier sustancia requerida para la operación, tal como lubricantes o refrigerantes, no entrarán en contacto con componentes, recipientes para producto, sistemas de cierre, material en proceso, o los productos como para que alteren la seguridad, identidad, calidad o pureza del producto más allá de los requerimientos oficiales u otros re --

querimientos oficiales u otras establecidos.

COMENTARIO.

-En la industria farmoquímica, parte de la selección cuidadosa del material del equipo para que que no reaccione, se adsorba o se adhiera deberán tomarse precauciones para condiciones extremas como una alta alcalinidad o acidez de soluciones, etc. Los materiales auxiliares del equipo, como empaques, válvulas, y accesorios, deben ser asimismo de un material adecuado. También puede ser común en ese tipo de industria, el empleo de parches o piezas que se adaptan al equipo para su reparación cuando éste ha sufrido algún deterioro; el material vidriado de un reactor, por ejemplo, puede estrellarse por una mala operación, para lo cual se colocan estos parches fijados con tornillos. Cuando estas reparaciones no son hechas por personal calificado, supervisadas y mantenidas en forma preventiva, pueden ser una causa de contaminación, además de dañar permanentemente el equipo.

Un programa adecuado de mantenimiento preventivo deberá de incluir entre otras cosas un control de piezas de repuesto por especificación para evitar el uso de materiales impropios y la vida media de estas para evitar ineficiencia y desprendimiento de partículas por desgaste.

211.67 LIMPIEZA DE EQUIPO Y MANTENIMIENTO.

a) El equipo y utensilios deben ser. - 1) El equipo este limpio y sea en -

limpiados, mantenidos y sanitizados a apropiados para prevenir un mal funcionamiento o contaminación que pudiera alterar la seguridad, identidad, potencia, calidad y pureza del medicamento más allá de los requerimientos oficiales u otros establecidos.

b) Deberán ser establecidos procedimientos escritos y seguirse para la limpieza y mantenimiento del equipo, incluyendo utensilios usados en la fabricación, proceso, empaquetado, o manejo del producto. Estos procedimientos deberán incluir pero no necesariamente están limitados a lo siguiente:

- 1.- Asignación de responsabilidades para la limpieza y mantenimiento del equipo.
- 2.- Programas de mantenimiento y limpieza, incluyendo cuando se requiera, programas de sanitización.
- 3.- Una descripción con suficiente detalle de los métodos, equipo y materiales usados en las operaciones de

efecto limpiado de acuerdo a procedimientos escritos.

2) El programa de limpieza tenga en consideración la necesidad de usar procedimientos diferentes dependiendo de qué producto o intermediario fue producido.

3.- El equipo que contiene residuos, que se adhieren o son de consistencia gomosa, que no pueden ser eliminados rápidamente, deben ser dedicados para usarse en porciones limitadas de una síntesis.

limpieza y mantenimiento, y métodos de desensamble y reensamble del equipo,-- necesarios para asegurar una limpieza y mantenimiento apropiado.

4.- Retiro o cancelación de la identificación previa del lote.

5.- Protección del equipo limpio de la contaminación previo a su uso;

COMENTARIO:

-En la industria Farmoquímica, donde se utilizan equipos de gran tamaño, la limpieza, y la verificación de la limpieza pueden resultar en una tarea tediosa, prolongada y muy complicada para desensamblar. Para esto debe estar previsto el diseño del equipo.

-El desensamblaje ayuda a obtener una buena limpieza, especialmente de piezas pequeñas de equipo difíciles de limpiar. (15)

-La FDA observa durante sus auditorias la construcción y localización de equipo para una fácil limpieza e inspección. (2)

6.- Inspección de limpieza de equipo, inmediatamente antes de su uso.

c) Los registros de mantenimiento, - limpieza, sanitización e inspección- deberán conservarse como se especifica en 211.80 y 211.82

Debe estar disponible la información que valide tales procedimientos de limpieza. Esta debe basarse en uno o más criterios aplicados - tales como físicos (como ausencia de humedad, etc.) químicos o microbiológicos.

COMENTARIO:

Una gran cantidad de equipo usado en la ind. farmoquímica es multi-uso y multi-propósito, considerando que en él se fabrican diferentes productos y que el equipo puede ser intercambiable, o sea que un reactor por ejemplo, puede usarse con otro recipiente u otra centrifuga, etc. Consecuentemente, procedimientos inadecuados de limpieza pueden resultar en un material adulterado con un producto previamente fabricado, o la introducción de un número excesivamente alto de materia extraña o microorganismos. La contaminación de un producto por material de otro producto puede no ser detectado cuando las especificaciones del producto terminado no requieren una prueba para tal presencia, o cuando un muestreo no es representativo del lote. El mejor camino para asegurar su ausencia es estar seguros que ellos nunca estuvieron dentro del producto en primer lugar, mediante la confianza de que los procedimientos de limpieza están validados.

Un procedimiento de validación de limpieza es definido como un procedimiento el cual ha sido efectivamente propuesto por un programa documentado previendo un alto grado de seguridad que un procedimiento específico, cuando es desarrollado apropiadamente, consistirá de la limpieza de una pieza particular de equipo para un nivel predeterminado de limpieza (10)

El proceso de limpieza puede ser validado periódicamente por verificación de contenido residual de producto del disolvente usado en el último lavado del equipo, e identificación del material previamente usado en ese equipo, por ej. mediante una cromatografía en placa fina. (4)

b) Algunos tanques de fermentación, reactores de reacción y otros equipos no están situados dentro de edificios; así una cantidad considerable de procesos se llevan a cabo al aire libre.

1.- Tal condición del proceso es adecuada a condición de que se realice en un sistema cerrado.

2.- El aislamiento de intermediarios o productos finales requiere del uso de un ambiente protegido. El grado de protección requerido puede variar dependiendo de la etapa del proceso.

COMENTARIO:

A diferencia de la industria farmacéutica, en la farmoquímica los procesos químicos son realizados frecuentemente en espacios abiertos pero en sistemas cerrados los cuales tienden a proporcionar protección contra la contaminación, aún cuando los reactores no se encuentren en edificios cerrados. Sin embargo esto no excluye la introducción de contaminantes desde el equipo: material, utilizado para proteger al equipo; la corrosión; la limpieza y el personal. En estos casos juegan un papel importante los procedimientos de manejo de los materiales ya que un reactor no está cerrado durante la carga y la descarga, o una centrifuga puede no funcionar con la tapa cerrada si no tiene todos los accesorios para su correcto funcionamiento. (8)

c) Los procesos que requieren de un ambiente especial para asegurar la calidad del producto (Atmósfera inerte, protección a la luz etc.) deben mantenerse bajo un escrutinio cuidadoso en dicho ambiente en algunos lapsos. Si cualquiera de tales lapsos se encuentra en el proceso de producción, se deben demostrar evidencias adecuadas y a intervalos -- apropiados de que tales lapsos no han comprometido la calidad del fármaco -- químico.

COMENTARIO:

Como se sabe, una de las causas de la contaminación radica en los mismos ambientes de trabajo y en el personal. Por esta razón es importante mantener en las áreas de fabricación un ambiente que asegure la calidad del producto.

En 1966, varios organismos del gobierno de E.U.A. encargaron a especialistas -- de la Sandia Corporation el estudio de las salas blancas o limpias. Esto trajo como consecuencia una clasificación de "ambientes limpios" definidos por su -- contenido en partículas, estudiada como una norma Federal Standard 209 de U.S.A que constituye una guía para tipificarlos.

-Sala de clase 100 (clase 4 en Francia):

Contiene 100 partículas o menos de un tamaño igual o mayor de 0.5 micras por -- pie cúbico (3.5 partículas por litro) y no contiene partículas iguales o mayores

de 5 micras.

Esta es la calidad de aire que resulta por tratamiento con el sistema de flujo laminar.

-Sala de clase 1000. Contiene 1000 partículas o menos de un tamaño igual o mayor de 0.5 micras por pie cúbico (35 a 40 partículas por litro) y un máximo de 10 de 5 micras en igual volumen.

-Sala clase 10 000 (clase 400 en Francia) Así se denomina a la sala o ambiente cuya cuenta no excede de 10 000 partículas por pie cúbico (350 a 400 partículas por litro) de 0.5 micras y mayores de las que solo 65 por pie cúbico (2.3 partículas por litro) podrán ser de 5 micras o más.

-Sala clase 100 000 (Clase 4000 en Francia. En este caso no excede de 100 000 partículas por pie cúbico (3500 a 4000 partículas por litro) de 0.5 micras y mayores de las que podrá haber hasta 700 por pie cúbico (25 partículas por litro) de 5 micras y mayores. Así se define a la sala simplemente limpia. (11)

-No obstante que las primeras clasificaciones de áreas limpias fueron hechas para la industria electrónica y del Espacio Aéreo (NASA), estos estándares han sido bien recibidos y aplicados por la industria farmacéutica. La industria -- farmoquímica hasta la fecha no ha establecido estándares para áreas de acuerdo a las diferentes operaciones. Hasta ahora, la FDA ha pedido solamente que cualquier sistema de aire por ejemplo, empleado en esta industria, sea validado.

Respecto al grado de limpieza, se requiere de una definición y clasificación -- mas clara de cuarto limpio. Una recomendación general por parte de algunas autoridades, es que se extremen las precauciones en el manejo del farmoquímico a partir de que está seco, y que se maneje en edificios cerrados con todas las -- características de un área de producto final de la industria farmacéutica, ya que ese producto no conlleva ninguna operación adicional de purificación posterior. (8) (25)

211.68 EQUIPO AUTOMÁTICO, MECÁNICO Y
ELECTRICO

- a) El equipo automático, mecánico o eléctrico u otro tipo de equipo, incluyendo computadoras o sistemas relacionados que realicen una función satisfactoria, pueden ser usados en la fabricación proceso o rechazo de un producto. Tal equipo deberá calibrarse, inspeccionarse o verificarse rutinariamente, de acuerdo con los programas escritos diseñados para asegurar un funcionamiento apropiado. Los registros escritos de estas verificaciones de calibración deberán guardarse.
- b) Deberán ser ejercitados controles apropiados en computadoras o sistemas relacionados para asegurar que los cambios en los registros maestros de producción y control u otros registros son instituidos solo por personal autorizado. Deberá verificarse en cuanto a exactitud la información de entrada y salida de la computadora o el sistema

relacionado de fórmulas u otros registros o información.

Deberá mantenerse un respaldo del archivo de la información guardada en la computadora o en sistemas relacionados excepto donde ciertos datos, como los cálculos realizados en conexión con los análisis de laboratorio, son eliminados por procesos computarizados u otros procesos automáticos.

En tales circunstancias un registro -- por escrito debe ser guardado con los datos apropiada de validación. Deberá mantenerse una copia dura o sistemas alternativos, tales como duplicados, cintas, o microfilms, designada para asegurar que la información de respaldo es exacta y completa y que este segura de alteración, o borradura inadvertida.

COMENTARIO:

El uso de equipo de control y registro automático de precisión es más frecuente que se encuentre en una planta farmoquímica que en una farmacéutica.

El uso de tales equipos es apropiado cuando se utilizan procedimientos adecuados de inspección, calibración y mantenimiento. (8)

Las computadoras pueden ser usadas para la reproducción de fórmulas y formas de reproducción de controles. Estas reproducciones deben ser verificadas frente a los originales y documentadas con la firma del examinador y la fecha. Estos requerimientos por certificación pueden también considerarse si el sistema tiene la capacidad de verificar su rendimiento. Debe guardarse una copia de los datos que entraron a la computadora. (16)

Entre los sistemas automatizados más sencillos están las balanzas electrónicas de precisión que tienen una tecla de auto-calibración. Esta calibración se considera útil siempre y cuando sea validada contra el sistema manual con pesas patrón certificadas, y tenga un periodo de revalidación. Algunos programas de computación (como el sistema 35- IBM) tienen sistemas integrados de auditoría que permiten saber cuando fué corregido un dato y por quién, además de tener módulos de acceso limitado como son los "pass word" o llaves de acceso. (26) (27).

La revisión de registros hechos en computadora es claramente definida en las partes 211.180, 211.192 y 314.8 del 21 CFR.

-Por lo que se refiere al equipo automático, mecánico y eléctrico, se dá por hecho que en la industria farmoquímica también se utiliza. La tecnología ha llevado a la industria farmoquímica a contar con sistemas completamente automatizados en las áreas de producción, como reactores, con sistemas de administración de materias primas y de muestreo automático, control de pH, control de temperaturas y presiones digitales, con alarmas y sistemas de paro. En el caso de los controles analíticos, esta industria cuenta ya con instrumentos con inyección automática, como en el caso de los cromatógrafos, con control gradual de temperatura para puntos de fusión, todo tipo de equipo digi-

tal, e inclusive robótica para la preparación de muestras, cierre de viales, hasta análisis rutinarios completos hechos con brazos artificiales que reducen al mínimo el error humano. En todo caso, estos equipos y sistemas deben ser validados para demostrar en forma objetiva que actuarán de acuerdo a lo establecido consistentemente.

En la industria farmacéutica la maquinaria especializada para una amplia variedad de procesos, mezclado, tableteado, encapsulado y empaquetado son unos cuantos ejemplos de las tareas realizadas por máquinas en esta industria.

Aunque esta gama de maquinaria es producida por muchos fabricantes de todas las tallas, la mayoría participa de una característica en común: esto es maneja por uno o más motores eléctricos y tiene controles eléctricos o electrónicos.

Es esencial cuando se va a comprar equipo tener claras y definidas las especificaciones escritas que gobiernen el diseño de una maquinaria. (14)

211.72 FILTROS

Los filtros usados en la filtración de líquidos para la fabricación, proceso y empaquetado de inyectables de uso humano no liberarán fibras en tales medicamentos.

Los filtros que liberan fibras, no podrán ser usados en la fabricación, proceso o empaquetado de medicamentos

inyectables a menos de que no sea posible la fabricación de tales productos sin el uso de tales filtros. Si es necesario el uso de un filtro que libere fibras, deberá usarse subsecuentemente un filtro adicional que no libere fibras, de 0.22 micras máximo de porosidad (0.45 micrones si las condiciones de fabricación así lo dictan) para reducir el contenido de partículas en los medicamentos inyectables. El uso de filtros que contienen asbestos, con sin el uso subsecuentemente de un filtro específico que no libere fibras será permitido solamente bajo sometimiento de pruebas a la consideración de la Oficina de la Administración de Alimentos y Medicamentos de que el uso de un filtro no liberador de fibras comprometerá, o pueda comprometer la seguridad y efectividad del medicamento inyectable.

COMENTARIO:

La filtración de líquidos es una práctica común en la industria farmoquímica-

en los pasos intermedios y finales de fabricación, por lo cuál se puede hacer extensiva esta recomendación del CFR, aún cuando la guía no dedica un espacio particular a esta sección. No obstante, esta parte parece referirse principalmente a las operaciones de fabricación de parenterales, donde es crítico el control de filtros.

-En la preparación de parenterales para uso humano la filtración con liberación de fibras debe ser evitado.

-Si un filtro, el cual libera fibras, debe ser usado, éste debe ser seguido por un filtro que no libera fibras de 0.22 milimicras de porosidad.

-Los filtros de asbestos no pueden ser usados a menos que la FDA este de acuerdo, para la evaluación de nuevas drogas. (16)

-Es común también el uso de filtros para agua en industrias farmoquímicas para la operación de lavado de la torta del producto final, por ejemplo durante la centrifugación; en este caso se recomienda también el uso de filtros de un material adecuado y que estos sean verificados periodicamente para evitar el desarrollo de microorganismos, para lo cuál se requiere de un procedimiento de limpieza y que ésta sea verificada por métodos objetivos y no solo visualmente.

CAPITULO 5

CONTROL DE COMPONENTES, RECIPIENTES Y SISTEMAS DE CIERRE.

211.80 Requerimientos generales.

a) Habrá procedimientos escritos que describan con suficiente detalle la recepción, identificación, almacenamiento, manejo, muestreo, pruebas y la aprobación o rechazo de componentes y recipientes y sistemas de cierre para medicamentos; tales procedimientos deberán ser seguidos.

b) Los componentes, recipientes y sistemas de cierre serán manejados y almacenados de prevenir la contaminación.

c) Los componentes de bolsas o cajas de recipientes para medicamentos o los sistemas de cierre deben ser almacenados lejos del suelo y en espacios convenientes para permitir la

RECIPIENTES, SISTEMAS DE CIERRE Y COMPONENTES EMPAQUE.

Un sistema de recipientes para farmacológicos sistemas de cierre y empaque de componentes debe incluir lo siguiente como mínimo:

a) Especificaciones escritas apropiadas, métodos de examinación o prueba, y procedimientos de limpieza cuando sea indicado.

b) Determinación de que el sistema de cierre del recipiente no es reactivo, aditivo o adsorbtivo como para alterar la calidad del farmacológico más allá de sus especificaciones establecidas y que proporcione protección adecuada contra el deterioro y contaminación.

c) El almacenamiento y manejo será de tal manera que proteja a los recipientes y tapas de la contaminación y el deterioro y evite mezclas (ej. entre recipientes que

limpieza e inspección.

d) Cada envase o grupo de envases para componentes o recipientes para medicamento o sistemas de cierre deben ser identificados con un código distintivo para cada lote en cada cargamento recibido. Este código deberá ser usado para registrar la disposición de cada lote. Cada lote debe ser apropiadamente identificado de acuerdo a su status (por ej. cuarentena, aprobado, o rechazado)

tienen aplicaciones diferentes pero similares en apariencia).

d) El uso de recipientes de envío a granel debe ser evitado para el almacenamiento o envío de un farmoquímico a menos que sea usado un forro polimérico o una bolsa interna.

COMENTARIO:

Los empaques primarios para farmoquímicos sólidos son comúnmente bolsas de polietileno y el envase secundario cuñetes o tambores resistentes. Tales bolsas, ya que constituyen el envase primario, es decir, en contacto directo con el producto, deben estar controladas tanto por especificaciones y pruebas físicas como de laboratorio, por ejemplo IR. La resina de que está formado el polietileno podría ser recuperada o estar contaminada. La recomendada para farmoquímicos puede ser aquella utilizada para envasado de alimentos. (24) Otras resinas de menor calidad o contaminadas podrían usarse por parte de algunos distribuidores de bolsas sino se cuenta con tales especificaciones. Un inadecuado manejo del farmoquímico final empacado dentro de un envase con residuos de otro componente podría ocasionar contaminación cruzada, no obs --

tante que esté "aislado" por una bolsa de polietileno; para tal caso se recomienda tener procedimientos de limpieza definidos ya que la práctica de reutilización de envases puede ser común. (6)

211.82 Recepción y Almacenamiento de Componentes; envases para medicamento; y sistemas de cierre; no probados.

a) Al recibir y antes de aceptarse, cada recipiente o grupo de recipientes de componentes, recipiente para el medicamento y sistemas de cierre deberán ser examinados visualmente en cuanto a un etiquetado apropiado así como a contenido; deterioro de recipientes o sellos rotos y contaminación.

b) Los componentes, recipientes para medicamento y sistemas de cierre deben ser almacenados bajo cuarentena hasta que hayan sido probados o examinados como sea más apropiado, y liberados. El almacenamiento dentro del área se hará conforme a los requerimientos de 211.80.

211.84 PRUEBAS Y APROBACION O RECHAZO DE COMPONENTES RECIPIENTES PARA EL MEDICAMENTO Y SISTEMAS DE CIERRE.

a) Cada lote de componentes, recipientes para el medicamento y sistemas de cierre será retenido de su uso -- hasta que los lotes sean muestreados, aprobados o examinados, como sea más apropiado, y liberados por Control de Calidad para ser usados.

b) Muestras representativas de cada cargamento de cada lote serán recolectadas para prueba o examinación.

El número de recipientes a muestrear y la cantidad de material a tomar deberá tomarse de cada recipiente; deberá basarse en un criterio apropiado, tal como un criterio estadístico de la variabilidad del componente, niveles de confianza, y el grado de precisión -- deseado, la historia de la calidad -- del proveedor, y la cantidad necesaria para el análisis de retención donde -- sea requerida en 211.170

c) Las muestras deben ser recolectadas de acuerdo con los procedimientos siguientes:

1.- los recipientes de los componentes seleccionados deben ser limpiados donde sea necesario, a través de medios adecuados.

2.- Los recipientes deben ser abiertos, muestreados y liberados a manera de prevenir la contaminación de su contenido y la de otros componentes, recipientes para el medicamento y sistemas de cierre.

3.- Equipo estéril y técnicas de muestreo aséptico deben ser usadas cuando sea necesario.

4.- Si es necesario, muestrear un componente de la parte superior, de la mitad y de la base de su recipiente, tales subdivisiones de la muestra no deberán unirse de manera compuesta para el análisis.

5.- Los recipientes para muestra deberán ser identificados a manera de que la siguiente información pueda ser de-

terminada siguiendo:

nombre del material muestreado, número de lote, el recipiente del cual la muestra fue tomada, la fecha en que la muestra fue tomada, y el nombre de la persona quien recolectó la muestra.

6.- los recipientes de los cuales han sido tomadas las muestras deben ser marcados para demostrar que las muestras han sido tomados de ellos.

d) Las muestras serán examinadas y probadas como sigue:

1.- Al menos una prueba será realizada para verificar la identidad de cada componente del medicamento. Se usarán Pruebas específicas de identidad, si ellas existen.

2.- Cada componente será probado para conformidad con todas las especificaciones escritas apropiadas para pureza, potencia y calidad. En lugar de tal prueba por el fabricante, un reporte de análisis del proveedor de un componente puede ser aceptado siempre que por lo menos una prueba específica

de identidad sea conducida sobre tal componente por el fabricante y con tal que el fabricante establezca la confiabilidad de los análisis del proveedor a través de una validación adecuada de los resultados de las pruebas del proveedor, a intervalos apropiados.

3.- Los recipientes y sistemas de cierre deberán ser probados para conformidad con los procedimientos escritos apropiados.

En lugar de tales pruebas por el fabricante, un certificado de prueba puede ser aceptado del proveedor con tal que al menos una identificación visual sea conducida en tales recipientes /-- sistemas de cierre por el fabricante y con tal que el fabricante establezca la confiabilidad de los resultados de las pruebas del proveedor a través de la validación apropiada de los resultados de las pruebas del proveedor a intervalos adecuados.

COMENTARIO:

El certificado de proveedor está definido dentro de esta guía como un sistema de gerencia de una calidad total del manejo de sistemas que aseguren que el producto del proveedor, está producido, empacado y es transportado bajo un proceso controlado que resulta de acuerdo a los requerimientos del cliente, y de las autoridades correspondientes.

Este es un programa basado en el principio de prevención, detección y selección de defectos encontrados.

Finalmente si es implementado exitosamente, el certificado del proveedor, debe guardar los objetivos deseados, mejorando la calidad, entrega de funciones, incrementando la productividad y reduciendo los costos en términos que sean cuantificables. (23)

4.- Cuando sea apropiado, los componentes deberán ser examinados microscópicamente.

5.- Cada lote de un componente, recipiente para el medicamento o sistema de cierre que este propenso a contaminación con suciedad, plagas de insectos u otros adulterantes extraños serán examinados frente a especificaciones establecidas para tal contaminación.

6.- Cada lote de un componente, reci-

piente, para el medicamento o sistema de cierre que este propenso a una contaminación microbiológica que es objetable en vista de su uso pretendido, estará sujeto a pruebas microbiológicas antes de su uso.

Cada lote de componente, recipiente para medicamento, o sistema de cierre que cumpla las especificaciones escritas apropiadas de identidad, potencia, calidad y pureza y pruebas relacionadas en el párrafo d) de esta sección pueden ser aprobados y liberados para su uso. Cualquier lote de tal material que no cumpla con tales especificaciones será rechazado.

211.86 USO DE COMPONENTES, RECIPIENTES PARA EL MEDICAMENTO Y SISTEMAS DE CIERRE APROBADOS.

Los componentes, recipientes para el medicamento y sistemas de cierre aprobados para su uso deberán ser rotados de manera que el material aprobado mas

viejo sea usado primero. La desviación de este requerimiento se permite si tal desviación es temporal y apropiada.

211.87 REANALISIS DE COMPONENTES A
PROBADOS RECIPIENTES Y SISTEMAS DE
CIERRE.

Los componentes, recipientes para el medicamento y sistemas de cierre serán reexaminados como se requiera para -- identidad, potencia, calidad, y pureza, y aprobados o rechazados por la unidad de Control de Calidad en acuerdo con -- 211.84 como sea necesario, por ej., -- después de su almacenamiento por largos períodos o después de su exposición al aire, calor u otras condiciones que pudieran afectar adversamente a los com -- ponentes, recipientes para el medica -- mento y sistemas de cierre.

211.89 COMPONENTES RECIPIENTES PARA --
MEDICAMENTO Y SISTEMAS DE CIERRE RE --
CHAZADOS POR LA UNIDAD DE CONTROL DE
CALIDAD.

Los componentes, recipientes y sistemas de cierre serán identificados y controlados bajo un sistema de cuarentena diseñado para prevenir su uso en la fabricación u operaciones de proceso para las cuáles sean inadecuados.

211.94 RECIPIENTES PARA EL MEDICAMENTO Y SISTEMAS DE CIERRE.

a) Los recipientes y sistemas de cierre no serán reactivos, aditivos o adsorptivos como para alterar la seguridad, identidad, potencia, calidad, o pureza del fármaco más allá de los requerimientos oficiales o establecidos.

b) Los sistemas de los recipientes deberán proveer protección adecuada frente a factores externos previsibles de almacenamiento que puedan causar deterioro o contaminación del producto.

c) Los recipientes y sistemas de cierre deberán ser limpiados como se indique según la naturaleza del fármaco, esterilizado y procesado para eliminar

propiedades pirógenicas para asegurar -
que son apropiados para el uso que se
pretende.

d) los estándares o especificaciones, --
métodos de prueba y cuando se indique -
métodos de limpieza, esterilización y
proceso para eliminar las propiedades -
pirogénicas para recipientes y tapas --
serán escritos y seguidos.

COMENTARIO: En la industria farmacéutica, la variedad de tapas, o envases que
están en contacto directo con el producto suele ser mas reducidas que en la -
farmacéutica, ya que se manejan graneles. No obstante, es muy importante el -
manejo adecuado no solo de los envases primarios sino de también de los en --
vasos secundarios, como cuñetes, tambores, frascos, especialmente durante las
operaciones de envasado o durante el muestreo en que el producto está expuesto
pudiendo caer a éste partículas de materia extraña como limaduras de fierro, -
cartón, plástico u otros. (autor)

La exposición de los productos para distribución, a altas temperaturas, por --
ejemplo durante el transporte, podría ocasionar que la bolsa interna de polie-
tileno se fundiera, sinp adecuado ocasionar el deterioro de productos de bajo --
punto de fusión por exposición al sol por no especificar en la etiqueta y en -
los documentos de embarque, estas precauciones.

CAPITULO 4. PRODUCCION Y CONTROLES DE PROCESO.

211.100 PROCEDIMIENTOS ESCRITOS;

DESVIACIONES.

a) Habrá procedimientos escritos para la producción y control en proceso -- diseñados para asegurar que los medicamentos tengan la identidad, potencia, calidad y pureza que deben tener. Tales procedimientos escritos, incluirán todos los requerimientos contemplados en esta subparte.

Estos procedimientos escritos incluirán cualquier cambio, se hará en borrador, revisará, y aprobará por la Unidad de Control de Calidad.

b) Los procedimientos escritos de producción y control de proceso, serán seguidos en la ejecución de las diferentes funciones de producción y control del proceso y serán documentadas en el momento de la ejecución. Cualquier desviación de los procedimientos escritos será registrada y justificada.

a) Las aguas madres que contienen - cantidades recuperables de BPC's - son frecuentemente reusadas. Tal - re-uso puede consistir en emplear las aguas madres para disolver los reactantes en el próximo desarro - llo de aquellas etapas en la sín - tesis. El Re-uso puede también -- consistir de una reacción separada para obtener una "segunda cosecha" de producto final. Finalmente ya - que la cristalización es algunas - veces lenta, se obtienen algunas - segundas cosechas permitiendo sim - plemente que se continúe con una - segunda cristalización por largos periodos después de que de que la primera cosecha es retirada.

Estos procedimientos secundarios de recuperación son inobjetables cuando el farmoquímico aislado cumple con el original, o con otras especificaciones adecuadas. Los proce - dimientos de recuperación deben - estar indicados en registros de lotes de fabricación.

b) Similarmente, las aguas madres pueden contener materiales de inicio no reaccionantes o intermedios que no son recuperables. Los procedimientos secundarios de recuperación para estos materiales son aceptables considerando que son materiales que cumplen con especificaciones adecuadas.

COMENTARIO:

El CFR no especifica operaciones del proceso particulares en la parte 211 como el caso del tratamiento de aguas madres en farmoquímicos. En tal caso se asume que todas las operaciones de proceso deben estar por escrito en procedimientos.

La recuperación de aguas madres y las segundas o terceras cosechas son operaciones son operaciones típicas de la industria farmoquímica.

En estas operaciones consideradas críticas desde el punto de vista regulatorio, la FDA es clara en la responsabilidad del fabricante de no mezclar materiales que cumplan con las especificaciones con material que no cumpla.

211.101 CARGA DE COMPONENTES

Los procedimientos escritos de producción y control de producción incluirán lo siguiente; los cuales son diseñados para asegurar que el medicamento pro -

ducido tiene la identidad, potencia, cantidad y pureza que deben poseer.

a) La tanda será formulada con la intención de proveer no menos del 100% de lo estipulado en la etiqueta o la cantidad establecida de ingrediente activo.

b) Los componentes para la fabricación de medicamentos serán pesados, medidos o subdivididos apropiadamente. Si un componente es eliminado del recipiente original u otro, el nuevo recipiente será identificado con la siguiente información:

- 1.- Nombre del componente o código de producto;
 - 2.- Número de control o recibo;
 - 3.- Peso o medida en el nuevo recipiente;
 - 4.- La tanda a que los componentes fueron dispuestos, incluyendo nombre del producto, potencia y número de lote.
- c) Las operaciones de peso, medida o subdivisión para componentes serán adecuadamente supervisados. Cada raci-

piente de componente despachados a -
fabricación serán examinados por una
segunda persona para asegurarse de
quet

1.- El componente fue liberado por la
Unidad de Control de Calidad;

2.- El peso o medida es correcto como
establece en los registros de las --
tandas de producción.

3.- Los recipientes son apropiada -
mente identificados.

d) Cada componente será adicionado a
la tanda por una persona y verificado
por una segunda persona.

211.103 CALCULOS Y RENDIMIENTO

Los rendimientos reales y porcentajes
de rendimiento teórico serán determi-
nados al final de cada fase de la fa-
bricación, proceso, empaquetado, o -
manejo del medicamento. Tales cálculos
serán realizados por una persona e -
independientemente verificados por una
segunda persona.

d) Las sobrecargas incidentales son
otro tipo de merclas en proceso que
ocurren frecuente mente: Ejemplos:

1) Residuos que se adhieren a la -
pared del micronizador utilizado -
para moler el farmoquímico final;

2) Capa residual de cristales que -
quedan en una centrifuga después de
la descarga del granel de los cris-
tales en un lote previo;

3) Descarga incompleta de fluidos o
de un reactor de proceso durante la
transferencia de material al sigui-
ente paso del proceso.

Estos procesos son usualmente inob-
jetables ya que no se requiere nor-
malmente de una limpieza completa -
entre lotes sucesivos del mismo pro-
ducto durante una campaña de pro --
ducción.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

79

211.105 IDENTIFICACION DE EQUIPO

a) Todos los recipientes de componentes y de almacenamiento, líneas de proceso y equipo mayor usado durante la producción de una tanda un medicamento será identificado propiamente en todo tiempo para indicar su contenido y cuando sea necesario, la fase del proceso de la tanda.

b) El equipo mayor será identificado con un número o código distintivo que será registrado en el registro de la producción para mostrar el equipo específico usado en la fabricación de cada tanda de un medicamento.

En los casos donde solamente un tipo particular de equipo existe en una compañía manufacturera, el nombre del equipo puede ser usado en lugar de un número o código de identificación distintivo.

Sin embargo en el caso de unidades de fabricación no dedicadas, deben emplearse procedimientos de limpieza diseñados para prevenir contaminación que pudiera alterar la calidad de la sustancia cuando se cambia de un farmoquímico a otro.

La efectividad de estos procedimientos de limpieza puede requerir el uso de pruebas analíticas para las sustancias involucradas.

211.110 MUESTREO Y PRUEBAS DE MATE --
 RIALES EN PROCESO Y DE LOS MEDICAMEN-
 TOS.

PRUEBAS EN PROCESO.

Para asegurar la uniformidad de grupo e integridad de medicamentos, los procedimientos escritos serán establecidos y seguidos ya que describen los -- controles de proceso, y pruebas o exámenes a ser conducidos sobre muestras apropiadas de materiales en proceso de cada tanda.

Tales procedimientos de control serán establecidos para monitorear la salida y para validar el desempeño de estos procesos de fabricación que pueden ser responsables de causar la variabilidad en las características del material en proceso y del medicamento.

Tales procedimientos de control incluirán, pero no están limitadas a, lo siguiente, donde sea apropiado:

1.- Variación de peso en tabletas o cápsulas;

2.- Tiempo de desintegración;

Los farmacológicos están sujetos normalmente a varias pruebas en proceso para demostrar que se esta efectuando satisfactoriamente una síntesis o fermentación. Tales pruebas son realizadas frecuentemente por personal de producción en laboratorios instalados en este lugar.

La aprobación para continuar con la síntesis (proceso) suele ser generada en el departamento de producción; estas situaciones no tienen objeción.

La consideración importante es que:

c) Los instrumentos son calibrados a intervalos apropiados.

c) La homogeneización deliberada durante el proceso o la mezcla, -- significa que se requiere de la ho-

3.- Mezclado adecuado para asegurar --
la uniformidad y homogeneidad;

4.- Tiempo y rapidez de disolución;

5.- Claridad, determinación, o pH de -
soluciones.

homogeneización en el proceso por una
variedad de razones y es llevada a
cabo con una reproducibilidad razo-
nable de corrida a corrida durante
el proceso.

Ej. 1) Recolección de múltiples lote-
tes de fermentación en un solo tan-
que (con un nuevo número de lote)

2) Solución reciclada de un lote --
para uso posterior en un lote suce-
sivo.

3) Recristalizaciones repetidas de
las mismas aguas madres para un --
rendimiento mejor de cristales;

4) Recolección de numerosas lonadas
de la centrifuga en un mismo secado/
homogeneizado.

Tales homogeneizaciones son inobje-
tables considerando que están docu-
mentadas adecuadamente en registros
de lotes de fabricación.

COMENTARIO:

La variación de peso en tabletas o cápsulas, el tiempo de desintegración, disolución etc. son prácticas comunes en la industria farmacéutica. La ind. farmoquímica se conduce principalmente por reacciones químicas, enzimáticas,

recombinación de ADN, etc. (8)

La homogeneización en proceso o del producto final es otro ejemplo de operaciones críticas desde el punto de vista regulatorio y práctico, en que la FDA claramente expone la responsabilidad del fabricante para no adulterar productos intentando cumplir con una especificación. (autor)

b) Las especificaciones validas para proceso para tales características -- serán consistentes con las especificaciones del medicamento final y serán derivadas del promedio de los -- procesos previamente aceptables y estimados de la variabilidad de los -- procesos donde sea posible y determinado por la aplicación de procedimientos -- estáticos adecuados donde sea conveniente.

La examinación y prueba de muestras -- asegurará que el medicamento y material en proceso cumplen las especificaciones.

c) Los materiales en proceso serán -- por Calidad en cuanto a su identidad, calidad, potencia y pureza aprobación

e) En contraste en la homogeneización durante el proceso y de la sobrecarga incidental discutidas anteriormente --

o rechazo durante el proceso de producción ej. principio o terminación - de fases significativas o un registro después de un almacenamiento por largos periodos.

teriormente, el proceso intentado - debe ser dirigido a manera de con - seguir la homogeneización del lote del farmoquímico final al máximo -- tres áreas cuidadosa y criticamen-- te en el proceso. Estas son:

- 1) La última operación de homogenei- zación para todo el producto que -- constituirá el lote final.
- 2) El punto en el proceso en que se asigna el número de lote.
- 3) El procedimiento de muestreo uti- lizado para obtener la muestra que se pretende sea representativa del lote.

No es permitida la homogeneización de partes de un lote o lotes con el propósito de salvar material adul -- terado.

d) Los materiales rechazados de ma- terial en proceso será identifica - dos y controlados bajo un sistema de cuarentena diseñado para prevenir su uso en la fabricación u operación, de proceso para las cuales ellos son inadecuados.

COMENTARIO:

El material rechazado requiere de una investigación documentada de las causas del rechazo. Las acciones correctivas tomadas y las acciones preventivas a futuro.

En la industria farmoquímica cuando una materia prima no cumple algún parámetro no crítico para el proceso (por ejemplo humedad); puede ser aprobada condicionalmente o aprobada para un proceso específico. Este criterio se utiliza además en casos en que la materia prima puede ser considerada tóxica para la salud, -- por lo cual se aprueba por inspección visual. (autor)

**211.111 LIMITACIONES DE TIEMPO EN
PRODUCCION.**

Cuando sea apropiado, los límites de tiempo para completar cada fase de -- producción deben ser establecidos para asegurar la calidad del medicamento. La desviación de los límites de -- tiempo establecidos pueden ser aceptables si tal desviación si tal desviación no compromete la calidad del medicamento.

Tal desviación será justificada y documentada.

211.113 CONTROL DE LA CONTAMINACION
MICROBIOLOGICA.

a) Serán establecidos y seguidos, --
procedimientos escritos apropiados -
que deberán ser diseñados para pre -
venir microorganismos objetables en
medicamentos que no requieren ser --
estériles.

b) Procedimientos escritos apropiados
diseñados para prevenir contaminación
microbiológica en productos para ser
esterilizados, deberán ser estableci-
dos y seguidos. Tales procedimientos -
incluirán la validación de cualquier
proceso estéril.

211.115 REPROCESO

a) Procedimientos escritos serán es -
tablecidos y seguidos, prescribiendo
un sistema para reproceso de tandas -
que no cumplan con los estándares o -
especificaciones y los pasos a tomar
para asegurar que a tandas reprocesa-
das cumplirán con todos los estándares,
especificaciones y características --
establecidos.

b) El reproceso no será realizado sin la revisión y aprobación de la Unidad de Control de Calidad.

COMENTARIO:

Resulta interesante la revisión del concepto de control microbiológico en --
farmoquímicos, ya que también se fabrican productos a granel que podrían de--
sarrollar microorganismos objetables, de igual manera que en un producto far--
macéutico dosificado, especialmente a partir del manipuleo excesivo que pueden
conllevar en ciertas etapas del proceso cuando el producto está seco. (B)

CAPITULO 7. CONTROL DE EMPAQUE Y
ETIQUETADO.

211.122 EXAMEN DE MATERIALES Y
CRITERIO DE USO.

EMPAQUETADO Y ETIQUETADO DEL
FARMOCUIMICO FINAL.

a) Habrá procedimientos escritos describiendo con suficiente detalle la recepción, identificación, registro, -- manejo, muestreo, examinación y/o -- pruebas de etiquetado y empaquetado de materiales; tales procedimientos escritos serán seguidos. Los materiales de empaque y etiquetado serán muestreados sentativamente, y examinados o probados cuando lleguen a recepción y antes de su uso en el producto.

b) Cualquier material de etiquetado y empaque que cumpla con las especificaciones escritas apropiadas pueda ser aprobado y liberado para su uso. Cualquier material de etiquetado o empaque que no cumpla con tales especificaciones

deben emplearse procedimientos acordados para proteger la calidad y la pureza del farmocuímico cuando este sea empaquetado y asegurar -- que se aplica una etiqueta correcta a los recipientes. Un buen sistema de empaquetado y etiquetado -- debe tener los siguientes elementos por lo menos:

- 1) Un archivo de etiquetas maestras. Un individuo responsable que revise apropiadamente las etiquetas recibidas contra las etiquetas maestras.
- 2) Almacenar las etiquetas en recipientes separados, o compartimentos, para prevenir mezclas en el almacenamiento.

nes será rechazado para prevenir su uso en operaciones en las cuales ellos son inadecuadas.

c) Se mantendrán registros para cada envío recibido de cada material de empaque y etiquetado en donde se indique la recepción, examen o prueba y junto si se acepta o rechaza.

d) Las etiquetas y otros materiales de etiquetado para cada medicamento, potencia, forma de dosificación, serán almacenados por separado con una identificación apropiada.

El acceso al área de almacenamiento estará limitada a personal autorizado.

e) Las etiquetas obsoletas y otros materiales de empaque serán destruidos.

f) La impresión múltiple de etiquetas a ser usado para diferentes productos o diferentes potencias del mismo medicamento (o etiquetado del mismo tamaño y/o esquema de colores) será minimizado.

Si la impresión múltiple es empleada, las operaciones de empaquetado y eti-

3) Un despacho formal por requisición u otro documento.

4) Despacho de un número exacto de etiquetas suficiente para el número de recipientes a ser etiquetados, copias de retención, cálculo de exceso, si lo hay.

5) El empleo de un número de lote del cual puede determinarse la historia completa del lote.

6) Evitar el etiquetar más de un lote a la vez sin una separación adecuada.

7) Reconciliación del número de etiquetas elaboradas en base al número de unidades empacadas, junto con la destrucción del exceso de etiquetas que tengan número de lote.

b) Si se utilizan recipientes de farmoquímicos repetidamente, deben todas las etiquetas previas o desfasadas.

Si se utilizan recipientes repetidamente, para el mismo farmoquímico, todos los números de lote previos,

quetado proveerán de procedimientos para un control especial, tomando en consideración el equipo de hoja de impresión, depósito, cortado y manejo durante y después de la impresión.

g) El dispositivo de impresión sobre o asociado con las líneas de fabricación usadas para imprimir los rótulos sobre la etiqueta unitaria o la caja del medicamento será monitoreado para asegurar que toda la impresión cumpla con el impreso especificado en el registro de la tanda de producción.

211.125 LA EMISION DEL ETIQUETADO.

a) Un estricto control será ejercido sobre el etiquetado emitido para usarse en operaciones de etiquetado en medicamentos.

b) los materiales de etiquetado emitidos para una tanda serán examinados cuidadosamente en cuanto a identidad y conformidad de lo especificado en el etiquetado especificados en los registros maestros de producción o de la tanda.

o la etiqueta entera; deben ser no tirada o completamente asociada.

c) El etiquetado de recipientes de farmoquímicos esta sujeto a todos los puntos aplicables del 21 CFR, -- partes 200-201. En el caso que se encuentren etiquetas cuestionables se colectan muestras de las etiquetas para someterlas a juicio del (los) Centro (s) apropiados para su revisión.

c) Serán utilizados procedimientos para reconciliar las cantidades de etiquetas emitidas usadas y regresadas, y requerirán evaluación de las discrepancias fundamentadas entre la cantidad de etiquetado emitido cuando tales discrepancias están fuera de límites preestablecidos basados en información histórica de operación. Tales discrepancias serán investigadas de acuerdo a 211.172.

Todo el exceso de etiquetas que muestren números de lote o control serán destruidos.

e) El etiquetado regresado será mantenido y almacenado de manera que se prevengan mezclas y se proporcione una identificación adecuada.

f) Los procedimientos se escribirán describiendo con suficiente detalle los procedimientos de control empleados para la emisión del etiquetado; tales procedimientos serán seguidos.

211.130 OPERACIONES DE EMPAQUE Y
ETIQUETADO

Habr  procedimientos escritos para -
asegurar que las etiquetas, etiqueta-
do y materiales de empaque correctos
son usados para medicamentos; tales
procedimientos escritos serán segui-
dos.

Estos procedimientos incorporarn las
caracteristicas siguientes:

- a) Prevención de mezclas y contamina-
ción cruzada, una separación física-
espacial de las operaciones llevadas
a cabo en otros medicamentos.
- b) Identificación del medicamento con
un número de lote o control que per-
mita la determinación de la historia
de la fabricación y control de la --
tanda.
- c) El examen de los materiales de em-
paque y etiquetado en cuanto a conve-
nencia y cumplimiento antes de la o --
peración de empaque y la documentación
de tal examen en el registro de la --
tanda de producción.

La) La inspección de las instalaciones de empaquetado y etiquetado inmediatamente antes de su uso para asegurar que todos los medicamentos han sido removidos de operaciones previas. La inspección también se hace para asegurar que los materiales de empaquetado y etiquetado no han sido eliminados para las siguientes operaciones.

Los resultados de la inspección serán documentados en los registros de producción.

211.132 REQUISITOS DE RESISTENCIA DEL EMPAQUE A SER FORZADO PARA MEDICAMENTOS HUMANOS GENERICOS.

a) General. Debido a que la mayoría de los medicamentos genericos (over the counter) para humanos no son actualmente empacados en cubiertas resistentes, al sabotage y en empaques a la venta al por menor. Hay oportunidad para la aulteración maliciosa del me-

dicamento genérico con riesgos de salud para los individuos quienes des -- conociendo la situación compran pro-- ductos adulterados y con pérdida de la confianza del consumidor en la seguridad de los empaques de un medicamento genérico.

La Administración de Drogas y Alimentos tiene la autoridad y responsabi-- lidad bajo el acta federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (el -- acta) de establecer requerimientos uniformes nacionales para el empaque -- inviolable de medicamentos genéricos que mejoren la seguridad del empaque de los productos genéricos y ayuden a asegurar la seguridad y efectividad -- del medicamento genérico. Un medica -- mento genérico (excepto un producto -- dermatológico, dentrífico, insulínico, o pequeña tableta endulzada) por la -- venta al por menor que no es empaqueado en un empaque resistente al sabotaje -- es apropiadamente etiquetado bajo esta sección es adulterado bajo la sección

501 del acta o la adulteración bajo --
la sección 502 de este artículo o am --
bos.

b) Requerimientos para un empaque re--
sistente al sabotaje.

Cada fabricante y quien empaqa un me--
dicamento genérico (excepto un pro --
ducto dermatológico, dentrífico, in--
sulínico, pequeña tableta endulzada)
para la venta al por menor, empaquará
el producto en un empaque resistente
al sabotaje, si este producto es ac--
cesible al público mientras esta re--
tenido para su venta.

Un empaque resistente al sabotaje es--
áquel que tiene un indicador o barre--
ra de entrada que, si se viola o pi--
erde, puede esperarse que provea una
evidencia visible al consumidor de --
que el sabotaje haya ocurrido.

Para reducir la probabilidad de susti--
tución del dispositivo resistente al--
sabotaje después de violarlo, se re --
quiere que el indicador o barrera pa--
ra entrar sea distintiva por diseño

por ejemplo (un recipiente de un producto en aerosol) o por el uso de una característica distintiva (por ej. un patrón, nombre, marca, logo o grabado). Para propósitos de esta sección el término "distintivo por diseño" -- quiere decir que el empaque no puede ser duplicado con materiales disponibles comodamente o a través de procesos disponibles comunmente. Para propósitos de esta sección, el término "producto aerosol" significa un producto que depende del poder de un gas licuado o comprimido para expulsar los contenidos del recipiente.

Un empaque resistente al sabotaje puede involucrar a un recipiente inmediato y un sistema de cierre o un recipiente secundario o sistema de cartón o cualquier combinación de sistemas que pretenden proveer una identificación visual de la integridad del empaçado.

La característica de resistencia será diseñada y permanece intacta cuando -

sea manejada en una forma razonable - durante la fabricación, distribución y dispuestas a la venta.

c) Etiquetado. Cada empaque de venta al menudeo de un medicamento genérico abarcado por esta sección, excepto el inhalante amónico en frascos ampulla de vidrio, productos en aerosol como se definió en el párrafo (b) de esta sección, o recipientes de oxígeno comprimido para uso médico, se pide que lleve una declaración que sea eminentemente localizado de modo que los consumidores sean alertados de la característica específica de resistencia al sabotaje del empaque.

La declaración sobre el etiquetado -- también se requiere que sea colocada de modo que no salga afectada si la característica de resistencia al sabotaje es violada u olvidada.

Si la característica de resistencia al sabotaje seleccionada para cumplir los requerimientos del párrafo b) de esta sección es tal que usa una ca --

racterística de identificación, esa característica se puede que sea mencionada en la declaración de etiquetado. Por ejemplo, la declaración del etiquetado con una banda retirable diría " Para su protección, esta botella tiene un sello alrededor del cuello".

d) Solicitud para excepciones de requerimientos en empaquetado y etiquetado.

Un fabricante o empaquetador puede solicitar una excepción de los requerimientos de empaquetado y etiquetado de esta sección. Una solicitud para una excepción se requiere para ser sometida en la forma de petición ciudadana citada en 10.30 de este capítulo y será claramente identificada en el sobre como "Solicitud para excepción a la regla de resistencia al sabotaje".

La petición requiere contener lo siguiente:

1.- El nombre del medicamento o, si la petición busca una excepción para la clasificación, clasificación del nombre de la droga, y una lista de productos que esten dentro de esa clasificación.

2.-Las razones del cumplimiento de los medicamentos con los requerimientos de resistencia al sabotaje del empaquetado o etiquetado de esta sección son innecesarios o no pueden cumplirse.

3.- Una descripción de los pasos alternativos que están disponibles, o que el solicitante ya ha tomado, para reducir la probabilidad de que el producto clasificado este sujeto a adulteración.

4.- Otra información que justifica una excepción.

Esta colección de información de los requerimientos ha sido aprobada por la Oficina de la Gerencia y Presupuesto bajo el número 0910-0149.

e) Los medicamentos genéricos sujetos a aprobación de la aplicación de nuevas

drogas. El poseedor de la aplicación de nuevas drogas aprobadas para medicamentos genéricos son requeridas bajo 314.8 a) (4) (vi); 5) (xi), o d) (5) de este capítulo para proporcionar los cambios de empaçado, y bajo 314.8(a) (5) (xii) para proporcionar los cambios en el etiquetado para cumplir los requerimientos de esta sección.

f) Acta de Prevención de empaques venenosos, de 1970. Esta sección no afecta los requerimientos para "empaçado especial" como se define en 310.3 (1) de este capítulo y requeridos bajo el Acta de prevención de empaçado venenoso de 1970.

g) Fechas efectivas. Los medicamentos genéricos, excepto productos dermatológicos, dentífricos, insulínicos, y productos en pequeñas tableta endulzadas, son requeridos para cumplir con los requerimientos de esta sección en las fechas listadas abajo, excepto hasta el grado que el fabricante o empaçador de un producto ha

obtenido una excepción a un requeri -
miento de empaçado o etiquetado.

1.- Fecha Efectiva Inicial para los -
requerimientos de etiquetado.

a) El requerimiento de empaçado del -
párrafo b) de esta sección es efecti -
vo desde Febrero 7, 1983 para cada --
producto genérico afectado (excepto -
para tabletas orales y vaginales, su -
positorios rectales o vaginales, y -
cápsulas de gelatina blanda) empaçadas
para venta al menudeo o después de esa
fecha, excepto para el requerimiento
del párrafo b) de esta sección para -
un indicador distintivo o barrera de
entrada.

ii) Los requerimientos de empaçado en
el párrafo b) de esta sección es efec -
tivo en Mayo 5, 1983 para cada medi -
camento genérico que viene en forma de
tableta oral o vaginal, supositorio -
rectal o vaginal, o una cápsula de ge -
latina blanda para venta al menudeo o
después de esa fecha.

2.- Fecha efectiva inicial para requere-

rimientos de etiquetado. El requeri --
miento del párrafo b) de esta sección
que indica que el indicador o barrera
de entrada sea distintivo por diseño
y el requerimiento en el párrafo c) de
de esta sección para una declaración
de etiquetado son efectivos desde mayo
5, 1983 para cada medicamento genérico
afectado, empacado para venta al me -
nudeo o después de esa fecha, excepto
que el requerimiento para una etique -
ta específica de referencia en cuanto
a cualquier característica de identi -
ficación sea efectiva en febrero 6, -
1984 para cada medicamento genérico -
afectado empacado para venta al menu -
deo o después de esa fecha.

3.- Fecha efectiva al nivel de venta
al menudeo.

El requerimiento del empaque resisten -
te al sabotaje del párrafo (b) de esta
esta sección es efectivo desde febrero
6, de 1984 para cada medicamento gené -
rico afectado mantenido a la venta al
menudeo o después de la fecha en que

fue empacado para la venta al menudeo antes de Mayo 5, 1983. Esto no incluye el requerimiento del párrafo (b) de esta sección referente a que el indicador o barrera de entrada sea distintiva por diseño. Los productos empacados para su venta al menudeo después de Mayo 5, 1983, se pide que estén de acuerdo con todos los aspectos de las regulaciones sin considerar la fecha efectiva al nivel de venta al menudeo.

211.134 INSPECCION DE LOS MEDICAMENTOS.

a) Los productos empacados y etiquetados serán examinados durante las operaciones finales para proporcionar la garantía de que los recipientes y paquetes en el lote tienen la etiqueta correcta.

b) una muestra representativa por unidad será recolectada en las operaciones finales y serán visualmente examinadas para una etiqueta correcta.

c) Los resultados de estos exámenes serán registrados en el registro de control de producción.

exentos de los requerimientos de esta sección. f) los extractos alérgicos que son etiquetados "No estándar -

su calidad en el momento de usarse mediante la asignación de una fecha de caducidad o de reevaluación del material a intervalos apropiados.

g) La consideración pendiente de una excepción, propuesta y publicada en el Registro Federal de Septiembre 29 de 1978, es que los requerimientos de esta sección no serán aplicados a productos genérico humanos si sus etiquetado no llevan límites de dosis y si son estables al menos 3 años so -- portados por datos de estabilidad adecuados.

COMENTARIOS:

Es una práctica común de la industria farmacéutica poner en un programa de estabilidades a los componentes que serán usados para la elaboración de medicamentos, entre ellos los farmoquímicos, cuando éstos arriivan a la Planta de fabricación; Sin embargo las fechas tomadas como inicio del programa pu -- no coinciden con la fecha real de elaboración de ese farmoquímico, si no -- existe de por medio la información pertinente. (autor)

Cada vez son mas comunes en la industria farmoquímica los programas de estabilidades, tan completos como en la industria farmacéutica. Esto ha sido -- reflejado por una necesidad de mantener un control mas estricto en este tipo de industria, a la vez que se obtienen beneficios prácticos con este mayor control de los productos.

CAPITULO 8 MANEJO Y DISTRIBUCION

211.142 PROCEDIMIENTOS DE ALMACENAMIENTO

Procedimientos por escrito describiendo el almacenamiento de medicamentos serán establecidos y seguidos. Ellos incluirán:

- a) Cuarentena de medicamentos antes de liberarse por la unidad de control de calidad.
- b) Almacenamiento de medicamentos bajo condiciones adecuadas de temperatura, humedad, y luz de manera que la identidad, potencia calidad y pureza de los medicamentos no sean afectadas.

211.150 PROCEDIMIENTOS DE DISTRIBUCION.

Procedimientos escritos serán establecidos, y seguidos describiendo la distribución de los medicamentos. Ellos incluirán:

- a) Un procedimiento en el cual las existencias aprobadas más viejas de un producto sean distribuidas primero.

La desviación a estos requerimiento es permitida si tal desviación es -- temporal y apropiada.

b) Un sistema en cual la distribución de cada lote de medicamento pueda ser fácilmente determinado para facilitar su retiro si es necesario.

CAPITULO 9. CONTROLES DE LABORATORIO
211.160 REQUERIMIENTOS GENERALES.

CONTROLES DE LABORATORIO

a) El establecimiento de cualquier especificación, estándares, plan de muestreo, procedimiento de prueba u otros mecanismos de control de laboratorio requerido por esta subparte, incluyendo cualquier cambio en tales especificación, estándares, planes de muestreo, procedimientos de prueba, u otros mecanismos de control de laboratorio, serán escritos por la unidad organización adecuada y revisados y aprobados por la unidad de control de Calidad.

Los requerimientos en esta subparte serán seguidos y documentados durante su realización.

Cualquier desviación de las especificación escritas, estándares, planes de muestreo, procedimientos de prueba u otros mecanismos de control de análisis de laboratorio serán registrados y justificados.

a) Las materias primas están sujetas usualmente a la prueba de identidad y usualmente a pruebas de preceptación para determinar si cumplen con las especificaciones apropiadas. Tales especificaciones varían en profundidad, sofisticación y la cantidad de pruebas requeridas para de conformidad. Esto depende de varios factores como la naturaleza crítica de la materia prima, su función en el proceso, el estado de la síntesis etc.

Las especificaciones de materia prima deben ser documentos escritos, aún si solo se requieren o solicitan requerimientos mínimos.

Las especificaciones deben organizarse para separar aquellas pruebas rutinarias de aquellas que son realizadas infrecuentemente o para nuevos proveedores.

b) Los controles de laboratorio incluirán el establecimiento de especificaciones, científicamente sólidas y adecuadas, estándares, plan de muestreo, procedimientos de prueba diseñados para asegurar que los componentes, recipientes, material en proceso, etiquetado, sistemas de cierre y medicamentos cumplen los estándares apropiados de identidad, calidad y pureza.

Los controles de laboratorio incluirán:

- 1.- La determinación del cumplimiento con especificaciones escritas apropiadas para la aceptación de cada lote dentro de cada cargamento de componentes, medicamentos, recipientes, sistemas de cierre, y etiquetado usado en retención de medicamentos.

Las especificaciones incluirán una descripción de los procedimientos de muestreo y pruebas usados. Las muestras serán representativas y adecuadamente identificadas. Tales procedimientos también incluirán pruebas apropiadas de cualquier componente,

b) Los controles de laboratorio deben incluir un set comprensivo de los procedimientos analíticos importante diseñados para sustancias que en cada lote de producto final del farmoquímico cumple con las especificaciones de calidad, pureza, identidad y ensayo (determinación, prueba). No es necesario someter cada lote de farmoquímico a todos los procedimientos analíticos en el protocolo. Los datos derivados del proceso de fabricación y de controles de proceso también proporcionan alguna seguridad de que el lote es aceptable.

c) Muchos farmoquímicos son extraídos de, o purificados por, el uso de disolventes de las últimas etapas de recuperación. Los disolventes son normalmente retirados secando el farmoquímico húmedo. En vista de la toxicidad variable (y algunas veces desconocida) de los disolventes, es importante que esas especificaciones

recipiente para medicamento, o tapa - que este sujeto a deterioración.

2) La determinación del cumplimiento a las especificaciones escritas y una - descripción del muestreo y los procedimientos de prueba para material en proceso. Tales muestras serán representativas e identificadas apropiadamente.

3) La determinación del cumplimiento a los procedimientos descriptivos de muestreo y especificaciones apropiadas para medicamentos.

Tales muestras serán representativas e identificadas adecuadamente.

4) La calibración de instrumentos, - aparatos, indicadores y dispositivos de registro en intervalos convenientes de acuerdo con un programa escrito establecido, conteniendo indicaciones específicas, programas, límites de exactitud y precisión, y disposiciones para una correcta acción en el caso de que no se cumplan los límites de exactitud y/o de precisión .

de farmoquímico incluyan pruebas y límites para residuo de disolventes y otros reactantes.

Los instrumentos, aparatos, indicadores, y dispositivos de registro que no cumplan con las especificaciones establecidas serán usados.

COMENTARIO:

El hecho de que se indique en la guía que el control de materias primas puede ser variable dependiendo de su función, estado de la síntesis, etc. puede aparentar ser un comentario relajado y general para farmoquímicos, sin embargo esta clasificación de materias primas dependiendo de su naturaleza y función para un adecuado control debe ser muy cuidadosa, por ejp. el uso de carbón para purificación de productos en que el pH puede jugar un papel im- decisivo.

211.165 PRUEBAS Y LIBERACION PARA LA DISTRIBUCION.

a) Para cada tanda de medicamento, habrá determinaciones de laboratorio apropiadas, de cumplimiento satisfactorio de las especificaciones finales para el medicamento, incluyendo la identidad y potencia da cada ingrediente activo, previo a la liberación. Cuando las pruebas de esterilidad y/o pirógenos sean conducidas en tandas

MENEJO Y DISTRIBUCION

Es común encontrar intermediarios y productos finales (ambos liberados y en cuarentena) siendo almacenados en el mismo almacén, o aún en la misma Área dentro del almacén. Como se indica claramente en el preámbulo de GMP, párrafo 374, en el caso de productos farmacéuticos terminados, no se requiere necesariamente de una

específicos de radiofarmacos de vida esterilidad y/o pirógenos, con que dichas pruebas estan terminadas tan pronto como sea posible.

b) Habrá pruebas de laboratorio adecuadas, como sea necesario, de cada tanda de medicamento requerido para estar libre de microorganismos objetables.

c) Todos los planes de muestreo y prueba estarán descritos en procedimientos escritos que incluirán los métodos de muestreo y el número de unidades por tanda para ser probadas; tales procedimientos escritos serán seguidos.

d) El criterio de aceptación para el muestreo y pruebas conducido por la Unidad de Control será adecuado que en asegurar que tales tandas de medicamentos cumplen cada especificación apropiada y el criterio estadístico de control de calidad apropiado como una condición para su aprobación o/y liberación. El criterio estadis-

separación física rígida de productos en cuarentena. El mismo principio se aplica a farmoquímicos. El grado de separación de almacena- miento depende de otros pasos- el sistema total- para asegurar que los artículos en cuarentena no son utilizados o despachados.

Un buen sistema de control en papel o por computadora, diseñado apropiadamente, es capaz de proporcionar el grado necesario de control.

tico de control de calidad incluirá niveles de aceptación apropiados y/o niveles de rechazo apropiados.

e) La exactitud, sensibilidad, especificidad, y reproducibilidad de los métodos de prueba empleados por la firma se establecerán y documentarán. Tal validación y documentación pueden ser cumplidas en acuerdo con 211.194 (a)(2).

f) Los medicamentos que no cumplan con los estándares establecidos o especificaciones y cualquier otro criterio relevante de control de calidad será rechazado. El reproceso puede ser ejecutado. Previo a su aceptación y uso, el material reprocesado debe cumplir con los estándares y especificaciones apropiadas, y cualquier otro criterio relevante.

211.166 PRUEBAS DE ESTABILIDAD

Habr  un programa de pruebas escritas diseñadas para evaluar las características de estabilidad de los medi-

PRUEBAS DE ESTABILIDAD

La maror a de los fabricantes de farmoquimicos conducen programas de pruebas de estabilidad para sus pro-

canentos. Los resultados de pruebas de estabilidad estarán basadas en la determinación apropiada de condiciones de almacenaje y fechas de caducidad.

El programa escrito será seguido e incluirá:

- 1.- Tamaño de muestra e intervalos de la prueba en un criterio estadístico para cada atributo examinado para asegurar estimaciones válidas de estabilidad;
 - 2.- Condiciones de almacenamiento para muestras retenidas para pruebas;
 - 3.- Métodos de prueba confiables significativos y específicos;
 - 4.- Probar el medicamento en el mismo sistema de recipiente-tapa como aquel en que el producto es vendido.
 - 5.- Probar los medicamentos en cuanto a su reconstitución en el momento de su venta (como se indica en el etiquetado) tan pronto como ellos son reconstituidas.
- b) Un número adecuado de tandas de medicamento serán probadas para

ductos; sin embargo, tales programas pueden ser más elementales que los programas requeridos en la actualidad para productos farmacéuticos terminados. Los cambios no detectados en las especificaciones de materias primas, pueden afectar la estabilidad de farmoquímicos. Esto, junto con la extensa existencia de programas de pruebas de estabilidad, hace razonable el requerir tales programas para farmoquímicos.

A) Un programa de pruebas de estabilidad para farmoquímicos debe contener los siguientes puntos:

- 1.- El programa debe estar formalizado por escrito.
- 2.- Las muestras de estabilidad deben almacenarse en recipientes que se aproximen al recipiente de venta. En lugar de almacenar muestras en recipientes que simulen su venta, deben ser almacenados en vidrio u otros recipientes adecuados a manera que haya datos producto que

determinar una fecha de caducidad adecuada serán guardados además de un registro de tales datos. Los estudios de estabilidad, combinados con información de estabilidad básica sobre los componentes, medicamentos y sistema recipiente-tapa pueden ser usados para soportar fechas de caducidad disponibles estudios completos de vida de anaquel y están siendo realizadas.

Donde la información de los estudios acelerados son usados para proyectar una fecha de caducidad tentativa que más allá de la fecha soportado por estudios de vida de anaquel, ahí deben realizarse estudios de estabilidad, incluyendo pruebas de los medicamentos a intervalos apropiados, hasta que la fecha de caducidad tentativa sea verificada o sea determinado el dato de caducidad.

c) Para productos homeopáticos, los requerimientos de esta sección, son como sigue:

que demuestren que los resultados -
3.- El programa debe incluir muestras de los tres primeros lotes de tamaño comercial.

4.- Después, debe ponerse en el programa un mínimo de un lote por año, si lo hay.

NOTA: pueden aceptarse niveles más bajos de muestra si se ha demostrado que los lotes de estudio de estabilidad previos, de farmoquímicos son estables por periodos extensos y que el periodo normal entre producción y el último día de uso del farmoquímico es relativamente corto.

5.- Las muestras deben ser analizadas a temperatura ambiente, o sea lo recomendable en la etiqueta del producto.

6.- Deben almacenarse muestras adicionales bajo condiciones más estrictas (por ej. temperatura elevada, luz, humedad o refrigeración) si tales condiciones pueden ser razona-

1.- Habrá un avaluo avaluo por escrito de estabilidad basado en por lo menos en la prueba o examen del medicamento en cuanto a compatibilidad en los ingredientes, y basado en la experiencia de venta con el medicamento para indicar que no hay degradación del mismo en el período de uso normal o esperado.

2.- La evaluación de la estabilidad estará basada en el mismo sistema recipiente-tapa en el cual el producto es llevado a la venta.

d) Los extractos alérgicos que son etiquetados " No estándar de potencia U.S." están exentos de los requerimientos de esta sección.

blemente anticipada.

7.- Deben usarse métodos que indiquen la estabilidad.

B) Conducir un programa de pruebas de estabilidad usualmente no obedece a un requerimiento para emplear fechas de caducidad. Si la prueba no indica una vida de anaquel razonable, por ej. dos años o más, bajo condiciones de almacenamiento anticipadas, entonces el fármaco puede ser etiquetado con una fecha de caducidad o debe ser reevaluados a intervalos apropiados. Si existe la necesidad de almacenamiento en condiciones especiales, por ej. protección a la luz, tales restricciones deben ser colocadas en la etiqueta.

211.167 REQUERIMIENTOS DE FRUSTRAS ESPECIALES.

a) Para cada tanda de medicamento que se pretende que sea estéril y/o libre de pirógenos, habrá pruebas de laboratorio apropiadas para determinar el

cumplimiento a tales requerimientos.

Los procedimientos de prueba estarán por escrito y serán seguidos.

b) Para cada tanda de unguento oftálmicos, habrá pruebas apropiadas para determinar el cumplimiento o la especificaciones con respecto a la presencia de partículas extrañas y sustancias asperas o abrasivas.

Los procedimientos de prueba estarán por escrito y serán seguidos.

c) Para cada tanda de formas de dosificación de liberación controlada, habrá las pruebas de laboratorio apropiadas para determinar el cumplimiento de las especificaciones de rapidez de liberación de cada ingrediente activo. Los procedimientos de prueba estarán por escrito y serán seguidos.

211.170 MUESTRAS DE RETENCION.

a) Se retendrá una muestra de reserva identificada apropiadamente que sea representativa de cada lote de de cada

cargamento de cada ingrediente activo será retenido.

La muestra de reserva consiste de por lo menos dos veces la cantidad necesaria para todas las pruebas requeridas para determinar si el ingrediente activo cumple las especificaciones -- establecidas, excepto para pruebas de esterilidad y pirógenos. El tiempo de retención es como sigue:

1) Para un ingrediente activo de un medicamento diferente a los descritos en el párrafo (a) (2) y (3) de esta -- sección, la muestra de reserva será retenida un año después de la fecha de caducidad del último lote del medicamento que contenga el ingrediente activo.

2.- La muestra para un ingrediente -- activo en un medicamento radiactivo, excepto para los reactivos no radiactivos será retenida por:

1) Tres meses después de la fecha de caducidad del último lote del medicamento conteniendo el ingrediente ac--

tivo si el periodo de la fecha de caducidad del producto es 30 días o -- menos; o

ii) Seis meses después de la fecha de caducidad del último lote del medicamento conteniendo el ingrediente ac-- tivo si el periodo de la fecha de caducidad del producto es más de 30 días.

iii) Para un ingrediente activo de un producto genérico que está exento de llevar fecha de caducidad bajo 211. - 137, la muestra de reserva será ret-- nida 3 años después de la distribución del último lote del producto conte --- niendo el ingrediente activo.

b) Una muestra de reserva adecuadamen-- te identificada representativa de cada lote del producto será retenida y al -- macenada bajo condiciones que concuer-- dan con el etiquetado del producto.

La muestra de reserva será almacenada en el mismo sistema recipiente-tapa en el cual el medicamento es vendido o en uno que tenga esencialmente las mismas características.

La muestra de reserva consiste de al menos de dos veces la cantidad necesaria para realizar todas las pruebas requeridas, excepto las de esterilidad y pirógenos. Las muestras de reserva, excepto para medicamentos descritos en el párrafo (b)2, serán examinados visualmente por lo menos una vez al año para evidenciar deterioro a menos que el examen visual afectara la integridad de la muestra de reserva. Cualquier evidencia en el deterioro de la muestra de reserva será investigado en acuerdo con 211.192. Los resultados de la examinación serán registrados y guardados con otros datos de estabilidad del medicamento. Las muestras de reserva de los gases médicos comprimidos no necesitan ser retenidos. El tiempo de retención es como sigue:

1.- Para un medicamento diferente al descrito en párrafo (b)(2) y (3) de esta sección, la muestra de reserva será retenida por un año después de

la fecha de caducidad del medicamento.

2.- Para un medicamento radiactivo, excepto para los reactivos no radiactivos, la muestra de reserva será retenida por:

i) Tres meses después de la fecha de caducidad del medicamento si el periodo del medicamento es 30 días o menos;

ii) Seis meses después de la fecha de caducidad del medicamento si el periodo de la fecha de caducidad del medicamento es más de 30 días.

3.- Para un producto genérico que esta exento de llevar fecha de caducidad - bajo 211.137, la muestra de reserva - será retenida por 3 años después de que el lote o tanda del medicamento - es distribuido.

211.177 ANIMALES DE LABORATORIO.

Serán guardados y controlados los animales usados en las pruebas de los componentes, material en proceso o medicamentos en cuanto al cumplimiento

con las especificaciones establecidas, de tal manera que asegure su conveniencia para el uso que se pretende. Ellos serán identificados, y se mantendrán registros adecuados mostrando la historia de su uso.

211.176 CONTAMINACION DE PENICILINAS

Si existe una posibilidad razonable de que un medicamento que no sea penicilina haya sido puesto a contaminación cruzada con penicilina, el medicamento no penicilínico deberá ser analizado en cuanto a la presencia de penicilina. Tales medicamentos no serán vendidos si se encuentran niveles detectables cuando se analizan de acuerdo a los procedimientos especificados en Procedimientos para Detectar Contaminación con penicilinas en Farmoquímicos; los cuales de incorporarán por referencia. Las copias están disponibles en la División de Drogas biológicas (HFN-170), Centro de Drogas y Productos Biológicos, de la Adminis-

tración de alimentos y drogas, 2000, C
St. SW., Washington DC 20294, o dis -
ponibles por su inspección en la ofi -
cina del Registro Federal, 1100 L St.
NW., Washington, DC 20408.

CAPITULO 10 REGISTROS Y REPORTES

211.130 REQUERIMIENTOS GENERALES

- a) Cualquier registro de producción, control, o distribución que se requiera para ser guardado en cumplimiento con esta parte y que este específicamente asociado con una tanda de medicamentos será retenido por lo menos un año después de la fecha de caducidad de la tanda o, en el caso de ciertos medicamentos genéricos que les falta la fecha de caducidad porque cumplen con el criterio de excepción de la parte 211.137, 3 años después de la fecha de distribución de la tanda.
- b) Se mantendrán registros para todos los componentes, recipientes, sistemas de cierre y etiquetado por lo menos un año después de la fecha de caducidad o, en el caso de ciertos productos genéricos que les falta la fecha de caducidad porque cumplen con la excepción de 211.137, 3 años después de la distribución del último lote del médica -

mento incorporando el componente o usando el recipiente, sistema de cierre o etiquetado.

c) Todos los registros requeridos bajo esta parte, o copias de tales registros, serán fácilmente disponibles por inspección autorizada durante el periodo de retención en el establecimiento donde ocurren las actividades descritas de tales registros.

Estos registros o copias de ellos estarán sujetos a fotocopiar o a otros medios de reproducción como parte de tal inspección. Los registros que puedan ser inmediatamente recuperados desde otra sitio por computadora u otros medios electrónicos ser considerados a medida que cumplan los requerimientos de este párrafo.

d) Los registros requeridos bajo esta parte pueden ser retenidos ya sea como registros originales o como copias exactas tales como fotocopias, microfilm, microfichas, u otras reproducciones exactas del registro original. Donde se

usen técnicas de reducción, como microfílm, equipo de lectura y de fotocopiado adecuado estará fácilmente disponible.

a) Los registros escritos requeridos por esta parte serán guardados de modo que los datos ahí puedan ser usados -- para evaluar, al menos anualmente, los estándares de calidad de cada medicamento para determinar la necesidad de cambios en las especificaciones del medicamento e en los procedimientos de fabricación o control. Serán seguidos y establecidos procedimientos escritos para tales evaluaciones e incluirán -- estipulaciones en cuanto a:

- 1.- Una revisión de cada Tanda, ya sea que este aprobada o rechazada, y donde aplique, los registros asociados con -- la tanda.
- 2.- Una revisión de quejas, retiros del mercado, devoluciones o salvamento de medicamentos, e investigaciones conducidas bajo 211.192 para cada medicamento.

f) Se establecerán procedimientos para asegurar que los directores responsables de la compañía, si no están personalmente involucrados o inmediatamente conscientes de tales acciones, serán notificados por escrito de cualquier investigación conducida bajo 211.198, 211.204, o 211.208 de estas regulaciones; cualquier retiro del mercado; reportes de observaciones hechas por inspección; emitidos por la Administración de Drogas y Alimentos o cualquier acción regulatoria relacionada a las buenas prácticas de fabricación llevadas por ésta.

211.182 LIMPIEZA DE EQUIPO EL USO DE LA BITACORA Y REGISTRO DE USD.

Un registro escrito de la limpieza, mantenimiento (excepto de rutina tal como lubricación y ajustes), y uso del equipo mayor será incluido en el equipo individual que muestre la fecha tiempo; producto y número de lote de cada tanda procesada. Si el equipo es

dedicado a la fabricación de un producto, en tal caso las bitácoras del equipo individual no es requerido, con tal que los lotes o tandas de tales productos sigan un orden numérico y sean fabricados en orden secuencial. En los casos dónde se emplea equipo dedicado, los registros de limpieza, mantenimiento, y uso serán parte del registro de fabricación de la tanda. Las personas que realizan y las que verifican la limpieza y mantenimiento deben anotar la fecha y firmar o colocar sus iniciales en la bitácora indicando que el trabajo fue realizado. Las entradas de los datos en la bitácora serán en orden cronológico.

211.104 REGISTRO DE COMPONENTES:
RECIPIENTES, SISTEMAS DE CIERRE Y
ETIQUETAS.

Estos registros incluirán lo siguiente:

- a) la identidad y cantidad de cada cargamento de cada lote de componentes;

recipientes, sistemas de cierre, y etiquetado; el nombre del proveedor; el (los) número(s) de lote del proveedor si se conoce; el código de recepción como se especifica en 211.80; y la fecha de recepción. Se enlistará si se conoce, el nombre y localización del fabricante principal, si es diferente del proveedor.

b) Los resultados de cualquier prueba o examen realizado incluyendo aquellos realizados como es requerido por 211.82 (a), 211.84(d), o 211.22(a) y las conclusiones derivadas de ello.

c) Un registro individual de inventario de cada componente, recipiente, y sistema de cierre para cada componente, una reconciliación del uso dado de cada lote de tal componente. El registro de inventario dado contendrá la información suficiente para permitir determinar la relación de cualquier lote o tanda del medicamento con el uso de cada componente, recipiente y sistema de cierre.

- d) La documentación de la examinación y la revisión de etiquetas y etiquetado en cuanto al cumplimiento de las especificaciones establecidas en conformidad con 211.122 (c) y 122.130 (c).
- e) La disposición de componentes rechazados, recipientes, sistemas de cierre y etiquetas.

211.106 REGISTROS DE PRODUCCION Y
CONTROLES MAESTROS.

- a) Para asegurar la uniformidad de lote a lote, los registros de producción y control maestros para cada medicamento, incluyendo tamaños de cada tamaño de tanda, serán preparados, fechados y firmados (firma completa, escrita a mano) por una persona y verificada independientemente, fechada y firmada por una segunda persona. La preparación de los registros maestros de producción y control estará descrito en un procedimiento escrito y tales procedimientos serán seguidos.
- b) Los registros de producción y con -

troil maestros incluyen:

- 1.- El nombre y potencia del producto y una descripción de la forma dosificada;
- 2.- El nombre y peso o medida de cada ingrediente activo por unidades de dosis o unidad de peso o medida del medicamento, y un informe pesado o medida total de cualquier unidad de dosis;
- 3) Una lista completa de los componentes designados por nombres o códigos suficientemente especificados para indicar cualquier característica especial de calidad;
- 4) Un informe preciso del peso o medida de cada componente, usando el mismo sistema de pesado (métrico, sistemas de pesas vigente en E.U.) para cada componente. Variaciones razonables pueden permitirse, sin embargo, la cantidad de componentes necesarios para la preparación en la forma dosificada, con tal que ellos estén justificados en los registros de producción y maestros;
- 5) Un informe relativo a cualquier cálculo de exceso de un componente;

- 6) Un informe del peso o medida teórico en fases apropiadas del proceso;
- 7) Un informe del rendimiento teórico, incluyendo los máximos y mínimos de los porcentajes de rendimiento teórico más allá de dicha investigación de acuerdo como lo requiere 211.192 ;
- 8) Una descripción del recipiente, sistema de cierre, y material de empaque, incluyendo un espécimen de copia de cada etiqueta y todos los otros etiquetados firmados y fechados por la persona o personas responsables para la aprobación de tal etiquetado;
- 9) Instrucciones completas de fabricación y control muestreo y procedimientos de prueba, especificaciones, anotaciones especiales y precauciones para ser seguidas.

211.103 REGISTROS DE PRODUCCION Y

CONTROL DE LOTES.

Registros de producción y control de tandas deben ser preparados para cada lote de medicamento producido y puede-

incluir una información completa relacionada a la producción y control de cada lote. Estos registros incluirán:

(a) Una reproducción exacta del registro de producción y control maestro apropiado verificado en cuanto a exactitud fechado y firmado;

b) La documentación de que fue cumplida cada etapa significativa en la fabricación, proceso empaclado, o retención de la lote fue cumplido, incluye:

1.- Fechas;

2.- Identidad del equipo principal individual y líneas usadas;

3.- Identificación específica de cada lote de componente o material en proceso usado;

4.- Pesos y medidas de los componentes usados en el curso del proceso;

5.- Resultados del control en proceso y el laboratorio.

6.- Inspección del área de etiquetado y etiquetado antes y después de su uso.

7.- Indicación del rendimiento real y un % del rendimiento teórico en las

- fases apropiadas del proceso;
- 8.- Registros completos de control del etiquetado, incluyendo especímenes o copias de todo el etiquetado usado;
- 9.- Descripción de recipientes y sistemas de cierre;
- 10.- Cualquier muestreo efectuado;
- 11.- Identificación de las personas que realizan y supervisan directamente o verifican cada etapa significativa de la operación;
- 12.- Cualquier investigación hecha de acuerdo con 211.192.
- 13.- Los resultados de exámenes hechos de acuerdo con 211.134

211.192 REVISIÓN DE REGISTROS DE PRODUCCIÓN.

Todos los registros de producción y control del medicamento, incluyendo ámbros para el empaquetado y etiquetado, serán revisados y aprobados por la unidad de control de calidad para determinar el cumplimiento con todo los proce-

dimientos escritos establecidos antes de que una tanda sea liberada o distribuida.

Será investigado a fondo cualquier discrepancia no explicada (incluyendo un porcentaje del rendimiento teórico que exceda los porcentajes máximos o mínimos establecidos en los registros y control maestros o la falla de una tanda o cualquiera de sus componentes para cumplir con cualquiera de sus especificaciones, ya sea o no que la tanda haya sido ya distribuida. La investigación se extenderá a otras tandas del mismo medicamento que puedan haber estado asociadas con la falta o discrepancia específica. Se hará un registro escrito de la investigación será hecho e incluirá las conclusiones y seguimientos.

211.194 REGISTROS DE LABORATORIO

a) Los registros de laboratorio incluirán la información completa derivada de todas las pruebas necesarias para ase-

gurar el cumplimiento con las especificaciones establecidas y estándares, incluyendo exámenes y ensayos, como sigue:

- 1.- Una descripción de la muestra recibida para prueba con la identificación del origen (esto es, la localización de dónde fue obtenida la muestra), cantidad, número de lote u otro código distintivo y fecha en la cual la muestra fue recibida para prueba.
- 2.- Una declaración de cada método usado en la prueba de la muestra. La declaración indicará la localización de la información que establece que los métodos usados en las pruebas de la muestra cumplan adecuadamente con los estándares de exactitud e integridad apropiadas como aplica al producto probado. (Si el método empleado está en la revisión de la Farmacopea de los Estados Unidos, Formulario Nacional, Asociación de Química Analítica oficial, Libro de Métodos, o en otras referencias de estándares reconocidos, o es detallada en una nueva droga de aplicación aprobada y el

parán los resultados de los estándares establecidos del componente, identidad, potencia, calidad y pureza, material en proceso, o producto probado.

7.- Las iniciales o firma de la persona quien realiza cada prueba y las fechas en que las pruebas fueron realizadas.

8.- Las iniciales o firma de una segunda persona mostrando que los registros originales han sido revisados en cuanto a exactitud, llenado completo y cumplimiento con los estándares establecidos.

b) Se mantendrán registros completos y cualquier modificación de un método establecido empleado en las pruebas.

Tales registros incluirán la razón de la modificación e información para verificar que los resultados producidos son por lo menos tan precisos y confiables para el material que es probado como el método establecido.

c) Serán mantenidos registros completos de cualquier prueba y la estandarización de los estándares de referencia de la

boratorio, reactivos, y soluciones estandar.

d) Serán mantenidos registros completos, de la calibración periódica de instrumentos de laboratorio, aparatos, y válvulas y dispositivos de registro requeridos por 211.160 b) (4).

e) Serán mantenidos registros completos de todas las pruebas de estabilidad desarrolladas de acuerdo con 211.166.

211.196 REGISTROS DE DISTRIBUCION .

Los registros de distribución contendrán el nombre y potencia del producto y descripción de la forma dosificada, nombre y dirección del consignatorio, fecha y cantidad embarcada, y número del lote control del producto.

Para productos gaseosos comprimidos, los registros de distribución no se pide que contengan los números del lote o control.

211.198 REGISTRO DE QUEJAS

a) Serán establecidos y seguidos procedimientos escritos describiendo el manejo de

todas las quejas escritas y orales respecto a los medicamentos.

Tales procedimientos incluirán las disposiciones para la revisión por la unidad de calidad, de cualquier queja -- que involucre la posible falla de un medicamento en cuanto a cumplir cual -- de sus especificaciones y, para tales medicamentos, una determinación en -- cuana la necesidad de una investigación de acuerdo con 211.192.

b) Un registro escrito de cada queja -- será mantenido en un archivo específico -- do para las quejas de medicamentos.

El archivo relacionado con tales que -- jas de los medicamentos será mantenido en el establecimiento donde el medicamento involucrado fue fabricado, pro -- cesado, o empacado, o tal archivo -- puede ser guardado en otra instala -- ción. Los registros escritos que involucren un medicamento serán guardados por lo menos un año después de la fecha de caducidad del medicamento, o un año después de la fecha en que la queja fue recibida, o lo que sea

más largo. En el caso de ciertos productos genéricos que carecen de fecha de caducidad debido a que cumplen con el criterio de excepción bajo 211.137, tales registros escritos serán guardados por tres años después de la distribución del medicamento.

1.- El registro por escrito incluirá la siguiente información, donde se sepa: el nombre y potencia del medicamento, número de lote, naturaleza de la queja, contestación a la queja.

2.- Donde se conduzca una investigación bajo 211.192 el registro escrito incluirá los hallazgos de la investigación y su seguimiento.

El registro o una copia del registro de la investigación será guardada en el establecimiento donde ocurrió la investigación en acuerdo con 211.180 (c).

3.- Donde no sea conducida una investigación bajo 211.192, el registro escrito incluirán la razón por lo que una investigación no será necesaria y el nombre de la persona responsable de hacer tal determinación.

CAPITULO 11 - PRODUCTOS DEVUELTOS Y
SALVADOS

211.204 DEVOLUCION DE MEDICAMENTOS.

La devolución de los productos será --
identificada como tal y mantenida. Si
las condiciones bajo las cuales la de-
volución del medicamento han sido, al-
macenada o embarcada, antes o durante
su retorno o si las condiciones del -
medicamento, su envase, cartón o eti-
queta, causa duda en la seguridad,
identidad, potencia calidad o pureza
del medicamento. El medicamento regre-
sado debe ser destruido a menos que un
examen, prueba u otra investigación -
pruebe que el medicamento subsecuente
cumple con los estándares apropiados
de seguridad, identidad, potencia, ca-
lidad o pureza.

Un producto puede ser reprocesado con
tal de que los productos subsecuentes
cumplan los estándares, especificacio-
nes, y características apropiadas.

Los registros de los medicamentos de -

vuelto serán mantenidos guardados e incluirán el nombre, forma dosificada y potencia del medicamento en la etiqueta, número de lote (o número de control o número de lote), la razón de la devolución, cantidad devuelta, fecha de disposición, y última disposición del medicamento devuelto. Si la razón para la devolución de un medicamento implica tandas asociadas, una investigación adecuada será conducida en acuerdo con los requerimientos de 211.192. Los procedimientos para la retención, pruebas, y procesos de medicamentos devueltos estarán por escritos y serán seguidos.

211.208 SALVAMENTO DE MEDICAMENTOS.

Los productos que han SIDO sujetos a condiciones impropias de almacenamiento incluyendo los extremos de temperaturas, humedad, humo, presión, vapores, envejecimiento, o radiación debida a desastres naturales, incendios, accidentes, o fallas en el equipo no serán

devueltos ni salvados de la venta.

Siempre que haya una duda ya sea que el medicamento ha estado sujeto a tales condiciones, la operación de salvamento puede conducirse solamente si hay (a) evidencia(s) de pruebas de laboratorio y ensayos (incluyendo los estudios de la alimentación animal cuando sea aplicable) que los medicamentos cumplan todos los estándares aplicables de identidad, potencia, calidad, y pureza y (b) evidencia(s) de la inspección de las premisas de que el medicamento y su empaque asociado no estuvieron sujetos a condiciones de almacenamiento impropias como resultado de un desastre o accidente. Los exámenes organolépticos serán aceptados solamente como evidencia suplementaria de que el producto cumple con los estándares adecuados de identidad, potencia, calidad, y pureza. Los registros incluyendo nombre, número de lote, y disposición serán guardados para productos sujetos a esta sección.

CONCLUSIONES

Por muchos años, la reglamentación fué diseñada y orientada al control de la fabricación de medicamentos en su dosificación final, lo cual dificultaba mas que ahora la interpretación y aplicación de principios de buenas prácticas de fabricación a farmoquímicos, no obstante que en muchos puntos estos conceptos coinciden.

Dado que la industria farmoquímica guarda una estrecha relación con la producción de medicamentos, es necesario darle la importancia que merece aplicando reglamentos adecuados a las prácticas de fabricación propias de este tipo de industria, y reconocerla como parte del equipo de salud mas que como una fábrica de productos químicos.

En ambas industrias, se requiere de personal calificado, y entrenado en las buenas prácticas de fabricación relacionadas a cada empleado, pero este entrenamiento debe ser extensivo a todo el personal en forma continua y registrada. La ejecución de instrucciones orales no es suficiente para desempeñar un trabajo operativo en la industria farmoquímica. Se requiere del desarrollo de una conciencia hacia la salud y la calidad.

Otro de los factores importantes es que se cuente con las instalaciones apropiadas a los procesos que se realicen. Aún cuando la industria farmoquímica cuenta con sistemas cerrados, como reactores, estos no lo están durante la carga y descarga de materiales. El grado de limpieza de áreas es

otro ejemplo de falta de información en la industria farmoquímica para operaciones específicas, no satisfecha con el CFR y muy general en la guía. - La recomendación general es tener mayor precaución a partir del manejo del farmoquímico en estado sólido. Las recomendaciones como estas para edificios e instalaciones en la industria farmoquímica parecen ser mas relajadas que en farmacéuticos si no se analizan con cuidado, pero una posible contaminación, mezcla o ineficacia del farmoquímico, puede resultar en un problema público de salud llegando hasta el consumidor, ya que el control de calidad no asegura por si mismo la calidad tanto en la industria farmoquímica como en la farmacéutica.

Durante todo el documento, el CFR hace mención a unidades, siendo éste uno de las principales contrapuntos entre el CFR y la guía. A lo largo del documento se ha discutido la diferencia de las prácticas de productos a granel y unidades.

Las recomendaciones de la guía sobre prácticas referentes a operaciones de proceso como el tratamiento de "aguas madres", la obtención de 2as y 3as -- "cosechas", o la homogeneización en proceso, típicas de la industria farmoquímica, justifican plenamente la existencia de esta guía para la correcta interpretación del reglamento del CFR.

Las normas y controles que se apliquen a la industria farmoquímica deberán ser las adecuadas al tipo de procesos, equipo, instalaciones, materiales, controles de laboratorio, material de empaque, etiquetas, y en general, a todas

las prácticas de fabricación propias de esta industria.

Dado que existen diferencias en la fabricación de productos farmacéuticos - y productos farmoquímicos es necesario tener una interpretación y conceptos por escrito y por separado, no obstante la coincidencia de ciertas prácticas.

En la actualidad, en México como en otros muchos países, las autoridades -- competentes a este asunto no cuentan con documentos aplicables específica -- mente a la interpretación de las buenas prácticas de fabricación e inspección de productos farmoquímicos, con los inconvenientes y peligros que esto implica ya que algunos fabricantes pueden no tener la conciencia hacia la salud, la información necesaria para el cumplimiento de normas, mala interpretación del reglamento, confusión, discusión de términos, fallas en la comunicación, o inclusive realizar prácticas inadecuadas por no estar definidas por ningún estatuto.

La industria farmoquímica requiere recuperar su lugar dentro del equipo de salud, porque los medicamentos no se vuelven importantes hasta su envasado final para consumo sino desde las primeras etapas de fabricación.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- G. Battaglino.
Reglas de Buenos Procedimientos de Fabricación (BPF) en Europa.
Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Vol.19 #2 pag. 11
- 2.- P. Brodsky.
Drug Plant Inspection. What thr FDA inspector look for .
FDA papers. may 1967 pag.8
- 3.- Code of Regulations. Food and Drogs
Title 21 parts 200 to 299
Revised as of April 1985
Published by the Office of the Federal Register National Archives and
Records Administration. U.S.A
- 4.- D. Cooper. Problems in Bulk Pharmaceutical Chemical Production:
An FDA Investigator's View.
Pharmaceutical Technology. June 1984
- 5.-Diario Oficial.
Secretaría de Comercio y Fomento Industrial.
Martes 2 de Abril de 1985
pags. B, 11
- 6.-Especificaciones de calidad para material de empaque.
Syntex S.A de C.V División Química
Control y Garantía de Calidad.
- 7.- Federal Register.
Departament of Health, Education, and Welfare
Food and Droq Administration

Part II Vol.43 # 190, pags. 4513-45336

Sep. 29 de 1978, U.S.A

8.- Guide To Inspection Of Bulk Pharmaceutical Chemical Manufacturing

Revised November 1987

U.S Department of Health and Human Services Public Health Service

Food and Drug Administration, U.S.A pag. 1

9.- J. Graves.

Good Manufacturing Practice

FDA papers, April de 1967

pag. 22

10.- Harder, The validation of cleaning procedures.

Pharmaceutical Technology, may. 1984

pag.29

11.- J. Helman, Farmacotecnia teórica y práctica

Ed. CECSA, primera edición, Marza de 1981

pags 1892, 1893

12.- Leon Lackman.

The theory and practice of Industrial Pharmacy

Ed. Lea and Febiger Philadelphia.

Second Edition. 1976

pag. 737-739

13.- A.G. Lord. BPC and GMP

Pharmaceutical Engineering

may/jun 1988 Vol. 8 # 3

14.- E. Roelotts. Electrical Especifications for pharmaceutical manufacturing equipment.

Pharmaceutical Technology, pag.33, January 1985

15.- Ch. A. Wayne. FDA regulations for plant inspections. 1988

16.- S.H. Willig.

Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical

Marcel Dekker, INC New York and Basel

17.- VECO. Filtros Absolutos. L989

18.- Your Role in Quality Drug Production.

U.S Dept. of Health Education and Welfare (FDA) 72-3019.

English and Spanish editions. 8 pages.

19.- National Standard of Canada

Prepared by Canadian Standards Association.

Published in Ago. 1985, by C.S.As. 178 Rexdle

(Toronto) Ontario Canada.

20.- Feigenbaum Armand V.

Control Total de la Calidad.

Ed. CECSA pag. 35 1987

21.- Validation and control concepts for water treatment systems.

PMA's Deionized Water Committee.

Pharmaceutical Technology.

Nov. 1985

22.- United States Pharmacopeia (U.S.P) XXI

pag. 1231

23.- PMA Guidelines for vendor Certification

Dec. 3 1988. U.S.A

24.- PEMEX.

Poliétileno Baja Densidad

PX 20020 P 1988

25.- John Y. Lee

Environmental Requirements for Clean Rooms.

BioPharm, Feb., 1989

26.- FDA. Blue Book.

Guide to Inspection of Computerized Systems in Drug Processing.

Pharmaceutical Manufacturing/March 1984

27.- Steven S. Herrick

Validation of Computer Systems

Beckman Instruments, Carlsbad CA, EUA, 231-258, 1984

28.- K.G. Chapman.

The PAR approach to process validation

Pharmaceutical Technology, pag 22-24. dec. 1984