

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA**



**PROPUESTA DE LA DOCUMENTACION INTEGRADA DE UN PROGRAMA
DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA PARA LAS AREAS DE
FABRICACION DE PRODUCTOS ESTERILES EN UN LABORATORIO
FARMACÉUTICO NACIONAL.**

**TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR
CLARIBEL MELANI SANTOS MOLINA
MIGUEL ANGEL MIRANDA ANDRADE**

**PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIATURA EN QUIMICA Y FARMACIA**

ABRIL, 2013

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA.

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

ING. MARIO ROBERTO NIETO LOVO

SECRETARIA GENERAL

DRA. LETICIA ZAVALETA DE AMAYA

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANO

LICDA. ANABEL DE LOURDES AYALA DE SORIANO

SECRETARIO

LIC. FRANCISCO REMBERTO MIXCO LÓPEZ

COORDINADORA GENERAL

Licda. María Concepción Odette Rauda Acevedo

**ASESORA DE AREA DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS
FARMACEUTICOS, COSMETICOS Y VETERINARIOS**

Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez

**ASESORA DE AREA DE INDUSTRIA FARMACEUTICA, COSMETICA Y
VETERINARIOS:**

Licda. Ana Cecilia Monterrosa Fernández.

DOCENTES DIRECTORES

MAECE. Claudia Rebeca Suarez

Msc. Eliseo Ernesto Ayala

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos primeramente a Dios todopoderoso por darnos oportunidad de seguir un ideal en nuestras vidas, a nuestros padres por brindarnos su apoyo incondicional día a día, a nuestros docentes asesores MSC. Eliseo Ernesto Ayala y MAECE Rebeca Suarez por brindarnos su apoyo y conocimientos para realizar nuestro trabajo de graduación, a los concejos y apoyo de nuestras asesoras Licda. Zenia Ivonne Arévalo y Licda. Ana Cecilia Monterrosa y de igual manera a Licda. María Concepción Odeth Rauda Acevedo y al Comité de Graduación, quienes han sido de vital apoyo para la realización de este proyecto; así mismo, al Laboratorio que nos abrió sus puertas y no colaboro con información vital para nuestro proyecto, a la Universidad de El Salvador, Facultad de Química y Farmacia en donde profesores, amigos y compañeros han sido parte de nuestras vidas y que juntos hemos logrado culminar nuestras metas y ser con todo orgullo un profesional Químico Farmacéutico.

Claribel M. Santos y Miguel A. Miranda

DEDICATORIA

Mis agradecimientos a Dios padre y a la Virgencita por darme la oportunidad de haber llegado a culminar una de mis metas. Agradezco enormemente a mis padres Mauricio Santos y Yolanda Molina de Santos por darme su apoyo día a día y que siempre están conmigo incondicionalmente brindándome su amor y consejos ayudándome para mi formación profesional que sin ellos no hubiese podido llegar a estos momentos, a mis hermanos Víctor y Ricardo Santos, mis queridas sobrinitas (Melany y Aymee) y sobrinito (Mauricito), a mi familia que también comparten conmigo esta felicidad. De la misma manera le doy gracias a alguien que ha sido parte fundamental en mi vida, en mi carrera y trabajo de graduación Miguel Ángel quien me ha brindado su amor y apoyo para poder culminar mi sueño y nuestra meta en común alentándome a seguir adelante y que de la mano y mucho esfuerzo hemos sabido llegar con mucho orgullo hasta este momento y decirle que es muy importante en mi vida. A mis amigos con quienes compartimos muchos momentos difíciles y de mucha alegrías que juntos hemos superado y que me brindaron su apoyo y consejos para seguir adelante, mis maestros que cada uno de ellos nos supieron enseñar lo importante de la Química de la vida y que sin ellos no podríamos alcanzar este logro, a nuestros directores asesores que siempre nos apoyaron y creyeron en nosotros. Este triunfo no solo es mío, sino de todos ustedes, con quienes comparto este momento de felicidad y a quienes dedico esta tesis y decirles que estaré por siempre agradecida.

Claribel Melani Santos Molina.

DEDICATORIA

Primeramente este logro está dedicado a Dios a la Virgen María quien es mi madre y después de ella esta Lucy Del Carmen Andrade la mujer que dio todo para verme triunfar en la vida, mi mamá y es por ella que ahora yo coronó un triunfo importante que me marca como un profesional. Dedico este triunfo a mi familia mi hermano José Roberto Andrade testigo de los momentos vividos en la Universidad, Tía Mirtala Lazo (Q.E.P.D.) mi abuelita Nilita, Yanira Muñoz, Luis Cisneros y sus hijas este logro es gracias a que los tengo presentes en mi vida gracias por ser parte de mi formación, de darme los valores, de una educación en el hogar este gusto lo comparto con ustedes. Tuve muchas lecciones impartidas por diferentes docentes a quienes agradezco por participar en mi formación académica Licda. Juárez (Química General), quien tuvo fé en mi persona, Lic. Guillermo Castillo, Lic. René Soriano (Q.E.P.D), Licda. Ana Cecilia Monterrosa que son pilares en mis conocimientos de la farmacéutica y con quienes yo aprendí mucho de esta carrera que tanto quiero; el jurado asignado que siempre evaluaron con mucha objetividad cada paso del trabajo de graduación con el fin de lograr los mejores resultados con vista a entregar un trabajo que sirva a la Industria Farmacéutica. Los docentes directores quienes apoyaron desde el principio un proyecto que tuvo muchos altibajos pero que en este momento podemos darlo por terminado. Mis amistades, tuve la suerte de coincidir en el mismo tiempo que ellos, ahora puedo darles las gracias en general pero que a cada uno de ellos le debo mucho. Osmin Palma, Lilly Santos no hay palabras para agradecer todo lo que hicieron por nosotros ahora les rindo un espacio en agradecimiento por su apoyo incondicional. Clary Santos es la persona más importante a quien conocí en mi carrera ella moldeó y se convirtió en alguien indispensable en mi vida, junto a ella terminamos esta aventura, y que ahora comenzamos otro proyecto de vida muy diferente pero al igual que esté será hermoso. Miguel Ángel Miranda Andrade

INDICE

	Pág.
Resumen	
Capítulo I	
1.0 Introducción	XVIII
Capítulo II	
2.0 Objetivos	
Capítulo III	
3.0 Marco Teórico	23
3.1 Medicamento	23
3.1.1 Medicamento veterinario.	25
3.2 Buenas Prácticas de Manufactura	25
3.2.1 Historia	25
3.2.2 Evitar errores	26
3.2.3 Evitar contaminación cruzada del producto fabricado con otros productos	26
3.2.4 Garantizar el monitoreo de los procesos	27
3.2.5 Beneficios de un programa de BPM	28
3.3 Historia del Laboratorio Farmacéutico Veterinario	28
3.4 Reglamento de Buenas Prácticas de Manufactura de la Industria Farmacéutica	30
3.4.1 Generalidades de las BPM vigentes	30
3.4.2 Título I. Disposiciones Generales	30
3.4.3 Título II. Personal y Organización	31
3.4.4 Título III. Edificios e Instalaciones	32

3.4.5	Título IV. Equipo	33
3.4.6	Título V. Control de Materias Primas, Material de Envase y Empaque	34
3.4.7	Título VI. Controles de Producción y Manufactura	35
3.4.8	Título VII. Control de Empaque y Rotulación	35
3.4.9	Título VIII. Almacenamiento y Distribución	36
3.4.10	Título IX. Control de Calidad	36
3.4.11	Título X. Quejas, Manejo de Producto Devuelto y Recuperado	37
3.4.12	Título XI. Registros e Informes	37
3.5	Guía para la BPM de productos medicinales de Uso Humano y Veterinario de la Unión Europea	38
3.5.1	Capítulo 1. Gestión de la Calidad	38
3.5.2	Capítulo 2. Personal	39
3.5.3	Capítulo 3. Instalaciones y Equipo	40
3.5.4	Capítulo 4. Documentación	41
3.5.5	Capítulo 5. Producción	42
3.5.6	Capítulo 6. Control de Calidad	43
3.5.7	Capítulo 7. Contrato y Análisis de Fabricación	44
3.5.8	Capítulo 8. Reclamaciones y Retiro del Producto	45
3.5.9	Capítulo 9. Autoinspección	45
3.6	Fabricación de medicamentos estériles según la Norma de la correcta Fabricación de Medicamentos de la Unión Europea	46
3.6.1	Clasificación de las áreas	47
3.6.2	Productos Esterilizados	51
3.6.3	Preparaciones Asépticas	51
3.6.4	Personal	51
3.6.5	Local	52
3.6.6	Equipo	54

3.6.7 Saneamiento	54
3.6.8 Esterilización	55
3.6.9 Productos Estériles Terminados	57
3.6.10 Control de Calidad	58
3.7 Formas Farmacéuticas Estériles	58
3.7.1 Preparaciones parenterales	58
3.7.2 Producción	59
3.7.3 Preparaciones inyectables	60
3.7.4 Preparaciones multidosis	60
3.7.5 Preparaciones para perfusión	60
3.7.6 Concentrados para preparaciones inyectables o para perfusión	61
3.7.7 Polvos para preparaciones inyectables o para perfusión	61
3.8 Normas básicas de gestión de calidad e integración de las BPM	62
Capítulo IV	
4.0 Diseño Metodológico	66
4.1 Tipo de estudio	66
4.2 Investigación bibliográfica	66
4.3 Investigación de campo	66
4.4 Realización de la inspección	67
Capítulo V	
5.0 Resultados y Discusión de Resultados	70
5.1 Comparación de las normas	70
5.2 Elaboración de la Guía de Inspección	71
5.2.1 Estructura de Guía Integrada del Listado de Chequeo	72
5.3 Evaluación de la Guía Integrada	75

5.4 Guía de evaluación de las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos para la Industria Farmacéutica	78
5.5 Formulas	157
5.5.1 Formula por capitulo	157
5.5.2 Formula para la calificación total	157
5.6 Hoja de resultado de evaluación	158
5.7 Resultados de la evaluación de la Guía Integrada	159
5.8 Informe de la evaluación de BPM en un Laboratorio Veterinario	161
5.8.1 Procedimiento	161
5.8.2 Observaciones	164
5.8.3 Resultados	165
5.8.4 Recomendaciones	166
Capítulo VI	
6.0 Conclusiones	172
Capítulo VII	
7.0 Recomendaciones	175
Bibliografía	177
Glosario	
Anexos	

INDICE DE ANEXOS

ANEXO N°

1. Esquema de la Metodología de la parte practica
2. Ejemplo de la realización de cálculos
3. Modelo del certificado de cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura
4. Diagrama de procesos de fabricación
5. Fotografías de instalaciones y equipos
6. Formato de Procedimientos Normalizado de Trabajo
7. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura

INDICE DE CUADROS

CUADRO N°	Pág.
1. Ejemplo de operaciones para productos esterilizados.	48
2. Número máximo permitido de partículas por m ³ de la especificación normas europeas.	48
3. Clasificación de las zonas blancas y zonas limpias según los límites de partículas en el aire (ISO 14644-1).	49
4. Tabla de comparación de las normas de Buenas Prácticas de Manufactura de El Salvador y de la unión Europea.	70
5. Identificación del Laboratorio Farmacéutico, con los datos del laboratorio a inspeccionar.	72
6. Datos de la inspección.	72
7. Preguntas que se evalúan en la inspección, con su respectivo puntaje máximo y puntaje asignado por el evaluador.	73
8. Cuadro de cálculos por capítulos.	73
9. Cuadro de cálculos para la Calificación Total (CT).	73
10. Hoja de Evaluación de Buenas Prácticas de Manufactura para la industria Farmacéutica.	74
11. Realización de la inspección.	75
12. Identificación del Laboratorio	92
13. Datos de la inspección	92
14. Garantía De Calidad	93
15. Personal	94
16. Almacenes	97
17. Distribución y Transporte.	100
18. Obligaciones del Laboratorio Titular en Relación a la Publicidad	101
19. Documentación.	101
20. Muestreo de Materias Primas y Material de Acondicionamiento.	103

21. Pesada de Materias Primas	106
22. Agua	108
23. Aire, Vapor y Gases.	110
24. Iluminación y Electricidad	111
25. Limpieza de Locales, Equipos y Vestimenta	111
26. Áreas de Conservación, Mantenimiento y Lavandería.	112
27. Áreas de Descanso, Comedores y Vestuarios	112
28. Áreas de Fabricación.	113
29. Instalaciones y Servicios	114
30. Equipos	116
31. Procedimiento y Documentación	117
32. Fabricación de Formas Farmacéuticas Solidas	119
33. Fabricación de Formas Farmacéuticas Liquidas y Semisólidas	120
34. Fabricación de aerosoles presurizados con dosificador para inhalación.	120
35. Acondicionamiento	122
36. Fabricación de Medicamentos Estériles.	123
37. Productos Esterilizados Terminalmente.	124
38. Preparación aséptica.	125
39. Personal	126
40. Locales	127
41. Equipos	128
42. Desinfección	129
43. Elaboración	129
44. Esterilización por Calor	131
45. Esterilización por Radiación	133
46. Esterilización Por Óxido De Etileno	133
47. Esterilización Por Micro Filtración	134
48. Acabado de los Medicamentos Estériles	135

49. Control de Calidad de los Medicamentos Estériles	135
50. Control de Calidad	136
51. Locales	137
52. Locales: Animalario	138
53. Materiales, reactivos y soluciones	139
54. Muestreo	140
55. Métodos Analíticos y Ensayos	141
56. Instrumentación	144
57. Documentación	145
58. Laboratorio de Microbiología	147
59. Sistemas Informáticos	150
60. Higiene y Saneamiento	151
61. Análisis por Terceros	151
62. Auditorías Internas y Control de Calidad	152
63. Fabricación y análisis para terceros	153
64. Reclamaciones y retiros del mercado	154
65. Productos retirados del mercado	155
66. Autoinspecciones	156
67. Hoja de Evaluación de Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica.	158

INDICE DE FIGURAS

FIGURA N°	Pág.
1. Porcentaje de cumplimiento por capítulos de la Evaluación de Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica Veterinaria. Los capítulos V y capítulo XII no aparecen en la grafica (ver figura No.1) debido a que ambas capítulos no aplican al Laboratorio evaluado.	160

RESUMEN

Las Buenas Prácticas de Manufactura son los lineamientos por los que un laboratorio farmacéutico se rige para asegurar la calidad continua de los medicamentos que elabora. Un Laboratorio Farmacéutico Veterinario está orientado a la preparación de sustancias, ya sean naturales o sintéticos que son elaborados de diferentes formas farmacéuticas para diagnosticar, curar, tratar o prevenir enfermedades para su uso en la industria ganadera, porcina, avícola y en animales de compañía. La exportación de estos productos al mercado europeo permite la competencia de productos elaborados en el país y, amplían las oportunidades para empresas nacionales, las cuales además de cumplir con el reglamento de Buenas Prácticas de Manufactura de El Salvador, deben cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura de la Unión Europea.

Por lo anterior, en el presente trabajo se realizó una integración de ambas normas por lo que se elaboró la Guía de Evaluación de las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos para la Industria Farmacéutica, donde se detallan los lineamientos que se evaluaron en la auditoría realizada en el Laboratorio Veterinario. El resultado obtenido fue que el Laboratorio antes mencionado; cumple con los criterios de aceptación, obteniendo una nota de evaluación superior al 70%, estos resultados permiten evidenciar todas las deficiencias identificadas en el Laboratorio para posteriormente implementar las acciones correctivas.

Con la integración de ambas normas se pretende garantizar la calidad continua en cada lote de fabricación; ya sea, en productos de farmacia, como en productos que son utilizados en un agroservicio, este es el objetivo principal que todo Laboratorio Farmacéutico que aplica las Buenas Prácticas de Manufactura, puede ampliar las oportunidades de comercio para la industria nacional en nuevos horizontes como lo es la Unión Europea.

CAPITULO I
INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCION

La exportación de productos farmacéuticos veterinarios a países de la Unión Europea, tiene como reto para la Industria Farmacéutica Salvadoreña que sean aprobados por las normas de Buenas Prácticas de Manufactura Europea (BPM) y para ello presentan la necesidad de adoptar dichas normas. Con ello, para cumplir con dichos requisitos, el Laboratorio Veterinario debe presentar en su infraestructura y su equipo de producción requerida, y con toda la documentación necesaria; a los altos estándares de calidad exigidos por todos los países pertenecientes a la Unión Europea.

Por lo cual en el presente trabajo se realizó una comparación del Reglamento de Buenas Prácticas de Manufactura de la Industria Farmacéutica en El Salvador y la Guía para la Buena Practica de Manufactura de productos medicinales de uso humano y veterinario de la Unión Europea, luego se elaboró una Guía de Inspección (lista de chequeo), integrando ambas normas; con la cual se procedió a realizar un diagnostico del laboratorio siguiendo la Guía de Inspección propuesta, a las áreas destinadas a la fabricación de productos estériles del Laboratorio; con la que, se estableció el porcentaje de cumplimiento de dichas normativas.

Finalmente se elaboró una guía documental en la cual armonizaron los requisitos solicitados por la lista de chequeo propuesta asegurando la calidad homogénea de cada uno de sus productos farmacéuticos; el trabajo se realizó en un laboratorio nacional de productos Farmacéuticos Veterinarios durante el periodo de septiembre del 2011 hasta marzo del 2013.

Con la Guía de Evaluación de las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos para la Industria Farmacéutica, se realizó una auditoria en el Laboratorio Farmacéutico Veterinario, para obtener inicialmente el

diagnostico de las condiciones del Laboratorio, obteniendo el porcentaje de cumplimiento de las Normas de Buenas Prácticas de Manufactura de la Guía integrada fue de 78.88% de esta manera, se determinó el cumplimiento de los criterios establecidos en la Guía Integrada de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), además de contribuir a mejorar la calidad de los productos farmacéuticos disponibles en el mercado, ha permitido realizar un avance importante en la interpretación conceptual y en la aplicación práctica del verdadero significado del aseguramiento de la calidad en la industria farmacéutica así como la aceptación de productos farmacéuticos en diferentes países que se guían con las normas de la Unión Europea.

CAPITULO II

OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Proponer la Documentación Integrada de un Programa de Buenas Prácticas de Manufactura para las áreas de fabricación de productos estériles en un Laboratorio Farmacéutico nacional.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 2.2.1 Realizar una comparación del Reglamento de Buenas Prácticas de Manufactura de la industria farmacéutica en El Salvador y la Guía para la Buena Practica de Manufactura de productos medicinales de uso humano y veterinario de la Unión Europea.
- 2.2.2 Elaborar una Guía de Inspección (Lista de chequeo), integrando ambas normas.
- 2.2.3 Realizar un diagnostico siguiendo la Guía de inspección (lista de chequeo) propuesta, en las áreas destinadas a la fabricación de productos estériles del Laboratorio en estudio.
- 2.2.4 Establecer el porcentaje de cumplimiento de dichas normativas.
- 2.2.5 Elaborar un informe en el cual se armonicen los requisitos en la lista de chequeo, recomendaciones y condiciones actuales de las áreas evaluadas del laboratorio.

CAPITULO III
MARCO TEORICO

3.0 MARCO TEORICO

3.1 MEDICAMENTOS.

Entre las diversas características únicas de Homo sapiens esta la propensión a tratar dolencias, tanto físicas como mentales, con medicamentos. Los datos arqueológicos indican que este impulso de aliviar el agobio de una enfermedad es tan viejo como la búsqueda por la humanidad de otras herramientas. Al igual que los nódulos de pedernal usados para hacer cuchillos y hachas, los medicamentos rara vez se presentan en la naturaleza en su forma más útil (o apetitosa). En primer lugar, los ingredientes activos de los fármacos deben ser recogidos, procesados y preparados para su incorporación en los medicamentos. Esta actividad, sigue siendo el foco central de la práctica de la farmacia. En otras palabras, la Farmacia es y ha sido el arte (y más tarde la ciencia) de modelar una de nuestras herramientas más importantes: los medicamentos. ⁽⁸⁾

La Industria Farmacéutica, es un sector empresarial dedicado a la fabricación, preparación y comercialización de productos químicos medicinales para el tratamiento y también la prevención de las enfermedades, lo cual reporta niveles de lucro económico altos. ⁽¹⁶⁾

Los medicamentos son producidos generalmente por la industria farmacéutica, son uno o más fármacos, integrados en una forma farmacéutica, presentado para expendio y uso industrial o clínico, y destinado para su utilización en las personas o en los animales, dotado de propiedades que permitan el mejor efecto farmacológico de sus componentes con el fin de prevenir, aliviar o mejorar enfermedades, o para modificar estados fisiológicos

Desde las más antiguas civilizaciones el hombre ha utilizado como forma de alcanzar mejoría en distintas enfermedades productos de origen vegetal,

mineral, animal o en los últimos tiempos sintéticos. El cuidado de la salud estaba en manos de personas que ejercen la doble función de médicos y farmacéuticos. Son en realidad médicos que preparan sus propios remedios curativos, llegando alguno de ellos a alcanzar un gran renombre en su época, como es el caso del griego Galeno (130-200). De él proviene el nombre de la Galénica, como la forma adecuada de preparar, dosificar y administrar los fármacos. En la cultura romana existían numerosas formas de administrar las sustancias utilizadas para curar enfermedades.

Es precisamente en la Edad Media donde comienza su actividad el farmacéutico separado del médico. En su botica realiza sus preparaciones magistrales, entendidas como la preparación individualizada para cada paciente de los remedios prescritos, y se agrupan en gremios junto a los médicos. En el renacimiento se va produciendo una separación más clara de la actividad farmacéutica frente a médicos, cirujanos y especieros, mientras que se va produciendo una revolución en el conocimiento farmacéutico que se consolida como ciencia en la edad moderna. La formulación magistral es la base de la actividad farmacéutica conjuntamente con la formulación oficial, debido al nacimiento y proliferación de farmacopeas y formularios, y esta situación continúa hasta la segunda mitad del siglo XIX.

A partir de este momento empiezan a aparecer los específicos, que consistían en medicamentos preparados industrialmente por laboratorios farmacéuticos. Es así, que las formas galénicas no adquirirán verdadero protagonismo hasta alrededor de 1940, cuando la industria farmacéutica se desarrolla y éstas comienzan a fabricarse en grandes cantidades. Desde entonces hasta hoy en día las maneras en que se presentan los medicamentos han evolucionado y la diversidad que encontramos en el mercado es muy amplia. ⁽¹⁶⁾

3.1.1 Medicamentos veterinarios

Se entiende por producto veterinario a toda sustancia química, biológica, biotecnológica o preparación manufacturada cuya administración sea individual o colectiva directamente suministrado o mezclado con los alimentos con destino a la prevención, diagnóstico, curación o tratamiento de las enfermedades de los animales incluyendo en ellos a aditivos, suplementos, promotores, mejoradores de la producción animal, antisépticos desinfectantes de uso ambiental o en equipamiento, y pesticidas y todo otro producto que, utilizado en los animales y su hábitat, proteja restaure o modifique sus funciones orgánicas y fisiológicas. Comprende además los productos destinados al embellecimiento de los animales.

Dada la importancia de los productos veterinarios en el diagnóstico, la prevención, tratamiento y erradicación de las enfermedades de los animales en la producción de alimentos y su impacto sobre la salud, todo producto deberá cumplir con las más exigentes normas de calidad, materias primas, procesos de producción y de productos terminados, para lo cual se tendrán por referencia las de los organismos reconocidos internacionalmente tales como, Código Federal de Regulaciones, La Farmacopea de los Estados Unidos, Las Directivas de la Comunidad Económica Europea, La Farmacopea Británica, La Farmacopea Europea, Las Normas de la O.M.S. y de la O.I.E.⁽¹¹⁾

3.2 BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA.

3.2.1 Historia.

Las buenas Prácticas de Manufactura (BPM), más conocidas como Good Manufacturing Practice (GMP), son un conjunto de normas que la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la que solicita a un grupo de expertos elaborar un borrador que fuera el sustento de la regulación, documento que se hizo

efectivo dos años más tarde como parte integral del “Sistema de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos, Objeto de Comercio Internacional”. En 1992 la OMS actualizó las normas y les incluyó mayores exigencias, considerando otros reglamentos internacionales, como por ejemplo las normas ISO. Este borrador dio origen a las nuevas Normas GMP de la OMS, aprobadas por resolución en 1994. ⁽⁶⁾

Cuando hablamos de **Buenas Prácticas de Manufactura**, nos referimos a las **medidas, actividades y acciones** entendidas (y aceptadas) como las más adecuadas para la aplicación en los diferentes aspectos de la manufactura, tales como: ensamblado, fabricación, compras y otras áreas prácticas y diversas dentro de la industria. Las Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica son una herramienta básica para la obtención de productos seguros para el consumo humano, que se centralizan en la higiene y forma de manipulación. ⁽¹⁾

Hay tres (3) objetivos principales que deben lograrse al implementar un programa de BPM:

3.2.2 Evitar errores.

Las buenas prácticas de manufactura tienen por principal objetivo evitar la ocurrencia o recurrencia de errores. Se trata de prever situaciones que pueden causar problemas en las operaciones estableciendo una dinámica operacional consistente mediante el uso de Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs). ⁽¹⁾

3.2.3 Evitar contaminación cruzada del producto fabricado con otros productos.

Una vez que ha habido una incidencia o situación (puede ser en el aspecto administrativo) lo que se busca es asegurar que no haya más casos como

consecuencia de la “propagación” (contaminación) del problema. En esta etapa se habla de los procesos de “contención” o de aislamiento. (1)

3.2.4 Garantizar el “monitoreo” de los procesos.

En todo momento debemos tener la posibilidad de revisar cada etapa del proceso para así poder identificar las causas que lo crearon. El “monitoreo” adecuado solo se logra si hay un sistema de registro de información lo suficientemente robusto que permita ir “hacia atrás” o “hacia el frente”, en el análisis de los sucesos. (1)

El uso de un Programa de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) se puede incluir prácticamente en todas las actividades o áreas operativas dentro de la empresa, entre ellas:

- a. Procesos de Compra.
- b. Área de recibo de materiales.
- c. Condiciones de la materia prima.
- d. Procesos de manufactura.
- e. Proceso de envasado o empaque.
- f. Control de parámetros operacionales (enfriamiento, térmicos, ventilación, secado).
- g. Programas de limpieza y de higiene personal.
- h. Manejo de aguas.
- i. Sistemas de manejo de desperdicios.
- j. Protección y manejo de alimentos.
- k. Manejo del Medio Ambiente.
- l. Procesos Administrativos.

3.2.5 Beneficios de un Programa de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP).

1. Reducir los costos operacionales.
2. Maximizar la efectividad operacional.
3. Aumenta la eficiencia y desempeño de los empleados.
4. Permite ser más competitivos en precio, calidad y servicio.
5. Facilita el cumplimiento con otras normas de Calidad y Eficiencia como son las normas ISO.
6. Son útiles para el diseño y funcionamiento de los establecimientos, y para el desarrollo de procesos y productos relacionados con la alimentación.
7. Contribuyen al aseguramiento de una producción de productos farmacéuticos saludables e inocuos para el consumo humano.
8. Son indispensables para la aplicación del Sistema HACCP (Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control), de un programa de Gestión de Calidad Total (TQM) o de un Sistema de Calidad como ISO 9000.⁽⁷⁾

3.3 HISTORIA DEL LABORATORIO FARMACÉUTICO VETERINARIO.

El Laboratorio Farmacéutico Veterinario fue fundado en 1985, de capital salvadoreño, dedicándose al rubro de la fabricación, distribución y comercialización de medicamentos veterinarios no estériles.

En 1990 realiza una alianza estratégica con una empresa perteneciente a un grupo dedicado al mismo rubro de medicamentos veterinarios, con sede en Barcelona, España.

Debido a esa alianza, en 1991 se inicia la exportación de medicamentos veterinarios fuera de las fronteras salvadoreñas, llegando a cubrir toda el área centroamericana, República Dominicana, Ecuador y Panamá, utilizando para ello alianzas con distribuidores de la región.

La administración general pasa a manos de un representante de los accionistas mayoritarios y se implementa por primera vez normativas relacionadas al aseguramiento de la calidad de los medicamentos veterinarios, con el inicio de la implementación del programa de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y la modificación de la planta de producción, además del cambio de directrices y políticas de la empresa.

En 1999 se inician las exportaciones a países no tradicionales como Marruecos, Pakistán, Jordania, Asia, Nigeria y Rusia.

Actualmente el laboratorio cuenta con modernas instalaciones donde las líneas de producción comprenden desde las formas orales, pomadas, líquidos orales, polvos, en sus distintas opciones hasta las inyectables.

Antibacterianos, antiparasitarios, reguladores de la actividad hormonal, vitaminas, productos nutricionales, antiinflamatorios, etc. Forman parte del arsenal terapéutico con la que el laboratorio Farmacéutico veterinario cuenta.

El Laboratorio posee dos áreas para la fabricación de inyectables: Inyectable 1. Que es para la fabricación, llenado y acondicionado de antibióticos (Ver anexo No. 5) mientras que en el área de Inyectable 2 está destinada a la fabricación de productos estériles no antibióticos. Se cuenta con modernos equipos como tanques de acero inoxidable, bombas de vacío, lava viales, maquina llenadora, equipos de esterilización y área de lavado exclusivo para inyectables.

El laboratorio posee en su vademécum 82 productos a la venta elaborados, siguiendo las normas BPM, cuya certificación fue obtenida en el año de 1999.

3.4 REGLAMENTO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA EN EL SALVADOR. ⁽⁴⁾

3.4.1 Generalidades de las Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes.

En el ámbito nacional, La Junta de Vigilancia de la Profesión Químico Farmacéutica es la entidad reguladora encargada de verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. Esta vigilancia periódica, se realiza apoyada en la Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica”, la cual está compuesta por once títulos y que cada uno se desglosa en capítulos. ⁽¹⁰⁾

3.4.2 Título I. Disposiciones Generales.

Se descompone en dos capítulos donde se tocan los objetivos, definiciones y los requerimientos necesarios exigidos por la Junta de Vigilancia de la Profesión de Químicos Farmacéuticos para la aprobación de las empresas farmacéuticas.

En este capítulo, se pretende establecer los objetivos que el Reglamento de Buenas Prácticas de Manufactura de la Industria Farmacéutica y así regular todos los procedimientos involucrados en la manufactura, control y manejo de productos farmacéuticos; así como también, las diferentes definiciones del lenguaje técnico que se utiliza en todo el documento ya que este es utilizado por personas que se encuentra familiarizados con este lenguaje apropiado en la industria farmacéutica.

En el capítulo II se describen los diferentes requisitos necesarios para los establecimientos que se dediquen a la manufactura, control y manejo de productos farmacéuticos como lo son:

- a) Autorización de funcionamiento.
- b) Nombramiento del farmacéutico responsable.
- c) Planos actualizados de las instalaciones.

- d) Certificado o tarjeta de salud del personal.
- e) Expediente de registro sanitario para cada producto.

3.4.3 Título II. Personal y Organización.

En el título II, se desglosan los capítulos que tocan las normativas del personal y como la empresa debe estar distribuida en las diferentes áreas que esta posee como: organización, las responsabilidades, entrenamiento, etc.

Se describe la distribución y las diferentes funciones asignadas a cada trabajador de la empresa en las diferentes áreas de la empresa, como: obligaciones, responsabilidades; así como, quienes serán la autoridades de cada área de la empresa. La responsabilidad en un área de producción, se descompone en dos departamentos que son: Manufactura y Control de Calidad que tienen a su cargo, al personal que deberá utilizar vestimenta y equipo adecuado en el momento que se encuentren en el interior de estas áreas de riesgo para el producto; mientras que el personal de Control de Calidad tendrá como responsabilidad la aprobación o rechazo de la materia prima, productos intermedios, a granel y terminado y material de acondicionamiento.

Con la intención de mantener al personal cumpliendo con las Buenas Prácticas de Manufactura, la empresa debe contar con un programa de entrenamiento, que será responsabilidad del personal que se mantiene en dichas áreas. Las normativas describen que todo personal nuevo debe someterse a un riguroso examen médico para determinar la presencia o ausencia de problemas de salud, así mismo se pretende según la norma hacer el mismo examen médico a todo el personal de la planta; y establecer programas escritos y detallados de higiene con las diferentes necesidades de la fábrica.

3.4.4 Título III. Edificios e Instalaciones.

En el título III, se describen las diferentes normativas que deben cumplir las instalaciones de un laboratorio farmacéutico; el título se desglosa en nueve capítulos que describen en puntos específicos, como debe estar edificado las instalaciones de un laboratorio farmacéutico con el fin de lograr un mejor desplazamiento del personal y evitar al mínimo las contaminaciones cruzadas de las diferentes materias primas y reactivos que se manejan en dicho lugar.

El presente capítulo: se describen las diferentes características que la normativa exige para las instalaciones de un laboratorio.

En el capítulo III se describe el tipo de iluminación que debe haber en cada una de las áreas del laboratorio.

En este capítulo: Ventilación, filtración, calentamiento y enfriamiento de aire. Se recomienda el tipo de sistema para una ventilación adecuada en las diferentes áreas que está conformado un laboratorio farmacéutico con el fin de lograr minimizar la contaminación cruzada o la contaminación por bacterias presentes que presentan un grave peligro a los diferentes productos que se fabrican.

El capítulo V describe como debe ser el sistema de tuberías y cañerías en la fábrica para optimizar el sistema de desagüe y las cañerías que surten algunos fluidos. Mientras que el capítulo VI describe los desechos y aguas negras que van desde el edificio hasta las áreas de eliminación en una manera segura para no contaminar el medio ambiente.

Facilidades de lavado y servicios sanitarios es la descripción del capítulo VII que enumera las normativas que deben seguirse para la limpieza de las áreas de servicios sanitarios. En el capítulo VIII corresponde al saneamiento que alinean las normas por las que deben regirse las áreas del laboratorio, así como el personal que labora en él. El mantenimiento adecuado que debe recibir los

productos farmacéuticos se detallan en el capítulo IX, donde se exige un local especial para el almacenamiento de equipo necesario para dar mantenimiento a las instalaciones; las cuales deben ser seguidas de acuerdo a instrucciones precisas de seguridad.

3.4.5 Título IV. Equipo.

El título IV se desglosa en seis capítulos que hablan de las diferentes normativas que se deben seguir en los equipos de producción como diseño, tamaño y ubicación; para facilitar las operaciones y el uso a que están destinados.

En el capítulo I se contemplan el tipo de material del que deben estar hechos los equipos de manera que estos no reaccionen con la materia prima u otro reactivo que entre en contacto; así como un diseño adecuado para minimizar la contaminación para el personal que opere estos equipos. En el capítulo limpieza y mantenimiento, se habla de los diferentes pasos que se deben seguir para la sanitización y mantenimiento del equipo así como de su empaque o almacenamiento. Siendo en el capítulo IV que se conocen las normativas de distribución y manejo del equipo que proporciona un listado de la buena conducción por parte del operario de la maquinaria o equipo que manipula en las instalaciones del laboratorio; mientras que en el capítulo V, se habla de la calibración aseguramiento del buen funcionamiento y el funcionamiento de todo equipo automático, mecánico y electrónico. Los filtros empleados en el manejo de los fluidos que se hablan en el capítulo VI, comprende ciertos requisitos para que puedan funcionar en el área de producción de un laboratorio como: no desprender fibras.

3.4.6 Título V. Control De Materias Primas, Material De Envase y Empaque.

El título V desglosa los capítulos en diez donde se dictan los requerimientos generales que deben seguirse para la recepción de materia prima, materiales de envase y empaque de productos farmacéuticos y como este tipo de materiales debe almacenarse para cuidar su integridad y estar adecuadamente identificados.

En el capítulo de recepción y almacenaje, se describe las diferentes normativas que deben estar presentes al recibir una materia prima o material de envase o empaque así como de asegurarse de que todos los recipientes eviten la contaminación; lograr un adecuado almacenaje de estos para que sean aprobados por el departamento de control de calidad. Mientras que el capítulo III se determina los procedimientos que se deben seguir para hacer un muestreo de la materia prima, producto en proceso y finalmente producto terminado. Las muestras de retención se tocan en el capítulo IV donde se describen el tiempo de conservación de algunos productos farmacéuticos con el fin de observar algún cambio en la cinética del fármaco; mientras que en el capítulo V se presentan las normativas que rigen al análisis de la materia prima como: nombre, código fabricantes, formulas, límites de aceptación, etc. Siendo los encargados de estos análisis el departamento de Control de Calidad con el fin de identificar y determinar la pureza y potencia de todas las materias recibidas para su aprobación o rechazo.

En el capítulo VI se acogen las normas para la evaluación de material de envase y empaque; donde se presentan las diferentes especificaciones que debe contener todo material de empaque que serán determinadas por la empresa como nombre del material, códigos, características de los materiales, etc. Con el fin de evitar las confusiones entre los diferentes materiales. En este título, también se tocan las normativas de materias primas, materiales de

envase y empaque aprobados; los reanálisis de materias primas aprobadas y rechazados.

3.4.7 Título VI. Controles De Producción Y Manufactura.

Los diferentes capítulos, establecen las directrices que las empresas deben seguir en cuanto a los procedimientos para la producción y manufactura y como es de importante estar apegados a los diferentes procesos de producción por lo que se recomienda que para todo producto farmacéutico debe existir una formula maestra de producción y con él un procedimiento de producción; también se proporcionan los capítulos de pesado y surtido de materias primas en el cual se detallan los seguimientos que deben hacer los operarios encargados de pesar la materia prima; en el capítulo de control en proceso se proporcionan los lineamientos que deben cumplirse desde antes de iniciar la producción así como asegurar las áreas de producción y los materiales que serán utilizados para esta, con el único fin de minimizar la contaminación microbiana y contaminación cruzada por lo que también se han asignado dos capítulos para estos controles, y un capítulo para la contaminación con penicíclicos.

3.4.8 Título VII. Control De Empaque Y Rotulación.

Se establecen los procedimientos que las empresas siguen para los materiales de rotulación y empaque; también las diferentes directrices cuando se presenten desviaciones, que serán aprobados por el Control de Calidad. En el presente título se ofrecen las diferentes alternativas de la rotulación para evitar de esta manera la posible contaminación cruzada en diferentes áreas; incluyendo en que caso es necesario la destrucción de estos materiales una vez que ya son considerados como anticuados.

Un control estricto sobre los materiales que se usaran en la producción pertenece al capítulo de surtido de envases primarios y secundarios que describe la manera en que se hacen los pedidos de estos a bodega. En el capítulo de operaciones de empaque y rotulación se establecen los procedimientos diseñados para asegurar que se utilizan las etiquetas, rotulación y demás materiales de empaque. Una vez finalizado la preparación de los productos y el etiquetado, se da la aprobación del producto y almacenamiento o cuarentena que será responsabilidad por parte del personal de Control de Calidad quienes serán los únicos responsables de la aprobación o rechazo y cuál es el siguiente paso a seguir una vez fueron aprobados o rechazados.

3.4.9 Título VIII. Almacenamiento Y Distribución.

En este título se establecen los procedimientos escritos para los productos farmacéuticos que han salido del área de producción y las condiciones a las que estas deben mantenerse mientras esperan su aprobación o rechazo; una vez aprobados existen procedimientos de distribución para este tipo de productos que incluyan un sistema mediante el cual la distribución de cada lote, pueda determinarse fácilmente con el propósito de poder recuperar si fuera necesario.

3.4.10 Título IX. Control De Calidad.

Todo laboratorio que manufacture productos farmacéuticos, debe tener un departamento de control de calidad que será independiente de los demás departamentos y que tendrá a su responsabilidad el análisis de las materias primas, productos en procesos y productos terminados; mediante las especificaciones o normas, planes de muestreo para los análisis, mediante un manual de procedimientos para todas las actividades que se realizan. Contando con personal calificado así como de áreas adecuadas, equipos y materiales específicos para realizar los análisis respectivos, siendo la función del

departamento del departamento de control de calidad la de verificar y aprobar procedimientos, informar sobre anomalías, evaluación de los procedimientos. Por lo que el departamento de control de calidad deberá estar dotado de los instrumentos, equipos y aparatos necesarios para realizar un control objetivo y asegurar que se cumplan todas las normas correspondientes a las Buenas Prácticas de Manufactura.

3.4.11 Título X. Quejas, Manejo De Productos Devueltos Y Recuperados.

Todo problema existente relacionado a un producto farmacéutico, se establecerán los procedimientos escritos donde se describen el manejo de todas las quejas, siendo un profesional responsable, el que se encargara de seguir el procedimiento escrito sobre las mismas; en el que intervendrá el departamento de control de calidad, si es por causa farmacotecnica, o el departamento médico si es por causa de tipo médico. Todos los productos devueltos deben colocarse en áreas separadas y ser manejados mediante un sistema de cuarentena hasta que se emita una decisión, según el procedimiento escrito del manejo del producto; una vez investigadas las quejas, las decisiones y medidas adoptadas deben registrarse en el protocolo del lote.

3.4.12 Título XI. Registros E Informes.

Todos los documentos existentes en un establecimiento farmacéutico deben mantenerse actualizados en forma clara y vocabulario sencillo. Este título establece los paramentos de cómo todos los documentos maestros, registros, copias, etc., deben ser llevados en una empresa farmacéutica de tal manera que se minimicen la posibilidad de errores.

3.5 GUIA PARA LA BUENA PRÁCTICA DE MANUFACTURA DE PRODUCTOS MEDICINALES DE USO HUMANO Y VETERINARIO DE LA UNION EUROPEA. ⁽⁷⁾

Las directrices establecidas por la Unión Europea para las Buenas Prácticas de Manufactura en medicamentos de uso humano y veterinario, se descompone en tres partes; la primera parte que corresponde a “Requerimientos Básicos para Productos Medicinales” que a su vez se descompone en nueve capítulos que describen los lineamientos de las BPM, en las que se describen detalladamente las diferentes normas por las que deben regirse los titulares de empresas farmacéuticas; la segunda “Requisitos Básicos para las Sustancias Activas Utilizadas Como Materias Primas” y la parte tres que habla de “Documentos Relacionados con GMP” así como diecinueve anexos, de los cuales el anexo 1 habla de “La Fabricación de Medicamentos Estériles”, en los cuales se establece las normas que deberán cumplirse para proporcionar la autorización de fabricación autorizando al titular que puede fabricar medicamentos, de modo a fin de garantizar que son aptos para el uso previsto, y cumplir con los requisitos de la autorización de comercialización y no poner a los pacientes en riesgo debido a la inadecuada seguridad. Para ello se requiere la participación y compromiso del personal en varios departamentos dentro de la empresa y los distribuidores. Para lograr este objetivo de manera integral, se implementa el Aseguramiento de la Calidad que incorpora las Buenas Prácticas de Manufactura, control de calidad y gestión de riesgos de la calidad, donde los conceptos básicos de los tres, están relacionados entre sí.

3.5.1 Capítulo 1. Gestión De La Calidad.

Se describen las Buenas Prácticas de Manufactura, control de calidad y gestión de riesgos de la calidad; así como su importancia fundamental para la producción y control de los medicamentos. El aseguramiento de la calidad es la

suma total de las medidas adoptadas con el propósito de asegurar que los medicamentos son de la calidad requerida para el uso previsto; mientras que en la producción tiene como objetivo principal disminuir al máximo los riesgos inherentes a la producción de la contaminación cruzada y la confusión, de esta manera, las BPM aseguran que los medicamentos son elaborados y controlados por los estándares de calidad, así de esta manera son aplicados tanto en la producción como en control de la calidad, los controles de calidad, se encarga del muestreo, especificaciones y pruebas, la organización de la documentación y procedimientos de liberación que garantizan la que las pruebas necesarias se lleven efectivamente hasta que su calidad ha sido juzgado como satisfactorio. La gestión de riesgos de calidad, es un proceso sistemático para la evaluación, control, transmisión y examen de los riesgos para la calidad del medicamento.

3.5.2 Capítulo 2. Personal.

Para obtener un establecimiento y mantenimiento con un sistema adecuado de aseguramiento de la calidad, se basa en las personas, por ello debe haber suficiente personal calificado y así llevar a cabo las diferentes tareas que se desempeñan en la empresa; todo el personal debe ser consciente de las buenas prácticas de manufactura incluyendo las instrucciones de higiene que son relevantes para sus necesidades. El fabricante debe contar con un número adecuado de personal con la necesaria calificación y experiencia práctica, con ello se evita que existan vacíos ni superposiciones inexplicadas en las responsabilidades de las personas. El personal clave es la cabeza de la producción, por lo que los jefes de producción y control de calidad deben ser independientes entre sí, con sus funciones y responsabilidades asignadas para cada uno de ellos.

Para que el personal de una empresa pueda cumplir con los altos estándares de las BPM, el fabricante debe proporcionar capacitación a todo el personal cuyas funciones además de la formación básica en la teoría y la práctica de buenas prácticas de fabricación, de reciente personal contratado, debe recibir una formación adecuada a las funciones asignadas a ellos.

Los lineamientos de las normas de la Unión Europea definen los programas de higiene, que se establecen y que deben adaptarse a las diferentes necesidades dentro de la fábrica y deben incluir procedimientos relativos a la salud, higiene y las prácticas de vestuario del personal.

3.5.3 Capítulo 3. Instalaciones Y Equipo.

La disposición y diseño debe tener como objetivo que las instalaciones y equipos deben ser ubicados, diseñados, construidos, adaptados y mantenidos para adaptarse a las operaciones que se llevaran a cabo. Estas disposiciones generales proporcionan los lineamientos de cómo las instalaciones para la fabricación de productos farmacéuticos deben ser construidas asegurando que las operaciones de fabricación, no presenten ningún peligro. Las instalaciones de preferencia deberán de estar diseñados de tal forma que permita la producción y permitir el posicionamiento ordenado de los equipos.

Las áreas de almacenamiento son áreas diseñadas para permitir el almacenamiento ordenado de las diversas categorías de materiales y productos. Estas áreas deben ser diseñadas para asegurar buenas condiciones de almacenamiento y estar protegidas de las inclemencias del tiempo. Así como también deben ser diseñadas de manera que estén claramente separadas de otras áreas.

Las áreas de control de calidad, son laboratorios que están diseñados para estar separados de las áreas de producción, este departamento, es de vital

importancia para el control de productos microbiológicos, biológicos. Estas áreas deben diseñarse para la adaptación de las operaciones que se llevaran a cabo en ellas como análisis físicos y químicos.

Los lineamientos para el diseño y tipo de material de los equipos, han sido especificados en función del propósito por lo cual la guía estipula que los equipos deben ser fáciles de limpiar, no ser una fuente de contaminación, los equipos utilizados para la producción no deben presentar ningún riesgo para los productos.

3.5.4 Capítulo 4. Documentación.

En el capítulo 4 se describe las bases para una buena documentación que constituye una parte esencial para el sistema de aseguramiento de la calidad y que es la clave para que operen en cumplimiento de las BPM. El objetivo principal del sistema de documentación debe ser utilizado para establecer, controlar, monitorear y grabar todas las actividades que afectan directa o indirectamente todos los aspectos de la calidad de los medicamentos; por lo que existe la documentación requerida por las BPM que es un documento que describe las actividades relacionadas con las BPM del fabricante y las instrucciones, que describen en detalle los requisitos que los productos o materiales utilizados durante la fabricación, deben ajustarse.

Dentro de este capítulo se encuentra las directrices para las fórmulas de fabricación, instrucciones de procesamiento, embalajes y pruebas; que proporcionan detalles de todas las materias primas, equipos y sistemas electrónicos a utilizar y todas las especificaciones de procesamiento, empaque, muestreo y análisis. Todos los tipos de documentos deben ser definidos y respetados, revisados, aprobados, firmados y fechados por las personas adecuadas y debidamente autorizadas.

Los documento en retención son aquellos que se deben mantener por un año después de la expiración del lote al que se refiere y deben conservarse por lo menos cinco años después de la certificación de los lotes por la persona calificada; la retención de otro tipo de documento dependerá de la actividad de la empresa que tenga un soporte de la documentación. También en este documento se describe que debe haber una documentación para la recepción de cada entrega de un material de partida, documentos para el etiquetado interno, cuarentena y almacenamiento de materias primas, materiales de embalaje, también documento que incluyen los métodos y equipos a utilizar así como las cantidades que deben tomarse y las precauciones que deben tomarse con el objetivo de evitar la contaminación del material.

3.5.5 Capítulo 5. Producción.

Los lineamientos de las operaciones de producción se tocan en el capítulo 5 donde se dan los principios de buenas prácticas de manufactura, con el fin de obtener productos de la necesaria calidad y de acuerdo con la fabricación por lo que en el capítulo 5 se describen los procedimientos a seguir en el momento de una producción, abarcando todos los parámetros necesarios para evitar problemas que pueden surgir en el momento de los procesos de fabricación como identificación de la materia prima, limpieza de los recipientes que se utilizaran, identificación de los materiales contenedores como el equipo a utilizar, etc. Todos los lineamientos presentados en el capítulo tienen el objetivo de la prevención de la contaminación cruzada, ya que la importancia de este riesgo puede variar con el tipo de contaminante y de los productos que están contaminados, por ello el establecimiento de estas normas que el fabricante debe poner en marcha para disminuir problemas de este tipo.

En la validación se estipulan los métodos a seguir para la validación de la fórmula de fabricación, modificaciones importantes en el proceso de fabricación

(incluyendo equipos o materiales), y la revalidación para asegurarse de que siguen siendo capaces de alcanzar los resultados previstos.

La adquisición de la materia prima es uno de los parámetros que se indican en este capítulo, siguiendo un protocolo para la compra de esta; se indica el perfil del personal apto para este cargo quien debe ser un conocedor de los proveedores. Una vez comprado la materia prima, esta debe pasar por la aprobación de Control de Calidad para su utilización en un proceso de producción asegurándose de que la materia prima ha seguido los pasos necesarios para su dispensación como la identificación de estas por personal que trabaje en bodegas.

Los productos intermedios a granel, materiales de embalaje y operaciones de envasado, deben mantenerse en condiciones adecuadas por ello las BPM-Unión Europea ofrece normas para que el fabricante se asegure de tener el rendimiento esperado, por medio de procesos como la adecuada identificación, medidas de higiene y limpieza en todas las áreas de producción, aseguramiento del correcto funcionamiento de todos los equipos, etc. Así se asegura que los productos fabricados que esperan en área de cuarentena sean aprobados sin mayor problema por Control de calidad. Los materiales que no son aprobados, deben estar claramente identificados y separados en zonas restringidas para su reprocesamiento o su destrucción final. Aunque el reprocesamiento químico básico para recuperar ingredientes activos puede ser posible, debe ser debidamente registrada.

3.5.6 Capítulo 6. Control de Calidad.

Las normas de medicamentos de la Unión Europea estipulan que todo titular de una autorización de fabricación debe contar con un departamento de control de calidad; que será independiente de otros departamentos y tendrá como funciones establecer, validar y aplicar todos los procedimientos estipulados en

esta guía, todas estas operaciones deben llevarse de acuerdo con los procedimientos escritos; para ello el personal perteneciente al departamento de control de calidad debe tener acceso a las áreas de producción para hacer el muestreo e investigación según corresponda. El personal encargado de hacer los análisis a los diferentes materiales y productos, debe contar con instalaciones y equipos apropiados para las tareas de las operaciones de fabricación; también ellos, como departamento de Control de Calidad, deben de seguir los principios de la documentación, que se describen en el capítulo 4.

El muestreo debe llevarse a cabo por personal perteneciente al departamento de Control de Calidad, estas muestras deben ser representativas del lote; para luego ser analizadas por métodos analíticos validados, estas pruebas deben seguir el protocolo de documentación para ser registrados y revisados para el aseguramiento de que son coherentes entre sí.

3.5.7 Capítulo 7. Contrato y Análisis de Fabricación.

La fabricación y análisis por contrato deben estar correctamente definidos, acordados y controlados, por ello en el capítulo 7 se tocan las diferentes normativas que abarcan la fabricación y/o análisis por contrato para evitar malos entendidos que puedan dar lugar a un producto o un trabajo insatisfactorio de calidad.

En el presente capítulo se presentan las diferentes obligaciones y responsabilidades que tienen el contratante como el contratista, así como las normas por las que se debe regir el contrato; en este se especifican sus respectivas responsabilidades con respecto a la fabricación y control del producto; en este, también se especifican quien es responsable de la compra de los materiales, pruebas y liberación, la realización de controles de producción y de calidad.

3.5.8 Capítulo 8. Reclamaciones y Retiro de Producto.

Las quejas y otra información sobre los productos potencialmente defectuosos son revisadas cuidadosamente en el capítulo 8, donde se analiza con el fin de proveer contingencias, y se propone la formación de un sistema diseñado para recordar, los productos conocidos o sospechosos de estar defectuosos en el mercado.

Las quejas deben ser tratadas por una persona capacitada y responsable. Para el manejo de las quejas, deben existir procedimientos escritos donde se describen las medidas a tomar; las decisiones y medidas adoptadas como resultado de una queja, deben ser registradas y hacer referencia a los registros de lotes correspondientes. La persona encargada de la recuperación, debe ser apoyada por el personal suficiente para manejar todos los aspectos de los retiros con un grado de urgencia; esto se logra por medio de procedimientos establecidos que deben revisarse y actualizarse cuando sea necesario. Los productos retirados deben ser identificados y almacenados por separados en una zona segura, a la espera de una decisión final por los resultados del departamento de Control de Calidad.

3.5.9 Capítulo 9. Autoinspección.

La autoinspección se lleva a cabo con el objeto de supervisar la aplicación y el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura; las autoinspecciones deben llevarse a cabo de manera independiente y detallada en las instalaciones, al personal, equipos, documentación, etc. Este procedimiento será designado al personal competente de la misma compañía que debe ser independiente, por lo que el personal exterior también puede ser útil para desempeñar esta tarea. Una vez realizadas las autoinspecciones, se procede a realizar el informe que debe de contener todas las observaciones que surgieron durante el procedimiento, y si fuera necesario, ofrecer propuestas o medidas

correctoras que posteriormente se procederá a tomar las acciones necesarias y todos los procedimientos deben ser registrados.

3.6 FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES SEGÚN LA NORMA DE CORRECTA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS DE LA UNIÓN EUROPEA.

La fabricación de medicamentos estériles tiene como objetivo los requisitos especiales para minimizar riesgos de la contaminación microbiológica y de la contaminación de partículas y pirógenos. Mucho depende de la habilidad, la formación y las actitudes del personal involucrado. El aseguramiento de la calidad es de particular importancia y para este tipo de producciones se deben seguir estrictamente los métodos establecidos y así validar los métodos de preparación y de procedimiento. Este anexo ofrece métodos específicos detallados para determinar la inocuidad microbiológica y limpieza de partículas de aire, superficies, etc.

Para la fabricación de productos estériles, las instalaciones deben cumplir con requisitos detallados en este anexo y cumplir con niveles adecuados de limpieza y suministro de aire. Las operaciones de fabricación para productos estériles, se dividen dos categorías: en primer lugar son aquellos en los que está en fase terminal, el producto esterilizado y en segundo lugar los que se realizan asépticamente en todas o algunas etapas; por ello la limpieza de las áreas de fabricación de productos estériles se clasifican según las características requeridas del medio ambiente; ya que cada operación requiere de un adecuado nivel de limpieza ambiental con el fin de minimizar los riesgos de contaminación por partículas microbianas de los productos o materiales que se manipulan. Las condiciones de estas áreas deben estar diseñadas para alcanzar ciertas especificaciones de la limpieza del aire, los niveles de el “reposo” que es la condición en la que las instalaciones, el equipo, producción y

todo se encuentra funcionando pero sin el personal de operación; mientras que en el estado de “funcionamiento”, la condición es que las instalaciones funcionan con el número indicado del personal que trabaja. Estos estados deben definirse para cada una de las salas limpias en las diferentes áreas de producción de productos estériles.

3.6.1 Clasificación de las áreas.

La clasificación de la limpieza del aire, fue la primera norma internacional ISO 14644 elaborado por el Comité Técnico ISO 209 (ISO / TC 209). El documento fue presentado como una Norma Nacional Estadounidense. Muchos factores, además de la limpieza de partículas en el aire fueron considerados en el diseño, especificaciones, operaciones y control de salas limpias y otros ambientes controlados; también cubre la clasificación de la limpieza del aire en salas limpias y ambientes controlados; Por lo que la clasificación se realiza en conformidad con esta norma (ISO 14644) que se especifica y se realiza exclusivamente en términos de concentración de partículas en el aire.

Para la fabricación de medicamentos estériles se reconocen cuatro grados de limpieza e higiene para las diferentes áreas de operación:

Grado A: para la zona de operación en la que se lleva a cabo operaciones de alto riesgo como llenado de viales y ampollas, el área debe cumplir con una seguridad que solo el grado “A” ofrece; dentro de las condiciones que esta área proporciona es la cámara de aire de flujo laminar hacia los puestos de trabajo, este sistema de flujo laminar ofrece un aire homogéneo libre de partículas para habitaciones abiertas; para lugares cerrados se ofrece la alternativa de un flujo de aire unidireccional a una velocidad más baja.

Grado B: este tipo de grado es utilizado para la preparación para el correspondiente llenado aséptico que será el previo para pasar al área de grado

“A”. Para zonas limpias con operaciones menos críticas en la fabricación de productos estériles están las zonas de grado C y D.

Cuadro N° 1. Ejemplo de operaciones para productos esterilizados.

Grado	
A	Llenado de los productos, usualmente en riesgos.
B	Preparación de soluciones, usualmente en riesgos. Llenado de los productos.
C y D	Preparaciones de soluciones y componentes para su llenado posterior.

La clasificación de las habitaciones es realizada de acuerdo con las normas ISO 14644-1, para ello la clasificación debe ser clara y diferenciada de los procesos operativos del ambiente monitoreado, basándose en la concentración de partículas en el aire, y dependiendo de la concentración será la clasificación designada, según como se demuestra en la siguiente tabla:

Cuadro N° 2. Número máximo permitido de partículas por m³ de la especificación normas europeas. (3)

Grado	En reposo		En operación	
	0.5 µm	5.0 µm	0.5 µm	5.0 µm
A	3,520	20	3,520	20
B	3,520	29	352,000	2,900
C	352,000	2,900	3,520.000	29,000
D	3,520000	29,000	No definido	No definido

Un volumen de muestra mínimo de 1 metro, debe ser tomado y según la normativa de la ISO 14644-1 este debe tener un límite de partículas $\geq 5,0$ micras tanto para un área considerada en reposo como en operación, para ser clasificado como área grado A (Ver cuadro N° 3). Para una clasificación grado B, la clasificación (en reposo), de las partículas en el aire corresponde a la

norma ISO 7 y 8 (Ver cuadro N° 3) mientras que para el grado C (en reposo y operación), la clasificación de las partículas en el aire corresponde a ISO 7 y 8. Para un área grado D en reposo, la clasificación de las partículas en el aire es ISO 8.

Cuadro N° 3. Clasificación de las zonas blancas y zonas limpias según los límites de partículas en el aire (ISO 14644-1). (3)

Numero de clasificación ISO	Límites máximos de concentración(partículas/m ³ de aire) para partículas iguales y mayores					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
ISO clase 1	10	2	-	-	-	-
ISO clase 2	100	24	10	4	-	-
ISO clase 3	1,000	237	102	35	8	-
ISO clase 4	10,000	2,370	1,020	352	83	-
ISO clase 5	100,000	23,700	10,200	3,520	832	29
ISO clase 6	1000,000	237,000	102,000	35,200	8,320	293
ISO clase 7	-	-	-	352,000	83,200	2,930
ISO clase 8	-	-	-	3,520,000	832,000	29,300
ISO clase 9	-	-	-	35,200.000	8,320.000	293,000

Mientras que en el estado “En operación”, la clasificación se puede llevar a cabo durante las operaciones normales de producción ya que este es el momento conveniente en el que se puede observar las partículas en el aire mientras si hay movimiento por parte del personal; las pruebas que demuestran el continuo cumplimiento con las clasificaciones se encuentran en las normas

ISO 14644-2 (Especificaciones para las pruebas y el seguimiento para demostrar el cumplimiento continuo con la norma ISO14644-1).

La limpieza de las habitaciones y los dispositivos de limpieza de aire, deben ser controlados rutinariamente. Por ello en las zonas con clasificación grado A, el monitoreo de partículas se debe llevar a cabo durante toda la duración de los procesos críticos, incluyendo el montaje de los equipos, este se puede controlar con una frecuencia y un tamaño de muestra adecuado. Para las zonas grado B, aunque la frecuencia puede verse disminuida, se recomienda un sistema similar con el que se pueda controlar con una frecuencia y con un tamaño de muestra adecuado en todas las áreas que se encuentran adyacentes a zonas consideradas como grado A.

Para las áreas grado C y D, se realiza un seguimiento de acuerdo a los principios de la gestión de calidad de riesgo y este dependerá de la naturaleza de las operaciones llevadas a cabo, pero se recomienda un “periodo de limpieza” que debe ser alcanzado.

Para alcanzar los estándares exigidos se deben llevar a cabo operaciones asépticas las cuales deben estar bajo vigilancia frecuente utilizando varios métodos de muestreo (sedimentación, aire volumétrico y muestreo de superficie), estos no deben interferir con la zona ya protegida. Estos resultados pueden tomarse en cuenta en la revisión de la documentación del lote y todo el personal como las áreas, deben ser controladas después de las operaciones consideradas como críticas.

El llenado de productos estériles deberá llevarse a cabo en áreas con una clasificación de al menos ambiente grado C. cuando el producto se encuentra en un riesgo inusual de contaminación del medio ambiente (operación de llenado es lenta, los contenedores son de cuello ancho o son necesariamente expuestos durante más de unos pocos segundos antes del sellado), se

recomienda llevar a cabo esta operación en una área con ambiente grado A, para las pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones debe llevarse en ambientes de grado C antes de la esterilización terminal.

3.6.2 Productos Esterilizados.

La preparación de la mayoría de los productos y sus respectivos componentes, deben realizarse en al menos un ambiente grado D con el fin de dar un bajo riesgo de contaminación microbiana o de partículas; si el producto se encuentra bajo un riesgo inusual de contaminación microbiana, entonces la preparación debe llevarse a cabo en un ambiente grado C.

3.6.3 Preparación Aséptica.

Los componentes después del lavado se deben manejar en un entorno de grado D, mientras que el manejo de las materias primas y componentes estériles deben hacerse en ambientes grado A o haber pasado por procesos de esterilización (filtros de retención de microorganismos).

3.6.4 Personal.

En un área de producción de estériles solo debe permanecer el número mínimo de personal requerido, lo que es especialmente importante en el proceso aséptico. Todo el personal que participa en la elaboración o desarrollo de microorganismos, debe tener prohibido el paso a las áreas de producción de estériles hasta haber cumplido con el protocolo de los altos estándares de higiene; todo el personal involucrado en la fabricación de preparaciones estériles debe ser instruido para reportar cualquier condición que puede causar el desprendimiento de un número anormal o tipos de contaminantes, también el ingreso de joyas o el maquillaje están restringidas en estas áreas limpias.

La calidad de la ropa debe ser apropiada para el área de trabajo por lo que el uso es con el objetivo de proteger el producto de la contaminación, por lo que se da el conocimiento de una clasificación de ropa según el área a ingresar siendo que en un área grado D: el cabello y la barba, deben ser cubiertos. Un traje de protección general y un calzado apropiado de goma deben ser utilizados.

En las áreas de grado C, el cabello, la barba y el bigote deben ser recubiertos. Un traje de pantalón de una o dos piezas, las muñecas y con cuello alto y zapatos adecuados o zapatos de goma deben ser utilizados con la condición de no botar fibras ni partículas. Para las áreas de grado A / B, debe incluir por completo un arnés en el cabello, en su barba y el bigote, una máscara facial debe ser metido en el cuello del traje, guantes de plástico y calzado esterilizados o desinfectados apropiadamente, deben ser usados. Los pantalones deben ser llevados en el interior del calzado y las prendas de vestir como mangas deben ir dentro de los guantes. La ropa de protección no debe arrojar fibras o partículas y ser capaz de retener las partículas derramadas por el cuerpo; Mientras que la ropa expuesta al aire libre como la de uso rutinario, no deben entrar en los vestuarios que llevan a las áreas limpias.

La ropa utilizada para el ingreso a las áreas limpias, debe ser limpiadas y manejadas de tal manera que no reúnan contaminantes adicionales que más tarde puedan ser derramadas dentro de las áreas limpias. Un tratamiento inadecuado de la ropa puede dañar las fibras y aumentar el riesgo de desprendimiento de partículas en áreas vitales para la producción de productos estériles.

3.6.5 Local.

Las instalaciones son una parte fundamental para mantener la integridad de los productos estériles, la norma de medicamentos de la Unión Europea ofrece

normas para las instalaciones y como estas deben ser normalizadas en las plantas de producción para productos farmacéuticos estériles. Estas normas son la propuesta para una planta de producción que tiene como objetivo la producción de medicamentos estériles con una integridad fiable para el uso humano o veterinario y que son lineamientos con altos estándares de limpieza e higiene más estrictos que los que la norma de Buenas Prácticas de Manufactura de la Unión Europea ofrece en su guía de usuario. En estos lineamientos, se encuentran detallados todos los requerimientos que son necesario en una área de limpieza, ya sea para un grado A / B como un área grado C o D. Estas normas dictan como deben ser las superficies con el fin de minimizar la diseminación o la acumulación de partículas o microorganismos, también se analizan como deben ser construidos los techos, tuberías, conductos, sumideros, desagües (tanto los sumideros como desagües deben estar prohibidos en las áreas asépticas de grado A / B), también se habla de las áreas de vestuarios que analiza como dichas áreas, deben ser construidos; desde estar separadamente de las diferentes etapas de producción hasta distinguir todas las etapas y como estas deben estar construidas para cada etapa de vestuario.

Aparte de cómo deben estar construidas las instalaciones, se hace referencia sobre el suministro de aire filtrado que siempre debe mantener un a presión positiva desde el interior de las instalaciones hacia fuera con el fin de no permitir el ingreso de partículas ni microorganismos. Todos los equipos de suministros de aire deben contar con sistemas de alerta que se deben activar cuando ocurran diferencias de presión y estas diferencias deben ser registradas periódicamente para su control.

3.6.6 Equipo.

Todos los equipos y accesorios deben ser diseñados e instalados de manera que las operaciones, mantenimiento y reparaciones de estos, puedan realizarse fuera de las zonas de limpieza; si la limpieza de los equipos no se puede llevar a cabo fuera de las áreas, las áreas deben ser limpiadas, desinfectadas y esterilizadas, para reanudar el procesamiento.

Las plantas que le dan tratamiento a las aguas como su sistema de distribución deben estar diseñados y construidos con el fin de asegurar fuentes confiables de agua con una calidad confiable, siendo que el agua para uso de productos inyectables, debe ser producida, almacenada y distribuida de una manera que impida el crecimiento microbiano (una circulación constante a una temperatura superior a 70°C).

Todos los equipos utilizados para mantener las condiciones asépticas en las áreas limpias como esterilizadores, tratamiento de aire, sistemas de filtración, ventilación de aire y gas, sistemas de filtros, tratamiento de generación de aguas, etc. deben estar sometidos a la validación y un mantenimiento planificado el cual debe ser aprobado por el departamento de control de calidad.

3.6.7 Saneamiento.

Para el saneamiento de las áreas de producción, debe existir un programa escrito. Para garantizar los estándares de higiene, debe llevarse a cabo con regularidad análisis, para detectar el desarrollo de cepas, en este apartado se ofrece las normativas en las cuales se dictan los tipos de desinfectantes y detergentes a ocupar, también especifica las diferentes diluciones a las que deben ser llevados y especificando los tipos de recipientes a utilizar como las condiciones en la que estos deben estar para su uso.

3.6.8 Esterilización.

El proceso de esterilización consiste en destruirlo o eliminar microorganismos presentes en un objeto o en una preparación, asegurarse de que este objetivo ha sido cumplido con un muy alto nivel de probabilidad y de que el objeto o la preparación se encuentran libres de riesgos de infección. En la actualidad, el objetivo aceptado para un proceso de esterilización consiste en que la probabilidad de hallar una unidad no estéril sea de menos de una en un millón. Es decir, que este proceso (incluyendo producción, conservación, despacho, etc.) proporcionara un nivel de garantía de esterilidad igual o mayor de 10^{-6} . (9)

La variedad y cantidad de productos estériles y envases relacionados con la salud pública aumentaron en forma continua y sufrieron modificaciones en los últimos años. En consecuencia, las técnicas de esterilización debieron adaptarse a esta realidad cambiante. Algunas de estas modificaciones también fueron consecuencia de la reformulación de los requerimiento y pautas generales establecidos por organismos reguladores o asesores. La esterilización es un proceso especial en la medida en que su eficacia no puede verificarse mediante la simple inspección y evaluación del producto final; por este motivo, los procesos de esterilización deben convalidarse antes de ser utilizados, la eficacia debe ser controlada sistemáticamente y el equipo debe mantenerse en forma regular. (9)

Todos los procesos de esterilización deben ser validados especialmente cuando el procedimiento no aparece en la Farmacopea de la Unión Europea, para eliminar la contaminación microbiana de productos sanitarios, formas farmacéuticas estériles, equipos de producción de formas farmacéuticas estériles, el proceso de esterilización debe estar de acuerdo con las autorizaciones de la comercialización y fabricación; antes de cualquier proceso de esterilización se debe aprobar su idoneidad para el producto y su eficacia en

lograr las condiciones deseadas. La validez del proceso debe ser verificado a intervalos programados en un tiempo de por lo menos un año.

Los métodos de esterilizados mencionados son:

Esterilización por Calor: Las condiciones en las que este método debe funcionar y bajo las condiciones por las que este debe trabajar, son estipuladas en la normativa. La utilización de este método y su eficacia depende de dos factores: el tiempo de exposición y la temperatura. Todos los microorganismos son susceptibles, en distinto grado, a la acción del calor. El calor provoca desnaturalización de proteínas, fusión y desorganización de las membranas y/o procesos oxidantes irreversibles en los microorganismos.

Calor húmedo: produce desnaturalización y coagulación de proteínas. Estos efectos se deben principalmente a dos razones:

- 1) El agua es una especie química muy reactiva y muchas estructuras biológicas son producidas por reacciones que eliminan agua.
- 2) El vapor de agua posee un coeficiente de transferencia de calor mucho más elevado que el aire. En este proceso la temperatura como la presión deben ser usados para monitorear el proceso, los artículos a ser esterilizados por este método (excepto los productos en envases sellados), deben ser envueltos en material que permita la extracción del aire y facilite la penetración del vapor, pero evita la recontaminación después de la esterilización.

Calor seco: es un método térmico de esterilización y su efecto en los microorganismos es equivalente al horneado. El calor cambia la proteína microbiana por las reacciones de oxidación y crea un medio interno árido, así quema a los microorganismos lentamente. En este proceso se debe incluir la

circulación de aire dentro de la cámara y el mantenimiento de una presión positiva para impedir la entrada de aire no estéril. Este proceso tiene la intención de eliminar los pirógenos.

Filtración de medicamentos que no pueden ser esterilizados en su envase final. La filtración por sí sola no se considera suficiente cuando la esterilización en el envase final es posible. Con respecto a los métodos actualmente disponibles, la esterilización por vapor es preferible. Este tipo de filtración es utilizada para productos que no pueden ser esterilizados en su envase final, las soluciones o líquidos se pueden filtrar a través de un filtro estéril de tamaño nominal de poro de 0,22 micras (o menos), o por lo menos equivalente a la propiedad de retención de microorganismos; Estos filtros pueden eliminar la mayoría de las bacterias y el moho. La integridad del filtro esterilizado debe ser verificada antes de su uso y ser confirmado inmediatamente antes del llenado; este filtro no debe utilizarse durante más de un día hábil y tampoco debe afectar el producto de la eliminación de los ingredientes de la misma o por la liberación de sustancias en ella.

3.6.9 Productos estériles terminados.

Los recipientes deben estar cerrados mediante métodos validados, el tapado de los viales puede llevarse a cabo como un proceso aséptico donde estos deben ser protegidos por las condiciones de un área de grado A, hasta que las tapas hayan sido rizadas, así los contenedores llenos de productos parenterales deben ser inspeccionados de forma individual por contaminación de cuerpos extraños u otros defectos. Los operadores deben hacer las inspecciones periódicamente por medio de un chequeo individual en condiciones adecuadas y controladas.

3.6.10 Control de calidad.

Los controles de calidad como pruebas de esterilidad aplicadas al producto final, deben ser considerados solo como el último de una serie de medidas de control por lo que la esterilidad está garantizada. Estas pruebas deben ser validadas por el producto en cuestión, las muestras tomadas para el ensayo de esterilidad deben ser representativas de la totalidad del lote; estas muestras tomadas deben ser parte del lote que se considera más en riesgo de contaminación.

3.7 FORMAS FARMACÉUTICAS ESTERILES.

Las Formas Farmacéuticas estériles son preparaciones extemporáneas, polvos estériles en suspensión, soluciones, suspensiones o emulsiones estériles que tienen varios principios activos en un vehículo acuoso u oleoso y se administran por vía parenteral. ⁽¹⁶⁾

En lo posible, una inyección debe ser preparada utilizando un vehículo acuoso. Pero existen otros disolventes (aceites). Los inyectables que son dispersiones deben tener la estabilidad suficiente para que después de la agitación pueda retirarse una dosis homogénea. ⁽¹²⁾

3.7.1 Preparaciones Parenterales.

Son preparaciones estériles destinadas a su administración por inyección, perfusión o implantación en el cuerpo humano o animal.

Las preparaciones parenterales pueden requerir el empleo de excipientes, por ejemplo, para asegurar la isotonía con la sangre, ajustar el pH, aumentar la solubilidad, evitar la degradación de los principios activos o proveer a la preparación de propiedades antimicrobianas. Estos excipientes no afectan a la acción medicinal deseada ni provocan fenómenos de toxicidad o excesiva irritación local a las concentraciones utilizadas. Los envases destinados a las

preparaciones parenterales están fabricados, en la medida de lo posible, con materiales suficientemente transparentes para permitir la comprobación visual del aspecto del contenido, excepto en los implantes y en otros casos justificados y autorizados. Cuando proceda, los envases destinados a las preparaciones parenterales satisfacen los requisitos para Materiales utilizados en la fabricación de envases.

Las preparaciones parenterales se suministran en envases de vidrio o en otros envases, como envases de plástico y jeringas precargadas. La hermeticidad del envase está asegurada mediante medios apropiados. Los cierres aseguran la hermeticidad, impiden la penetración de microorganismos y de otros agentes contaminantes y permiten habitualmente, sin necesidad de ser retirados, la extracción de todo el contenido o una parte del mismo. Los materiales plásticos o elastómeros que constituyen este cierre presentan resistencia y elasticidad adaptadas a la penetración de una aguja, de modo que se produzca el menor número posible de fragmentos. Los cierres de los envases multidosis son suficientemente elásticos para garantizar de nuevo su obturación cuando se retira la aguja. (16)

3.7.2 Producción.

Las preparaciones parenterales se preparan utilizando productos y métodos que permitan asegurar su esterilidad y que impidan la incorporación de contaminantes y el crecimiento de microorganismos. El agua utilizada para la fabricación de preparaciones parenterales debe satisfacer las exigencias especificadas para el agua para preparaciones inyectables. Los productos en los que la etiqueta indica que van a ser utilizados con una filtración final están exentos de estos requisitos. (16)

3.7.3 Preparaciones inyectables.

Las preparaciones inyectables son disoluciones, emulsiones o suspensiones estériles. Se preparan por disolución, emulsificación o suspensión de los principios activos y, eventualmente, de los excipientes añadidos en Agua para preparaciones inyectables, en un líquido no acuoso apropiado o en una mezcla de ambos vehículos. Las disoluciones inyectables, examinadas en condiciones apropiadas de visibilidad, son límpidas y están prácticamente exentas de partículas. Las emulsiones inyectables no presentan indicios de separación de fases. Las suspensiones inyectables pueden presentar un sedimento que se dispersa fácilmente por agitación, de modo que la suspensión resulte lo suficientemente estable para permitir la extracción de la dosis requerida. ⁽¹⁶⁾

3.7.4 Preparaciones multidosis.

Las preparaciones inyectables acuosas multidosis contienen un conservante antimicrobiano adecuado a la concentración conveniente, excepto cuando la propia preparación posea propiedades antimicrobianas suficientes. Cuando es necesario presentar una preparación parenteral en envases multidosis, conviene indicar las precauciones que deben tomarse para su administración y, especialmente, para su conservación entre extracciones sucesivas de su contenido. En la fabricación de preparaciones inyectables que contienen partículas dispersas, se toman medidas para garantizar el control adecuado del tamaño de las partículas con relación a su uso previsto. ⁽¹⁶⁾

3.7.5 Preparaciones para perfusión.

Las preparaciones para perfusión son disoluciones o emulsiones acuosas y estériles cuya fase continua es agua; generalmente son isotónicas con la sangre. Están destinadas, principalmente, a su administración en grandes volúmenes. Las preparaciones para perfusión no contienen conservantes antimicrobianos.

Las disoluciones para perfusión, examinadas en condiciones apropiadas de visibilidad, son límpidas y están prácticamente exentas de partículas. Las emulsiones para perfusión no presentan señales de separación de fases. En la fabricación de preparaciones para perfusión que contienen partículas dispersas se toman medidas para garantizar el control adecuado del tamaño de las partículas en relación con su uso previsto. El volumen de preparación para perfusión contenido en el envase es suficiente para permitir la extracción y la administración de la dosis nominal mediante el uso de una técnica normal. (16)

3.7.6 Concentrados para preparaciones inyectables o para perfusión.

Los concentrados para preparaciones inyectables o para perfusión son disoluciones estériles, destinadas a su inyección o perfusión después de su dilución. Antes de su administración se diluyen hasta el volumen indicado en un líquido especificado. Tras su dilución, satisfacen las exigencias establecidas para las preparaciones inyectables o las preparaciones para perfusión. (16)

3.7.7 Polvos para preparaciones inyectables o para perfusión.

Los polvos para preparaciones inyectables o para perfusión son sustancias sólidas y estériles, distribuidas en sus envases definitivos; después de su agitación con el volumen prescrito de un líquido estéril especificado, producen rápidamente disoluciones límpidas y prácticamente exentas de partículas o suspensiones uniformes. Tras su disolución o suspensión, la preparación satisface las exigencias prescritas para las preparaciones inyectables o las preparaciones para perfusión. Están incluidas en esta categoría las sustancias liofilizadas para uso parenteral. (16)

3.8 NORMAS BASICAS DE GESTION DE CALIDAD E INTEGRACION DE LAS BPM.⁽⁸⁾

Las Buenas Prácticas de Manufactura, son en general el conjunto de normas que cada laboratorio farmacéutico debe poner en práctica con el fin de asegurar la calidad de los productos que fabrique, debiendo tomar todas las medidas oportunas para garantizar que los medicamentos posean la calidad necesaria según el uso a que se destinen. Son las normas básicas de gestión técnica de la calidad de una empresa farmacéutica, la gestión técnica en la fabricación de medicamentos es un compendio de Normas de Correcta Fabricación dirigido en primer lugar a la industria farmacéutica (incluyendo la veterinaria) está obligada por la ley a cumplir dicha normativa. Este conjunto de medidas es muy amplio, abarcando las normas que deben afectar al personal, locales, maquinaria, instalaciones, materias primas, productos terminados, fabricación, control de calidad, documentación y expedición de especialidades. Dicha normativa establece que todas las operaciones, procesos, métodos o técnicas deben estar reguladas o escritas y deben ser cumplidas y supervisadas por profesionales de diverso grado de titulación con la suficiente responsabilidad. ⁽¹²⁾

Estas normas se han vuelto una necesidad, ya que la tendencia mundial está en generar medicamentos más seguros para el uso humano y veterinario. En función de que una empresa farmacéutica comienza a crecer productivamente y estructuralmente, se van incorporando aplicaciones de Buenas Prácticas de Manufactura, capacitando al personal en el uso de la higiene, los cuidados y el orden dentro de las elaboraciones. De manera que si tres personas hacen el mismo proceso, las tres personas pueden tener una diferencia en la forma de operar, lo que permite las BPM, es que todos hagan de la misma forma estandarizada el mismo trabajo, definiendo como debe ser ese procedimiento, esto permite estandarizar, bajar la contaminación, aumentar la calidad de los productos, tener menos rechazos y tener personal capacitado para hacer las operaciones como corresponda. Por ello se necesita una herramienta que

ayude a garantizar la elaboración y comercialización de productos farmacéuticos inocuos, seguros en equipos que tienen que estar estandarizados y esto se logra con las BPM.

Las empresas necesitan constantemente adaptar y mejorar sus procesos, pero frecuentemente están frenadas por aplicaciones y sistemas que no están preparados para explotar nuevas oportunidades y adaptarse a los cambios de forma ágil. Las BPM, con sus enfoques evolucionados y sus tecnologías de punta, han emergido como el elemento clave para proveer a las organizaciones de la “Agilidad” y “Flexibilidad” necesaria para responder de forma rápida a los nuevos cambios y oportunidades de mercado.

La gestión técnica de las Buenas Prácticas de Manufactura que garantizan la inocuidad del medicamento a los consumidores, da como resultado el profundizar más los puntos y poder revalorar más los productos que se fabrican.

Un condicionante para obtener una gestión eficiente en BPM es el comportamiento del individuo para cumplir con las directrices del manejo del producto. Si este manipulador no tiene proyectado comportamientos seguros para el medicamento, es poco probable la obtención de resultados. Por esto es fundamental incluir los beneficios de ambientes saludables que permitan establecer la coherencia del cuidado de su salud y el producto que manipula.

Con la integración de las Buenas Prácticas de Manufactura, se tiene como objetivo Establecer que la norma de Buenas Prácticas de Manufactura vigentes de El Salvador tenga la oportunidad de crecer; ya que, esta normativa nació en el año 2000 y todo va evolucionando y por ende todo va cambiando y lograr así la elaboración de un documento en el cual aparezcan las normativas que orienten a todo el personal que opera en la planta de producción de productos farmacéuticos. Los procedimientos de higiene como la mejora de los

Procedimientos Normalizado de Trabajo (PNT's) que son los métodos prescritos o establecidos para que sean seguidos como rutina en la aplicación de operaciones o tareas específicas; así como mejorar el flujo del personal en las instalaciones y disminuir la contaminación cruzada, la descarga de microorganismos o de partículas suspendidas en el aire; complementando así las normas básicas de las BPM salvadoreñas. Las Normas de la Unión Europea está más actualizada, todo esto haría más completa las normas salvadoreñas y al regularizarlas con las normativas internacionales en este caso de la Unión Europea, se alcanzarían los estándares técnicos de calidad. Donde las normativas salvadoreñas son comparadas y mejoradas con las normativas de la Unión Europea y lograr un documento que cumpla con los requisitos salvadoreños y además que los productos tengan la aceptación en El Salvador y en países donde se exportan pertenecientes a la unión Europea.

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLOGICO

4.0 DISEÑO METODOLOGICO.

El desarrollo de esta investigación se oriento bajo la metodología descrita a continuación:

4.1 Tipo de estudio.⁽²⁾

Teórico, transversal, prospectivo:

Teórico: Se trato de dar respuesta al problema a través de un enfoque bibliográfico, fundamentado en una exhaustiva investigación.

Transversal: Se realizó en un tiempo determinado, estudiando el problema en el presente.

Prospectivo: Porque podrá ser aplicada por otra empresa.

4.2 Investigación Bibliográfica.

Se realizó en las fuentes de información siguiente:

- Biblioteca de la Facultad de Química y Farmacia Dr. Benjamín Orozco. Universidad de El Salvador.
- Biblioteca de la Universidad Alberto Masferrer.
- Biblioteca de la Universidad Nueva San Salvador.
- Biblioteca de la Universidad José Simeón Cañas UCA.
- Internet.

4.3 Investigación de campo.

El desarrollo de la investigación de campo, se fundamento en la “Elaboración de la documentación para la integración de la norma de Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes en El Salvador y la Norma de Correcta Fabricación de Medicamentos para la Unión Europea en las áreas de fabricación de productos estériles en un Laboratorio Farmacéutico Nacional de productos veterinarios, para lo cual se partió de los siguientes puntos:

1. Comparar las normas de Buenas Prácticas de Manufactura salvadoreñas y las normas Europeas, (Ver cuadro N°1).
2. Integrar ambas normas, con la cual se tomo la información de ambas normativas para la unificación de una norma con la que se realizó la evaluación de las áreas de fabricación para productos estériles.
3. Elaborar la guía de inspección, donde se señalaron los puntos que el evaluador observo en detalle para determinar si se están tomando todas las medidas necesarias.
4. Visitar al laboratorio para hacer la descripción de las áreas de fabricación de productos estériles que se evaluaron por medio del Listado de Chequeo.
5. Inspeccionar el Laboratorio con la guía integrada, de esta manera se comprobó que porcentaje de cumplimiento presenta el laboratorio en base a la puntuación.
6. Calcular la ponderación porcentual por medio de la fórmula propuesta por “La Guía de Inspección y Autoinspeccion de Buenas Prácticas de Manufactura para la industria farmacéutica” COMIECO-XXIV.⁽⁹⁾
7. Elaborar recomendaciones según los resultados obtenidos en el listado de chequeo (Ver Anexo No. 1).

4.4 Realización de la inspección.

Se realizó una integración de ambas normas, elaborando primeramente una comparación de las normas de Buenas Prácticas de Manufactura salvadoreñas y las normas Europeas; luego se procedió a elaborar una integración de ambas normas, revisando los puntos comunes de ambas normas; luego se elaboró la Guía de Inspección; con el cual se realizó una visita insitu al Laboratorio para hacer la descripción de este con el cual se determinó el planteamiento para hacer la evaluación con la Lista de Chequeo; una vez elaborado el cronograma de la visitas, nos trasladamos a la planta con el listado de chequeo ya listo para

evaluar las áreas (ver cuadro No. 11); luego se realizó la ponderación porcentual por medio de la “Guía de Inspección y Autoinspección de Buenas Prácticas de Manufactura para la industria farmacéutica” COMIECO XXIV; finalmente se realizaron las recomendaciones según los resultados obtenidos en el Listado de Chequeo en el Laboratorio. Obteniendo así una herramienta que incrementa la eficiencia y eficacia del sistema técnico en la Industria Farmacéutica Nacional, así como las oportunidades de mejora y la competitividad de la misma; llevando a cabo el diseño de la documentación de la integración de ambas normas, logrando así la aceptación de los productos Farmacéuticos en El Salvador y en los países que pertenecen a la Unión Europea, esto se llevó a cabo en un periodo de septiembre 2011 a septiembre 2012.

CAPITULO V

RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS.

5.1 Comparación de las normas

A continuación se presenta la tabla una comparación de las Buenas Prácticas de Manufactura de El Salvador y la Unión Europea, que muestra las diferencias de las normas y los puntos evaluados en cada uno de ellas.

Cuadro N° 4 Tabla de comparación de las normas de Buenas Prácticas de Manufactura de El Salvador y de la unión Europea.

GUIA DE INSPECCION DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA PARA LA INDSUTRIA FARMACEUTICA	GUIA PARA LA BUENA PRÁCTICA DE MANUFACTURA DE LA DE PRODUCTOS MEDICINALES DE USO HUMANO Y VETERINARIO DE LA UNION EUROPEA.
<p>Esta organizada en 11 títulos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Organización y personal. 2. Higiene y saneamiento. 3. Edificios e instalaciones. 4. Productos estériles. 5. Equipo. 6. Empaque. 7. Operaciones de calidad. 8. Mantenimiento. 9. Procedimientos y documentación 10. Seguridad industrial. 11. Autoinspección. 	<p>Se descompone en tres partes.</p> <p>Parte I. Requerimientos básicos para productos medicinales. (9 capítulos)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gestión de la calidad. 2. Personal. 3. Instalaciones y equipo. 4. Documentación. 5. Producción. 6. Control de calidad. 7. Contrato y análisis de fabricación. 8. Reclamaciones y retiro de producto. 9. Autoinspección. <p>Parte II. Requisitos básicos para las sustancias activas utilizadas como materias primas.</p> <p>Parte III. Documentos relacionados a BPM.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sitio Archivo Maestro. 2. Calidad de Gestión de Riesgos. 3. Nota de Orientación sobre el Sistema de Calidad Farmacéutica. 4. Certificado de lote. 5. Plantilla para la "confirmación por escrito" de las sustancias activas exportadas a la Unión Europea para los productos medicinales para uso humano. <p>Anexos. (19 anexos)</p>

5.2 ELABORACIÓN DE LA GUÍA DE INSPECCIÓN.

Para la elaboración del listado de chequeo, se basó en la integración de las normas salvadoreñas, y las de la Unión Europea (ver cuadro No. 4).

La integración se realizó por medio de una comparación de ambas normas, donde se corroboraron como están compuestas cada una de ellas; se comparo cada capítulo, que poseen similitud entre ambas guías, y se verificaron las preguntas que habían en su contenido, se observó que algunas preguntas no se encuentran presentes en la guía Salvadoreña pero si en la norma Europea, como por ejemplo en el capítulo 9: Fabricación de Medicamentos Estériles, es un capítulo que la norma salvadoreña generaliza en todos sus capítulos y que no hace énfasis en los cuidados requeridos para un área de fabricación de medicamentos estériles; mientras que la norma de la Unión Europea, contiene el anexo 1 donde se detalla todos los requerimientos que un área estéril debe contemplar y en la cual nos basamos para la elaboración del capítulo 9; por lo cual se elaboraron las preguntas que se consideraron que ayudarían a mejorar el documento, con lo cual se origino la “Guía de Evaluación de las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos Para la Industria Farmacéutica”.

5.2.1 Estructura de la Guía Integrada del Listado de Chequeo.

CUESTIONARIO DE INSPECCION DE
NORMAS DE CORRECTA FABRICACION DE MEDICAMENTOS
PARA LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

Cuadro N° 5 Identificación del Laboratorio Farmacéutico, con los datos del laboratorio a inspeccionar.

Nombre del laboratorio:	
Dirección:	
Teléfono:	Fax:
Tipo de laboratorio: Humano <input type="checkbox"/> Veterinario <input type="checkbox"/>	Formas farmacéuticas de fabricación: Líquidos orales <input type="checkbox"/> Soluciones <input type="checkbox"/> Inyectables <input type="checkbox"/> Emulsiones <input type="checkbox"/> Semisólidos <input type="checkbox"/> Suspensiones <input type="checkbox"/> Comprimidos <input type="checkbox"/> Liofilizados <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/>

Cuadro N° 6 Datos de la inspección.

Código de la inspección:		
Fecha de la inspección:	Inicio:	Final:
Tipos de inspección:	Inicial <input type="checkbox"/>	Seguimiento <input type="checkbox"/>
Nombre del/os inspector/es:		
Responsable técnico a cargo de la inspección:		
Nombre:	Cargo:	

Cuadro N° 7 Preguntas que se evalúan en la inspección, con su respectivo puntaje máximo y puntaje asignado por el evaluador.

I. Capítulo a evaluar. "A"		Pts. Max	Puntaje Designado por el evaluador "B"
1	Pregunta		
2			
3			
4			

Cuadro N° 8 Cuadro de cálculos por capítulos.

Cuadro de cálculos por capítulos	
Total Columna A	
Total Columna B	
Total Columna "No aplica"	
$C = \frac{(\quad)}{(\quad) - (\quad)} \times 100.00 =$	

Cuadro N° 9 Cuadro de cálculos para la Calificación Total (CT).

Cuadro de cálculos Para la Calificación Total (CT)	
Total Columna A	
Total Columna B	
Total Columna "No aplica"	
$CT = \frac{(\quad)}{(\quad) - (\quad)} \times 100.00 =$	

Cuadro N° 10 Hoja de Evaluación de Buenas Prácticas de Manufactura para la industria Farmacéutica.

No	Capitulo	A	B	Σ No Aplica	% DE CALIFICACION									
					10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Calificación total														

FIRMAS DE INSPECTORES. _____.

_____.

5.3 EVALUACION DE LA GUIA INTEGRADA

Cuadro N° 11 Realización de la inspección.

Fecha	Numero del Capitulo	Capitulo	Área	Personal Involucrado	Observaciones
02 de junio de 2012	I	Garantía de la calidad	Todos los departamentos	Control de Calidad, Compras, Dirección Técnica	Las instalaciones de la planta de producción han sido remodeladas por lo que cada PNT se encuentra desactualizado. No hay programas validados.
09 de junio 2012	II,	Personal	Control de Calidad, Bodega, Produccion y Mantenimiento.	Gerencia Administrativa.	No hay personal encargado de farmacovigilancia, porque no hay un programa establecido. Hay PNT desactualizados.
	III	Almacenes	Bodega General.	Bodega General.	La zona de cuarentena no tiene el espacio físico adecuado para el almacenamiento de la materia prima.
16 de junio de 2012	IV	Distribución y transporte	Ventas	Ventas y Bodega General	El servicio del Transporte es Contratado. No hay PNT para el transporte.
	V	Obligaciones del Laboratorio Titular en Relación a la Publicidad.	No Aplica	No Aplica	No Aplica debido a que la entidad encargada no lo requiere (MAG).
	VI	Documentación.	Gerencia Técnica, Administración.	Gerencia Técnica, Control de Calidad, Producción y Administración.	Faltan Procedimientos Normalizados de trabajo.

Tabla N° 11 Continuación

22 y 23 de junio de 2012	VII	Servicios Generales	Bodega, Control de Calidad, Área de Pesada de Materia Prima, Producción.	Control de Calidad, Producción, Garantía de Calidad, Gerencia Técnica, Mantenimiento.	Faltan Procedimientos Normalizados de Trabajo para procesos en el Laboratorio. No hay validación de proveedores. Debe haber un PNT para la regeneración de resinas. No hay validaciones de limpieza.
29 y 30 de junio	VIII	Áreas de Fabricación	Producción.	Control de Calidad, Jefe de Producción, Garantía de Calidad, Gerencia Técnica, Jefes de las Áreas de: Pomadas, Líquidos, Inyectables y Polvos.	No hay métodos validados, no hay producto intermedio, existen 2 tanques de doble chaqueta que están en reparación, no hay PNT para la recepción de órdenes.
06, 07 y 09 de julio de 2012	IX	Fabricación de Medicamentos Estériles	Producción, Área Estéril.	Gerencia Técnica, Jefe de Producción, Jefe del Área de Inyectables, Control de Calidad y Garantía de Calidad.	Debido a que no hay cámaras de flujo laminar no hay áreas de llenado grado A, por lo que el llenado de estériles se hace en áreas de grado B. Faltan PNT's de controles microbiológicos, no hay documentos ni métodos validados.

Tabla N° 11 Continuació

13 y 14 de julio de 2012	X	Control de Calidad.	de	Control de Calidad	de	Control de Calidad, Gerencia Técnica y Garantía de la Calidad.	Se está equipando el área de la muestroteca, no se hacen estudios en animales, no hay PNT's para la calibración del material de vidrio, se toman muestras de los puntos críticos, pero no se hace periódicamente no hay PNT's, no hay PNT's para la preparación de cultivo, no hay pruebas LAL, no hay registros de autoinspecciones.
21 de julio de 2012	XI	Fabricación y Análisis Para Terceros.		No Aplica		No Aplica	No Aplica por que el Laboratorio no hace análisis para terceros.
	XII	Reclamaciones y Retiro del Producto Veterinario.		Control de Calidad, Garantía de Calidad y Gerencia Técnica.	de de y	Control de Calidad, Garantía de Calidad y Gerencia Técnica	Hasta la fecha no hay existencia de producto veterinario que se haya retirado del mercado.
28 de julio 2012	XIII	Auto inspecciones.		Todos los Departamentos.		Todos los departamentos.	Se corroboro que las autoinspecciones son llevadas a cabo cada 6 meses aunque no hay registros debido a las nuevas instalaciones.

**5.4 GUIA DE EVALUACION DE LAS NORMAS DE CORRECTA
FABRICACION DE MEDICAMENTOS PARA LA INDUSTRIA
FARMACEUTICA**

AUTORES:

MIRANDA ANDRADE, MIGUEL ANGEL

SANTOS MOLINA, CLARIBEL MELANI


ASESORES:

MAECE. Claudia Rebeca Suarez

Msc. Eliseo Ernesto Ayala

SAN SALVADOR, EL SALVADOR. 2012

INDICE.**Definiciones****Instrucciones de llenado****Cuestionario de inspección****Capítulos**

- 
- I. **Garantía de Calidad**
 - II. **Personal**
 - III. **Almacenes**
 - IV. **Distribución y Transporte**
 - V. **Obligaciones del laboratorio titular en relación a la publicidad**
 - VI. **Documentación**
 - VII. **Servicios Generales**
 - VII.A. Muestreo de materias primas y material de acondicionamiento
 - VII.B. Pesada de materias primas
 - VII.C. Agua
 - VII.D. Aire, vapor y gases
 - VII.E. Iluminación y electricidad
 - VII.F. Limpieza de locales, Equipos y Vestimenta

VII.G. Áreas de conservación, mantenimiento y lavandería

VII.H. Áreas de descanso, comedores y vestuarios

VIII. **Áreas de fabricación**

VIII.A. Personal e Higiene

VIII.B. Instalaciones y Servicios

VIII.C. Equipos

VIII.D. Procedimiento y Documentación

VIII.E. Fabricación de Formas Farmacéuticas Solidas

VIII.F. Fabricación de Formas Farmacéuticas Líquidas y Semisólidas

VIII.G. Fabricación de aerosoles presurizados con dosificador para inhalación

VIII.H. Acondicionamiento

IX. **Fabricación de Medicamentos Estériles**

IX.A. Productos Esterilizados Terminalmente

IX.B. Preparación Aséptica

IX.C. Personal

IX.D. Locales

IX.E. Equipos

IX.F. Desinfección

IX.G. Elaboración

IX.H. Esterilización por Calor

IX.I. Esterilización por Radiación

IX.J. Esterilización por Oxido de Etileno

IX.K. Esterilización por Filtración

IX.L. Acabado de los Medicamentos Estériles

IX.M. Control de Calidad de los Medicamentos Estériles

X. Control de Calidad

X.A. Organización y Personal

X.B. Locales.

X.C. Locales: Animalario

X.D. Materiales, Reactivos y Soluciones

X.E. Muestreo

X.F. Muestreos Analíticos y Ensayos

X.G. Instrumentación

X.H. Documentación

X.I. Laboratorio de Microbiología

X.J. Sistemas Informáticos

X.K. Higiene y Seguridad

X.L. Análisis por Terceros

X.M. Auditorías Internas y Control de Calidad

XI. Fabricación y Análisis para Terceros

XII. Reclamaciones y Retiros del Mercado

XII.A. Reclamaciones

XII.B. Productos Retirados del Mercado

XIII. **Autoinspecciones**



DEFINICIONES

~A~

Acondicionamiento primario: El envase o cualquier otra forma de acondicionamiento que se encuentre en contacto directo con el medicamento.

Acondicionamiento secundario: Componentes que forman parte del empaque, en el cual se comercializa el producto: El envase secundario se encuentra en contacto directo con el envase primario.

Agua desmineralizada: Agua a la cual se le quitan los minerales y las sales.

Agua destilada: Es aquella a la que se le han eliminado las impurezas e iones mediante destilación.

Agua desionizada: Es aquella a la cual se le han quitado los cationes, como los de sodio, calcio, hierro, cobre, y otros, y aniones como el carbonato, fluoruro, cloruro.

Autoclave: Recipiente metálico de paredes gruesas con un cierre hermético que permite trabajar a alta presión para realizar una reacción industrial, una cocción o una esterilización con vapor de agua.

Autoinspección: Inspección efectuada por el personal técnico calificado propio de la empresa, para asegurar el fiel cumplimiento de las BPM.

~B~

Balanzas: Instrumento que sirve para medir masas.

Basculas: Aparato que sirve para pesar, esto es, para determinar el peso.

Biocarga: Es el número y tipo de microorganismo viables presentes en un elemento determinado

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura; conjunto de normas y procedimientos, relacionados entre sí, destinados a garantizar que los productos farmacéuticos tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas durante su periodo de eficacia.

~C~

Cadena de frío: Cadena de suministros de temperatura controlada.

Calibración: Procedimiento de comparación entre lo que indica un instrumento y lo que 'debiera indicar' de acuerdo a un patrón de referencia con valor conocido.

Células microbianas: Es una entidad, aislada de otras células por una membrana y que contiene en su interior una variedad de sustancias químicas y de estructuras subcelulares.

Certificado de BPM: Documento extendido por la autoridad competente del país en donde está localizado el fabricante, en el cual se indica que las instalaciones donde se fabrican los productos son sometidos a inspecciones regulares y que cumplen con BPM.

Contaminación cruzada: Es la contaminación de un material (materia prima) de un producto, con el material de otro producto.

Contaminación microbiológica: Introducción en un medio cualquiera de un contaminante; es decir cualquier sustancia o forma de energía con potencial para provocar daños.

Contrato: Acuerdo de voluntades que genera «derechos y obligaciones relativos», es decir, sólo para las partes contratantes y sus causahabientes.

Control de calidad: Toda actividad desarrollada por cualquier persona, sección o departamento de la organización designada por las empresas para cumplir con las responsabilidades relativas a la garantía de la calidad.

Controles en proceso: Medios por los cuales los procesos de manufactura son limitados, monitoreados o ajustados, de tal forma que exista una alta probabilidad de obtener un producto de calidad reproducible y homogéneas.

Convalidar: Confirmar, ratificar o dar valor y firmeza, especialmente a los actos jurídicos.

~E~

Equipo obsoleto: Aparato que ha cumplido su vida útil.

Esclusas: Área que divide dos salas con el fin de evitar una posible contaminación microbiana.

Esterilización: Método de control del crecimiento microbiano que involucra la eliminación de todas las formas de vida microscópicas, incluidos virus y esporas, la temperatura utilizada para la destrucción de los mismos, es de 100 °C en adelante.

Esterilización por calor húmedo: Método térmico de esterilización y mata microorganismos por la coagulación de proteínas (desnaturalización), lo que es causado por la rotura de los puentes de hidrógeno que son los que mantienen a las proteínas en su forma tridimensional las proteínas por lo tanto regresan a su estructura secundaria, se coagulan y se convierten en proteínas no funcionales.

Esterilización por calor seco: Método térmico de esterilización y su efecto en los microorganismos es equivalente al horneado. El calor cambia las proteínas microbianas por las reacciones de oxidación y crea un medio interno árido, así quema a los microorganismos lentamente.

Esterilización por filtración: Se utiliza para eliminar bacterias de los medios líquidos que sean susceptibles al calor.

Esterilización por oxido de etileno: Es ampliamente utilizado, en estado puro o mezclas variables, como agente esterilizante a bajas temperaturas (50°C) en un amplio rango de materiales termolábiles que van desde productos médicos hasta envases para la industria medicinal, cosmética, etc.

Esterilización Por radiación: produce una disminución exponencial en el número de células vegetativas o de esporas vivas con el tiempo de irradiación.

~F~

Fabricación por campaña: Fechas programadas para la producción de diferentes fármacos en una misma área de fabricación.

Factores ambientales: Condiciones que se pueden definir a partir de un conjunto de parámetros que se analizan en el cual se encuentran: **temperatura** y la **humedad ambiental**.

Fármaco vigilancia: Seguimiento de los posibles efectos adversos de los medicamentos.

Filtro de ventilación: El propósito de los filtros de ventilación es limpiar el aire y ventilar las áreas.

~H~

Higrómetros: Instrumento que se utiliza para medir el grado de humedad del aire, u otro gas.

~I~

Incidencias: Circunstancia o sucesos secundarios que ocurren en el desarrollo de un asunto o negocio, pero que puede influir en el resultado final.

Inox.: Abreviatura para el término acero inoxidable.

~M~

Materia prima: Sustancia activa o inactiva que se utiliza directamente para la producción de medicamentos.

Materia prima inflamable: Sustancia que se utiliza directamente para la producción de medicamentos y que es altamente volátil.

Material de acondicionamiento: Insumos utilizados para contener la fórmula farmacéutica en su presentación definitiva (conjunto de empaques primarios y secundarios).

Memoria técnica: Técnicas son documentos descriptivos con toda la información especializada para el conocimiento de un proyecto, debe contener la descripción y justificación de las soluciones técnicas adoptadas, con tantos

capítulos, anexos y divisiones como sea necesarias para su correcta interpretación.

Muestroteca: Área en la cual se guardan las muestras de cada producto analizado y la documentación escrita de los resultados analíticos obtenidos.

Muestreo: Técnica para recoger una muestra a partir de una población o un subgrupo cuyo objetivo es estimar parámetros de aceptación.

~N~

NCF: Abreviatura de Norma de Correcta Fabricación. Son las directrices fundamentales para definir los estándares de calidad en la fabricación de medicamentos, así como para asegurar que su producción y control se realiza con las garantías adecuadas a su uso previsto y según los requisitos de la autorización de comercialización del medicamento.

~P~

Plan de recontrol: Especifica los controles de calidad que se deben repetir a cualquier proceso o conjunto de procesos que tengan por finalidad la realización de un producto

PNT: Procedimiento Normalizado de Trabajo: Son documentos escritos que establecen las pautas a seguir para implantar las políticas de calidad de la empresa

Presión negativa: Una área esta a menor presión que sus alrededores, provocando ya sea una implosión o flujo de aire de la zona de mayor presión a la de menor presión.

Presión positiva: Presión mayor a la presión atmosférica, es la presión media con referencia a la presión atmosférica, conocida también como presión relativa.

Producto intermedio: Producto que se constituye como insumo y en una etapa previa al producto final o terminal.

Producto terminado: Medicamento en la forma dosificada que se encuentra listo para su distribución y/o venta, conservación y administración al paciente.

~R~

Reacondicionamiento: Se diferencian de los demás productos porque son restaurados a las especificaciones exactas por la empresa manufacturera.

Reconciliación de materiales: Se utiliza para analizar y verificar ingredientes al final de un proceso de fabricación

Resistividad: Resistencia específica que opone un material conductor al paso de la corriente eléctrica a una temperatura dada.

Revalidar: Ratificar, confirmar o dar nuevo valor y firmeza aun método validado.

~S~

SAS: Esclusa hermética para el paso de materiales entre distintas estancias, creando una barrera física contra la contaminación cruzada, sin comprometer las propiedades de la sala limpia.

Sistema de garantía de calidad: Vigilancia continua destinada a garantizar en todo momento la manufactura uniforme de lotes de medicamentos que cumplen con las especificaciones de calidad asignadas.

~T~

Tipos de esterilización: Comprende todos los procedimientos físicos, mecánicos y preferentemente químicos, que se emplean para destruir gérmenes patógenos.

~V~

Validación: Comprobación y verificación de la efectividad, reproducibilidad de una técnica, una operación o un proceso.

~Z~

Zona de cuarentena: Espacio determinado para la retención temporal de los productos a granel, semi-elaborados, terminados, materias primas y los materiales de envase y empaque, con el fin de verificar si se encuentran dentro de las especificaciones.



INTRUCCIONES PARA LLENAR LA FICHA DE EVALUACION

1. En la columna A se indica la puntuación máxima alcanzable en cada capítulo.
2. La columna B es la suma de todos los puntos obtenidos en el capítulo de la inspección:
 - Se pondrá el punto completo, si el laboratorio cumple con la especificación.
 - Se pondrá medio punto, si el laboratorio cumple parcialmente con la especificación.
 - Se perderá el punto completo, si el laboratorio no cumple con la especificación.
3. La columna suma de “No aplica”, es igual a la suma de todos los puntos “No aplica” de cada capítulo.
4. La columna C es la calificación por capítulo, y se obtiene utilizando la formula siguiente:

$$C = \frac{B}{A - \sum \text{no aplica}} \times 100$$

El valor de la columna B se divide entre el valor de la columna A menos la sumatoria de los “No Apli” de ese capítulo, y se multiplica por 100. Este resultado se puede colocar de forma grafica en las columnas de porcentaje, en donde se visualizara en que porcentaje esta.

5. La Calificación Total (CT), se obtiene de la sumatoria de todos los puntos obtenidos por capítulos, dividido entre 1763 menos la suma de todos los

“No aplica” Multiplicado por 100. Lo que dará el resultado final de la evaluación.

$$CT = \frac{\sum B}{1763 - \sum \text{no aplica}} \times 100$$



**CUESTIONARIO DE INSPECCION DE
NORMAS DE CORRECTA FABRICACION DE MEDICAMENTOS
PARA LA INDUSTRIA FARMACEUTICA**

Cuadro N°12 Identificación del Laboratorio

Nombre del laboratorio: --	
Dirección: --	
Teléfono: --	
Fax: --	
Tipo de laboratorio:	Formas farmacéuticas de fabricación:
Humano <input type="checkbox"/>	Líquidos orales <input type="checkbox"/> Soluciones <input checked="" type="checkbox"/>
Veterinario <input checked="" type="checkbox"/>	Inyectables <input checked="" type="checkbox"/> Emulsiones <input checked="" type="checkbox"/>
	Semisólidos <input type="checkbox"/> Suspensiones <input checked="" type="checkbox"/>
	Comprimidos <input type="checkbox"/> Liofilizados <input type="checkbox"/>
	Otros <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/>

Cuadro N°13 Datos de la inspección

Código de la inspección: 6202-1	
Fecha de la inspección: Inicio: 02/Jun/ 12 Final: 28/Jul/12	
Tipos de inspección: <input checked="" type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento	
Nombre del/os inspector/es: Claribel Melani Santos Molina, Miguel Ángel Miranda Andrade	
Responsable técnico a cargo de la inspección:	
Nombre:	Cargo:

Cuadro N°14 Garantía De Calidad (Puntaje Total 137)

I. Garantía de Calidad (puntaje por capítulo 137)		Pts. Max	Puntaje
1	¿El laboratorio ha presentado en la unidad de control farmacéutico la memoria técnica de las instalaciones?	15	N/A
2	¿Existe un sistema de garantía de calidad para toda la estructura, organización, responsabilidad, procedimientos, procesos y recursos?	15	7.5
3	¿Dispone de un procedimiento de autoinspección y/o auditoría de calidad que evalúe periódicamente la efectividad y aplicabilidad del sistema de garantía de calidad?	17	17
4	¿Las operaciones de producción y control, están claramente especificadas y se adecúan a la Norma de Correcta Fabricación?	10	10
5	¿Disponen de un listado de proveedores calificados?	5	2.5
6	¿El método utilizado para calificar proveedores, está documentado?	5	0
7	¿Se conservan Los datos de los proveedores?	10	10
	¿Se incluyen los porcentajes de defectos por cada lote y el porcentaje de lotes rechazados?	10	10
8	¿Los medicamentos se venden o suministran antes de que el director técnico haya certificado que cada lote se ha producido y controlado según los registros de autorización y cualquier otra disposición relativa a la producción de medicamentos?	15	15
9	¿Existe un programa documentado para los estudios de estabilidad?	5	0
10	¿Tienen un programa de validaciones y revalidaciones?	10	0

Cuadro N°14 Continuación

11	¿Disponen de un procedimiento que indique el flujo de la documentación desde el origen hasta el archivo?	10	5
12	Disponen de un programa de gestión y verificación de la legalidad de los clientes	10	10

Observación. El laboratorio cuenta con una nueva planta; por lo cual, se parte de cero y se está elaborando toda la documentación y programas para la nueva planta. Se realizan estudios de estabilidad solo cuando el Departamento de Registro lo solicita.

Cuadro N°15 Personal (Puntaje Total 115)

II. Personal (puntaje por capítulo 115)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Dispone de personal suficiente con la calificación y la experiencia necesaria?	5	5
	¿Acumulan responsabilidades excesivas de manera que sea un riesgo para la calidad? (describir en el Informe de qué personal técnico dispone)	5	5
2	¿Dispone de personal responsable por cada turno de fabricación?	10	10
3	¿Dispone de un organigrama?	10	10
	¿El personal del laboratorio cuenta con un documento donde consten sus responsabilidades y tareas específicas?	5	5

Cuadro N°15 Continuación

4	¿El personal que ocupa cargos de responsabilidad tiene dedicación exclusiva?	5	5
	¿Si no es así se justifica debidamente?	5	2.5
5	¿Son independientes las responsabilidades de producción y de control de calidad?	5	5
6	¿El director técnico cumple con sus responsabilidades?		2
	a) Firma todos los documentos de carácter técnico y sanitario.	2	
	b) Aprueba y se responsabiliza de toda la documentación técnica referente al Registro y autorización del laboratorio.	2	2
	c) Vela por el correcto cumplimiento de las especificaciones de cada medicamento y cuida que los PNTs se actualicen de acuerdo con los avances de los experimentos y técnicos.	2	2
	d) Hacer una vigilancia personal de los procesos de elaboración y control.	2	2
	e) Garantiza el cumplimiento de Norma de Correcta Fabricación en su planta y en las fabricaciones por contrato.	2	2
	f) Aprueba los procedimientos y fabricación y control.	2	2
	g) Ordena y supervisa las validaciones periódicas.	2	0
	h) Autoriza la puesta en el mercado de cada lote.	2	2
	i) Auxilia a las autoridades en el ejercicio de las actuaciones inspectoras.	2	2
	j) Ordena la retirada de los lotes del mercado.	2	2
k) Comunica a las autoridades sobre esta decisión.	2	2	
l) Verifica la correcta distribución de los medicamentos.	2	2	

Cuadro N°15 Continuación

7	¿Dispone de un programa escrito de formación continua, general y específica para todo el personal?	5	5
8	¿Dispone de registros de formación del personal donde conste la evaluación final?	10	5
9	¿El personal pasa revisión médica periódica?	10	10
10	¿Hay un procedimiento para impedir que el personal enfermo o con heridas abiertas se ponga en contacto con el medicamento?	5	0
11	¿Hay una persona calificada para las tareas de fármaco vigilancia? Funciones: - Crea y mantiene un sistema para recopilar en un solo lugar toda la información sobre presuntas reacciones adversas.	2	N/A
	- Notifica al Ministerio de Sanidad y Consumo a la Comunidad Autónoma toda sospecha de reacción adversa grave días siguientes a su recepción.	1	N/A
	- Lleva el registro de todas las sospechas de reacciones adversas y comunica a las autoridades.	1	N/A
	- Asegura que se dé respuesta rápida y completa a cualquier solicitud de información de las autoridades sanitarias (A título informativo).	2	N/A
12	¿Los visitantes médicos reciben una formación adecuada? (Solicitar el programa y calendario de formación)	5	5

Observación. El Laboratorio no cuenta con programas de Farmacovigilancia. El Laboratorio necesita actualizar los PNT's.

Cuadro N°16 Almacenes

III. Almacenes (puntaje por capítulo 105)		Pts. Max	Puntaje
<p>¿El almacenamiento, se hace por terceros? No. ¿En caso afirmativo, ¿quién es el gestor o responsable del almacén utilizado (otro laboratorio farmacéutico, operador logístico, etc.)? -- ¿Existe un contrato? --</p>			
1	¿Los locales del almacén están limpios y sin desperdicios, polvo o plagas?	3	3
2	¿Los almacenes están debidamente separados de las zonas de producción y control?	3	3
3	¿Dispone de un muelle de recepción y otro de expedición de mercancías independiente? (describir el informe)	2	2
4	¿Los materiales y productos están debidamente protegidos de las inclemencias del tiempo durante las operaciones de carga y descarga?	3	3
5	¿Hay una zona específica (puede ser la misma zona de recepción) destinada a la limpieza externa de los envases recibidos?	2	2
	¿En caso afirmativo, está suficientemente equipada?	2	1
6	¿Hay separación entre los muelles (carga y descarga) y el almacén general?	3	3
7	¿Es correcto el emplazamiento de los cargadores de las baterías de los montacargas?	2	2
8	¿Se dispone de Medios de protección contra la entrada insectos y otros animales?	4	4
	¿Son suficientes y están idóneamente emplazados?	3	3
	¿Hay PNT, planos y registros sobre ubicación y cantidad de medios contra roedores e insectos?	2	2
9	¿Dispone de zonas separadas y convenientemente identificadas (rotuladas) para: desechos, devoluciones y productos retirados?	2	2
	¿Hay PNT y registros?	4	4

Cuadro N°16 Continuación

10	¿Dispone de zonas separadas de almacenamiento para materias primas y/o producto terminado?	2	2
11	¿Hay zona de almacenamiento suficientemente seguras para productos muy activos como: hormonales, citostáticos, antidiabéticos orales, cardiotónicos, psicotrópicos y estupefacientes?	2	2
12	¿Hay zonas de cuarentena de materias primas, material de acondicionamiento y productos acabados debidamente indicadas (rotuladas) y separadas?	4	2
	¿Hay cuarentena informática?	2	0
	¿El acceso a estas zonas está restringido a solo el personal autorizado?	2	2
13	¿Hay cámaras frigoríficas con registros gráfico y/o manual de temperaturas?	2	N/A
14	¿Hay alarmas o sistemas de detección en caso de falla eléctrica?	2	1
15	¿El material de acondicionamiento impreso se almacena en lugar seguro? (Es recomendable que esté cerrado con llave el material pequeño como prospectos, etiquetas y cartonaje)	2	2
16	¿Hay una muestroteca con condiciones ambientales (humedad y temperatura) controladas?	2	2
	¿Está cerrada con llave?	2	2
	¿Hay PNT y los registros correspondientes en el control de los factores ambientales?	2	2
	¿El acceso a la muestroteca está restringido a las personas autorizadas?	2	2
17	¿Se controlan y registran los factores ambientales (temperatura y humedad) en el almacén general?	4	4
	¿Disponen de PNT y los registros correspondientes?	2	0

Cuadro N°16 Continuación

18	¿Hay un almacén de productos intermedios?	2	N/A
	¿Hay un PNT de funcionamiento de este almacén?	2	N/A
19	¿Hay un programa de limpieza general de almacenes?	3	3
	¿El nivel de limpieza de los locales es correcto?	2	2
	¿Se dispone de PNT y registros correspondientes? (Si la limpieza la hace una empresa externa, ver el contrato)	2	2
20	¿Hay un lugar adecuado para guardar los utensilios de limpieza?	2	2
21	¿Hay un almacén para inflamables con permiso del Departamento de Cuerpos de Bomberos?	2	2
	¿Están en buen estado de conservación?	2	2
22	¿Se rotulan correctamente las materias primas, el material de acondicionamiento, los productos intermedios, los productos acabados según se encuentren analizados o en cuarentena?	4	2
	¿Hay un PNT donde se describa cómo se rotulan?	2	1
23	¿Hay instrucciones manuales o informaciones que permitan que los materiales de partida y/o especialidad terminadas sean utilizados de manera que haya una rotación de las existencias?	2	0
24	¿Hay instrucciones sobre el tratamiento de residuos en el almacén?	2	2
25	¿Hay separación de almacenamiento para productos obsoletos y material de publicidad?	2	2
26	¿Hay suficiente espacio para la colocación ordenada y lógica de los diferentes materiales?	2	2
27	¿Hay una zona de preparación de pedidos?	2	2
28	¿Hay un lugar específico para generalizar tareas puntuales de reacondicionamiento o reetiquetado?	3	0

Observación. Antes que la materia prima entre a Bodega, esta es revisada y limpiada. La zona de cuarentena no es suficientemente amplia para el almacenamiento de materia prima, se deja una parte y la otra se rotula. No hay materia prima ni producto que requiera control de temperatura; por lo que, no hay cámaras frigoríficas. No se cuenta con PNT para el control de Temperatura y humedad relativa, solo se llevan registros. No hay productos intermedios.

Cuadro N°17 Distribución y Transporte.

IV. Distribución y transporte (puntaje por capítulo 83)		Pts. Max	Puntaje
¿El transporte de los productos es propio o contratado? <u>Contratado</u>			
1	¿Si es contratado, se ha hecho auditorías periódicas?	10	0
	¿Hay resultados documentados?	10	0
2	¿Si es contratado, hay un contrato escrito de colaboración y distribución de responsabilidades?	10	10
3	¿Si es propio, se transportan los medicamentos sin que se vea afectada su calidad?	8	N/A
	¿Son adecuadas las condiciones de: limpieza, seguridad y ambiente?	8	N/A
4	¿Los medicamentos transportados están debidamente identificados?	9	9
5	¿Disponen de medidas adecuadas para evitar roturas o derrames?	9	9
6	¿Realizan controles para verificar la continuidad de la cadena de frío?	9	N/A
7	¿Hay un PNT de condiciones de distribución y transporte?	10	0

Observación. El Laboratorio no prepara medicamento estéril que necesite de Cadena de frío. Falta un PNT para el transporte de medicamentos estériles.

Cuadro N°18 Obligaciones del Laboratorio Titular en Relación a la Publicidad

V. Obligaciones de Laboratorio Titular en relación a la publicidad (puntaje por capítulo 30)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Disponen de un servicio científico? (Pedir Organigrama)	8	N/A
2	¿Envían a la Autoridad correspondiente un ejemplar de toda la publicidad emitida por el laboratorio titular?	7	N/A
3	¿Tienen autorización de las entidades correspondientes, si es necesario, para la distribución de muestras gratuitas?	7	N/A
4	¿Llevan un registro adecuado de las solicitudes y suministro de las muestras médicas?	8	N/A

Cuadro N°19 Documentación.

VI. Documentación (puntaje por capítulo 141)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Los documentos están aprobados, firmados y fechados por las personas autorizadas adecuadas?	7	7
2	¿Los documentos son de fácil comprensión?	10	10
3	¿Los documentos se revisan periódicamente y se mantienen debidamente actualizados?	7	7
4	¿Disponen de procedimientos escritos que regulen el sistema de control de cambios de documentos?	10	0
5	¿Hay un sistema de retirada de documentos que han sido sustituidos?	7	0
6	¿Las anotaciones en los documentos se hacen con letra clara, legible e indeleble (tinta)?	10	10
7	¿Las modificaciones realizadas en un dato escrito, en un documento están firmadas y fechadas?	10	10
8	¿Las modificaciones están hechas de manera que no tapen la anotación inicial?	7	7

Cuadro N°19 Continuación

9	¿Se indican las causas de estas modificaciones?	7	7
10	¿Hay un archivo de la documentación?	7	7
11	¿Hay un PNT que especifique en base a qué documentos el Director Técnico libera los lotes?	7	0
12	¿Disponen de un procedimiento escrito que describa las actuaciones relativas a las actividades de fármaco vigilancia?	10	N/A
13	¿Hay un PNT para el tratamiento de mercancías recibidas? (Materia prima, productos acabados, intermedios, etc.)	7	7
14	¿Hay un PNT sobre tratamiento de materias primas o productos acabados rechazados?	7	7
15	¿Hay un PNT que describa las actuaciones a realizar con el reetiquetado o reacondicionamiento de especialidades acabadas?	7	0
	¿Hay un registro de dichas actividades?	7	3.5
16	¿Han revalidado periódicamente sus especialidades?	7	0
17	¿Han convalidado anualmente sus especialidades, indicando la intención de mantener en el mercado?	7	0

Observación. Faltan varios PNT para varios procesos en el Laboratorio veterinario; estos procesos se solventan con una solicitud.

II. SERVICIOS GENERALES

Cuadro N°20 Muestreo de Materias Primas Y Material de Acondicionamiento.

VII.A. Muestreo de materias primas y material de acondicionamiento. (puntaje por capítulo 70)		Pts. Max	Puntaje
¿Se manipulan materias primas o material de acondicionamiento? Si Si la respuesta es sí continuar con este apartado. En caso negativo, no procede este apartado.			
1	¿Se dispone de una sala de muestreo debidamente ubicada y diseñada para este fin?	2	2
	¿Hay acabados redondeados en las paredes, techos y suelos?	2	2
	¿Las luces están empotradas? (No se aceptan puertas correderas. Se aceptaría que fuera la misma sala de pesadas)	2	2
2	¿Está limpia y en buen estado de conservación?	2	2
	¿Los techos, paredes y suelos son lisos, fáciles de limpiar y se encuentran en buen estado de conservación?	2	2
	¿Tienen esquinas redondeadas?	2	2
3	¿Hay un PNT de limpieza de la sala de muestreo?	2	2
4	¿Se toman las medidas necesarias para evitar la contaminación cruzada del producto? (Es necesario que, al menos haya flujo laminar sin calificar)	2	1
5	¿Hay sistemas aspiradores adecuados?	2	2
6	¿Está restringido el acceso del personal?	2	2
	¿Hay un SAS para la entrada de personal?	2	2
7	¿El personal accede con la vestimenta adecuada?	2	2
8	¿Hay un PNT que describa el sistema de acceso y la vestimenta?	2	2
9	¿Hay un SAS para la entrada de la materia prima?	2	2
10	¿El personal que muestrea depende del departamento de control de calidad?	2	2

Cuadro N°20 Continuación

11	¿Este personal está entrenado y calificado para hacer este trabajo? (Debe recibir formación en: planes de muestreo, procedimientos escritos de toma muestras, técnicas y equipos para la toma de muestras, riesgos de contaminación cruzada, precauciones que se deben tomar sobre sustancias inestables o estériles, importancia de la evaluación del aspecto de materiales, envases y etiquetas, importancia del registro de cualquier circunstancia inesperada o inusual.)	2	2
12	¿Las operaciones de muestreo se hacen de acuerdo con procedimientos escritos?	1	1
	¿El plan de muestreo de materias primas asegura que las muestras sean representativas del lote de producto del que se toman?	1	1
13	¿En PNT, se describe el equipo que se debe utilizar para la toma de muestras?	1	1
	¿Se describe la forma de limpieza o esterilización, en su caso, de este equipo?	1	1
14	¿Se toman precauciones especiales para el muestreo de sustancias tóxicas o estériles?	2	2
15	¿En la operación de muestreo se evalúa el aspecto visual del producto, envases y etiquetas?	2	2
16	¿Se dispone de un lugar idóneo para lavar, secar y guardar los utensilios?	2	2
17	¿Se dispone de métodos de identificación de las materias primas para infrarrojo (IR), están validados?	2	0
18	¿Se toman muestras de todos los contenedores de un mismo lote y se hace la identificación de cada uno de ellos?	2	1
19	¿Si no es así, tienen un procedimiento validado que dé suficientes garantías? (Proveedores validados, único proveedor, única fábrica, fabricación de una sola materia, etc.)	2	0
20	¿Se identifican todas las materias primas destinadas a fabricar medicamentos parenterales, incluso lote teniendo los proveedores validados?	2	0
21	¿Los envases muestreados están bien señalizados?	2	2

Cuadro N°20 Continuación

22	¿Hay un PNT que describa cómo se debe señalar, cerrar o sellar los contenedores después de Muestreo?	2	0
23	¿Se identifican correctamente los envases que contienen las muestras? (En esta identificación está el contenido, número de lote, fecha de muestreo, envases de donde se ha sacado la muestra)	2	2
24	¿Se registran las anomalías observadas la operación de Muestreo?	2	2
25	¿Dónde se hace el muestreo del material de acondicionamiento primario?	2	N/A
26	¿Hay un plan de toma de muestras de los materiales de acondicionamiento primario?	2	1
27	¿Este plan de toma de muestras tiene en cuenta los puntos siguientes? <ul style="list-style-type: none"> • cantidad recibida • calidad exigida • La naturaleza de material • Los métodos de producción • El conocimiento del sistema de garantía de calidad del fabricante(basado en auditorías) 	0.4 0.4 0.4 0.4 0.4	0.4 0.4 0.4 0.4
28	¿Se sigue uno Criterio estadístico para definir el número de muestras a tomar?	2	2
29	¿Este criterio está definido en el plan de toma de muestras?	2	2
30	¿Cada entrega o lote de material de acondicionamiento impreso o primario recibe un número específico o una señal de identificación?	2	1

Observación. Se hace el muestreo, pero no se toma muestra de todos los contenedores del mismo lote; y se identifican con una etiqueta. No se cuenta con un PNT que garantice el proceso de muestreo. No hay proveedores validados.

Cuadro N°21 Pesada de Materias Primas

VII.B Pesada de materias primas (puntaje por capítulo 68)		Pts. Max	Puntaje
¿Se hace la pesada de materias primas? Si Si la respuesta es si, continuar con este apartado. En caso de ser negativo, no procede este apartado			
1	Hay una sala de pesada de materia prima separada y diseñada idóneamente para esta finalidad.	2	2
2	¿Los techos, paredes y suelos son lisos, fáciles de limpiar y se encuentran en buen estado de conservación? ¿Tienen Esclusas?	2	2
3	¿Está restringido el acceso del personal?	2	2
4	¿El personal accede con la vestimenta adecuada? (gorro, mascarilla, guantes, protectores de zapatos y, si es necesario, gafas)	2	2
5	¿Hay un PNT que lo describe?	2	2
6	¿Hay un (o varios) SAS para la entrada de las materias primas?	2	2
7	¿Las Materias primas se identifican antes de las pesadas? ¿Se comprueba que corresponden a las del protocolo de producción que se pesa?	1 1	1 1
8	¿Hay una sala para lavar y secar los utensilios? ¿Es cercana a la sala de pesada?	2	2
9	¿Hay un PNT de limpieza de la sala y los utensilios?	2	2
10	¿Se conservan registros de dichas limpieza?	2	2
11	¿Hay un PNT de operación de la sala?	2	0
12	¿El personal que realiza las pesadas depende del departamento de producción?	2	2
13	¿Está entrenado y calificado para hacer este trabajo? ¿Hay constancia escrita?	2	2
14	¿Se utiliza la misma sala para materias primas muy activas? ¿En caso afirmativo, hay un sistema de limpieza efectivo y validado, descrito en un PNT?	2	1

Cuadro N°21 Continuación

15	¿Hay aire filtrado sobre las básculas y balanzas donde se hacen las pesadas?	0.66	0.66
	¿Esta clasificado?	0.66	0.66
	¿De qué tipo?	0.66	0.66
16	¿Se dispone de un sistema de extracción con filtros de recogida?	2	2
17	¿Las rejillas de extracción con filtros son fáciles de limpiar?	2	2
18	¿Hay un sistema de alerta para la contaminación de los filtros?	2	0
19	¿Hay otros sistemas para recoger el polvo que queda en la mesa de operación y en el suelo?	2	2
	¿Funcionan correctamente?	2	2
20	¿Se controla la contaminación microbiana del aire?	2	0
21	¿En las salas de pesadas hay sobre presión o depresión?	2	2
22	¿Se comprueba antes de efectuar las pesadas?	2	2
23	¿Se comprueba la temperatura y humedad de la sala?	2	2
24	¿Las fórmulas y las pesadas se almacenan en un lugar adecuado?	2	2
	¿Los techos, paredes y suelos son lisos, fáciles de limpiar y se encuentran en buen estado de conservación?	2	2
	¿Tienen Esclusa?	2	2
	¿Hay un área específica para la ubicación de este lugar?	2	2
25	¿Las fórmulas pesadas están debidamente unidas entre sí y etiquetadas como tales de forma visible? (En la etiqueta se indicó la especialidad farmacéutica a la que se destina el lote)	2	2
26	¿Se cuida de que no se derramen y se ponen las bolsas de un mismo lote juntas para que no se pierdan?	2	2
27	¿Se comprueban las pesadas antes de empezar la fabricación?	2	2
	¿Esta operación la hace personal calificado?		

Cuadro N°21 Continuación

28	¿La dotación de la zona de pesadas en cuanto número de salas, balanzas, material auxiliar, estantes, básculas, es suficiente?	2	1
29	¿Tienen programas de calibración periódica de los aparatos de la zona?	2	2
30	¿Tienen registros de dichas calibraciones? (Pedir etiqueta pegada al equipo y un registro en hoja aparte)	2	2

Observación. Existe un PNT de limpieza de sala, se está elaborando el PNT de operación. No se cuenta con un sistema de alarma de contaminación de filtros, se les da un mantenimiento preventivo. Como es una planta nueva, aun se está en proceso de equipamiento.

Cuadro N°22 Agua

VII.C. Agua. (puntaje por capítulo 42)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Existen tratamientos de agua destinadas para el área de fabricación?	2.34	2.34
2	¿Los sistemas de suministro de los diferentes tipos de Aguas están validados?	2.33	0
3	¿Las conducciones fijas están rotuladas claramente e indican la dirección del flujo?	2.33	2.33
4	¿Hay un PNT de tratamiento de las conducciones del agua destilada, desionizada y otros tipos donde se detallen los límites de la contaminación microbiológica y las medidas que se deben tomar?	2.33	1.16
5	¿El depósito dispone de filtro de ventilación? ¿En caso afirmativo, esta idealmente emplazado y de fácil acceso?	2.33	1.16
6	¿Se comprueba la integridad del filtro de ventilación? ¿Hay un PNT de su mantenimiento?	2.33	0
7	¿Hay algún filtro en el punto de salida del depósito? (No deben de haber)	2.33	2.33

Cuadro N°22 Continuación

8	<p>¿Los componentes del sistema son de la calidad adecuada?</p> <p>-Tuberías: Inox316L, pulido mecánico y electro pulido de 150 a 320GRITpasivado, soldadura orbital TIG y conexiones sanitarias y pendientes de al menos1%.</p> <p>-Depósitos: Inox, conexiones sanitarias con elementos de seguridad (válvulas, discos de ruptura...) y de detección de niveles de máximos y mínimos, sistemas para mantener la temperatura y alarmas, y con capacidad suficiente para cubrir las necesidades diarias.</p> <p>-Filtros de ventilación: hidrofóbicos, no reactivos, carcasas de acero inox, que filtren a 0.2 micrometros.</p> <p>-Válvulas sanitarias: Inox, conexiones tri-clamp, de membrana, resistentes al calor.</p>	2.34	2.34
9	<p>¿Hay aparatos para monitorizar los parámetros críticos (resistividad, temperatura, carbono orgánico total (TOC)?</p> <p>¿Están calibrados?</p>	2.33	1.16
10	¿Hay alarmas por si falla el sistema?	2.34	2.34
11	¿Hay PNT donde se describan las actuaciones a seguir en caso de que falle el sistema?	2.33	1.16
12	<p>¿Hay PNT sobre la regeneración del equipo desmineralizador?</p> <p>¿Se mantienen registros?</p>	1.17 1.17	1.17 1.17
13	¿Se mantiene el sistema de forma que se evite la proliferación microbiana?	2.33	2.33
14	¿Se hacen controles periódicos de la calidad química y microbiológica del agua?	2.33	2.33
15	<p>¿Las especificaciones para agua purificada son las de la Farmacopea Oficial?</p> <p>pH.....5-7.</p> <p>Residuo por evaporación.....inferiora0,001%</p> <p>Recuento microbiológico.....100cfu/mL</p>	2.34	2.34
16	<p>¿En los PNT se indica la frecuencia de los análisis, los puntos de muestreo, el equipo de muestrear y las técnicas analíticas?</p> <p>¿Hay registros de los resultados?</p>	1.17 1.17	0 1.17
17	<p>¿Tienen un PNT de limpieza y/o desinfección del sistema?</p> <p>¿Se registra?</p>	1.17 1.17	1.17 1.17
18	¿Después de la limpieza se comprueba la ausencia del desinfectante utilizado?	2.33	0

Observación. No hay un PNT para agua desionizada, hay PNT para desmineralización pero; no para agua desionizada; ya que no se ocupa este tipo de agua solo destilada y desmineralizada. Filtro de ventilación: solo el tanque de agua desmineralizada cuenta con este tipo de filtro de ventilación. No hay PNT para el mantenimiento del filtro de ventilación del tanque de agua desmineralizada. La conductividad la da el equipo, la temperatura y pH son monitorizados por Control de Calidad. Las conductividades altas determinan que se debe hacer la regeneración del equipo.

Cuadro N° 23 Aire, Vapor y Gases.

VII.D. Aire, vapor y gases. (puntaje por capítulo 20)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Hay de un sistema de aire tratado? (En cabinas de muestreo, pesadas, áreas de fabricación y acondicionamiento primario y, si es necesario, acondicionamiento secundario y almacenes)	3	3
2	¿Hay alarmas acústicas o luminosas para detectar averías del sistema de aire?	2	2
3	¿Hay PNT y registro del mantenimiento de dichos sistema? (Deben contemplar el recuento de partículas, integridad de filtros de impulsión y extracción, velocidad del aire, número de recirculaciones, temperatura y humedad, control microbiológico y tiempo de recuperación)	2	0
4	¿Las rejillas de impulsión y retorno del aire están ubicadas adecuadamente y es fácil su limpieza? (Es recomendable que sean de plancha perforada en ningún lugar ponerlas de persiana)	3	3
5	¿Hay recirculación de aire que suponga un peligro de contaminación cruzada?	2	2
6	¿Hay áreas con presión positiva o negativa adecuadas?	2	2
7	¿Hay indicadores de diferencias de presión?	2	2
	¿En caso afirmativo, están en buen estado de mantenimiento y están emplazados de manera idónea?	2	2
8	¿Hay alarmas por si cae la presión?	2	0

Observación. No se cuenta con un PNT de mantenimiento de filtros. Aun no se cuenta con una alarma que indique la falla del sistema (caída de presión).

Cuadro N° 24 Iluminación y Electricidad

VII.E. Iluminación y electricidad. (puntaje por capítulo 4)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Hay una fuente de energía eléctrica sustitutoria?	2	N/A
2	¿La iluminación en cada zona de trabajo es la idónea? (Especial atención a la zona donde se realicen controles ópticos)	2	2

Observación. En el Laboratorio no se almacenan medicamentos termolábiles.

Cuadro N° 25 Limpieza de Locales, Equipos y Vestimenta

VII.F. Limpieza de Locales, Equipos y Vestimenta. (puntaje por capítulo 20)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Los locales son limpiados y desinfectados siguiendo instrucciones escritas?	2	2
2	¿Los equipos de lavado y de limpieza se han seleccionado y se utilizan de manera que no sean una fuente de contaminación?	2	2
3	¿Los utensilios de limpieza se guardan en lugar adecuado?	2	2
4	¿Existe un PNT y registro de la limpieza?	2	2
5	¿Conservan los equipos completamente limpios y secos?	2	2
6	¿Tienen validados los sistemas CIP (Cleaning In Place) y SIP (Sanitación In Place) de limpieza?	2	0
7	¿Dispone de local destinado a guardar el equipo obsoleto y/o defectuoso?	2	2
8	¿Dispone de zona destinada a la limpieza de equipos con albañales y sumideros no abiertos, protegidos con rejilla?	2	2

Cuadro N°25 Continuación

9	¿Se secan los equipos después de lavarlos?	2	2
10	¿Existe PNT sobre limpieza de vestimenta?	2	2

Observación. Aun no se cuenta con sistemas validados.

Cuadro N°26 Áreas de Conservación, Mantenimiento y Lavandería.

VII.G. Áreas de conservación, mantenimiento y lavandería. (puntaje por capítulo 8)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Hay talleres de mantenimiento separados de la zona de producción?	2	2
2	¿La zona de producción dispone de lugar adecuado para guardar los accesorios de los equipos?	2	2
3	¿Se dispone de lavandería; ya sea, propia o contratada?	2	2
4	¿Existen PNT y registros del lavado de los diferentes tipos de vestimentas?	2	2

Cuadro N°27 Áreas de Descanso, Comedores y Vestuarios

VII.H. Áreas de descanso, comedores y vestuarios. (puntaje por capítulo 4)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Las áreas de descanso, los vestuarios y los baños se encuentran suficientemente separados de las otras zonas?	2	2
2	¿Los servicios sanitarios son suficientes?	0.67	0.67
	¿Se encuentran adecuadamente separados de las zonas de producción y almacenamiento?	0.67	0.67
	¿Están bien ventilados?	0.66	0.66

Cuadro N° 28 Áreas de Fabricación.

VIII.A. Personal e Higiene (puntaje por capítulo 30)		Pts. Max	Puntaje
1	Organización ¿Hay un organigrama del departamento?	2.5	2.5
	¿Hay definición de puestos de trabajo y funciones?	2.5	2.5
2	Número de personas ¿Se dispone de personal suficiente para las tareas a realizar?	2.5	2.5
	¿Hay un responsable de fabricación para cada turno?	2.5	N/A
3	Calificación experiencia ¿La calificación y experiencia es suficiente?	5	5
4	Entrenamiento ¿Dispone de un programa de entrenamiento en las tareas a realizar?		1.67
	¿Dispone de un programa de entrenamiento en Norma de Correcta Fabricación?	1.67	1.67
	¿Se documenta adecuadamente el entrenamiento realizado?	1.67	1.66
		1.66	
5	Higiene ¿Se siguen las normas de higiene?	2.5	2.5
	¿Se respetan las prohibiciones de comer, beber, fumar, etc. En las zonas de trabajo?	2.5	2.5
6	Vestimenta ¿La vestimenta es la adecuada para las tareas a realizar?	1.67	1.67
	¿El personal se cambia la vestimenta con la frecuencia necesaria?		1.67
	¿Disponen de mascarillas y guantes para las operaciones que lo requieran?	1.67	1.66
		1.66	

Observación. Solo hay un turno de fabricación (diurno), por lo que solo hay un responsable.

Cuadro N° 29 Instalaciones y Servicios

VIII.B. Instalaciones y servicios. (puntaje por capítulo 41)		Pts. Max	Puntaje
1	<p>Diseño y estado de las paredes, pisos y techos.</p> <p>¿Las paredes, techos y pisos de las zonas donde hay productos en fabricación son lisas, de fácil limpieza y desinfección, y no liberan partículas?</p> <p>Para las operaciones que se realizan:</p> <p>¿Es correcto el diseño y estado de las paredes?</p> <p>¿Es correcto el diseño y estado de los pisos?</p> <p>¿Es correcto el diseño y estado de los techos?</p> <p>(Es recomendable que hayan bordes redondeados en: pisos, paredes y techos)</p>	1.29 1.28 1.28 1.28	1.29 1.28 1.28 1.28
2	<p>Limpieza y orden</p> <p>¿El estado de limpieza es correcto?</p> <p>¿Hay un programa de limpieza?</p> <p>¿Hay un procedimiento escrito de mantenimiento, limpieza y desinfección del área?</p> <p>¿Hay registros de dichas actividades?</p> <p>¿Hay un procedimiento de los residuos?</p> <p>¿Hay recipientes para la recogida de basuras?</p> <p>¿Hay un PNT y registros correspondientes de control de entrada de insectos y de otros animales?</p>	0.74 0.74 0.73 0.73 0.73 0.73 0.73	0.74 0.74 0.73 0.73 0.73 0.73 0.73
3	<p>Iluminación</p> <p>¿La iluminación es correcta?</p> <p>¿Las luces están empotradas y son de fácil limpieza?</p>	2.57 2.56	2.57 2.56
4	<p>Ventilación</p> <p>¿El aire que entra en el área es filtrado?</p> <p>¿El área está convenientemente ventilada?</p> <p>¿Hay un PNT y los registros de los factores ambientales del área?</p> <p>¿Se realizan controles de temperatura y humedad (deben tener termómetros, higrómetros)?</p> <p>¿Hay áreas con presión negativa o positiva adecuadas?</p> <p>¿Las extracciones, son adecuadas?</p> <p>¿Hay sistemas puntuales de aspiración de polvo?</p> <p>¿Son suficientes y funcionan adecuadamente?</p>	0.65 0.64 0.64 0.64 0.64 0.64 0.64 0.64	0.65 0.64 0.64 0.64 0.64 0.64 0.64 0.64
5	<p>Condiciones de trabajo</p> <p>¿La temperatura y humedad son adecuadas?</p> <p>¿Hay suficiente protección del personal y el manejo de productos?</p> <p>¿El nivel de ruido es adecuado?</p>	1.71 1.71 1.70	1.71 1.71 1.70
6	<p>Espacio</p> <p>¿El espacio (salas, monta cargas y pasillos) es suficiente para permitir un flujo correcto de operaciones, materiales y personas y para evitar confusiones y errores?</p>	5.12	5.12

Cuadro N°29 Continuación

7	<p>Compartimentación</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Los locales están suficientemente aislados según las operaciones que se realizan para evitar contaminación cruzada? • ¿Hay esclusas adecuadas para acceder? • ¿Las puertas, cierran bien? • ¿Dispone de una separación adecuada para productos muy activos? • ¿Si se trabaja por campañas, se toman las medidas correspondientes (validaciones de limpieza) • ¿Se utilizan sistemas cerrados de procesamiento y transferencia? <p>En caso negativo, describir como lo hacen y si hay instrucciones para evitar contaminaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Hay una sala para la limpieza y secado de los utensilios utilizados en la fabricación? • ¿Hay un lugar para guardar los equipos limpios? 	0.64 0.64 0.64 0.64 0.64 0.64 0.64 0.64	0.64 0.64 0.64 0.64 0.64 0.64 0.64 0.64
8	<p>Conducciones de fluidos</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Están diseñados para evitar el acumulamiento de polvo? • ¿Hay puntos no accesibles? • ¿Los sumideros y alcantarillas son correctos? • ¿Las conducciones de fluidos están correctamente identificadas e indican la dirección del flujo? • ¿Se aseguran que el destino sea correcto cuando el producto terminado no se acondiciona inmediatamente. • ¿Se especifica y respeta el periodo máximo y condiciones (H y T) previstas? • ¿Dispone de instrucciones escritas sobre vigilancia de homogeneidad durante el proceso de relleno de la mezcla? 	0.74 0.73 0.73 0.73 0.73 0.73 0.73	0.74 0.73 0.73 0.73 N/A N/A N/A

Observación. Las Puertas que no cierran completamente, ya han sido reportadas para su reparación, está programada la fecha en que se repararan y darán mantenimiento. No se cuenta con métodos validados, todo producto luego que se genera la orden, se procede a pesar la materia prima inmediatamente pasa a su fabricación y acondicionado del producto. No se cuenta con productos intermedios; por lo que, no aplica para productos intermedios.

Cuadro N° 30 Equipos

VIII.C. Equipos. (puntaje por capítulo 20)		Pts. Max	Puntaje
1	Diseño <ul style="list-style-type: none"> • ¿El equipo es el adecuado para las tareas a realizar? • ¿Están ubicados en su lugar? • ¿Las superficies que están en contacto con el producto, son de la calidad adecuada? • ¿El diseño, permite una fácil operación de limpieza y funcionamiento? 	1	1
		1	1
		1	1
		1	1
		1	1
2	Funcionamiento y limpieza <ul style="list-style-type: none"> • ¿Hay procedimientos claros de funcionamiento de todos los equipos? • ¿Hay procedimiento de limpieza de todos los equipos, incluyendo los móviles? • ¿Se registro el orden de utilización de los equipos y su limpieza en un libro de registro? • ¿El estado de funcionamiento, es correcto? • ¿Se comprueba la limpieza antes de utilizarlo? 	0.8	0.8
		0.8	0.8
		0.8	0.8
		0.8	0.4
		0.8	0.8
		0.8	0.8
3	Mantenimiento <ul style="list-style-type: none"> • ¿Dispone de un programa planificado de los equipos? • ¿Dispone de un programa de mantenimiento preventivo de los equipos? • ¿El equipo tiene fácil acceso a sus partes mecánicas para su mantenimiento? • ¿El equipo defectuoso se retira? • ¿Si esto no es posible, se identifica adecuadamente? 	0.8	0.8
		0.8	0.8
		0.8	0.8
		0.8	0.8
		0.8	0.8
4	Calibración <ul style="list-style-type: none"> ¿Se realiza la calibración periódica de los aparatos que la necesiten? ¿Se registra esta calibración? 	2	2
		2	1
5	Equipo auxiliar <ul style="list-style-type: none"> ¿Se introducen en el área productos que pueden desprender fibras (pallets de madera, cartón, etc.)? 	4	2

Observación. Hay tanques a los cuales se le retira el agitador para su lavado. Existe una bitácora de limpieza de los equipos y para el producto que fue

utilizado. Se cuenta con 2 tanques que no funcionan por el momento por problemas en el motor. Cuando hay entrega de material de acondicionamiento primario, estos están en cajas o pallets de madera, pero existe un área exclusiva para la entrega de este tipo de material.

Cuadro N° 31 Procedimiento y Documentación

VIII.D. Procedimiento y documentación. (puntaje por capítulo 24)		Pts. Max	Puntaje
1	<p>Flujos</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Dispone de un procedimiento de acceso del personal? • ¿Este PNT incluye las condiciones de vestimenta del personal? • ¿Dispone de un procedimiento de acceso del material? • ¿El flujo de operaciones, materiales y personas es lógico (no debe haber pasos atrás y cruces)? 	<p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p>	<p>1</p> <p>1</p> <p>0</p> <p>1</p>
2	<p>Operaciones</p> <p>Dispone de procedimientos escritos que regulan las operaciones básicas que realizan en los procesos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Identificación de los equipos y de las instalaciones? • Montaje de equipos. • ¿Recepción de órdenes de producción? • ¿Limpieza (ver si indican el tiempo límite para hacer la limpieza de los equipos, su caducidad y si describen la limpieza del enseres)? • ¿Formulación? • ¿Muestreo? • ¿Identificación del granel? • ¿Almacenamiento? • ¿Se realizan controles en proceso adecuados (homogeneidad de la emulsión, valoración, pH, dosificación, densidad, etc.?) 	<p>0.45</p> <p>0.45</p> <p>0.45</p> <p>0.45</p> <p>0.44</p> <p>0.44</p> <p>0.44</p> <p>0.44</p> <p>0.44</p>	<p>0</p> <p>0.45</p> <p>0</p> <p>0.45</p> <p>0.44</p> <p>0.44</p> <p>N/A</p> <p>0.44</p> <p>0.44</p>
3	<p>Separaciones de operaciones.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Se realizan en forma consecutiva o simultánea en la misma sala de operaciones con diferentes productos? • ¿Se utilizan las áreas de producción para preparar otros productos diferentes a los farmacéuticos (plaguicidas, herbicidas, cosméticos, dietéticos, etc.?) • ¿Se toman medidas de precaución después de que se producen paros en las líneas de llenado, así como al final del proceso? • ¿Hay instrucciones escritas? 	<p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p>	<p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>0</p>

Cuadro N° 31 Continuación

6	Documentación.	0.58	0.58
	• ¿Hay fórmulas patrón de todos los productos?	0.57	0.57
	• ¿Coinciden con el registro de autorización?	0.57	0.57
	• Existe el método patrón para todos los productos ¿Se revisa periódicamente?	0.57	0.57
	• ¿Dispone de protocolos de producción de todos los productos?	0.57	0.57
	• ¿Estos protocolos son completos y adecuados?	0.57	0.57
	• ¿La documentación está firmada por las personas autorizadas?	0.57	0.57
	• ¿Se guarda la documentación hasta dos años después de la fecha de caducidad del lote?	0.57	0.57

Observación. No hay PNT de acceso de materiales. El PNT de proceso de recepción de órdenes está en proceso. No se cuenta con productos a granel. No se cuenta con métodos validados. Cuando no hay estándares de referencia se toma el mismo p.a.

Cuadro N° 32 Fabricación de Formas Farmacéuticas Solidas

VIII.E. Fabricación de Formas Farmacéuticas Sólidas.(puntaje por capítulo 4)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Las áreas de operaciones previas (tamizado, granulación, mezcla, homogeneización, desecación...) están debidamente separadas de las zonas de comprimidos y cápsulas?	4	N/A

Observación. No se fabrican formas farmacéuticas solidas estériles.

Cuadro N° 33 Fabricación de Formas Farmacéuticas Líquidas y Semisólidas

VIII.F. Fabricación de Formas Farmacéuticas Líquidas y Semisólidas. (puntaje por capítulo 20)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Las superficies en contacto con el producto son de la calidad adecuada? (Inox. de alta calidad y evitando el cristal si es posible)	4	4
2	¿Hay puntos muertos, por ejemplo los fondos de los tanques, donde se puedan acumular residuos y favorecer la proliferación microbiana?	4	4
3	¿Utilizan sistemas cerrados de producción?	4	2
4	¿En caso que no sea así, tienen aire filtrado sobre el producto y los envases limpios?	4	4
5	¿Tienen PNT de limpieza de todos los equipos en los que se tiene en cuenta la limpieza de las válvulas esféricas, bombas de envasado, cavidades en los contadores de flujo y líneas largas de transferencia, especialmente si son rígidas?	4	0

Observación. Cuando se fabrican cantidades menores a 250 L, se fabrican en otro tipo de tanques de acero inoxidable que no poseen agitadores; por lo que, se le adapta un agitador (turbagit). Se elaboran PNT de limpieza de válvulas y bombas de envasado.

Cuadro N° 34 Fabricación de aerosoles presurizados con dosificador para inhalación.

VIII.G. Fabricación de aerosoles presurizados con dosificador para inhalación. (puntaje por capítulo 52)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Se fabrican los aerosoles en condiciones que reduzcan al mínimo la contaminación bacteriana y por partículas?	2	N/A
	¿Es la fabricación, dentro de lo posible, en un sistema cerrado?	2	N/A
2	¿En caso de que la preparación sea una suspensión se vigila su uniformidad?	4	N/A

Cuadro N° 34 Continuación

3	¿Cuándo se encuentran al descubierto los productos o componentes limpios se ventila la zona con aire filtrado?	4	N/A
4	¿Cumple el medio ambiente con los requisitos mínimos de grado D y dispone de esclusas de aire para entrar?	4	N/A
5	¿Son adecuadas las especificaciones, toma de muestras y ensayos de las válvulas dosificadoras?	4	N/A
6	¿El sistema de garantía de calidad del fabricante de la válvula ha sido auditado?	4	N/A
7	¿Todos los fluidos (por ejemplo: propelentes líquidos o gaseosos) son filtrados para eliminar partículas mayores de 0,2 micras?	4	N/A
8	¿Se limpian recipientes y válvulas según un procedimiento validado?	4	N/A
9	¿Se mantienen las válvulas, después de su limpieza, en recipientes cerrados y limpios y se toman precauciones para no introducir contaminación durante su manejo? (Por ejemplo, toma de muestras)	4	N/A
10	¿Se envían los recipientes para llenar en condiciones de limpieza o se limpian en la línea inmediatamente antes de llenar?	4	N/A
11	¿Se toman medidas para garantizar la uniformidad de las suspensiones en el punto de llenado durante todo este proceso?	4	N/A
12	¿Cuando se utiliza un proceso de llenado en dos fases, se garantiza que éstas tienen el peso adecuado para conseguir la composición correcta?	4	N/A
13	¿Tras el relleno se realizan controles que garanticen la ausencia de fugas? (Todo ensayo de fugas se hará de forma que se evite la contaminación microbiana o la humedad residuos)	4	N/A

Observación. No se fabrican medicamentos aerosoles

Cuadro N°35 Acondicionamiento

VIII.H. Acondicionamiento.(puntaje por capítulo 64)		Pts. Max	Puntaje
1	Tienen PNT de las operaciones básicas que se hacen en relación a: <ul style="list-style-type: none"> • ¿Rotulación de los equipos? • ¿Recepción de órdenes de producción? • ¿Limpieza (ausencia de restos de materiales en el equipo)? • ¿Envasado? • ¿Acondicionamiento? 	0.8 0.8 0.8 0.8 0.8	0 0 0.8 0.4 0.4
2	¿Hay una separación adecuada entre las operaciones de acondicionamiento de las diferentes especialidades?	4	4
3	Se identifica la línea con: <ul style="list-style-type: none"> - ¿Número del producto a acondicionar? - ¿N° del lote y caducidad? 	2 2	2 2
4	¿Se comprueba la calidad y la identidad de los productos y materiales de acondicionamiento a utilizar?	4	4
5	¿La comprobación se hace siguiendo las instrucciones de acondicionamiento?	4	4
6	¿Se limpian los envases antes de utilizarlos para evitar presencia de contaminantes como vidrio, partículas metálicas?	4	4
7	¿Se comprueba y se registran las operaciones de impresión (como N° de código, fecha de caducidad) que se hagan independiente o durante el envasado?	4	4
8	¿Si se hace impresiones manuales, se revisa periódicamente?	4	N/A
9	¿Se utilizan procedimiento adecuados para garantizar que no habrá confusiones y errores en el etiquetado?	4	4
10	¿Se comprueba que los lectores de códigos electrónicos, los contadores de etiquetas o instrumentos similares funcionan correctamente?	4	N/A
11	Los controles en línea contemplan las siguientes comprobaciones: <ul style="list-style-type: none"> -Aspecto de los envases. -Si están adecuadamente dosificados. 	2 2	2 2
12	¿Se destruye el material de acondicionamiento impreso no utilizado? ¿Se registra esta destrucción?	2 2	2 2

Cuadro N°35 Continuación

13	Durante el proceso de acondicionamiento se registran las comprobaciones y acciones siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Comprobación de los componentes. • Fechas y hora de inicio y finalización de la producción. • Nombre de la persona que realiza la operación y de la que supervisa, si es necesario. • N° de lote y/o control analítico del material de acondicionamiento. • ¿Cálculo del rendimiento de lotes y de material de acondicionamiento? • Incidencias. • Reconciliación de materiales. 	0.58	0.58
		0.57	0.57
		0.57	0.57
		0.57	0.57
		0.57	0.57
		0.57	0.57
		0.57	0.57
14	¿Los equipos están calificados?	4	4
15	¿Se revalidan los cambios en los procesos?	4	0
16	¿Hay instrucciones de acondicionamiento para todos los productos?	4	4

Observación. No se cuenta con PNT de recepción de órdenes de producción. Hay un proceso de envasado y acondicionamiento, pero no se cuenta con un PNT. No se efectúan impresiones manuales, se tienen 2 máquinas codificadoras. No se tienen contadores de etiquetas ni códigos electrónicos.

Cuadro N° 36 Fabricación de Medicamentos Estériles.

IX. Fabricación de Medicamentos Estériles. (puntaje por capítulo 22)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Para controlar el nivel de partículas de los diferentes grados en operación, se monitorizan las áreas?	2	0
2	¿Para controlar el nivel de contaminación microbiológica, de los diferentes grados en operación, se monitorizan las áreas?	2	2
3	¿Se establecen límites apropiados de alerta y acción, por los resultados de la monitorización de partículas y de contaminación microbiológica?	2	1

Cuadro N° 36 Continuación

4	¿Establecen límites apropiados de alerta y acción, en el caso de sobre pasar los límites apropiados?	2	1
5	¿Utilizan aisladores? ¿Están validados?	3 3	0 0
6	¿En los aisladores, se realizan pruebas de escape del sistema guante/manga?	2	0
7	¿Las unidades de soplado, llenado y sellado de ampollas, están instaladas en un ambiente de grado C como mínimo?	2	2
8	Para la elaboración de productos con esterilización terminal, las unidades de soplado, llenado y sellado, están instaladas en un ambiente de grado D como mínimo.	2	2
9	Prestan especial atención: Diseño y calificación del equipo, validación y reproducibilidad de la limpieza in situ, (CIP) y esterilización (SIP), clasificación ambiental de la sala en la que están instaladas, formación y vestuario del operario e intervenciones en la zona crítica?	2	1

Observación. Se cuenta con un sistema de control de partículas, pero no se lleva a cabo.

Cuadro N° 37 Productos Esterilizados Terminalmente.

IX.A. Productos Esterilizados Terminalmente. (puntaje por capítulo 10)		Pts. Max.	Puntaje
1	¿La preparación de los componentes y de la mayoría de los productos se realiza en un ambiente como mínimo grado D?	2	2
2	¿Cuando existe un riesgo no habitual de contaminación microbiana por el producto, la preparación se realiza en ambiente de grado C?	2	2
3	¿Se procesa en recipientes abiertos?	2	2
4	¿El rellenado de productos para la esterilización terminal, se realizan en un ambiente como mínimo de grado C?	2	2

Cuadro N°37 Continuación

5	¿La preparación y el llenado de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones, se realizan en un ambiente de grado C, antes de la esterilización terminal?	2	2
---	---	---	---

Observación. Las áreas de fabricación son de grado C, el área estéril es de grado B; debido a que no hay cámara de flujo laminar el área de llenado no es grado A.

Cuadro N° 38 Preparación aséptica.

IX.B. Preparación aséptica. (puntaje por capítulo 24)		Pts. Max	Puntaje
1	Los componentes, después de lavarse, se manipulan en un ambiente, como mínimo de grado D.	4	4
2	¿En ambiente grado B, se realizan la preparación de soluciones que deberán filtrarse estérilmente durante el proceso?	4	4
3	¿Las soluciones que no se filtran se realizan en un ambiente grado A, con entorno B?	4	N/A
4	¿El transporte de envases parcialmente cerrados, (líoofilizados), antes de completar su cierre, se hace en un ambiente de grado A y entorno B?	4	N/A
5	¿Utilizan bandejas de transporte selladas para el transporte de líoofilizados?	4	N/A
6	¿La preparación y el llenado de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones, estériles, se realiza en ambiente de grado A con entorno B? (Si el producto está expuesto al ambiente y no se filtra posteriormente).	4	N/A

Observación. En el área aséptica, no se posee una bandeja de transporte. Solo se preparan soluciones, soluciones y suspensiones.

Cuadro N° 39 Personal

IX.C. Personal. (puntaje por capítulo 40)		Pts. Max	Puntaje
1	¿El personal que actúa en las áreas limpias no excede la cantidad necesaria?	4	4
2	¿Reciben formación regular y específica relativa de fabricación de productos estériles, todo el personal? (Higiene, mantenimiento, área específica).	4	4
3	¿Se comunica cualquier situación que pueda causar la liberación de contaminantes?	4	4
4	¿Hay un PNT para reducir al mínimo la contaminación de la ropa del área limpia, o la introducción de contaminantes?	4	4
5	¿El personal de las áreas limpias, llevan relojes, maquillaje o Joyas?	4	4
6	¿Utilizan la ropa requerida para cada proceso y el grado del área de trabajo?	4	4
7	¿Con qué frecuencia se efectúa el cambio de ropa protectora limpia y estéril? ¿Cada vez? ¿Cada sesión? ¿Cada día?	4	4
8	¿Hay un PNT para la limpieza y manipulación de la ropa protectora estéril?	4	4
9	¿Disponen de instalaciones propias de lavandería?	4	4
10	¿Disponen de instalaciones externas de lavandería?	4	N/A

Observación. El área de lavandería se encuentra en el interior de las instalaciones, pero separados de las áreas de fabricación.

Cuadro N° 40 Locales

IX.D. Locales. (puntaje por capítulo 40)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Son las superficies de las áreas lisas, impermeables y sin fisuras?	3.08	3.08
2	¿Permiten la aplicación repetida de agentes de limpieza y desinfectantes?	3.08	3.08
3	¿Hay rincones difíciles de limpiar?	3.08	3.08
4	¿Disponen de puertas corredizas? (Recomendable que no).	3.08	3.08
5	Las conducciones, tuberías y otros servicios están debidamente instalados de modo que no hay rincones difíciles de limpiar.	3.08	3.08
6	Los tragantes y alcantarillas estarán prohibidos en áreas de grado A / B. (Si se realizan operaciones asépticas).	3.08	3.08
7	¿Hay sifones entre los equipos y los sumideros y las alcantarillas?	3.08	3.08
8	¿Las alcantarillas (áreas C y D), están protegidas para evitar reflujos?	3.08	3.08
9	¿Están los vestuarios diseñados con esclusas? ¿Se utilizan los vestuarios como separación física de las diferentes fases de cambio de ropa? ¿Los vestuarios disponen de aire filtrado? (La parte final del vestuario debe ser, en situación de reposo, lo mismo que el área donde conduce. A veces es conveniente utilizar vestuarios diferentes para entrar y salir de las zonas limpias). ¿Los lavamanos estarán situados en la primera de las zonas de los vestuarios?	0.77	0.77
		0.77	0.77
		0.77	0.77
		0.77	0.77
10	¿Se dispone de bloqueo alternativo o sistema de alarma visual y / o auditivo para evitar que más de una puerta pueda abrirse al mismo tiempo?	3.07	0
11	¿Hay sobrepresión del aire filtrado con respecto a las zonas contiguas de grado inferior? (10 a 15 pascal).	3.07	3.07
12	¿En caso de manipular productos muy activos o con bacterias o virus vivos, se modifican los gradientes de presión? (Hay operaciones que pueden exigir la descontaminación de las instalaciones y el tratamiento del aire que salga de una zona limpia)	3.07	N/A

Cuadro N° 40 Continuación

13	¿Hay sistema de alarma para detectar averías en el suministro de aire?	1.54	0
	¿Hay manómetro para indicar la diferencia de presión entre las zonas? (Las diferencias de presión se registran periódicamente).	1.53	1.53

Observación. El sistema de aire recibe mantenimiento cada 3 meses. Las puertas trabajan de manera que si una puerta de un extremo se encuentra abierta, la otra debe estar cerrada, pero no cuentan con un sistema de alarma.

Cuadro N° 41 Equipos

IX.E. Equipos. (puntaje por capítulo 14)		Pts. Max.	Puntaje
1	¿La cinta transportadora no debe comunicar zonas A / B con zonas de menor grado, a menos que la cinta sea continuamente esterilizada (túnel)?	2.8	N/A
2	¿Los equipos, accesorios y servicios están diseñados e instalados de forma que las operaciones de mantenimiento y reparación se puedan hacer desde el exterior de la zona limpia?	2.8	2.8
3	¿Después de operaciones de mantenimiento del equipo de zona limpia, hay instrucción que debe limpiar, desinfectar o esterilizar si es necesario? ¿Se registran los resultados?	1.4	1.4
		1.4	0.7
4	¿Circula el agua a temperatura superior a 70°?	2.8	2.8
5	¿Todos los equipos, incluido: sistemas de esterilización, tratamiento y filtración de aire, filtros de ventilación, filtros de gases, sistemas de tratamiento producción y almacenamiento de agua, tienen mantenimiento planificado y validado?	2.8	1.4

Cuadro N° 42 Desinfección

IX.F. Desinfección. (puntaje por capítulo 6)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Hay programa de limpieza o desinfección de zonas limpias?	0.67	0.67
	¿En el caso de uso de desinfectantes, se usan más de un tipo?	0.67	0.67
	¿Se realizan controles periódicos para detectar la aparición de cepas resistentes?	0.66	0
2	¿Se hace control microbiológico de los desinfectantes y detergentes?	1	0
	¿Las soluciones se mantienen en contenedores limpios y por tiempo definidos?	1	1
3	¿Se hacen fumigaciones de las zonas siguiendo instrucciones escritas?	1	1
	¿Registran los resultados?	1	1

Cuadro N° 43 Elaboración

IX.G. Elaboración. (puntaje por capítulo 40)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Adoptan precauciones para minimizar la contaminación durante todas las fases de elaboración, incluidas las fases anteriores a la de esterilización?	2	2
2	Elaboran o envasan preparados de origen microbiano en zonas destinadas a la elaboración de otros medicamentos. (Las vacunas de microorganismos muertos o extractos microbianos previa inactivación se pueden envasar en las mismas zonas de estériles).	2	N/A
3	• ¿La validación del proceso aséptico incluye una simulación del proceso utilizando un medio de cultivo (test de simulación)?	0.5	0
	• ¿El test imita al máximo el proceso rutinario de fabricación, incluyendo los puntos críticos?	0.5	0
	• ¿El test de simulación se repite periódicamente y depresión de cualquier modificación significativa del equipo o proceso?	0.5	0
	• Para lotes pequeños el número de envases con medio de cultivo debe ser al menos, igual al número de ejemplares del lote. El índice de contaminación debe ser inferior al 0.1% con un límite de confianza del 95%.	0.5	0

Cuadro N° 43 Continuación

4	¿Se controla periódicamente la contaminación química y microbiológica y, si es necesario, endotoxinas de: las fuentes de agua, el equipo de tratamiento de agua y el agua tratada? ¿Registran los resultados?	1 1	0.5 1
5	¿Son controladas o metódicas las actividades en las zonas limpias (hay movimientos de personas)?	2	2
6	¿Incluyen las especificaciones del laboratorio los requisitos de contaminación microbiológica de los materiales de pertenencia cuando los controles indican esta necesidad?	2	2
7	¿Se excluyen en las zonas limpias los materiales y envases que puedan liberar fibras?	2	2
8	¿Se toman medidas para minimizar la contaminación por partículas del producto final?	2	2
9	¿Manipulan de forma que no se vuelvan a contaminar los componentes, envases y equipos después de la limpieza final?	2	2
10	El tiempo entre lavado, secado y esterilización (componentes, envases y equipos) así como entre la esterilización y utilización debe ser mínimo, y estará sometido a un límite de tiempo adecuado a las condiciones de almacenamiento (PNT).	2	1
11	¿Se minimiza el tiempo entre el inicio de la preparación de la solución y la esterilización?	2	2
12	¿Se monitoriza la biocarga antes de la esterilización? ¿Hay límites fijados por la biocarga inmediatamente antes de la esterilización? ¿Si es necesario, se monitoriza la ausencia de pirógenos antes de la esterilización? (Todas las soluciones especialmente de gran volumen, deben ser filtradas por filtro que retengan los microorganismos situados inmediatamente antes del llenado).	0.67 0.67 0.66	0 0 0
13	¿Disponen de autoclave de doble puerta? ¿Disponen de un procedimiento equivalente?	1 1	1 1
14	¿Hay validación de procedimientos nuevos? ¿Se revalidan periódicamente cuando se produce algún cambio en el procedimiento o equipo?	1 1	0 0
15	¿Están validados todos los procesos de esterilización?	2	0

Cuadro N° 43 Continuación

16	¿Se comprueba la validez del proceso al menos una vez al año o cuando se hacen modificaciones importantes en el equipo?	1	1
	¿Registran los resultados?	1	1
17	¿Hay configuraciones de carga validada por todos los procesos de esterilización?	2	0
18	¿Se comprueba la calidad biológica de los indicadores mediante controles positivos?	2	0
19	¿Identifican claramente los productos que han sido esterilizados de los que hay pendiente de esterilización?	2	2
20	¿Hay registros de esterilización para cada ciclo y son aprobados antes de la liberación del lote?	2	2

Observación. Faltan PNT. Faltan controles biológicos.

Cuadro N° 44 Esterilización por Calor

IX.H. Esterilización Por Calor. (puntaje por capítulo 12)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Hay gráfico temperatura / tiempo para cada ciclo de esterilización?	0.5	0
	¿La posición de las sondas de temperatura, ha sido determinada durante la validación?	0.5	0
	¿Se comparan, cuando es posible, con una segunda sonda de temperatura situada en la misma posición?	0.5	0
2	¿Utilizan indicadores químicos o biológicos sin sustituir a las mediciones físicas?	1.5	1.5
3	¿Se determina el tiempo necesario para llegar bajo la carga en la misma temperatura? (Este tiempo se determinará para cada tipo de carga)	1.5	1.5

Cuadro N° 44 Continuación

4	¿Se toman precauciones para evitar la contaminación durante el enfriamiento de una carga esterilizada?	0.75	0.75
	¿Se esterilizan los líquidos o gases de refrigeración en contacto con el producto, salvo que se pueda demostrar que no será aprobado envase con fugas?	0.75	0.75
Esterilización por calor húmedo.			
1	¿Hay equipo de monitorización independiente del registro del equipo?	0.75	0.75
	¿Se validan los sistemas de validación y control automáticos?	0.75	0
2	¿Los artículos que se van a esterilizar, y que no sean envases sellados, se envuelven en material que permita la eliminación del aire y la penetración del vapor pero que impida la recontaminación después de la esterilización?	1.5	1.5
3	¿Se garantiza que el vapor utilizado para la esterilización tiene la calidad adecuada y no cuenta con aditivos en grado que pueda provocar la contaminación del producto o del equipo?	1.5	1.5
Esterilización Por calor seco.			
1	¿Incluye el proceso la circulación de aire dentro de la cámara y el mantenimiento de presión positiva para evitar la entrada de aire no estéril?	1.5	1.5

Cuadro N° 45 Esterilización por Radiación

IX.I. Esterilización por radiación. (puntaje por capítulo 6)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Se mide la dosis de radiación durante la esterilización? (Los dosímetros se incluirán en números suficiente y suficientemente cercanos).	1	N/A
	¿Se lee la absorción de los dosímetros después de un corto espacio de tiempo de las exposiciones a la radiación?	1	N/A
2	¿Garantizan los procedimientos de validación los efectos de las variaciones de densidad de los envases	2	N/A
3	¿Lleva cada envase un indicador sensible a la radiación con el fin de diferenciar fácilmente los envases irradiados de los que no han sido sometidos a radiación?	2	N/A

Observación. Solo se utiliza calor húmedo, calor seco y esterilización por filtración.

Cuadro N° 46 Esterilización Por Óxido De Etileno.

IX.J. Esterilización Por Óxido De Etileno. (puntaje por capítulo 10)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Demuestra la validación que no se produce ninguna alteración del producto?	1	N/A
	¿Las condiciones y tiempos permitidos para la eliminación del gas son suficientes para reducir el gas residual y productos de reacción a límites aceptables y definidos según los tipos de material?	1	N/A
2	¿Se toman medidas para garantizar el contacto directo entre el gas y las células microbianas?	2	N/A
3	¿Equilibran la humedad y temperatura de los materiales con las de la cámara antes de la exposición al gas, cuidando de minimizar el tiempo previo de la esterilización?	2	N/A
4	¿Se controla cada ciclo de esterilización mediante indicadores biológicos distribuidos por toda la carga?	2	N/A

Cuadro N° 46 Continuación

5	Para cada ciclo de esterilización hay los siguientes datos:		
	<ul style="list-style-type: none"> Tiempo total del ciclo, temperatura y humedad dentro de la cámara durante el proceso, concentración del gas y cantidad total utilizada? 	0.67	N/A
	<ul style="list-style-type: none"> ¿Hay gráficos de registro de la presión y temperatura a lo largo de todo el ciclo? 	0.67	N/A
	<ul style="list-style-type: none"> ¿Se incluyen en el protocolo del lote los registros? 	0.66	N/A

Cuadro N° 47 Esterilización Por Micro Filtración

IX.K. Esterilización Por Micro Filtración. (puntaje por capítulo 12)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Utilizan filtros de 0.22 micras de poro o de propiedades equivalentes y se recoge el producto en un envase previamente esterilizado?	2	2
2	¿Se hace pre filtración?	2	2
3	¿Es mínimo el riesgo de liberación de fibras por parte del filtro?	2	2
4	¿Se verifica la integridad del filtro antes de su uso y se confirma inmediatamente después por un método adecuado? (prueba del punto de burbuja, test de flujo difusión o test de caída de presión).	2	2
5	¿En caso de no haber validación al respecto, se utiliza el mismo filtro más de una vez durante la jornada de trabajo?	2	1
6	¿Hay garantía de que el filtro no afecta al producto ni reteniendo ni cediendo sustancias?	2	2

Observación. Todo producto antes de su envasado es filtrado.

Cuadro N° 48 Acabado de los Medicamentos Estériles.

IX.L. Acabado de los Medicamentos Estériles. (puntaje por capítulo 6)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Se cierran los viales mediante métodos validados? ¿Se hace el test de integridad al 100% de los viales cerrados por presión? (Viales de vidrio o plástico, por otros tipos de envases el test de integridad aplicará por muestreo).	1	0
		1	0.5
2	¿Se controlan los envases cerrados al vacío? ¿Se comprueba el mantenimiento del vacío después de un tiempo adecuado y predeterminado?	1	N/A
		1	N/A
3	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Los envases de parenterales se inspeccionan individualmente para detectar cuerpos extraños u otros defectos? • ¿Son adecuadas las condiciones de luz y fondos? • ¿Se hacen controles periódicos de la agudeza visual de los operarios? • ¿Se les permite interrumpir periódicamente esta tarea? • ¿Hay justificantes? • ¿Cuándo se utilizan otros métodos de inspección, esta validado el proceso y se comprueba periódicamente la eficacia del equipo? • ¿Se registran los resultados? 	0.29	0.29
		0.29	0.29
		0.29	0
		0.29	0.29
		0.28	0.28
		0.28	0
		0.28	0

Observación. No se cuentan con métodos validados.

Cuadro N° 49 Control de Calidad de los Medicamentos Estériles.

IX.M. Control de Calidad de los Medicamentos Estériles. (puntaje por capítulo 6)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Ha sido validado el test de esterilidad?	2	0
2	¿En caso de autorización de liberación paramétrica, se presta especial atención a la validación e inmovilización del proceso de fabricación completo?	2	0
3	¿Se toman muestras representativas del conjunto del lote para hacer la prueba de esterilidad? (Se incluirán las muestras con mayor riesgo de contaminación: parte más fría de la carga de la autoclave o viales de llenados al comienzo y final del lote en caso de llenado aséptico).	2	2

Observación. No hay documentos validados para los procesos.

Cuadro N° 50 Control de Calidad

X. Control de calidad.		Pts. Max	Puntaje
¿Control de calidad es propio o contratado? Propio Si es contratado, sólo hay que rellenar el Apartado X.K de este capítulo. Si es propio, hay que complementar todo el capítulo.			
X.A. Organización y personal. (puntaje por capítulo 18)			
1	¿El responsable de control de calidad es independiente del responsable de producción?	3	3
2	¿Existe un organigrama del departamento de control de calidad?	3	3
3	¿Las responsabilidades del Jefe de control están documentadas y aprobadas?	1.5	1.5
	¿Hay constancia por escrito, que el responsable de control de calidad ejerce las funciones descritas?	1.5	1.5
4	¿El responsable de control de calidad interviene en el estudio de las reclamaciones relativas a la calidad de los productos?	3	3
5	¿Dispone control de calidad de personal suficiente en número y formación?	3	3
6	¿Se hacen periódicamente pruebas de evaluación de la calidad de trabajo de los analistas?	3	1.5

Observación. Las pruebas de evaluación de la calidad del trabajo de los analistas no se realizan periódicamente.

Cuadro N° 51 Locales

X.B. Locales. (puntaje por capítulo 19)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Los laboratorios de control de calidad están separados de las zonas de producción?	2	2
2	¿Los locales del área correspondiente a control de calidad son adecuados en cuanto a dimensiones y distribución?	2	2
3	¿Hay medidas para evitar la entrada de personal no autorizado a determinadas zonas del departamento?	2	2
4	¿Hay salas separadas para proteger los instrumentos sensibles del efecto de las vibraciones, humedad, etc.?	2	2
5	¿Se dispone de salas de archivo o armario para el almacenamiento de sustancias a ensayar y de referencia?	0.5	0.5
	¿Y para las operaciones relativas a mezclas o mezclas de las sustancias a ensayar?	0.5	N/A
6	¿Hay áreas separadas para la recepción y almacenamiento de sustancias a ensayar y de referencia?	0.5	0.5
	¿Y para las operaciones relativas a mezclas o mezclas de las sustancias en ensayar?	0.5	N/A
7	¿Se controlan las condiciones ambientales de las salas que así lo requieran?	2	2
8	¿Las conducciones (aguas, gases, etc.) están claramente rotuladas?	1	1
9	¿El diseño del laboratorio de control favorece su limpieza para evitar la acumulación de polvo o suciedad?	1	1
10	¿Hay un plan de limpieza periódico del laboratorio de control de acuerdo con procedimientos escritos?	1	1
11	¿Se toman las medidas necesarias para evitar la entrada de insectos y otros animales?	1	1
12	¿El departamento de control dispone de un espacio dedicado al almacenamiento de muestras?	2	2
13	¿Las condiciones ambientales de la muestroteca son adecuadas?	1	0

Observación. No se hacen operaciones relativas a mezclas de sustancias a ensayar. Se está trabajando en el equipamiento del área (muestroteca).

Cuadro N° 52 Locales: Animalario

X.C. LOCALES: Animalario. (puntaje por capítulo 19)		Pts. Max	Puntaje
1	¿El animalario está debidamente aislado del resto de instalaciones?	2	N/A
2	¿El animalario dispone como mínimo de salas separadas para: el almacenamiento de la dieta, la limpieza y lavado de jaulas y otros materiales, el alojamiento de los animales y la realización de los ensayos?	1	N/A
3	¿El sistema de acondicionamiento de aire del animalario es independiente del resto del departamento?	2	N/A
4	¿Están los locales de alojamiento y de realización de ensayos convenientemente aislados de las fuentes de ruido?	1	N/A
5	¿Cohabitan en una misma sala especies diferentes de animales?	2	N/A
6	¿Existe una persona responsable del animalario?	1	N/A
7	¿Tienen procedimientos escritos para la recepción, utilización, sacrificio y eliminación de los animales?	1	N/A
8	¿Son adecuadas las jaulas utilizadas para el alojamiento de los animales?	2	N/A
9	¿Se controla la calidad de la comida y del agua de los animales?	1	N/A
10	¿Tienen un programa adecuado de limpieza y desinfección?	3	N/A
11	¿Mantienen a los animales en cuarentena antes de su utilización?	1	N/A
12	¿Los animales están identificados y registrados de forma que indique si han sido utilizados y cómo?	2	N/A

Observación. No se realizan estudios en animales.

Cuadro N° 53 Materiales, reactivos y soluciones

X.D. Materiales, reactivos y soluciones. (puntaje por capítulo 19)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Tienen procedimientos escritos para el calibrado del material de vidrio y se dispone de registros donde conste esta calibración?	2	0
2	¿Hay procedimientos escritos sobre los métodos de limpieza del material? ¿Se ha comprobado su eficacia?	1 1	0.5 0
3	¿Tienen procedimientos escritos para asegurar la calidad de las soluciones volumétricas?	1	N/A
4	¿Está indicada en la etiqueta de las soluciones volumétricas la última fecha de normalización y el último factor? ¿Y la fecha de preparación?	0.5 0.5	N/A N/A
5	¿Se hacen pruebas de identificación de otro tipo de controles químicos o biológicos y/o de los reactivos que lo requieran en el momento de su recepción o antes de su utilización?	1	0
6	¿Se dispone de registros donde consten los resultados de los controles a efectuarse sobre los reactivos?	1	0
7	¿Hay procedimientos escritos de las medidas a adoptar si los reactivos de laboratorio, soluciones volumétricas, sustancias de referencia o medios de cultivo no cumplen las especificaciones requeridas?	1	0
8	¿El laboratorio dispone de los materiales de referencia necesarios?	1	1
9	¿Hay un archivo con toda la información relativa a los patrones de referencia?	1	0
10	¿Hay procedimientos escritos para la preparación de patrones secundarios?	1	1
11	¿Se realizan controles regulares de los patrones de referencia para asegurar su validez?	1	0
12	¿Hay un inventario de los reactivos de laboratorio, soluciones volumétricas y medios de cultivo recibidos en el laboratorio?	1	1
13	¿Hay un sistema de reposición de reactivos de laboratorio, soluciones volumétricas y medios de cultivo para evitar el agotamiento de las existencias?	1	1

Cuadro N° 53 Continuación

14	¿Los reactivos se almacenan en las condiciones adecuadas? ¿Se encuentran todos ellos dentro del lote de almacenamiento recomendado?	0.5	0.5
		0.5	0.5
15	¿Las soluciones preparadas de reactivos, soluciones volumétricas y patrones de referencia están suficientemente identificadas con una etiqueta donde se indica el título y/o la concentración?	1	1
16	¿Está indicada en la etiqueta la fecha de recepción y de caducidad de cualquier sustancia (reactivo, patrón de referencia, medios de cultivo)? ¿Tienen algún registro o inventario donde conste?	0.5	0.5
		0.5	0.5
17	¿Están indicadas en la etiqueta las condiciones de almacenamiento?	1	1

Observación. Solo los equipos tipo A se calibran. Se cuentan con certificados de calibración, todos los equipos son de tipo A. no se cuenta con un PNT para el calibrado de la cristalería. No se ha comprobado la eficacia de los métodos de limpieza pero no ha habido contaminación de producto de hongos y mohos. No hay soluciones volumétricas. El Laboratorio cuenta con materiales de referencia necesarios para los reactivos que se pueden hacer. Los patrones utilizados en los estándares de referencia son las mismas materias primas. Las etiqueta del proveedor traen caducidad, temperatura de almacenamiento, la fecha de recepción la pone el laboratorio.

Cuadro N° 54 Muestreo

X.E. Muestreo. (puntaje por capítulo 19)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Tienen instrucciones para una eventual subdivisión de la muestra?	3.17	3.17
2	¿Se describe en el plan de muestreo, el número de muestras individuales que se pueden mezclar para formar una muestra compuesta?	3.17	3.17
3	¿Están descritas las condiciones de almacenamiento de las muestras?	3.17	3.17

Cuadro N° 54 Continuación

4	¿Se toman muestras de las fases críticas de algunos procesos para asegurar su conformidad?	3.17	1.58
5	¿La cantidad guardada de muestra en la muestroteca es suficiente para repetir un análisis completo?	3.16	3.16
6	¿Las muestras de la muestroteca son retenidas durante un periodo de tiempo adecuado?	3.16	3.16

Observación. En el punto 4 si se toman muestras, pero no se realizan periódicamente. Se dejan en almacenamiento el producto terminado para observar su comportamiento en cierto periodo determinado (muestras de retención).

Cuadro N° 55 Métodos Analíticos y Ensayos

X.F. Métodos Analíticos y Ensayos. (puntaje por capítulo 19)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Se hacen todas las operaciones descritas en la autorización de comercialización de acuerdo con los métodos aprobados?	1	1
2	¿Están validadas las técnicas analíticas utilizadas en Control de Calidad?	0.9	0
3	¿Se siguen los criterios técnicos de validación adecuada al tipo de análisis? (En la validación se debe tener en cuenta los siguientes parámetros: sensibilidad, especificidad, linealidad, precisión, límite de detección, límite de cuantificación, rango y robustez).	0.9	0
4	¿Se hace las pruebas de idoneidad por métodos cromatográficos?	0.9	0.9
5	¿En la ficha del método se encuentra especificada toda la información necesaria para llevar a cabo el análisis?	0.9	0.9

Cuadro N° 55 Continuación

6	¿Las técnicas analíticas indican la cantidad de muestra necesaria para hacerse, así como la cantidad necesaria por recontrol o repetición del análisis?	0.9	0.9
7	¿En los resultados analíticos se especifica el número de lote del patrón utilizado en el ensayo así como el peso utilizado?	0.9	0.9
8	¿Los resultados analíticos de los productos terminados se registran para poder evaluar tendencias y su evolución?	0.9	0.9
9	¿Hay un sistema, o una persona, responsable de la verificación de los cálculos que dan lugar a todos los resultados analíticos?	0.9	0.9
10	¿Los resultados obtenidos se comprueban para determinar si son coherentes entre sí?	0.9	0.9
11	¿Ante resultados de análisis anómalos, hay un procedimiento de aviso o informe de desviación o incidencias de análisis o fabricación? ¿Quedan registrados estos resultados, así como su posterior investigación y/o resolución?	0.45 0.45	0.45 0.45
12	¿Las técnicas de control en proceso aplicadas durante la fabricación, han sido aprobadas por Control de Calidad?	0.9	0.9
13	¿Hay un procedimiento por escrito que avise a Control de Calidad que el producto a analizar lleva incorporados productos recuperados y que la recuperación ha sido evaluada y aprobada previamente?	0.9	0
14	¿Se hacen pruebas suplementarias sobre los productos acabados reelaborados o incorporadas en un producto recuperado?	0.9	0.9

Cuadro N° 55 Continuación

15	¿Hay un procedimiento escrito para la evaluación por parte de Control de Calidad de los productos devueltos que son puestos de nuevo a la venta?	0.9	0.9
16	¿Hay técnicas aprobadas para hacer el control del medioambiente?	0.9	0.9
17	¿Hay técnicas aprobadas para hacer el control de la eficacia de los métodos de limpieza y los límites de contaminación cruzada?	0.9	0.45
18	¿Hay un procedimiento general que defina un plan de control de la estabilidad de productos terminados?	0.9	0
19	¿Hay un plan de recontrol de materias primas?	0.9	0.9
20	¿Se hacen análisis de los materiales de acondicionamiento?	0.9	0
21	¿Las técnicas de control en proceso aplicadas durante la fabricación, han sido aprobadas por Control de Calidad?	0.9	0.9

Observación. Se realizan reprocesos en productos, pero hasta el momento no se ha llevado a cabo la recuperación de un producto. No se han llevado a cabo pruebas suplementarias en productos acabados, reelaborados o recuperados. En el punto 16 la legislación salvadoreña solicita: control de aguas residuales; así que, se toma en cuenta. El plan de control de materia primas: se hacen reclamaciones al proveedor en caso de ser necesario.

Cuadro N° 56 Instrumentación

X.G. Instrumentación. (puntaje por capítulo 19)		Pts. Max	Puntaje
1	¿El laboratorio dispone de los equipos necesarios para llevar a cabo los ensayos que necesita?	3	3
2	¿Hay un PNT de funcionamiento para cada instrumento?	2	1
3	¿Hay un PNT de calibración de cada instrumento?	2	0
4	¿Hay un PNT de limpieza de cada aparato?	2	1
5	¿Hay un registro de las calibraciones y / o comprobaciones efectuadas?	2	2
6	¿Dispone cada instrumento de un historial de las operaciones de mantenimiento y / o reparaciones efectuadas del mismo?	2	2
7	¿Cuándo un equipo está dañado, se retira o se rotula como defectuoso?	2	2
8	¿Las balanzas de medición son de la escala y precisión adecuadas?	2	2
9	¿Hay procedimientos escritos para comprobar el correcto funcionamiento de los equipos informáticos de medida y ensayo?	2	0

Observación. Hay PNT de funcionamiento de equipos, pero se han adquirido nuevos equipos y se tienen que actualizar los PNT. Se hacen calibraciones de equipos (balanzas y pHmetros), pero no se cuenta con PNT. No se cuenta con PNT para comprobar el correcto funcionamiento de los equipos informáticos de ensayo.

Cuadro N° 57 Documentación

X.H. Documentación. (puntaje por capítulo 19)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Hay especificaciones autorizadas y fechadas para materias primas?	0.76	0.76
2	¿Contienen las especificaciones de materias primas la siguiente información? <ul style="list-style-type: none"> • Nombre y código del producto. • Requisitos cualitativos y cuantitativos con límites de aceptación. • Normas de muestreo. • Ensayos analíticos (referencias bibliográficas). • Condiciones de almacenamiento. • Frecuencia de recontrol. • Condiciones de manipulación. • Proveedores aprobados y fabricante original. 	0.095 0.095 0.095 0.095 0.095 0.095 0.095 0.095	0.095 0.095 0.095 0.095 0.095 0.095 0.095 0.095
3	¿Hay especificaciones autorizadas y fechadas para producto intermedio, al por mayor y acabado?	0.76	0.76
4	¿Contienen las especificaciones de producto intermedio, al por mayor y acabado la siguiente información: <ul style="list-style-type: none"> • Nombre y código del producto • Fórmula. • Descripción de la forma farmacéutica. • Descripción del envase (solo para producto terminado). • Normas de muestreo. • Ensayos analíticos (referencias bibliográficas). • Requisitos cualitativos y cuantitativos con límite de aceptación. • Condiciones de almacenamiento. • Fecha de caducidad (solo para producto terminado). 	0.084 0.084 0.084 0.084 0.084 0.084 0.084 0.084 0.084	0.084 0.084 0.084 0.084 0.084 0.084 0.084 0.084 0.084
5	¿Hay especificaciones autorizadas y fechadas para material de acondicionamiento?	0.095	0.095
6	Contienen las especificaciones de material de acondicionamiento la siguiente información: <ul style="list-style-type: none"> • Código de referencia. • Normas de muestreo. • Requisitos cualitativos con límites de aceptación. • Ensayos a realizar. • Muestras de material impreso. • Proveedores aprobados y fabricante original. 	0.13 0.13 0.13 0.13 0.13 0.13	0.13 0.13 0.13 0.13 0.13 0.13

Cuadro N° 57 Continuación

7	¿La introducción de datos en los registros, se hace con letra clara, legible e indeleble?	0.76	0.76
8	¿Las modificaciones en los registros, están debidamente justificadas, firmadas y fechadas?	0.76	0.76
9	¿Las modificaciones de los datos manuscritos, impiden la lectura del dato inicial?	0.76	0.76
10	¿Los registros están firmados y fechados por las personas que realizan las operaciones?	0.76	0.76
11	<p>¿Contienen los registros los resultados de los ensayos la siguiente información?</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Denominación del material o producto y en su caso, la forma farmacéutica? • Número de lote. • Fabricante original y proveedor. • Descripción o referencia a los ensayos pertinentes. • Descripción o referencia a las especificaciones. • Fecha de recepción de la muestra. • Fecha de muestreo. • Resultados del ensayo, incluidos los cálculos y las observaciones. • Fechas de los ensayos. • Firmas de los analistas. • Firmas de los supervisores que verifiquen los cálculos y ensayos. • Decisión de liberación o retención del lote, aprobación o rechazo del producto. • Fecha y firma del responsable. 	<p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p>	<p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p> <p>0.065</p>
12	¿Hay registros de controles en proceso?	0.76	0.76
13	¿Se guarda la documentación analítica relativa a un lote durante un periodo de tiempo adecuado?	0.76	0.76
14	¿Están los PNT redactados de forma clara y concisa?	0.76	0.76
15	¿Están los PNT aprobados y firmados por las personas autorizadas?	0.76	0.76
16	¿Hay constancia por escrito de quien tiene autoridad para revisar y aprobar las modificaciones en los PNT?	0.76	0.76
17	¿Se revisan los PNT de forma periódica?	0.76	0.76

Cuadro N° 57 Continuación

18	¿Se dispone de un sistema a seguir en el caso de modificaciones de los PNT?	0.76	0.76
19	¿Se dispone de los PNT actualizados en las zonas de trabajo?	0.76	0.76
20	¿Retiran los PNT antiguos cuando se provee a las zonas de trabajo de los actualizados?	0.76	0.76
21	¿Hay establecido un sistema que garantice una distribución adecuada de los PNT?	0.76	0.76
22	¿Hay listas actualizadas donde consten los PNT disponibles y las ediciones en vigor?	0.76	0.76
23	¿Hay algún procedimiento para identificar, agrupar, codificar, archivar, conservar y tener disponibles los PNT y los informes relativos a la calidad?	0.76	0.76
24	¿Se mantiene un archivo histórico de los PNT originales?	0.76	0.76
25	¿Hay un PNT que asegure que los protocolos de cada lote son evaluados por Control de Calidad?	0.76	0

Observación. Los protocolos de cada lote son evaluados por Control de Calidad, pero no hay un PNT que describa el proceso.

Cuadro N° 58 Laboratorio de Microbiología

X.I Laboratorio de Microbiología. (puntaje por capítulo 19)		Pts. Max	Puntaje
1	¿El área donde se realizan los controles de esterilidad tiene los requerimientos adecuados para el trabajo en zonas asépticas?	0.64	0.64
2	¿Hay un plan de mantenimiento periódico de esta zona?	0.64	0.64
3	¿Tienen certificados de análisis de los medios de cultivo? Se comprueban las fechas de caducidad?	0.64	0.64
4	¿Se Dispone de PNT de preparación de medios de cultivo y registros? ¿Se identifican por un número de lote y se anota el uso a que van destinados?	0.64	0.64

Cuadro N° 58 Continuación

5	¿Se comprueban las cualidades nutritivas, selectivas y la esterilidad antes de usarlos?	0.64	0
6	¿Se controla el pH después de la esterilización los medios de cultivo?	0.64	0
7	¿Hay un PNT para la utilización y conservación de las cepas de referencia?	0.64	0
8	¿Se comprueba la caducidad de las suspensiones bacterianas?	0.64	0
9	¿Se dispone de certificados de los indicadores biológicos?	0.64	0
10	¿Se controla la carga bacteriana de los indicadores biológicos en los lotes nuevos?	0.64	0
11	¿Se hacen controles de positivos y negativos en las incubaciones de indicadores?	0.63	0
12	¿Se hace la prueba de sensibilidad de LAL cuando llega un lote nuevo?	0.63	0
13	¿Se incluyen muestras tomadas de las partes de lote que se consideran con más riesgo de contaminación en el ensayo de esterilidad o de grado de contaminación?	0.63	0.63
14	¿Hay registro de temperatura de las estufas de cultivo?	0.63	0.63
15	¿Hay registro de todas las operaciones de esterilización?	0.63	0.63
16	¿Se realizan controles positivos y negativos al realizar los controles de esterilidad o de grado de contaminación?	0.63	0
17	¿Los procedimientos de muestreo establecidos garantizan la ausencia de contaminación microbiana por efecto de las operaciones de muestreo?	0.63	0.63
18	¿Se ha verificado que el método de control de esterilidad o de grado de contaminación es aplicable a los productos que se ensayan?	0.63	0
19	¿Antes de efectuar una repetición del ensayo de esterilidad, se hace una investigación de las causas de error del ensayo inicial?	0.63	0.63
20	¿En el caso de procesos de envasado aséptico, se hacen periódicamente ensayos de transferencia de medios de cultivo en condiciones similares a las de fabricación de rutina?	0.63	0

Cuadro N° 58 Continuación

21	¿Se comprueba rutinariamente la carga microbiana de los productos antes de la esterilización?	0.63	0
22	¿Hay límites de alerta y acción para el control anterior?	0.63	0
23	¿Tienen un plan de monitorización microbiana de ambientes y superficies de las zonas asépticas de producción y de microbiología? ¿Tienen planos o esquemas de donde tomará las muestras? ¿Hay límites de alerta y acción correctora?	0.21 0.21 0.21	0.21 0 0
24	¿Se pueden procesar los datos anteriores para evaluar tendencias?	0.63	0
25	¿Hay un plan de monitorización de las vestimentas estériles?	0.63	0
26	¿Se han validado las condiciones de esterilización de la vestimenta estéril; y en general, los procedimientos de entrada de materiales y productos en la zona aséptica?	0.63	0
27	¿Se controlan microbiológicamente los desinfectantes utilizados en las áreas asépticas de producción y de control de calidad?	0.63	0
28	¿Hay un plan de monitorización microbiológica de ambiente y superficies en las zonas de pesadas, elaboración, envasado y de control de calidad?	0.63	0
29	¿Se identifican los microorganismos aislados de los productos, agua, ambientes, superficies y vestimenta?	0.63	0
30	¿Se comprueba rutinariamente la contaminación microbiológica de materias primas y materiales?	0.63	0

Observación. No hay PNT de preparación de medios de cultivo, pero si hay registro de ello. Para comprobar las cualidades nutritivas, selectividad y esterilidad no se cuenta con cepas de microorganismos. En el pto. 6 no dice que tiene que tener el pH después de la esterilización. No se cuenta con pruebas de sensibilidad LAL. No hay registros de temperatura de las estufas de cultivo, peros si existe un control. La carga microbiana se comprueba después de la esterilización. Para el pto. 23 existe un PNT pero no lo aplican.

Cuadro N° 59 Sistemas Informáticos

X.J. Sistemas informáticos. (puntaje por capítulo 19)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Se ha validado la funcionalidad del sistema informático?	2	2
2	¿Se hacen revisiones periódicas del sistema durante su utilización?	2	2
3	¿Hay un manual de especificaciones y uso del sistema?	1	1
4	¿Hay diferentes niveles de acceso con diferentes autorizaciones para introducir, modificar o aceptar datos?	1	1
5	¿Se diferencian los niveles autorizados mediante claves personales secretos u otros medios?	1	1
6	¿El sistema permite identificar al personal así como todos sus movimientos?	1	1
7	¿Se justifican y autorizan de forma previa todas las modificaciones efectuadas en el sistema?	2	2
8	¿La alteración de un sistema o programa, implica una revalidación según un procedimiento definido?	2	2
9	¿Se hacen copias de seguridad de los datos almacenados de forma sistemáticamente establecida?	2	2
10	¿Se ha evaluado las soluciones alternativas a aplicar para recuperar la información urgente en caso de avería del sistema?	2	2
11	¿Hay un procedimiento que recoja los posibles fallos del sistema y las acciones subsiguientes a tomar?	3	3

Observación. Si el programa tiene fallas, se realiza una limpieza en la base de datos según informes de licencia. En el pto. 3 cada programa cuenta con un manual para el usuario, se tienen cuatro programas: producción, inventario, contabilidad y bancos. Se sabe el movimiento de cada personal que los utiliza, cada programa tiene un perfil de usuario. El sistema solo permite anular un proceso no modificarlo. El programa permite revalidar un procedimiento. Por medio del Back-up se puede recuperar la información.

Cuadro N° 60 Higiene y Saneamiento

X.K. Higiene y Seguridad. (puntaje por capítulo 19)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Existe un programa escrito de higiene para el personal de los laboratorios de control?	2	2
2	¿Hay una formación del personal específica en el tema de seguridad?	3	3
3	¿Cumplen las instalaciones los requisitos de seguridad (ducha, lavaojos, lavamanos)?	2	2
4	¿Hay fichas de seguridad para los reactivos peligrosos?	2	2
5	¿Están señalizados los reactivos peligrosos?	2	2
6	¿Los reactivos se almacenan de forma segura?	2	2
7	¿Tienen un almacén adecuado para disolventes inflamables?	3	3
8	¿Tienen un programa de eliminación de residuos y disolventes?	3	3

Observación. Recién se obtuvo el permiso de seguridad contra material inflamable y explosivos de bodega de materia prima por parte del Cuerpo de Bomberos.

Cuadro N° 61 Análisis por Terceros

X.L. Análisis Por Terceros. (puntaje por capítulo 19)		Pts. Max	Puntaje
1	¿En el caso de análisis por terceros, hay un contrato por escritos referente a los análisis concertados?	3	3
2	¿El laboratorio contratado, está calificado?	3	3
3	¿Están puestas en el contrato las responsabilidades respectivas de ambos?	3	3

Cuadro N° 61 Continuación

4	¿Control de calidad participa en la aprobación y control de proveedores de materiales?	3	3
5	¿El proveedor dispone de especificaciones de los productos que suministra según los requisitos de calidad establecidos por el laboratorio?	3	3
6	¿Se ha evaluado la correcta realización del control contratado y el cumplimiento de la Norma de Correcta Fabricación?	2	2
7	¿Están a disposición del contratante los resultados de los análisis y toda la información relacionada?	2	2

Cuadro N° 62 Auditorías Internas y Control de Calidad

X.M. Auditorías Internas y Control de Calidad. (puntaje por capítulo 19)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Hay un sistema de garantía de calidad adecuado a las actividades del laboratorio?	4	2
2	¿Tienen establecido un programa de auto-inspección?	5	5
3	¿Disponen de personal calificado e independiente del área auditada para hacer las auto-inspecciones?	5	5
4	¿Tienen documentos que reflejen las observaciones, resultados, conclusiones y medidas correctoras derivadas de la auto-inspección?	5	2.5

Observación. El Laboratorio cuenta con un PNT de auto inspección pero no se cuenta con registros; debido a que, la planta es nueva se tienen que levantar nuevos procesos y nuevas guías de auto inspección.

Cuadro N° 63 Fabricación y análisis para terceros

XI. Fabricación y Análisis Para Terceros. (Puntaje Total 20)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Hay un contrato por escrito que establezca la fabricación y / o análisis acordados, y otros acuerdos técnicos, debidamente firmado por los directores técnicos?	2	N/A
2	¿Consta por escrito en el contrato la forma en que el Departamento Técnico del laboratorio titular de la autorización de comercialización se hace cargo de sus responsabilidades en la aprobación del lote?	2	N/A
3	¿Han comunicado a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios correspondientes el contrato y sus modificaciones?	2	N/A
4	¿Los acuerdos de fabricación y análisis por contrato, incluyendo las modificaciones, se corresponden con la autorización de comercialización del producto?	2	N/A
5	¿Se ha evaluado la competencia del contratado para hacer su producto de forma conveniente y cumpliendo las Norma de Correcta Fabricación?	2	N/A
6	¿Ha suministrado el laboratorio contratado toda la información necesaria para realizar las operaciones contractuales según la autorización de comercialización u otro registro legal? ¿El contratado es consciente de cualquier problema relacionado con el producto o con el trabajo, que pueda originar riesgo en sus locales, equipos, personal, otros materiales y otros productos?	1	N/A
		1	N/A
7	¿La contratante comprueba que todos los materiales y productos entregados cumplen especificaciones y han sido aprobados por el Director Técnico del contratado?	2	N/A
8	¿El contrato describe que compra las primeras materias, que aprueba, quien fabrica y quien hace los controles, incluidos los controles durante el proceso, quien muestrea y analiza las muestras?	2	N/A
9	¿El contratante tiene a su disposición los protocolos de fabricación, así como las muestras de referencia? (Esto no quiere decir que el laboratorio contratante deba tener físicamente la muestroteca).	2	N/A
10	¿En el contrato se contempla la posibilidad de acceso del contratante en las instalaciones del contratado?	2	N/A

Cuadro N° 64 Reclamaciones y retiros del mercado

XII.A. Reclamaciones. (puntaje por capítulo 37)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Hay un responsable de la gestión de las reclamaciones, con suficiente personal auxiliar?	2	2
	¿Se informa al Director Técnico de cualquier reclamación, investigación o retirada?	2	2
2	¿Hay un PNT sobre las medidas a tomar en el caso de reclamaciones sobre defectos de productos, que incluyan la necesidad de considerar la retirada del mercado del producto defectuoso?	4	4
3	¿Se registran las reclamaciones relativas a defectos de productos?	2	2
	¿Se investiga por parte de control de calidad? (En el caso de laboratorios titulares y comercializadores, debería ser control de calidad del laboratorio fabricante contratado)	2	2
4	¿Se investigan otros lotes para ver si también están afectados, especialmente si se han reelaborado con el lote defectuoso?	5	5
5	¿Se registran las medidas adoptadas como resultado de las reclamaciones y se hace referencia de esto en el protocolo del lote?	5	5
6	¿Se revisan los registros de reclamaciones periódicamente?	5	5
7	¿Se informa a las autoridades competentes sobre las medidas a tomar con relación a un problema grave de la calidad de un producto?	5	5
8	¿Se informa también a otros países donde se ha distribuido el producto?	5	2.5

Observación. Hasta la fecha no ha habido retiro de producto del mercado, pero se cuenta con PNT para estos casos.

Cuadro N° 65 Productos retirados del mercado

XII.B. Productos Retirados Del Mercado. (puntaje por capítulo 37)		Pts. Max	Puntaje
1	¿Está llamado un responsable, independiente de ventas y comercialización, de la ejecución y coordinación de la retirada del producto y personal suficiente para realizarla?	2	2
	¿Se informa al Director técnico de cualquier operación de retirada?	2	2
2	¿El director técnico ordena la retirada del producto del mercado?	4	4
3	¿Se dispone de PNT de retiradas?	4	2
4	¿El procedimiento es suficientemente rápido?	5	5
5	¿Se indica en el PNT que se debe informar a brevedad a las autoridades competentes de todos los países donde se ha distribuido el producto?	2	0
	¿Los registros de distribución (dirección, teléfonos dentro y fuera de jornada laboral, lotes y cuarentenas suministradas), están al alcance del responsable de la retirada?	2	2
6	¿Se dispone de información suficiente sobre los distribuidores y clientes, así como del destino de los productos distribuidos y exportados?	2	2
	¿Los registros de distribución (dirección, teléfonos dentro y fuera de jornada laboral, lotes y cuarentenas suministradas), están al alcance del responsable de la retirada?	2	2
7	¿Se dispone de un PNT que indique el almacenamiento y se identifican los productos retirados?	4	0
8	¿Se registra la evolución del proceso de retirada y se hace un informe final donde se indique el balance de cantidades servidas y recuperadas y el destino final que se dio a los productos retirados (recuperación, reelaboración, destrucción,...)?	4	4
9	¿Se evalúa periódicamente la efectividad del procedimiento de retirada?	4	0

Cuadro N° 66 Autoinspecciones

XIII. Autoinspecciones.		Pts. Max	Puntaje
1	¿Hay un programa preestablecido de autoinspecciones sobre las diferentes áreas: personal, locales, equipos, documentación, producción, control de calidad, distribución, medidas de tratamiento de reclamaciones y retiradas de productos?	13	12
2	¿Las autoinspecciones se realizan por personas no ligadas directamente a las áreas inspeccionadas?	12	12
3	¿Se registran las autoinspecciones?	12	11
4	¿Hay informes que incluyan las observaciones y en su caso las medidas correctoras?	12	11
5	¿Hay un seguimiento de la implementación de las medidas correctoras?	12	11
6	¿El director técnico recibe y evalúa los informes de autoinspecciones?	12	12



5.5 FORMULAS.

5.5.1 Formula por Capitulo.

Al haber concluido la inspección, y haber obtenido todos los datos llenos según la guía de inspección, se procedió a la resolución de los cálculos inicialmente, por capítulos (Ver anexo No.2) con la siguiente fórmula:

$$C = \frac{(\Sigma B)}{(\Sigma A) - (N/A)} \times 100\% =$$

Una vez obtenidos los porcentajes por capítulo, ver figura N° 1 se procedió a realizar el porcentaje total por medio de la formula (Ver anexo No. 2):

5.5.2 Formula para Calificación Total.

$$CT = \frac{(\Sigma B)}{(\Sigma A) - (N/A)} \times 100\% =$$

Una vez realizada la evaluación total y conociendo el resultado que se adjudica el laboratorio, se procedió a la elaboración del certificado de cumplimientos de Buenas Prácticas de Manufactura (Ver anexo No. 3).

5.6 HOJA DE RESULTADO DE EVALUACION.

Cuadro N° 67 Hoja de Evaluación de Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica.

N°	Capítulo	A	B	Σ No Aplica	% DE CALIFICACION										
					10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	
1	Garantía de Calidad	137	87	15								X			
2	Personal	115	94.5	6									X		
3	Almacenes	105	80.5	6									X		
4	Distribución y Transporte	83	28	25				X							
5	Obligaciones del Laboratorio titular en relación a la Publicidad	30	N/A	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	Documentación	141	82.5	10						X					
7	Servicios Generales	236	188.75	4									X		
8	Áreas de Fabricación	255	163.86	65.13									X		
9	Fabricación de Medicamentos Estériles	248	157.57	46.62								X			
10	Control de Calidad	227	174.03	22									X		
11	Fabricación y Análisis para Terceros	20	N/A	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	Reclamaciones y Retiros del mercado	74	59.50	0									X		

Cuadro N° 67 Continuación

13	Autoinspecciones	73	69	0									X	
Calificación total														
		1763	1193.641	29.75							X			

5.7 RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DE LA GUÍA INTEGRADA.

1. Los capítulos de BPM de ambas normas son parecidos no obstante el de la Unión Europea, ofrece detalladamente tres partes en las cuales se describe ampliamente como debe funcionar un laboratorio farmacéutico ya sea para la elaboración de productos farmacéuticos dirigidos a humanos como también a animales; mientras que el reglamento por el cual se guían los laboratorios farmacéuticos en El Salvador, está dirigido a productos farmacéuticos para uso humano exclusivamente.
2. La evaluación del laboratorio con el listado de chequeo, identifico distintos problemas en las instalaciones; con lo cual se presentan sugerencias para que los encargados realicen las modificaciones y superar los problemas detectados, de esta manera el laboratorio podrá mejorar sus deficiencias y obtendrá una mejor calidad en los productos que fabrica.
3. La nota total que el laboratorio recibió en la evaluación con el documento integrado: Guía de Evaluación de las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos Para la Industria Farmacéutica, fue del 78.88% (Ver anexo No. 4); nota con la cual cumple según las Normas de Buenas Prácticas de Manufactura vigentes de El Salvador, la nota porcentual mínima para otorgar el certificado de aprobación, el cual debe ser de un mínimo del 70.00%.

4. Los resultados obtenidos en cada uno de los capítulos de las áreas evaluadas de las instalaciones del Laboratorio Farmacéutico Veterinario, demuestran el porcentaje ganado para cada capítulo (Ver figura No. 1), que a pesar de haber logrado una nota arriba del 70.00% en su ponderación general, su nota para 9 de sus capítulos, es superior al 70.00%, mientras que para los capítulos evaluados: capítulo IV y capítulo VI, se encuentran por debajo del 70.00% de lo que exige la norma salvadoreña; siendo un promedio de 70 puntos por capítulo. La Guía de inspección cuenta con 13 capítulos, pero los capítulos V y capítulo XI no aparecen debido a que no aplican, por lo que no hay una ponderación.

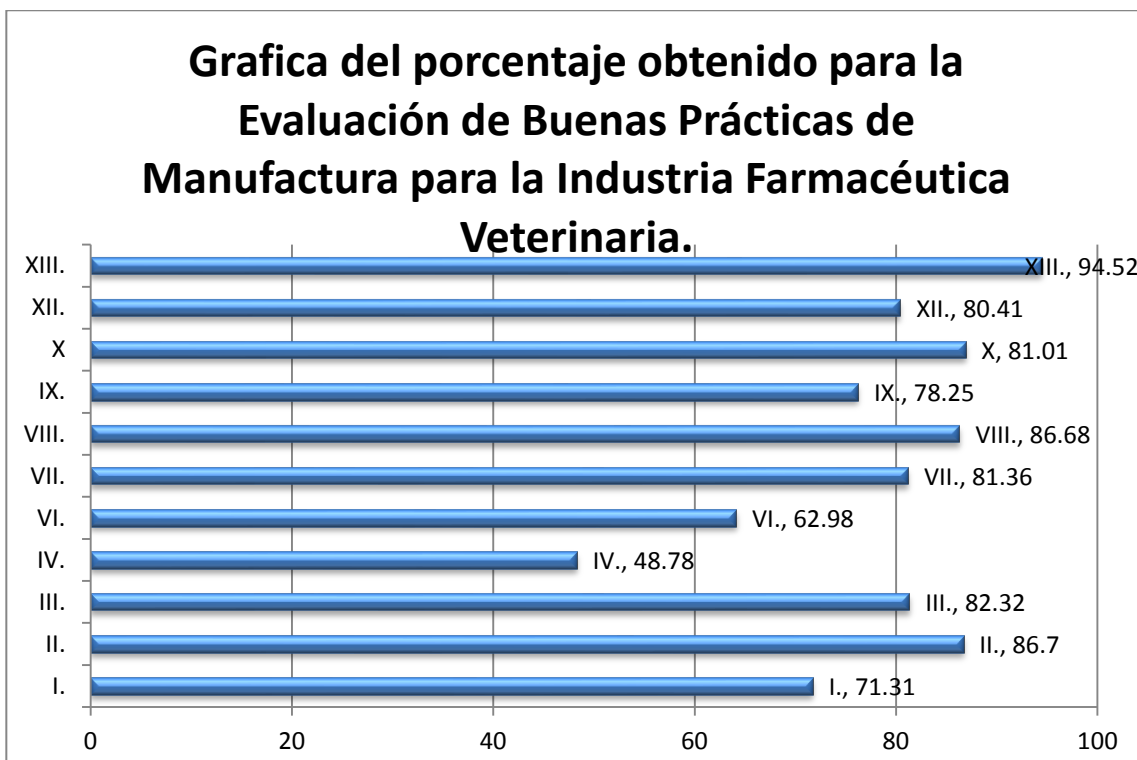


Figura N° 1 Porcentaje de cumplimiento por capítulos de la Evaluación de Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica Veterinaria. Los capítulos V y capítulo XII no aparecen en la grafica debido a que ambas capítulos no aplican al Laboratorio evaluado.

5. Con la guía de evaluación integrada, se permitió observar las condiciones actuales del laboratorio farmacéutico veterinario en los

diferentes capítulos que contiene el listado de chequeo para todas las áreas por las que pasa la elaboración de productos farmacéuticos veterinarios estériles; se encontró que todas sus instalaciones han sido renovadas y mejoradas, así como la adquisición de equipo nuevo para las áreas de producción, su personal ampliamente capacitado para desarrollar las diferentes tareas que se ejecutan al interior de las instalaciones, permiten que las BPM puedan ser aplicadas al laboratorio y que el personal ajeno a las instalaciones que ingrese a este, también siga las indicaciones necesarias para su acceso (Ver anexo No. 6).

5.8 INFORME DE LA EVALUACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA EN UN LABORATORIO VETERINARIO.

Informe de la evaluación de buenas prácticas de manufactura en un laboratorio veterinario: Laboratorio Hispanoamericano S.A. de C.V.

Realizado por: Br. Santos molina, Claribel Melani y el Br. Miranda Andrade, Miguel Ángel

Llevado a cabo en: Laboratorio Veterinario Nacional.

De conformidad a lo que se presento en el anteproyecto de tesis: **PROPUESTA DE LA DOCUMENTACION INTEGRADA DE UN PROGRAMA DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA PARA LAS AREAS DE FABRICACION DE PRODUCTOS ESTERILES EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL.**

5.8.1 Procedimiento.

Después de haber concluido la inspección de la Guía de Evaluación de Las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos para la Industria

Farmacéutica Humana- Veterinaria, se presenta este informe con la finalidad de dar a conocer las condiciones con las que se encontró el Laboratorio.

Para llevar a cabo dicha evaluación se realizaron las siguientes visitas: En fecha 02 de junio de 2012 se hizo la presentación del personal del Laboratorio y se llevo a cabo la evaluación del capítulo 1; apoyados por el departamento de Control de Calidad, departamento de Compras y dirección técnica.

El Día sábado 09 de junio de 2012 nos presentamos en el laboratorio para la realización de la evaluación, según los capítulos 2 y 3: Personal y Almacenes respectivamente, teniendo la asistencia de Gerencia Administrativa para el capitulo 2 y para el capitulo 3 fue el personal de Bodega General.

Para el día 16 de junio se evaluaron 3 capítulos correspondientes a los capítulos 4, 5 y 6, Distribución y Transporte, Obligaciones al Laboratorio Titular en relación a la publicidad y documentación respectivamente. Para el capitulo 4 nos asistió el personal de ventas nacional e internacional, para el capitulo 5 fue el responsable de Mercadeo y Gerente Técnico, para el capítulo de Documentación, el personal Técnico y personal de Producción.

Para el capitulo 7: Servicios Generales, por los diferentes subcapítulos que este comprende (8 subcapítulos), se procedió a evaluar este capítulo en dos días consecutivos 22 y 23 de junio de 2012, siendo los temas evaluados: Muestreo de Materias Primas y Material de Acondicionamiento, Pesadas de Materias Primas, Agua, Aire, Vapor y Gases, Iluminación y Electricidad, Limpieza de Locales, Equipos y Vestimenta, Áreas de Conservación, Mantenimiento y Lavandería, Áreas de Descanso, Comedor y Vestuario. Para la realización de este capítulo se tuvo el apoyo de los departamentos de Control de Calidad, Producción, Garantía de Calidad, Gerencia Técnica, Mantenimiento.

En el capítulo 8: Áreas de Fabricación, se realizo la evaluación los días 29 y 30 de junio de 2012, los temas evaluados fueron: Personal e Higiene, Instalaciones

y Servicios, Equipos, Procedimientos y Documentación, Fabricación de Formas Solidas, Fabricación de Formas Liquidas y Semisólidas, Fabricación de Aerosoles Presurizados con Dosificador para Inhalación, Acondicionamiento. Los departamentos para la evaluación de estos subcapítulos fueron: jefe de Producción, Garantía de la Calidad, Gerencia Técnica, jefes de Área de Pomadas, jefe de Áreas de Líquidos, Control de Calidad.

Se visito el laboratorio los días 06, 07 y 09 de julio 2012, este capítulo (Capitulo 9), posee 14 subcapítulos: Fabricación de Medicamentos Estériles, Productos Esterilizados Terminalmente, Preparación Aséptica, Personal, Locales, Equipos, Desinfección, Elaboración, Esterilización por Calor, Esterilización por Radiación, Esterilización por Oxido de Etileno, Esterilización por Filtración, Acabados de los Medicamentos Estériles, Control de los Medicamentos Estériles. Y se conto con el apoyo de Gerencia Técnica, jefe de Producción, jefe del Área de Inyectables, Control de Calidad y Garantía de Calidad.

Para el capitulo 10 Control de Calidad, se visitó las áreas respectivamente los días 13 y 14 de julio de 2012. Los subcapítulos evaluados en capitulo 10 son: Organización y Personal, Locales, Animalario (locales), Materiales, Reactivos y Soluciones, Muestreo, Métodos Analíticos y Ensayos, Instrumentación, Documentación, Materiales de Microbiología, Sistemas Informáticos, Higiene y Seguridad, Análisis por Terceros, Auditorías Internas y Control de Calidad, por lo cual los departamentos que nos apoyaron fueron: Control de Calidad, Dirección Técnica y Garantía de Calidad.

El 21 de julio de 2012 se realizó la evaluación de las áreas según los capítulos 11 y 12; Fabricación para Terceros, el cual este capítulo al no tener Análisis para Terceros, se le adjudico la calificación de N/A (No Aplica) y el capitulo 12 Reclamaciones y Retiros del Mercado, que se subdivide en: Reclamaciones, Productos Retirados del Mercado, siendo Control de Calidad, Dirección Técnica

y Garantía de Calidad los que ayudaron para contestar la evaluación de este tema.

El tema de Auto-inspecciones Capitulo 13, se llevo a cabo el día 28 de julio de 2012, en este, todos los Departamentos involucrados nos proporcionaron la información necesaria para la evaluación de este capítulo.

5.8.2 Observaciones.

- Lo que se pudo constatar es que se deben actualizar y elaborar nuevos PNT's que estén acordes a la nueva planta.
- Se debe disponer de un programa de Farmacovigilancia y un Departamento responsable de su función.
- La zona de cuarentena debe ser más amplia y estar equipada.
- Se deben realizar auditorías más frecuentes al servicio de transporte de productos terminados; debido a que, este es un servicio contratado y se debe mantener la integridad de los productos.
- Con respecto a las obligaciones del laboratorio en relación a la publicidad, la entidad encargada de velar por la normas de Buenas Prácticas de Manufactura para laboratorios farmacéuticos veterinario (MAG), no requiere de ningún lineamiento.
- El laboratorio no cuenta con programas, métodos, análisis validados.
- El muestreo de materias primas no se lleva a cabo en todos los contenedores: sino que, se toma una muestra representativa y se coloca un sello al contenedor muestreado.
- Se realizan mantenimientos preventivos de contaminación de filtros ya que no existe un sistema de alarma.
- La fabricación de productos en cantidades menores a 250 L, se hacen en tanques de acero inoxidable con sistema abierto; esto es debido a que no tienen agitadores y este se debe adaptar al tanque para su fabricación

teniendo un control de limpieza a fin de evitar que el producto se contamine.

- El área de fabricación de estéril al igual que el área de llenado estéril son áreas grado B. para que el área de llenado estéril sea grado A, se debe contar con una cámara de flujo laminar.
- Hay un Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) de auto inspección, pero al ser las instalaciones nuevas, no hay un registro de ella.

5.8.3 Resultados.

- La nota total que el laboratorio recibió en la evaluación con el documento integrado: Guía de Evaluación de las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos Para la Industria Farmacéutica, fue del 78.88%; nota con la cual cumple según las Normas de Buenas Prácticas de Manufactura vigentes de El Salvador, la nota porcentual mínima para otorgar el certificado de aprobación debe ser de un mínimo del 70.00%.
- Los resultados obtenidos en cada uno de los capítulos de las áreas evaluadas de las instalaciones del Laboratorio Farmacéutico Veterinario, demuestran el porcentaje ganado para cada capítulo, que a pesar de haber logrado una nota arriba del 70.00% en su ponderación general, su nota para 9 de sus capítulos, es superior al 70.00%, mientras que para los capítulos evaluados: capítulo IV y VI, se encuentran por debajo del 70.00% de lo que exige la norma salvadoreña; siendo un promedio de 70 puntos por capítulo. La Guía de Inspección cuenta con 13 capítulos, pero los capítulos V y capítulo XI no aparecen por ser capítulos que no aplican por lo que no hay una ponderación. (Ver figura N° 1).
- Nuestra estancia en dicho Laboratorio, permite observar que el personal y las instalaciones están en una constante evolución para mantenerse en la vanguardia de la fabricación de medicamentos veterinarios.

- De igual manera el interés por parte de los responsables de áreas en mejorar las instalaciones y al personal en materia de Buenas Prácticas de Manufactura.
- La conclusión general a la que se ha llegado, es la siguiente: Mediante la inspección en las diferentes áreas por las que pasa un producto farmacéutico estéril para su preparación, posee personal capacitado e instalaciones adecuadas. El Laboratorio Veterinario cuenta con un sistema de planificación, organización y operación en la preparación de productos farmacéuticos (estériles y no estériles), disminuyendo la posibilidad de contaminación cruzada; garantizando de esta manera la integridad de sus productos Farmacéuticos elaborados.

5.8.4 Recomendaciones.

1. Para el capítulo I.

Actualizar el listado de proveedores calificados y evaluarlos periódicamente. Se procedió a actualizar el Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) de cuestionario de evaluación de proveedores para dicho fin.

Actualizar el programa para los estudios de estabilidad.

2. Capítulo II.

Evaluar al personal después de las capacitaciones. Elaborar un procedimiento que indique que el personal enfermo o con heridas abiertas, entre en contacto con el medicamento fabricado.

Llevar un programa de farmacovigilancia.

3. Capítulo III.

Trabajar en el laboratorio con un sistema de detección en caso de que exista una falla eléctrica.

Realizar un Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) (ver anexo 7), en el cual detallen los factores ambientales que debe haber en el almacén general, y que solo se llevan registros de ellos.

Elaborar un Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) que indique como se debe rotular las materias primas, material de empaque y producto acabado que se encuentre en cuarentena.

Disponer de un área específica para la realización de tareas como re-acondicionamiento o re-etiquetado de producto.

4. Capítulo IV.

Elaborar un Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) de distribución y transporte. (Ver anexo 7).

Realizar auditorías periódicas al transporte contratado; ya que cuando se transporta medicamento solo se escribe una nota de cómo se debe hacer el transporte mas no así, existe un Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) que explique cómo se debe llevar a cabo

Capítulo V. este no se toma en cuenta porque No Aplica para el Laboratorio evaluado.

5. Capítulo VI.

Elaborar Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT's) que hagan referencia al control de cambios de documentos, retiradas de documentos, Procedimientos que especifiquen en base a que documentos el director técnico libera los lotes, Procedimiento que describa las actuaciones a realizar con el re-etiquetado o re-acondicionamiento de especialidades acabadas (llevar registro de dichas actividades) (ver anexo 7).

6. Capítulo VII.

Disponer de una cámara de flujo laminar (sin calificar), para evitar contaminación cruzada del producto.

Llevar a cabo la validación de métodos analíticos.

Elaborar un Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) de cómo se debe proceder en el área de pesada de materia prima. (Ver anexo 7)

Llevar a cabo un control periódico de contaminación microbiana del aire, así como un sistema de alerta para la contaminación de filtros.

Gestionar la dotación de básculas y equipos para las áreas de pesada de materias primas.

Realizar un Procedimiento en el cual indique la integridad de los filtros de ventilación en el área de tratamiento de aguas.

Comprobar la ausencia del desinfectante utilizado después de la limpieza.

Implementar alarmas para la caída de presión.

Validar procesos de limpieza de sistemas Clean In Place o Limpieza en Sitio (CIP) y Sanitización In-Situ o Sanitización en Sitio (SIP).

7. Capítulo VIII.

Elaborar un procedimiento de acceso de materiales al área de producción.

Llevar a cabo las siguientes validaciones: procesos de fabricación, fases críticas de los procesos, procesos de mezcla y llenado, nuevas formulas, nuevo procesos de producción, limpieza de equipo, registro de dichas validaciones.

Elaborar los siguientes Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT): recepción de órdenes de producción, envasado y acondicionado de producto. (Ver anexo 7)

8. Capítulo IX.

Monitorizar el nivel de partículas de los diferentes grados en operación.

Utilizar aisladores y estos debe estar validado.

Disponer de un sistema de alarma que detecte averías en el sistema de suministro de aire en el área aséptica.

Realizar controles periódicos para detectar la aparición de cepas resistentes en el área aséptica.

Realizar controles microbiológicos de los desinfectantes utilizados para la limpieza del área aséptica.

Realizar test de simulación, este debe imitar el proceso rutinario de fabricación incluyendo los puntos críticos, repetir periódicamente dicho test de simulación, para detectar el índice de contaminación en los procesos de fabricación.

Validar los procesos de esterilización.

Elaborar un grafico T° /tiempo para cada ciclo de esterilización ya que se brinda un registro de dichos datos.

Validar los procesos de sellado de viales y realizar el test de integridad al 100% de los viales cerrados por presión.

9. Capítulo X.

Realizar periódicamente pruebas de evaluación de la calidad de trabajo de los analistas.

Elaborar un procedimiento de calibración de material de vidrio y llevar registros.

Realizar un procedimiento sobre los métodos de limpieza del material y comprobar su eficacia.

Tomar muestras de las fases críticas de algunos procesos de fabricación para asegurar la conformidad de dicho producto.

Elaborar un procedimiento general que defina un plan de control de estabilidad de productos terminados.

Elaborar un procedimiento que asegure que cada lote debe ser evaluado por control de calidad.

Realizar periódicamente ensayos de transferencia de medios de cultivo en condiciones similares a las de fabricación de rutina en cuanto a procesos de envasado aséptico.

Comprobar rutinariamente la carga microbiana de los productos antes de la esterilización.

Elaborar un plan de monitorización de las vestimentas estériles.

Capítulo XI. No se toma en cuenta porque el Laboratorio no realiza análisis para terceros; por lo que, No Aplica.

10. Capítulo XII.

Realizar un Procedimiento en el cual indiquen que se debe informar a las autoridades competentes de los países donde se ha distribuido el producto, el retiro de este, así como llevar los registros de distribución (Dirección, Teléfonos y No. De lote de los Productos a retirar).

Elaborar un Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) que indique el almacenamiento e identificación de los productos retirados. (ver anexo 7)

11. Capítulo XIII.

Se deberá llevar un registro actualizado de las autoinspecciones realizadas y servir de parámetros en inspecciones futuras.

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES.

1. Que la norma de la Unión Europea incluyen mas requerimientos que la norma salvadoreña relacionada a productos farmacéuticos; por lo que, la integración de ambas normas ofrece una herramienta importante para la evaluación de los laboratorios, a fin de ofrecer productos con una calidad aceptable dentro y fuera del país, que abren nuevas puertas para productos farmacéuticos nacionales que tendrán la aceptación en países pertenecientes a la Unión Europea.
2. Con la evaluación de la guía integrada de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), en el Laboratorio Farmacéutico Veterinario, se cumplen los criterios de aceptación de las Normas salvadoreñas y de las normas europeas.
3. La evaluación de los Laboratorios con la guía integrada, refleja que en cada uno de sus capítulos, la ponderación fue superior a lo exigido por las normas vigentes salvadoreñas, no obstante en dos de sus capítulos: Distribución y Transporte; así como también, Documentación (Capítulos IV y VI respectivamente), se observa una nota por debajo del 70.00%.
4. Debido a los Procedimientos Normalizados de Trabajo con los que cuenta el Laboratorio, que ya no son funcionales en su mayoría; debido a la remodelación de las instalaciones de la planta, por lo que es necesario la elaboración de nuevos Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT's) para cumplir la guía integrada, y así poder obtener un mejor cumplimiento con las normas.

5. La entrega del informe con los resultados del diagnóstico con las condiciones actuales del Laboratorio Farmacéutico, permitirá que se lleven a cabo los procedimientos necesarios para corregir deficiencias encontradas con la guía integrada de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES

1. Implementar la integración de normas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM); porque con la unificación de normas se puede obtener un mayor control en la calidad de productos estériles en los laboratorios, cumpliendo con todas las normativas que una unificación permite para dichas áreas.
2. Evaluar todas las no conformidades identificadas en el Laboratorio y proceder a su pronta resolución para corregir dichos problemas y en una próxima autoevaluación o una evaluación de procedencia externa a los laboratorios, para unificar que las no conformidades hayan sido tratadas y solucionadas y para asegurar que cumplen con la normativa.
3. Actualizar la guía integrada de inspección, en base a las nuevas necesidades para mantener a la vanguardia, que permita el mejoramiento continuo de las instalaciones, equipos y personal; y de esta manera, se asegure la aceptación en países donde se quiera exportar los productos que se fabriquen en el país con el cumplimiento de BPM vigentes a nivel nacional, así como a los países que adoptan esta normativa.
4. Disponer de un Departamento con personal capacitado para un programa de farmacovigilancia donde pueda haber un seguimiento de los efectos secundarios no contemplados de los medicamentos introducidos al mercado.

5. Disponer de un Procedimiento Normalizado de Trabajo en el cual se describan las acciones a tomar para llevar a cabo un programa de farmacovigilancia. (Ver anexo N. 6)
6. Poseer una zona de cuarentena más amplia y debidamente equipada, para llevar a cabo el almacenamiento y muestreo de las materias prima, producto terminado y material de empaque primario y secundario.
7. Elaborar un plan anual de evaluación del transporte de medicamentos utilizando el capítulo No. 4 Distribución y Transporte de la guía integrada: Norma de Correcta Fabricación de Medicamentos para la Industria Farmacéutica., así como también contar con registros que hagan constar que dichas evaluaciones se llevan a cabo.
8. Implementar la validación de métodos analíticos para toda la instrumentación utilizada, así como también los procesos desde la limpieza hasta la fabricación de medicamentos estériles.
9. Utilizar la guía integrada para futuras autoinspecciones y realizar estudios comparativos entre los resultados de una autoinspección y la anterior, donde exista un programa cronológico indicando las fechas límites para hacer las correcciones y los responsables de las mismas.

BIBLIOGRAFIA

1. Asopymes [sede Web]. Puerto Rico: adnet group; actualizado 02.09.2010; [Consultado el 05.10.11]. Buenas Prácticas de Manufactura. Disponible en:
http://www.asopymes.org/index.php?option=com_content&view=article&id=241:buenas-practicas-de-manufactura&catid=43:mejora-de-procesos&Itemid=695.
2. Bonilla, G. 1997 Estadística II. Métodos Prácticos De Interferencia Estadística. El Salvador. Universidad Centroamericana José Simeón Cañas (UCA Editores). 4ª Edición. Páginas 18 y 19.
3. Cleanrooms and associated controlled environments. International Standar ISO 14644-1. First Edition 1999 [consultado el 13/10/2011]. Part 1. Classification of air cleanliness. Disponible en:
<http://acquisition.jpl.nasa.gov/rfp/JSL-52404/ISO14644-11999.pdf>
4. División General Regulación Sanitaria. Reglamentos de Buenas Prácticas de Manufactura de la Industria Farmacéutica. Anexo 3 de la resolución No. 93-2002 (COMIECO-XXIV).
5. División General Regulación Sanitaria. Guía de inspección de Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica. Anexo 7 de la resolución No. 93-2002 (COMIECO-XXIV).
6. Euran consultores [sede Web]. Argentina: joomla; actualizado 15.01.2011; [Consultado el 10.09.11]. Las BMP (GMP) Farmacéuticas. Disponible en:
http://www.euran.com.ar/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=29&Itemid=104.

7. Europa.eu [sede Web]. European; actualizado el 2010; [Consultado el 10.09.11]. Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm.
8. Lippincott W. and Wilkins, The Science and Practice of Pharmacy. Editorial Board. 21st Edition, 2005, pags. 776, 777.
9. López Domínguez, S. I. 2008 Propuesta documental para la integración de las buenas prácticas de manufactura vigentes a un sistema de gestión de la calidad basada en la norma ISO 9001-2000 en la industria farmacéutica de El Salvador. UES P.
10. Marco Regulatorio para los Productos Veterinarios. Consultado el 7 de febrero de 2012.
http://www.rramericas.oie.int/in/proyectos/Camevet/Normas_paises/Normativas%20Paises/Argentina/MRPV.htm
11. Minsal [sede Web]. Nicaragua: Entidades Reguladoras; 2003 actualizado 29 de junio de 2011; [consultado el 14.09.11]. Guía de inspección y autoinspección de buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica. Disponible en:
http://minsa.gob.ni/index.php?option=com_remository&Itemid=52&func=stardown&id=7219.
12. Palomeque, E. D. Good Manufacturing Practices. La gestión técnica en la fabricación de medicamentos. Consejos prácticos. Editorial Centro de estudios superiores de la industria farmacéutica. Madrid 1996, España.

13. StarMedia [sede Web]. Salamanca: Orange; 1998. Actualizado 26.04.2010; [Consultado el 12.09.11]. Formas Medicamentosas. Disponible en:
<http://html.rincondelvago.com/formas-medicamentosas.html>.
14. Suarez Girón, C. R.; Valle Valdez, J. C. Diseño y desarrollo de la documentación de un sistema de gestión de calidad (Norma ISO 9001:2000) en un laboratorio farmacéutico de productos veterinarios [tesis doctoral]. San Salvador, 2004.
15. Universidad de Navarra. Formas Farmacéuticas [base de datos en internet]. España: Editorial El sevier; 2005, (15 de julio de 2002). [Consultado el 13.09.11]. Disponible en:
<http://www.ugr.es/~adolfina/asignaturas/formasfarmaceuticasRFE.pdf>
16. Wikipedia, la enciclopedia Libre [consultado el 30 de enero de 2012]
Disponible en: <http://es.wikipedia.org/wiki/Medicamento#Histor>

ANEXOS

ANEXO No. 1

ESQUEMA DE LA METODOLOGÍA DE LA PARTE PRÁCTICA.

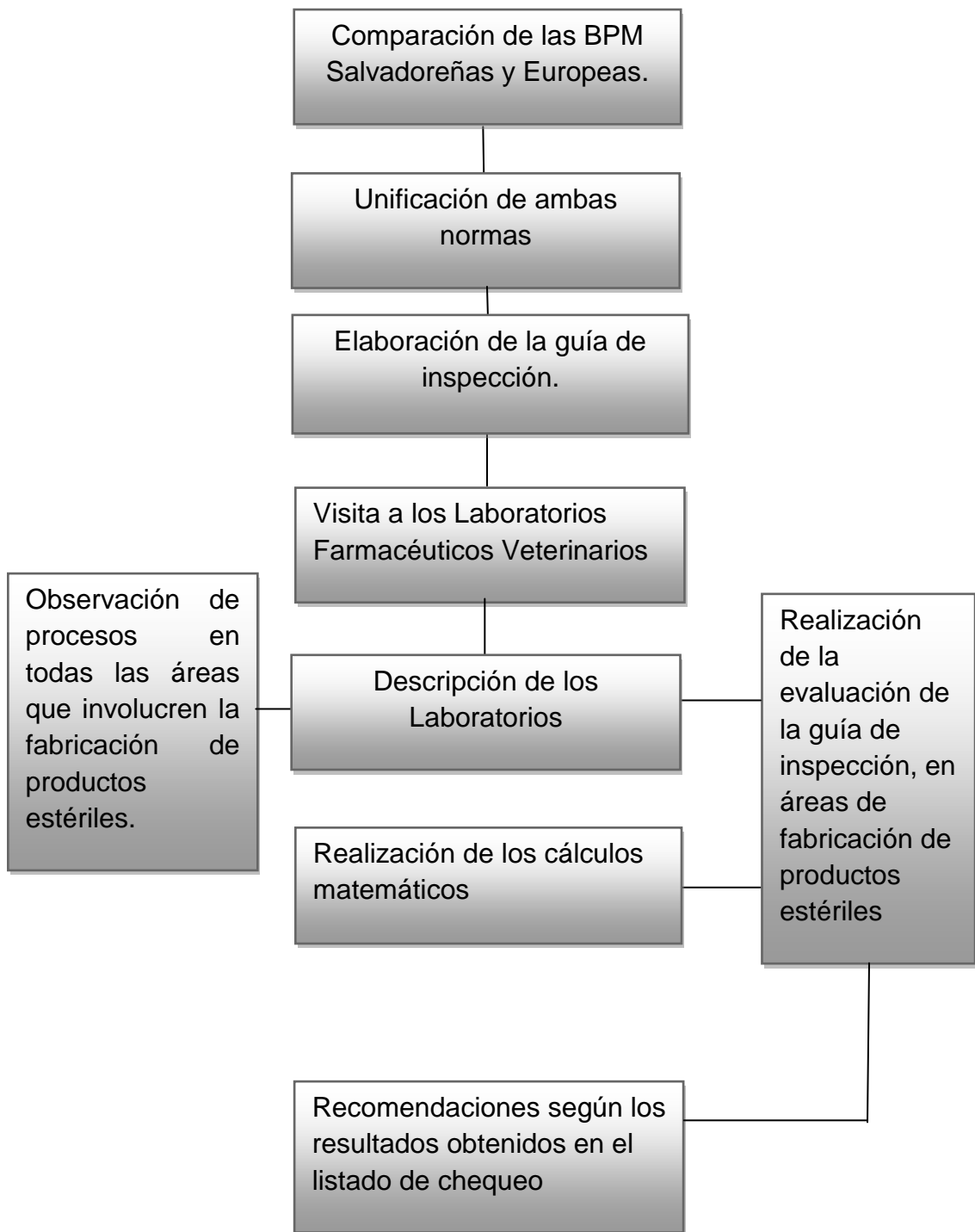


Figura N° 2 Esquema Metodológico para el desarrollo de la parte practica

ANEXO No. 2

EJEMPLO DE LA REALIZACION DE CALCULOS

Cuadro N° 68 Ejemplo de cálculos para llenar el “cuadro de cálculos por capítulos.

Cuadro de cálculos por capítulos	
Total Columna A	137
Total Columna B	87.5
Total Columna “No aplica”	15
$C = \frac{(87.5)}{(137) - (15)} \times 100.00 = 71.72\%$	

Cuadro N° 69 Ejemplo de Cálculos para la obtención del porcentaje del Laboratorio.

Cuadro de cálculos Para la Calificación Total (CT)	
Total Columna A	1733
Total Columna B	1166.76
Total Columna “No aplica”	257.62
$CT = \frac{(1166.76)}{(1763) - (257.62)} \times 100.00 = 77.51\%$	

ANEXO No. 3

**MODELO DEL CERTIFICADO DE CUMPLIMIENTO DE BUENAS
PRÁCTICAS DE MANUFACTURA.**

Cuadro N° 70 Modelo del Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura.

Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura
<p>Una vez realizada la inspección y haber cumplido todos los datos requeridos, se extenderá el correspondiente dictamen de Cumplimiento/Rechazo de Buenas Prácticas de Manufactura. Para ello, se utiliza el modelo de certificado adjunto que se extenderá por los inspectores.</p> <p>A este documento deben añadirse las normas técnicas o administrativas que el o los inspectores exijan al laboratorio evaluado.</p>

ANEXO No. 4

DIAGRAMA DE PROCESOS DE FABRICACION.

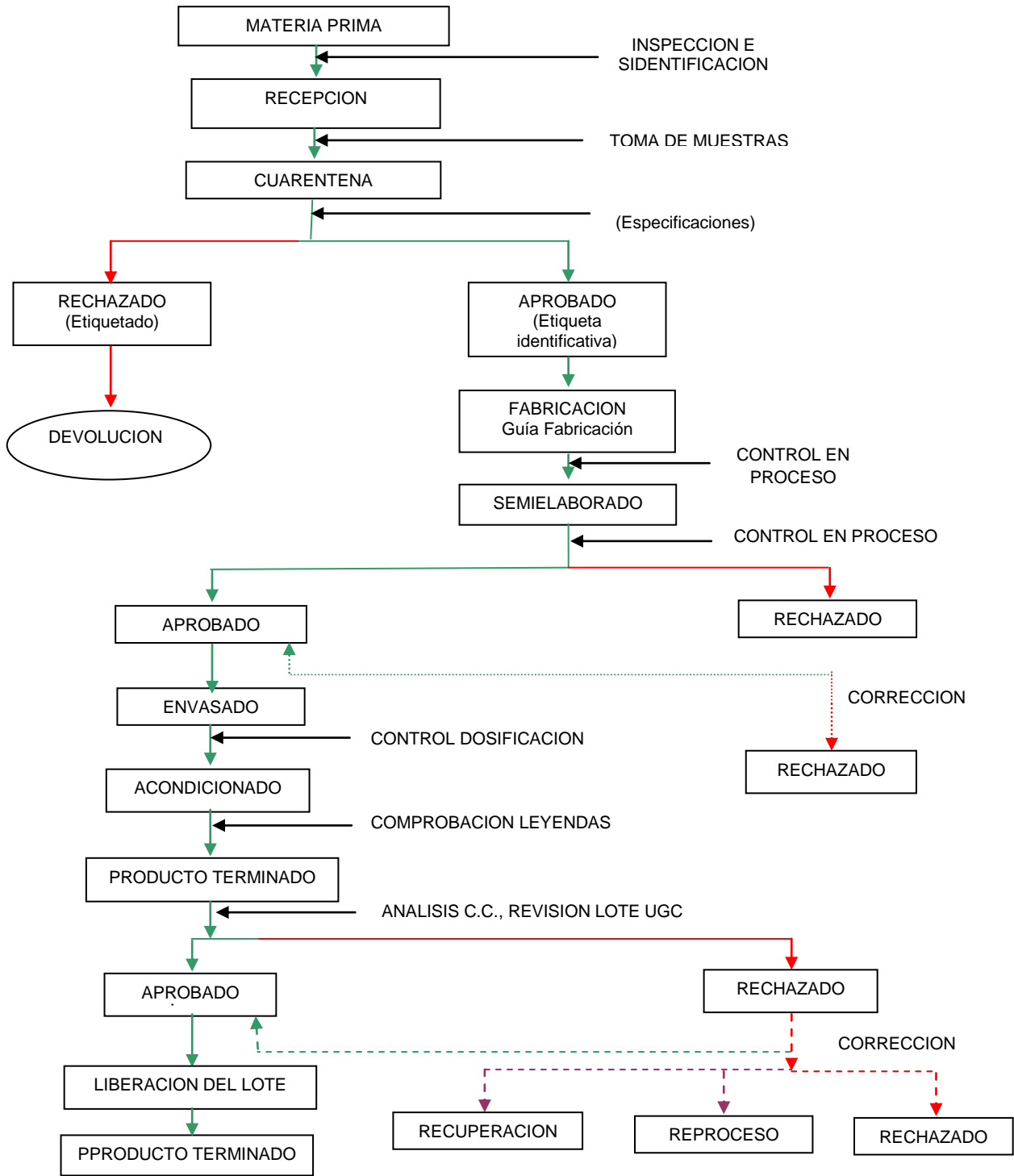


Figura N° 3 Diagrama General de Procesos de Fabricación.

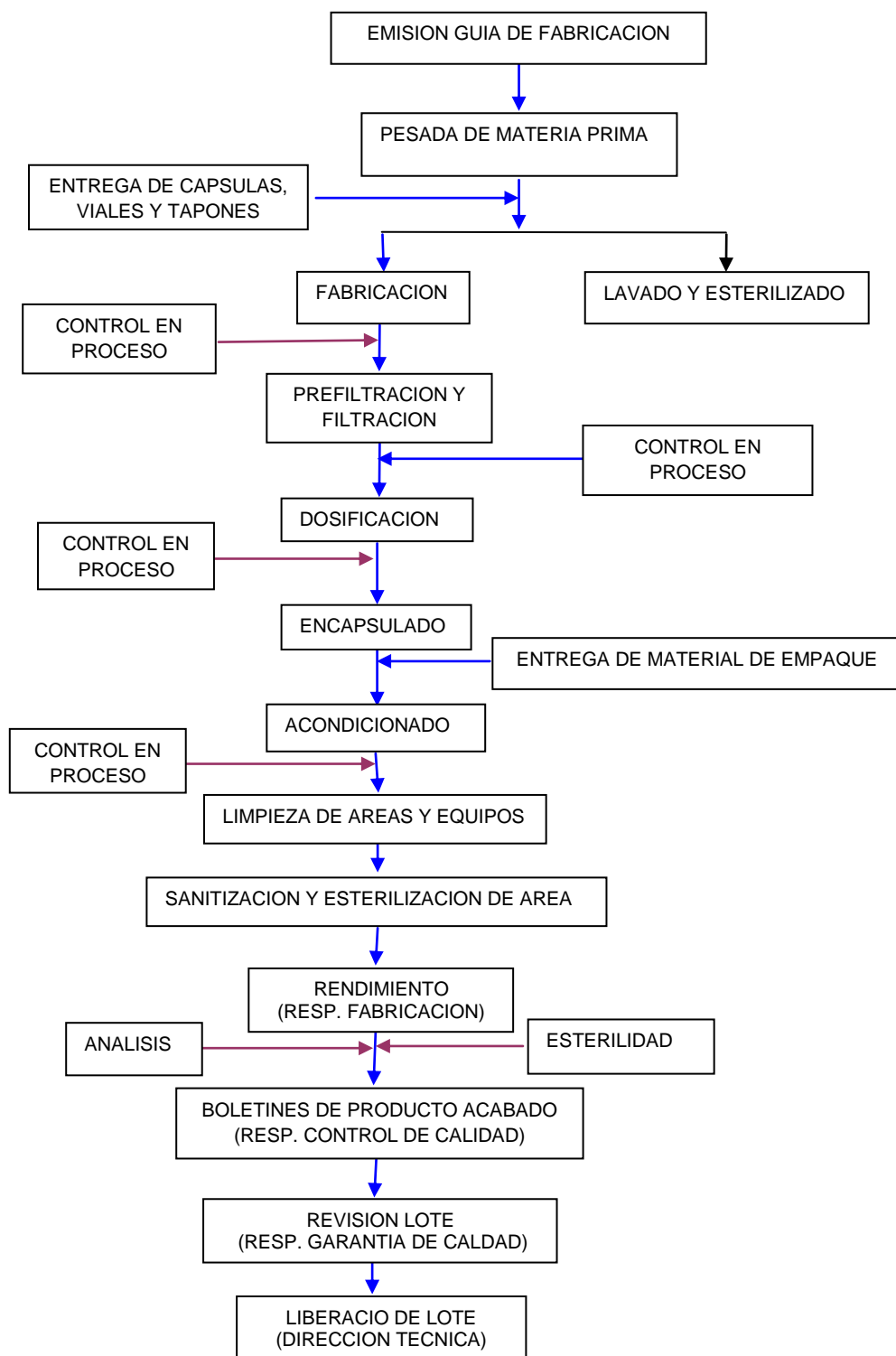


Figura N° 4 Diagrama de Fabricación de Inyectables

ANEXO No. 5

FOTOGRAFIAS DE INSTALACIONES Y EQUIPOS.

INSTALACIONES



Figura N° 5 Puertas de acceso a baños, duchas y vestidores.



Figura N° 6 Área de baños.



Figura N° 7 Duchas

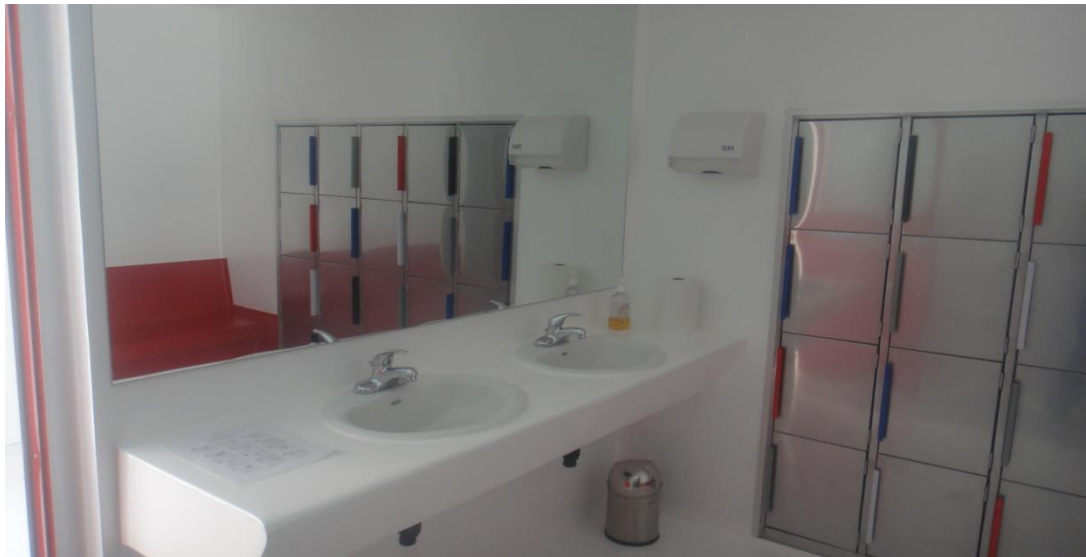


Figura N° 8 Vestidores



Figura N° 9 puertas de acceso de vestidores y lavandería a esclusa del área de producción



Figura N° 10 Rotulación de medida de seguridad de las diferentes áreas.



Figura N° 11 Áreas de fabricación de inyectables.



Figura N° 12 Área de fabricación de inyectables 1



Figura N° 13 Área de acondicionado de inyectable 1.



Figura N° 14 Área de fabricación de inyectable 2



Figura N° 15 Área de acondicionado de inyectables 2



Figura N° 16 Área estéril.



Figura N° 17 Puerta de acceso al área estéril.



Figura N° 18 Colocación de etiqueta en viales.



Figura N° 19 Revision de etiquetado.



Figura N° 20 Bodega de materia prima.



Figura N° 21 Bodega de producto terminado.

EQUIPOS



Figura N° 22 Tanque de acero inoxidable de doble chaqueta con capacidad de 750L.



Figura N° 23 Estufa de esterilización (calor seco) ubicada en el área de esterilización de inyectables.



Figura N° 24 Medidores de presión de las diferentes áreas.



Figura N° 25 Tanques de acero inoxidable de doble chaqueta con capacidad de 250 L y 750 L respectivamente.



Figura N° 26 Tanque de acero inoxidable de doble chaqueta con capacidad 250 L.



Figura N° 27 Maquina codificadora de material de empaque.

ANEXO No. 6

FORMATO DE PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO.

Logo X		Nombre del Laboratorio Farmacéutico	
Procedimiento Normalizado de Trabajo			
Titulo:			
Código:	Edición N°:	Fecha de emisión:	Próxima revisión:
Sustituye P.N.T. N° :		P.N.T. Relacionados :	
Departamento Emisor: Comité técnico			

1.0. Objetivos.

2.0. Alcance.

3.0. Materiales.

4.0. Definiciones.

5.0. Responsabilidades.

6.0. Procedimiento.

7.0. Frecuencia.

8.0. Distribución.

9.0. Anexos.

10.0. Historial de cambios.

Fecha	Responsable	Edición anterior	Cambio/Modificación	Nueva Edición

FINAL DEL PROCEDIMIENTO

Elaborado por:	Revisado por:	Revisado por:	Autorizado por:
Fecha:	Fecha:	Fecha:	Fecha:
Comité Técnico.	Comité Técnico.	Comité Técnico.	Comité Técnico.

Figura N° 28 Formato de Procedimiento Normalizado de Trabajo

ANEXO No. 7

CERTIFICADO DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA

Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura

A la vista de la inspección practicada, teniendo en cuenta la calificación de la empresa y su aceptación para cumplir los requerimientos exigidos por las Buenas Prácticas de Manufactura, en materia de control de calidad y, otras normas técnicas y administrativas exigidas, así como aceptación del porcentaje por capítulo y el porcentaje total obtenido, el laboratorio farmacéutico:

Razón social: Laboratorio Hispanoamericano, S.A de C.V.

Dirección: Km. 20, Carretera hacia el Puerto de La Libertad, Zaragoza

Persona de contacto: Licda. Rebeca Suarez

Teléfono: 2241-8113

Productos que fabrica: Medicamentos Veterinarios

Ha sido **APROBADO**, en el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura, en la fecha:

30 de octubre de 2012



Claribel Melani Santos Molina
Inspectora



Miguel Angel Miranda Andrade
Inspector

Figura N° 29 Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura.



CERTIFICA

Que la empresa: **LABORATORIO HISPANOAMERICANO, S.A. DE C.V.**

Cumple con la Integración de un Programa de Buenas Prácticas de Manufactura para las áreas de Fabricación de productos esteriles de Medicamentos Veterinarios.

Instalación ubicada en: Km. 20 Carretera al Puerto de La Libertad, Zaragoza

Dada en San Salvador, República de El Salvador a los treinta (30) días del mes de octubre del 2012

Claribel M. Santos
Inspectora

Miguel A. Miranda
Inspector

Rebeca Suárez
Asesora

Eliseo Ayala
Asesor

Figura N° 30 Diploma de Certificación de Buenas prácticas de Manufactura.