

Buenas prácticas en la elaboración y el control de calidad de productos.

1 - COMENTARIOS GENERALES

El control total es esencial en la industria farmacéutica a fin de asegurar que el consumidor reciba productos de alta calidad.

No se pueden permitir operaciones al azar en la elaboración de sustancias que pueden ser necesarias para salvar la vida o para restablecer o preservar la salud.

Sin lugar a dudas surgirán dificultades al establecer los criterios necesarios para la elaboración de productos que deberán cumplir con las especificaciones establecidas y por lo tanto que podrán ser usados con confianza. Más abajo se detallan las prácticas que se recomiendan para la elaboración de productos de calidad conveniente. El cumplimiento de estas prácticas, complementadas con los diversos ensayos de control, durante todo el ciclo de elaboración desde el principio hasta el fin, contribuirá sustancialmente a la elaboración uniforme de lotes de productos de alta calidad.

El fabricante debe asumir la responsabilidad de la calidad de los productos que elabora. Sólo él puede evitar faltas e impedir accidentes ejerciendo el cuidado necesario tanto en los procedimientos de elaboración como en los de control.

Las buenas prácticas detalladas más abajo deberán considerarse como guías generales; siempre que sea necesario ellas podrán ser adaptadas a fin de cumplir con las necesidades individuales, siempre que los standards establecidos para la calidad del producto puedan ser logrados. Estas recomendaciones tienen como objeto el ser aplicadas a las prácticas de elaboración (incluyendo envasado y etiquetado) usadas en la fabricación de productos dosificados en sus envases terminados.

Sucede muy frecuentemente que varias firmas cooperan en la elaboración (incluyendo envasado y etiquetado) de los productos terminados. Puede ocurrir también que un producto terminado, envasado y etiquetado sea re-ensavado y/o re-etiquetado, recibiendo una nueva designación. Debe señalarse que dado que dichos procedimientos constituyen parte de las operaciones de elaboración, los mismos deben estar sujetos a los requerimientos propuestos más abajo. Sin embar-

go, el envasado y etiquetado no afectan necesariamente la calidad del producto, y en tales casos, puede bastar el asegurarse de que se toman las medidas adecuadas como se especifica en las secciones correspondientes de este documento.

Los requerimientos enumerados aquí no tienen como objeto el ser aplicados en preparaciones para uso veterinario, no obstante lo cual en la elaboración de tales preparados se deberá prestar a la calidad una atención similar.

2 - DEFINICIONES

Se adoptan las siguientes definiciones para ser usadas a los fines de este documento:

Producto (Drug): cualquier sustancia o mezcla de sustancias que sea elaborada, vendida, ofrecida para la venta o presentada para su uso en: (1) el tratamiento, mitigación, prevención o diagnóstico de enfermedades, un estado físico anormal, o sus síntomas en el hombre o animal; o (2) el restablecimiento, corrección o modificación de funciones orgánicas en el hombre o animales.

Elaboración: (Manufacturing): todas las operaciones involucradas en la fabricación de un producto, incluyendo proceso, mezclado, formulación, llenado, envasado y etiquetado.

Materias Primas: todas las sustancias, sean activas o inactivas, ya sea que permanezcan como tal o sean alteradas, empleadas únicamente en la elaboración de los productos.

Lote: una cantidad de un producto elaborado durante un ciclo dado de fabricación. La esencia de un lote elaborado es su homogeneidad.

Número de Lote: una designación impresa en la etiqueta del producto, la cual identifica el lote y permite que la historia de elaboración del lote, incluyendo todas las etapas de la elaboración y control pueda ser investigada y revisada.

Cuarentena: el estado de un material que se guarda aislado y el cual no está disponible para su uso hasta su liberación.

Control de Calidad: todas las medidas establecidas para asegurar la producción uniforme de lotes de productos los cuales cumplen con las especificaciones establecidas de identidad, potencia, pureza y otras características.

Producto "Semi-terminado": cualquier material o mezcla que aún debe ser sometido a elaboración.

Pureza: grado en que otros elementos químicos o biológicos están presentes en cualquier sustancia.

3 - PERSONAL

Los expertos responsables de la supervisión de la elaboración y control de productos deberán tener el grado de educación científica y de experiencia práctica requerida por la legislación nacional. Su educación deberá incluir el estudio de una combinación apropiada de: (a) química (química analítica, bioquímica, fisicoquímica, etc.), (b) ingeniería química; (c) microbiología; (d) ciencias farmacéuticas y tecnología; (e) farmacología y toxicología; (f) fisiología e histología; y (g) otras ciencias relacionadas. Ellos deberán tener además una experiencia práctica adecuada en la elaboración y control de productos. A fin de adquirir esta experiencia, puede ser necesario un período preparatorio durante el cual ellos deberán realizar sus tareas bajo la supervisión de un profesional. La educación científica y experiencia práctica de los expertos deberá ser tal que les permita ejercer un criterio profesional independiente, basado en la aplicación de principios científicos y conocimientos a fin de solucionar los problemas que se les presente durante la elaboración y control de los productos.

Preferentemente, estos expertos no deberán tener intereses fuera de la organización los cuales pueda: a) evitar o restringir su dedicación a las responsabilidades que le han sido asignadas, durante el tiempo necesario, o b) ser considerados como capaces de crear una situación conflictiva con respecto a intereses financieros. Finalmente, deberán gozar de una completa autoridad y se les deberá proveer de las facilidades necesarias a fin de que puedan llevar a cabo sus obligaciones en forma eficiente.

Además de los expertos que se mencionan más arriba, se deberá contar asimismo con un número adecuado de personal técnicamente adiestrado a fin de poder efectuar las operaciones de elaboración y control de acuerdo con los procedimientos establecidos y con las especificaciones.

4 - INSTALACIONES

4.1 GENERAL

Los productos deberán ser elaborados, procesados, envasados, etiquetados y analizados en áreas aisladas las cuales deberán:

- 1) No ser utilizadas para ningún otro propósito.
- 2) Estar bien iluminadas y ventiladas, y si fuera necesario, tener cierta temperatura o estar provistas de aire acondicionado a fin de asegurar el mantenimiento de una temperatura y humedad relativa satisfactorias, lo cual no permitirá que el producto se vea afectado durante su elaboración y almacenamiento, así como tampoco

la precisión y funcionamiento de los instrumentos.

- 3) Ser apropiadas para el uso a que están destinadas (las paredes, techos, etc., deberán ser de superficies suaves, y de una construcción tal que: (a) no se resquebrajen o desprendan partículas en la atmósfera, y (b) se puedan limpiar fácilmente, y si fuera necesario, desinfectar.
- 4) Tener suficiente espacio para trabajar y lugar apropiado para instalar y acomodar ordenadamente los equipos y materiales, a fin de: (a) minimizar o eliminar cualquier riesgo de confusión entre los diferentes productos y sus componentes, y (b) controlar la posibilidad de contaminación cruzada con otros productos que se elaboran, procesan, envasan, etiquetan o se guardan en la misma área.

Se deberá contar con áreas o lugares especiales para el almacenamiento de drogas altamente tóxicas y narcóticos, y el acceso a tales áreas deberá ser restringido.

4.2 ESPECIAL

Para fines especiales tales como elaboración de productos que pueden esterilizarse en sus respectivos envases finales, se deberá contar con áreas cerradas, separadas. Estas áreas deberán estar esencialmente libres de polvo, provistas de aire filtrado a una presión más alta que la de áreas adyacentes y con acceso a las mismas a través de un sello de aire. El acceso del personal a tales áreas deberá ser restringido. Si fuera posible, las áreas deberán ser diseñadas de modo tal que se evite la posibilidad de que los productos destinados a esterilización puedan mezclarse o confundirse con productos que ya han sido esterilizados. Esto puede realizarse convenientemente usando aparatos para esterilización de doble puerta con salida a áreas separadas y que no se comuniquen.

Para la elaboración de productos que no pueden ser sometidos a esterilización terminal, se deberá usar un área separada y cerrada, especialmente diseñada para este propósito.

Durante las operaciones de elaboración se deberán efectuar rutinariamente recuentos microbianos en las áreas descritas más arriba. Los resultados de dichos recuentos se controlarán contra standards establecidos, y se deberán llevar registros adecuados de estos recuentos.

5 - EQUIPOS

Los equipos para la elaboración deberán ser diseñados y conservados en forma tal que:

- 1) Sean apropiados para el uso al que están destinados.
- 2) Sean fácil de limpiar a fondo cada vez que sea necesario.
- 3) Eviten cualquier contaminación de los productos y sus envases durante la elaboración, y
- 4) Minimizen el riesgo de confusión y omisión de algún paso en el proceso tales como filtración o esterilización.

Las condiciones de operación dentro de los aparatos usados para esterilizar los productos deberán ser inspeccionadas por medio de dispositivos para registro y/o indicadores, los cuales deberán ser inicialmente calibrados y controlados a intervalos establecidos y por métodos aprobados.

Los equipos para la elaboración y los utensilios deberán limpiarse a fondo y si fuera necesario esterilizarlos y conservarlos de acuerdo con direcciones escritas específicas. Cuando fuera conveniente se los desarmará y se los limpiará a fondo, para evitar que puedan quedar residuos de productos de operaciones previas. Se deberá guardar registros adecuados de tales procedimientos.

Los equipos usados para el llenado aséptico deberán ser controlados a intervalos apropiados por medio de métodos microbiológicos (1). Se deberán llevar registros apropiados de tales ensayos.

6 - HIGIENE

La higiene de las instalaciones deberá estar de acuerdo con los standards de higiene emitidos por la autoridad sanitaria pertinente. Las instalaciones deberán estar limpias y libres de desperdicios, ordenadas y libres de insectos. Deberá disponerse de un programa escrito para la higiene, donde se indicará:

- 1) Áreas a ser limpiadas, y los intervalos de limpieza.
- 2) Procedimientos de limpieza a seguir y, si fuera necesario, equipos materiales a ser usados, y
- 3) Personal asignado a y responsable de las operaciones de limpieza.

No será permitido comer, fumar, ni tampoco ninguna práctica antihigiénica en las áreas de elaboración.

Deberá contarse con baños suficientemente limpios, y bien ventilados, incluso con lavatorios y cuarto para cambiarse de ropas, los cuales deberán estar ubicados cerca de las áreas de trabajo y destinados al personal de elaboración.

7 - MATERIAS PRIMAS

Se deberá llevar un inventario de todas las materias primas a

ser usadas en cada una de las etapas de la elaboración de los productos, y se llevarán registros donde constará su origen, fecha de recibo, fecha de análisis, fecha de aprobación otorgada por el Departamento de Control de Calidad, y su uso subsiguiente en la elaboración de productos. Todas estas materias primas deberán estar :

- 1) Identificadas, y sus envases deberán inspeccionarse para comprobar cualquier deterioro.
- 2) Almacenadas en forma correcta.
- 3) Muestreadas pro el Departamento de Control de Calidad en forma adecuada.
- 4) Analizadas a fin de verificar que cumplen con los requerimientos (todas las materias primas deberán marcarse indicando que están siendo sometidas a análisis y, si es posible, deberán dejarse en "cuarentena" hasta la aprobación otorgada por el Departamento de Control de Calidad).
- 5) Liberadas para su uso por el Departamento de Control de Calidad por medio de instrucciones escritas.

Las materias primas que son aprobadas o aceptadas deberán rotularse correcta y claramente por medio de una etiqueta con la leyenda de "aprobada" y luego, si fuera necesario, serán transferidas a las áreas asignadas para su almacenamiento.

Todas las materias primas rechazadas serán claramente identificadas como tales y deberán destruirse o devolverse al proveedor tan pronto como sea posible.

8 - OPERACIONES DE ELABORACION

Las operaciones de elaboración y control deberán efectuarse bajo la supervisión de expertos, como se especifica en la sección 3.

8.1 LIMPIEZA

Antes de comenzar con cualquier operación de elaboración, se deberá efectuar un control para asegurarse de que todos los aparatos y equipos a ser usados en la operación han sido limpiados y/o esterilizados (ver sección 5).

8.2 EQUIPOS Y ENVASES

El contenido de todos los recipientes usados en la elaboración y almacenamiento en todas las etapas de la elaboración deberá estar claramente identificado con etiquetas legibles, donde constará el nombre y/o código de identificación de los materiales procesados y la identificación del lote correspondiente. Siempre que sea posible estas etiquetas deberán estar perfectamente adheridas

a los envases correspondientes. A los equipos mecánicos de elaboración, durante su operación, se les adherirá también etiquetas similares donde se indicará nombre y/o código de identificación del producto elaborado, y, cuando fuera necesario, el número de lote.

8.3 PRECAUCIONES PARA EVITAR CONTAMINACION

Todas las operaciones de elaboración deberán efectuarse en áreas separadas asignadas para tales fines, provistas del equipo completo usado exclusivamente en esa área, en caso contrario, se deberán tomar las medidas necesarias para asegurarse de que no puede haber ni contaminación ni confusión (2).

Las operaciones estériles deberán realizarse en áreas especialmente diseñadas y construídas para ese fin, como se indica en la sección 4.2. Cada vez que se efectúen diferentes operaciones en una misma área, y exista la posibilidad de que se puedan confundir productos no esterilizados con los ya esterilizados, todos los envases conteniendo productos que van a ser esterilizados deberán marcarse claramente indicando si los mismos ya fueron o no esterilizados.

Todas aquellas operaciones en las cuales drogas altamente potentes, incluyendo antibióticos, son pesadas, mezcladas, micronizadas, encapsuladas, tableteadas, envasadas, etc., deberán ser efectuadas en áreas cerradas provistas de sistemas de absorción o extracción adecuados o que tengan una presión apropiada a fin de evitar que un producto se pueda diseminar y contaminar a otro. Se deberán tomar las precauciones necesarias para evitar la recirculación de aire contaminado.

En las áreas de elaboración se deberá usar, sobre o en vez de la ropa de calle, equipos de trabajo limpios.

Los productos sometidos a técnicas de operación estériles deberán protegerse de contaminación por medio de ya sea: a) métodos como las técnicas de flujo laminar, o b) asegurando que el personal use ropa limpia, estéril, cofias, máscaras, guantes de goma y cubre-zapatos. Antes de cambiarse y de entrar a las áreas estériles el personal deberá lavarse las manos con un desinfectante apropiado.

8.4 PERSONAL DE ELABORACION

Ninguna persona afectada por una enfermedad transmisible o que fuera vehículo de tal enfermedad así como tampoco ninguna persona con lesiones expuestas podrá estar afectada a tareas en la elaboración de productos. El personal de elaboración deberá ser sometido

a revisiones médicas periódicas. A fin de evitar cualquier daño en la salud del personal que manipulea productos peligrosos o de alta potencia, estas personas deberán usar, siempre que sea necesario, equipos protectores, zapatos especiales, cofias, máscaras para el polvo, etc., permaneciendo estos equipos en el área donde son usados. En algunos casos puede ser necesario confinar este personal a sus áreas de trabajo inmediatas.

8.5 PROCEDIMIENTOS DE ELABORACION E INSTRUCCIONES ESCRITAS

Los procedimientos de elaboración e instrucciones escritas para cada producto deberán ser preparados bajo la directa supervisión de los expertos (ver sección 3) quienes tienen la autoridad necesaria. Los mismos deberán contener por lo menos la siguiente información para cada producto:

- 1) Nombre y presentación.
- 2) Una descripción o identificación del envase/s terminado/s, material/es de empaque, y etiquetas, y cuando fuera pertinente, la/s tapa/s a ser usadas.
- 3) La identidad, cantidad y calidad de cada una de las materias primas a ser usadas, prescindiendo del hecho de que ellas aparezcan o no en el producto terminado (deberá indicarse el exceso permitido que puede estar incluido en un lote).
- 4) El rendimiento teórico esperado del producto durante los distintos pasos de su elaboración y los límites de rendimiento permitidos
- 5) Instrucciones detalladas para la elaboración y almacenamiento del producto y para los productos "semi-terminados" así como también las precauciones a tomarse durante estas operaciones, y
- 6) Una descripción de todos los ensayos y análisis de control de calidad a efectuarse durante cada paso de la elaboración incluyendo la designación de las personas o departamentos responsables o encargados de llevar a cabo tales ensayos y análisis.

8.6 REGISTRO DE ELABORACION DE LOTES

Los registros de elaboración deberán proveer la historia completa de la elaboración de cada lote de un producto, demostrando que ha sido elaborado y analizado de acuerdo con los procedimientos de elaboración y con las instrucciones escritas descritas en la sección 8.5. Se deberá preparar un registro de elaboración por separado para cada lote de producto elaborado el cual incluirá la siguiente información:

- 1) Nombre y presentación.
- 2) Fecha de elaboración
- 3) Identificación del lote.
- 4) La formulación completa del lote (ver sección 8.5, punto 3.)
- 5) El número de lote (o número de control analítico) de cada componente usado en la formulación.
- 6) El rendimiento real obtenido en los diferentes pasos de la elaboración del lote comparado con el rendimiento teórico (ver sección 8.5, punto 4).
- 7) Un registro, debidamente firmado, con cada uno de los pasos seguidos, con las precauciones tomadas y las observaciones especiales que se hubieran hecho durante la elaboración del lote.
- 8) Un registro donde figurarán todos los controles del proceso seguidos y los resultados obtenidos.
- 9) Una muestra de la etiqueta codificada usada.
- 10) Identificación del material envasado, recipientes y cuando fuera pertinente, tapas usadas.
- 11) Firma del experto responsable de las operaciones de elaboración y fecha en que lo firma, y
- 12) Un reporte analítico completo donde constará si el lote cumple con las especificaciones correspondientes al producto (este reporte deberá estar debidamente firmado y fechado, y endosado por el experto responsable de control de calidad a fin de permitir que el lote sea liberado).

8.7 CONSERVACION DE LOS REGISTROS DE ELABORACION DE LOTES

Todos los registros de elaboración de lotes deberán guardarse por un período especificado para referencia futura.

9 - ETIQUETADO Y ENVASADO

El material de envasado y etiquetado, incluyendo folletos, deberá almacenarse en forma tal que asegure que todo el material de acabado que acompaña a un producto dado es el correcto. El acceso a tales materiales deberá ser restringido a personal autorizado.

Antes del envasado y etiquetado de un lote dado, los registros de elaboración y control especificados en la sección 8.6, deberán indicar que el lote ha sido debidamente analizado, aprobado y liberado por el experto responsable de control de calidad.

Todas las etiquetas, estuches, cajas, así como todos los folletos, circulares, panfletos, deberán ser examinados y aprobados por la autoridad designada antes de ser enviados para su uso.

Para evitar errores de envasado y etiquetado, se enviará un número determinado de etiquetas debidamente codificadas. Tal envío se hará contra orden de pedido, escrita, firmada, la cual indicará la cantidad y el tipo de etiquetas requeridas. Una vez finalizado el envasado y etiquetado, se comparará cuidadosamente el número de etiquetas que se usaron con la cantidad remitida y codificada. Se deberá controlar asimismo la cantidad de etiquetas destruidas y las que no fueron usadas.

Todos los productos terminados serán identificados con etiquetas en las cuales figurará claramente, por lo menos, la siguiente información:

- 1) Nombre del producto.
- 2) Una lista de los ingredientes activos, indicando la cantidad de cada uno, y una declaración de los contenidos netos.
- 3) El número de lote asignado por el fabricante.
- 4) Fecha de elaboración y/o fecha de expiración, según sea necesario (si se desea la fecha de elaboración puede indicarse por medio de un código).
- 5) El nombre del fabricante y su dirección.
- 6) Cualquier indicación sobre las precauciones especiales que fueran necesarias para su almacenamiento o manipuleo.
- 7) Indicaciones y direcciones para su uso y todas las advertencias y precauciones que fueron necesarias.

10 - SISTEMA PARA EL CONTROL DE LA CALIDAD

Cada establecimiento que se dedica a la elaboración de productos farmacéuticos debe contar con un departamento de control de calidad el cual será autónomo en las áreas de su responsabilidad. Deberá controlar todas las materias primas, dirigir y orientar desde el aspecto de la calidad las operaciones de elaboración y controlar la calidad y estabilidad de los productos.

Deberá contarse además con un laboratorio de control de calidad, el cual deberá:

- 1) Contar con personal adecuado y estar bien equipado para efectuar todos los ensayos de control de calidad requeridos, durante y después de la manufactura. (3)
- 2) Estar supervisado por un experto calificado (ver sección 3) quien tendrá la responsabilidad final para aprobar o rechazar cualquiera de los materiales analizados.
- 3) Ser informado rápidamente de todos los cambios y modificaciones en los procedimientos de elaboración y en las instrucciones escritas (ver sección 8.5).

El departamento de control de calidad tendrá las siguientes obligaciones principales:

- 1) Preparar por escrito instrucciones detalladas, para realizar cada ensayo y análisis.
- 2) Controlar y liberar cada lote de materia prima.
- 3) Si fuera necesario, controlar y liberar productos "semi-terminados" ..
- 4) Controlar y liberar cada lote de producto terminado que esté listo para su distribución.
- 5) Controlar y liberar material de envasado y etiquetado y envases finales en los cuales irá el producto.
- 6) Evaluar si son adecuadas las condiciones en las cuales la materia prima, productos "semi-terminados", y productos terminados son almacenados.
- 7) Evaluar la calidad y estabilidad de los productos terminados cuando fuera necesario, de las materias primas y productos "semi-terminados".
- 8) Establecer cada vez que sea necesario las fechas de expiración y las especificaciones de vida útil, basándose en los informes de estabilidad, y
- 9) Establecer (y cuando fuera necesario, corregir) los procedimientos de control y especificaciones.

A fin de cumplir con sus responsabilidades, el departamento de control de calidad deberá tomar suficiente cantidad de muestras acuerdo con los procedimientos establecidos y llevar registros analíticos apropiados. Las muestras deberá etiquetarse correctamente, y se guardarán algunas para referenci futura.

El departamento de control de calidad deberá llevar registros analíticos adecuados con respecto al control de cada lote de los productos elaborados. Estos registros deberán incluir:

- 1) Una evaluación final del producto y una resolución con respecto a si el lote analizado y controlado cumple o no con las especificaciones establecidas.
- 2) La fuente de las especificaciones usadas.
- 3) La/s firma/s de la/s personas que realizaron los procedimientos de control de calidad, y
- 4) Una revisión final y la fecha y firma de un experto debidamente autorizado.

El departamento de control de calidad será también responsable de la completa inspección de los productos devueltos a fin de determinar si tales productos deben ser liberados, reprocesados o destruidos. Se llevarán registros adecuados respecto al destino dado a tales productos.

11 - AUTO-INSPECCION

A fin de garantizar el estricto cumplimiento de todos los procedimientos de elaboración, y controles establecidos puede ser aconsejable para una empresa designar un experto o un grupo de expertos encargados de efectuar regularmente inspecciones programadas de todas las operaciones de elaboración y control. Sin embargo, esto no quiere decir que una firma que decida ejercer la autoinspección se verá exenta de las inspecciones oficiales establecidas por las leyes y reglamentaciones del país donde esté ubicada.

12 - REGISTRO DE DISTRIBUCION

Se llevarán registros adecuados de la distribución de los lotes de cada producto a fin de facilitar, si así fuera necesario, el total y rápido retiro del lote del mercado.

13 - QUEJAS Y REPORTE DE REACCIONES ADVERSAS

Se deberán enviar a las autoridades pertinentes los reportes sobre reacciones adversas o perjudiciales resultantes del uso de un producto. Las quejas con respecto a la calidad de un producto incluso cualquier cambio en sus características físicas deberán ser investigadas a fondo. Si las mismas fueran bien fundadas se deberá tomar las medidas apropiadas lo antes posible.

Las medidas tomadas deberán registrarse y archivararse junto con la queja original.

(1) Esto puede efectuarse por medio de operaciones de llenado comunes usando un medio bacteriológico líquido, esté-

ril, apropiado, u otro medio apropiado para llenado de polvo seco, según sea el caso, o usando indicadores biológicos que puedan demostrar la eficacia del proceso de esterilización.

(2) Generalmente se aconseja evitar, siempre que sea posible, la elaboración simultánea de productos de apariencia similar en áreas adyacentes que no estén físicamente separadas.

(3) Si fuera necesario realizar ensayos con animales, estos deberán estar alojados en cuartos adecuados y contar con un cuidado especial. (Para información adicional ver el Reporte de la Organización Mundial de la Salud, 1966, N° 323, pp.14,16). El uso de laboratorios independientes fuera de la compañía puede ser aconsejable para procedimientos analíticos y biológicos especializados y complejos los que requieren el uso de equipos costosos y que solamente pueden ser efectuados por técnicos que tengan un entrenamiento especializado. Estos laboratorios deberán contar con personal adecuado y estar bien equipados para poder realizar esos ensayos.