



28^a ASAMBLEA MUNDIAL DE LA SALUD

Punto 2.8 del orden del día provisional

SUSTANCIAS PROFILACTICAS Y TERAPEUTICAS

Prácticas adecuadas para la fabricación y la inspección de la calidad
de los medicamentos y sistema de certificación de la calidad
de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional

Textos revisados

Informe del Director General

INTRODUCCION

1. En su resolución WHA22.50,¹ la 22^a Asamblea Mundial de la Salud recomendó a los Estados Miembros que adoptaran y aplicaran las prácticas adecuadas para la fabricación y la inspección de la calidad de los medicamentos que se enunciaban en el informe del Director General² y el sistema de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional, que se detallaba en el texto modificado del informe del Director General.³
2. En su resolución WHA23.45, la 23^a Asamblea Mundial de la Salud pidió al Director General que, a la vista de los datos recibidos, siguiera estudiando las necesidades existentes en relación con las prácticas adecuadas para la fabricación de los medicamentos y la inspección de su calidad, y con el sistema de certificación, y le encargó que presentara el oportuno informe a la 24^a Asamblea Mundial de la Salud.
3. El Comité de Expertos en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas, en su 24^a reunión, emprendió el examen de las observaciones formuladas por varios Estados Miembros acerca de ambos documentos y, basándose en ellas, propuso los textos revisados que a su vez se sometieron a la opinión de todos los Estados Miembros en enero de 1974. En esta fase se recibieron observaciones de unos 40 Estados Miembros, entre ellos de la mayoría de los países donde se fabrican medicamentos para la exportación.
4. En su 25^a reunión, celebrada en noviembre de 1974, el Comité de Expertos en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas preparó los proyectos definitivos de ambos documentos. Con respecto al nuevo proyecto de "Prácticas adecuadas para la fabricación y la inspección de la calidad de los medicamentos" se señaló que las modificaciones introducidas no contenían ninguna nueva cuestión de principio y que en su mayoría eran meras aclaraciones de requisitos ya establecidos.

¹ Act. Of. Org. Mund. Salud, 176, 24, 25.

² Act. Of. Org. Mund. Salud, 176, Anexo 12, parte 1.

³ Act. Of. Org. Mund. Salud, 176, Anexo 12, parte 2.

5. Con objeto de resolver ciertas dificultades planteadas por las numerosas repercusiones administrativas del texto del "Sistema de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional", tal y como se recomendaba en la resolución WHA22.50, hubo que introducir en éste algunos cambios de importancia. De conformidad con el texto revisado, las autoridades sanitarias de los países exportadores extenderán a petición del país importador un certificado donde conste si la venta de un determinado medicamento producido por un fabricante especificado está autorizada en el país donde el medicamento se fabrica y si su fabricación está sujeta a la inspección de las autoridades sanitarias y se ajusta a los requisitos establecidos en las "Prácticas adecuadas para la fabricación y la inspección de la calidad de los medicamentos".

Se ha tenido en cuenta el hecho de que la legislación nacional puede dar lugar a ciertas reservas por parte de algunos Estados Miembros en cuanto a su participación en el sistema de certificación.

6. En el párrafo 5 de la parte dispositiva de su resolución WHA25.61, la 25^a Asamblea Mundial de la Salud pidió al Director General que emprendiera "un estudio sobre los medios más eficaces de establecer un sistema uniforme para las indicaciones del plazo de caducidad de los productos farmacéuticos en las condiciones de almacenamiento, de la fecha de fabricación y del número de lote y para la organización de registros que faciliten las indagaciones sobre la distribución" y le encargó que informara "sobre esas cuestiones en una reunión ulterior de la Asamblea de la Salud".

En consecuencia, se ha estudiado la manera de incorporar los elementos que se enuncian en la citada resolución a los requisitos establecidos para el "Sistema de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional" y al texto revisado de las "Prácticas adecuadas para la fabricación y la inspección de la calidad de los medicamentos", con objeto de que la aplicación del sistema de certificación constituya un paso de importancia para alcanzar los objetivos de la resolución.

En el texto revisado de las "Prácticas adecuadas para la fabricación y la inspección de la calidad de los medicamentos" ya no es optativo el establecimiento de especificaciones para la fecha de caducidad y el plazo de conservación sobre la base de pruebas de estabilidad practicadas por el departamento de inspección de la calidad del propio fabricante. El texto revisado del "Sistema de certificación" exige que se consignen las fechas de caducidad en los certificados de los lotes. Cuando exista la legislación apropiada en el país importador, la inclusión de las fechas de caducidad en las etiquetas de los productos acabados proporcionará un sistema uniforme para indicar el plazo de conservación en determinadas condiciones de almacenamiento.

7. En su 55^a reunión, el Consejo Ejecutivo aprobó el texto revisado de las "Prácticas adecuadas para la fabricación y la inspección de la calidad de los medicamentos", y convino en la urgente necesidad de introducir el proyectado "Sistema de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional". En su resolución EB55.R21, el Consejo recomendó a la 28^a Asamblea Mundial de la Salud la adopción de los textos revisados, tal como figuran en el informe del Director General.

A. PRACTICAS ADECUADAS PARA LA FABRICACION Y LA INSPECCION
DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

1. Consideraciones generales

En la industria farmacéutica es indispensable hacer una inspección completa de la producción para garantizar al consumidor que los medicamentos que recibe son de elevada calidad. Ninguna operación debe dejarse al azar cuando las sustancias que se fabrican pueden ser decisivas para salvar vidas o para recuperar o conservar la salud.

Evidentemente, no es fácil fijar criterios aplicables a la fabricación de medicamentos que han de satisfacer las normas establecidas para que se puedan utilizar con toda tranquilidad. A continuación se exponen algunas prácticas recomendadas para la fabricación de medicamentos de la calidad deseada; su adopción, unida a las diversas inspecciones practicadas a lo largo del ciclo de fabricación, contribuirá en gran medida a garantizar la calidad uniforme y elevada de los lotes de medicamentos producidos.

El fabricante debe ser responsable de la calidad de los medicamentos que produce, pues sólo él está en condiciones de evitar errores y contratiempos mediante una atenta vigilancia de sus procedimientos de fabricación e inspección.

Las prácticas descritas a continuación se dan a título de orientación general y, llegado el caso, pueden adaptarse a las necesidades de cada fabricante siempre que ello no vaya en detrimento de las normas de calidad establecidas por la industria farmacéutica.¹ Su aplicación se extiende a todas las operaciones de fabricación (incluidos el empaquetado y la rotulación) requeridas para que el medicamento alcance su forma farmacéutica definitiva.

En ciertos casos, diversas empresas colaboran en las distintas operaciones necesarias para la fabricación del medicamento en su forma definitiva, inclusive el empaquetado y la rotulación. Puede asimismo suceder que un medicamento ya acabado, empaquetado y rotulado sea empaquetado o rotulado de nuevo, con una nueva denominación. Todas estas operaciones forman indudablemente parte del ciclo de fabricación, por lo que deben quedar sometidas a las reglas pertinentes que a continuación se proponen.

Las siguientes reglas están concebidas fundamentalmente para las preparaciones destinadas a la medicina. No obstante, la calidad debe ser objeto de la misma atención en la fabricación de preparaciones de uso veterinario.

2. Definiciones

A efectos del presente documento se han adoptado las siguientes definiciones:

Medicamento. Toda sustancia o mezcla de sustancias fabricada, vendida, puesta a la venta o recomendada para 1) el tratamiento, el alivio, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad, de un estado físico anormal o de los síntomas de una u otro en el hombre o los animales, o 2) el restablecimiento, la corrección o la modificación de funciones orgánicas en el hombre o los animales.

¹ El Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos, en su serie de Normas para Sustancias Biológicas, así como otros grupos de expertos de la OMS, ha establecido y publicado en la Serie de Informes Técnicos recomendaciones aplicables concretamente a determinados productos biológicos.

Fabricación. Todas las operaciones que intervienen en la producción de un medicamento: elaboración, mezcla, formulación, envase, empaquetado y etiquetado.

Materias primas. Todas las sustancias activas o inactivas que se emplean para la fabricación de medicamentos, tanto si permanecen inalteradas como si experimentan modificaciones.

Lote. Cantidad de un medicamento que se produce en un ciclo de fabricación. La característica esencial del lote de fabricación es su homogeneidad.

Número de lote. Designación (en número y/o en letras) impresa en la etiqueta del medicamento, que permite identificar el lote a que éste pertenece y, en caso de necesidad, localizar y revisar todas las operaciones de fabricación e inspección practicadas durante su producción.

Cuarentena. Retención temporal de un producto con prohibición de emplearlo hasta que se autorice su salida.

Inspección de la calidad. Conjunto de medidas destinadas a garantizar en todo momento la producción uniforme de lotes de medicamentos que satisfagan las normas de identidad, actividad, pureza, etc.

Producto semielaborado. Toda sustancia o mezcla de sustancias que aún se halle en proceso de fabricación.

3. Personal

Los especialistas encargados de supervisar la fabricación y la inspección de la calidad de los medicamentos deben poseer los conocimientos científicos y la experiencia práctica que exija la legislación nacional. Su formación debe basarse en una combinación adecuada de las siguientes materias: a) química (análisis químico, bioquímica, etc.); b) química industrial; c) microbiología; d) ciencias y técnicas farmacéuticas; e) farmacología y toxicología; f) fisiología e histología; y g) otras ciencias afines. Deben asimismo poseer una buena experiencia de fabricación e inspección de calidad de medicamentos, experiencia que pueden adquirir en el curso de un periodo preparatorio durante el cual ejerzan sus funciones bajo la dirección de un colega capacitado. Estas personas deben poseer la experiencia práctica y los conocimientos científicos para poder formarse un juicio profesional independiente, basado en principios científicos y el reconocimiento de los problemas prácticos que plantea la fabricación y la inspección de la calidad de los medicamentos.

Convendrá que estos expertos no tengan intereses ajenos a la empresa productora que a) les impidan dedicar todo el tiempo necesario a sus funciones o b) puedan colocarles en una situación de intereses financieros contradictorios. Por último, deben disfrutar de toda la autoridad y de los medios necesarios para poder desempeñar su misión con eficacia.

Además de los especialistas mencionados, habrá que disponer de un número suficiente de personal técnico capacitado para llevar a cabo las operaciones de fabricación y de inspección de la calidad de acuerdo con las normas y los procedimientos establecidos. Todo el personal debe estar interesado en establecer y mantener normas elevadas de calidad.

4. Locales

4.1 Generalidades

Los medicamentos se deben fabricar, preparar, empaquetar, rotular y comprobar en locales apropiados para estos fines.

Para determinar la idoneidad de los locales se tendrán en cuenta las siguientes condiciones:

- 1) la compatibilidad de otras operaciones de fabricación que puedan llevarse a cabo en el mismo local o en otros adyacentes;
- 2) la suficiencia del espacio de trabajo, que debe permitir la colocación ordenada y lógica del equipo y los materiales, de tal manera que a) se reduzca al mínimo el riesgo de confusión entre diferentes medicamentos o sus componentes, b) se eviten las posibilidades de contaminación por otros medicamentos o sustancias, y c) se reduzca al mínimo el riesgo de omitir cualquier fase de la fabricación o la inspección;
- 3) las características físicas de los locales que puedan afectar a la calidad y la inocuidad de los productos: los edificios deben estar diseñados y construidos de manera que no puedan entrar en ellos insectos ni otros animales; las superficies interiores (paredes, suelos y techos) deben ser lisas, no deben tener grietas ni desprender polvo y deben poder limpiarse y, si es preciso, desinfectarse con facilidad;
- 4) las condiciones de iluminación, calefacción, ventilación y, si es preciso, aire acondicionado necesarias para mantener una temperatura satisfactoria y una humedad relativa que no ejerzan efectos perjudiciales sobre el medicamento durante la fabricación o el almacenamiento, ni alteren la precisión y el funcionamiento de los aparatos de laboratorio.

4.2 Almacenes

Las condiciones que deben reunir los almacenes no pueden definirse estrictamente de tal manera que satisfagan todos los requisitos posibles. No obstante, se observarán los siguientes principios:

- 1) los almacenes deben ser suficientemente espaciosos, poseer una buena iluminación y estar dispuestos y equipados de manera que permitan mantener los materiales y los productos almacenados en un ambiente seco, limpio y ordenado y, cuando sea necesario, en condiciones reguladas de temperatura y humedad;
- 2) los locales deben permitir una separación adecuada y eficaz de los materiales y productos en cuarentena o en otras condiciones;
- 3) deben existir recintos especiales y separados para el almacenamiento de
 - a) sustancias inflamables o que presenten riesgos especiales de explosión;
 - b) medicamentos muy tóxicos, estupefacientes y otros fármacos peligrosos (los locales utilizados para este fin deben estar bien protegidos contra el robo);
 - c) materiales y productos rechazados o recogidos.

4.3 Normas especiales

En casos especiales, por ejemplo la fabricación de medicamentos que deben ser estériles pero que no pueden esterilizarse en sus envases definitivos, habrá que disponer de recintos independientes y cerrados, especialmente contruidos para este fin y accesibles por una esclusa neumática. Han de ser locales prácticamente libres de polvo y ventilados con aire inyectado a través de filtros antimicrobianos que dé una presión más alta que la de los locales adyacentes. El buen funcionamiento de los filtros debe comprobarse en el momento de la instalación y después a intervalos periódicos. Todas las superficies de los locales de fabricación deben estar contruidas con vistas a facilitar la limpieza y la desinfección.

Antes de iniciar el proceso de fabricación y en el curso de éste se harán regularmente recuentos de bacterias en muestras de aire tomadas de los locales descritos. Los resultados de estos recuentos se compararán con las normas establecidas y se anotarán en debida forma.

Para la fabricación de medicamentos que pueden esterilizarse en sus recipientes definitivos se consideran también esenciales las normas anteriores, con excepción de la esterilización obligatoria del suministro de aire. Los locales deben estar dispuestos de forma que quede excluida la posibilidad de que los productos destinados a la esterilización puedan mezclarse o confundirse con los productos ya esterilizados. Para conseguir este objetivo pueden utilizarse aparatos de esterilización cuya entrada y salida se encuentren en locales distintos e incomunicados entre sí.

5. Equipo

El equipo de fabricación estará contruido, situado y conservado de forma que

- 1) se preste al uso a que está destinado;
- 2) sea fácil de limpiar a fondo cada vez que sea necesario;
- 3) estén reducidas al mínimo las posibilidades de contaminación de los medicamentos y de sus recipientes durante la fabricación; y
- 4) esté reducido al mínimo todo riesgo de confusión o de omisión de alguna fase del proceso de fabricación, como la filtración o la esterilización.

El estado de funcionamiento de todo aparato de esterilización se verificará por medio de diversos dispositivos de registro, que se calibrarán previamente y que después se comprobarán a los intervalos pertinentes valiéndose de métodos aprobados. Para comprobar la eficacia del proceso de esterilización pueden usarse indicadores microbiológicos normalizados.

El equipo y los utensilios de fabricación se limpiarán con todo cuidado y, en caso de necesidad, se esterilizarán, conservándolos después de acuerdo con unas instrucciones precisas formuladas por escrito. Siempre que sea preciso, se desmontará y limpiará cuidadosamente todo el equipo para suprimir cualquier residuo de medicamento que pudiese quedar de operaciones anteriores. Todas estas operaciones constarán en un protocolo apropiado.

Todo el material empleado para el envasado aséptico se comprobará a intervalos adecuados mediante técnicas microbiológicas.¹ Las balanzas y los instrumentos de medición usados en la producción y la inspección de la calidad se calibrarán y comprobarán a intervalos convenientes por métodos adecuados. Todas estas pruebas constarán en un protocolo apropiado.

¹ Para ello se pueden efectuar las operaciones normales de envasado empleando, según el caso, medios líquidos de cultivo estériles u otros medios adecuados para el envasado en seco, teniendo en cuenta los riesgos de contaminación microbiológica del equipo.

6. Saneamiento

Los locales destinados a la fabricación se mantendrán dentro de las normas de saneamiento establecidas por las autoridades sanitarias competentes. Hay que tenerlos limpios y ordenados, evitando la acumulación en ellos de desechos y la presencia de ratones, insectos, etc. Debe establecerse por escrito un programa de saneamiento en el que se indiquen:

- 1) las zonas que deben limpiarse y a qué intervalos;
- 2) los procedimientos de limpieza y, si es necesario, el equipo y los materiales que deben emplearse; y
- 3) el personal encargado y responsable de las operaciones de limpieza.

En las zonas de fabricación no se permitirá comer ni fumar y se prohibirá toda práctica antihigiénica.

El personal encargado de la fabricación debe disponer cerca del lugar de trabajo de retretes limpios, bien ventilados y en número suficiente, así como de lavabos y habitaciones para cambiarse de ropa.

7. Materias primas

Debe hacerse un inventario de todas las materias primas que se van a emplear en cualquier momento de la fabricación de los medicamentos, indicando el nombre del proveedor, el origen (si es posible), la fecha de recepción, la fecha del análisis, la fecha de salida del departamento de inspección de la calidad y el empleo ulterior en la fabricación. Con todas las materias primas se procederá del modo siguiente:

- 1) se identificarán y se examinarán sus recipientes por si han sufrido algún daño;
- 2) se almacenarán adecuadamente en cuarentena;
- 3) el departamento de inspección de la calidad procederá a un muestreo adecuado;
- 4) se comprobará si cumplen los requisitos estipulados (todos los materiales llevarán signos distintivos para indicar si están en ensayo); y
- 5) el departamento de inspección de la calidad autorizará por escrito su salida de cuarentena.

Las materias primas aceptadas o aprobadas se etiquetarán correctamente y en forma visible y a continuación, si procede, se enviarán a los lugares destinados a su almacenamiento.

Todas las materias primas rechazadas se identificarán claramente y se destruirán o devolverán al proveedor lo antes posible.

8. Operaciones de fabricación

Como se ha indicado en la sección 3, todas las operaciones de fabricación y de inspección se realizarán bajo la supervisión de especialistas.

8.1 Limpieza

Antes de iniciarse la fabricación se comprobará que todos los aparatos y equipos que van a emplearse en las operaciones se han limpiado y/o esterilizado (véase la sección 5).

8.2 Equipo y recipientes

El contenido de todos los recipientes y envases empleados para la fabricación y el almacenamiento en las distintas fases de la producción se indicará mediante etiquetas colocadas muy a la vista, en las que se pueda leer muy claramente el nombre o el número de clave de los materiales elaborados y los datos necesarios para identificar el lote. Se fijarán etiquetas similares en los equipos mecánicos de fabricación durante su funcionamiento.

8.3 Precauciones contra la contaminación y las confusiones

Todas las operaciones de fabricación se deben efectuar en locales independientes destinados exclusivamente a ese fin y con un equipo completo que sólo se utilizará en el local que le corresponda; de lo contrario, se adoptarán las medidas necesarias para excluir los riesgos de contaminación cruzada y de confusión.¹

En los locales de fabricación, el personal llevará sobre su ropa de calle, o en lugar de ésta, ropas de trabajo o blusas limpias.

Para la fabricación de medicamentos que hayan de ser estériles se utilizarán recintos especialmente destinados y construidos al efecto, como se indica en la sección 4.3. Cuando las distintas operaciones no se efectúan en locales independientes y existe la posibilidad de que los productos esterilizados se confundan con los no esterilizados, todos los recipientes que contengan lotes de productos que se van a esterilizar habrán de llevar una señal que indique claramente si su contenido se ha esterilizado o no.

Los productos sometidos a operaciones estériles se protegerán contra la contaminación aplicando, por ejemplo, técnicas de flujo laminar, y asegurándose de que el personal lleve blusas, gorros, mascarillas, guantes de caucho y cubrezapatos limpios y estériles. Antes de vestirse y entrar en la zona estéril, el personal se lavará las manos con un desinfectante adecuado.

Todas las operaciones con medicamentos muy activos, especialmente antibióticos, en el curso de las cuales se desprenda polvo se realizarán en locales completamente cerrados y provistos de sistemas adecuados de extracción de aire o mantenidos a la presión necesaria para evitar la contaminación cruzada. Además, se tomarán las precauciones adecuadas para impedir que el aire contaminado entre de nuevo en circulación.

8.4 Personal de fabricación

Se evitará cuidadosamente emplear en la fabricación de medicamentos a personas afectadas de enfermedades infecciosas o portadoras de sus gérmenes, o a sujetos que padezcan lesiones abiertas en la superficie expuesta del cuerpo. El personal de fabricación se someterá a reconocimientos periódicos. A fin de evitar los riesgos que pueden suponer para la salud la manipulación de materiales peligrosos o activos, siempre que sea necesario, el personal encargado de la fabricación llevará ropas, zapatos, gorros, mascarillas, etc., protectores; todos estos elementos de protección se dejarán en los locales donde se utilizan. En ciertos casos puede ser necesario restringir la entrada y la salida en los recintos especiales de trabajo.

¹ Debe evitarse la fabricación simultánea de medicamentos distintos pero de aspecto semejante en zonas contiguas y sin separación material alguna.

8.5 Documentos relativos a los métodos de fabricación

Bajo la vigilancia directa de especialistas que tengan la competencia necesaria (véase la sección 3) se prepararán documentos¹ acerca de los métodos de fabricación de cada medicamento. Estos documentos han de contener como mínimo las informaciones siguientes:

- 1) el nombre y la forma farmacéutica;
- 2) una descripción o indicación del envase o envases definitivos, del material de empaquetado y de las etiquetas y, cuando corresponda, el tipo de cierre empleado;
- 3) la naturaleza, cantidad y calidad de cada una de las materias primas que hayan de utilizarse, aparezcan o no en el medicamento acabado (asimismo se indicarán los excesos admisibles en un lote preparado);
- 4) rendimiento que teóricamente se puede esperar de las operaciones en las distintas fases de la fabricación y límites de rendimiento admisibles;
- 5) instrucciones detalladas y precauciones que hay que observar en la fabricación y el almacenamiento de medicamentos y de los productos semielaborados; y
- 6) descripción de todas las pruebas y análisis necesarios para la inspección de la calidad durante cada una de las fases de la fabricación, con indicación del nombre de las personas o de los servicios responsables o encargados de la ejecución de dichas pruebas y análisis.

8.6 Registros de fabricación de los lotes

Para cada lote de un medicamento se llevará un registro de fabricación en el que se describan las operaciones realizadas y en el que pueda comprobarse que el producto se ha fabricado, ensayado y analizado de acuerdo con los procedimientos y las instrucciones escritas que se indican en la sección 8.5. Se preparará un registro independiente de fabricación para cada lote de medicamento producido y en él se hará constar la siguiente información:

- 1) el nombre y la forma farmacéutica;
- 2) la fecha de fabricación;
- 3) el número de identificación del lote;
- 4) la composición completa del lote (véase el punto 3 de la sección 8.5);
- 5) el número (o número de control analítico) de cada componente del lote utilizado en la fórmula de éste;
- 6) el rendimiento efectivo obtenido en las distintas fases de la fabricación del lote en relación con el rendimiento teórico (véase el punto 4 de la sección 8.5);

¹ Estos documentos no deben contener enmiendas u observaciones manuscritas. Cuando sea necesario, se redactarán de nuevo y se retirarán todas las instrucciones anticuadas para evitar que sigan usándose. Los documentos tendrán una forma conveniente para reproducirlos por un procedimiento que evite cualquier posibilidad de error de transcripción.

- 7) un registro debidamente firmado de todas las operaciones realizadas, de las precauciones adoptadas y de las observaciones especiales hechas durante la fabricación del lote;
- 8) un registro de todas las operaciones de inspección efectuadas en el curso de la fabricación, con los resultados obtenidos;
- 9) un ejemplar de la etiqueta en clave empleada;
- 10) indicación de los materiales de envase, empaquetado y, si procede, del sistema de cierre empleado;
- 11) firma del responsable de las operaciones de fabricación y fecha de la firma;
- 12) un informe analítico en el que se indique si el lote satisface las operaciones establecidas para el medicamento, debidamente fechado y firmado por el especialista responsable;
- 13) mención de la decisión adoptada por el departamento de inspección de la calidad en lo referente a la aprobación o la exclusión del lote (véase el párrafo 10.1 (5)); y
- 14) si el lote es rechazado, datos sobre su evacuación o utilización.

8.7 Conservación de los registros de fabricación de los lotes

Todos los registros de fabricación de los lotes se conservarán a título de referencia durante un tiempo determinado.

9. Rotulación y empaquetado.

Los materiales de rotulación y empaquetado, incluido el prospecto de instrucciones que acompaña al medicamento, se conservarán y manejarán de modo que no puedan mezclarse las etiquetas, los materiales de empaquetado y los prospectos correspondientes a diferentes productos. Sólo el personal autorizado tendrá acceso a estos materiales.

Antes de proceder al empaquetado y a la rotulación de un determinado lote de medicamento, habrá que comprobar en los registros de fabricación y de inspección mencionados en la sección 8.6 que el lote ha sido debidamente ensayado, aprobado y aceptado por el especialista responsable de la inspección de la calidad. Antes de proceder a la distribución, todas las etiquetas destinadas a los envases, cajas o cajones, así como todas las circulares, notas, prospectos, etc., habrán de ser examinados y aprobados por la persona o personas designadas (véase la sección 10.1 (4)).

Para evitar los errores de empaquetado y rotulación, se imprimirán (y, si procede, se marcarán) un número conocido de etiquetas y de unidades de empaquetado, previa petición escrita y firmada en la que se indiquen la cantidad y el tipo requeridos.

Una vez terminadas las operaciones de empaquetado y rotulación, deberá procederse a comprobar si el número de etiquetas y de unidades de empaquetado entregadas coincide con el número de productos etiquetados y empaquetados más el material no empleado. Todo el material marcado que no se haya empleado deberá destruirse. Cualquier discrepancia considerable o insólita entre dichos números será objeto de una investigación cuidadosa.

Todo medicamento acabado se identificará por medio de una etiqueta en la que figuren claramente, por lo menos, los siguientes datos:

- 1) el nombre del medicamento;
- 2) una lista de sus ingredientes activos, con indicación de la cantidad de cada uno de ellos y del contenido neto (v.g., número de dosis, peso o volumen);
- 3) el número del lote asignado por el fabricante;
- 4) la fecha de caducidad, si procede (véase el párrafo 10.1 (8));
- 5) cualquier norma de conservación o precaución especial que pueda exigir el manejo del medicamento;
- 6) el modo de empleo y las advertencias y precauciones que puedan ser necesarias; y
- 7) el nombre y la dirección del fabricante o de la persona responsable de la comercialización del producto.

10. Sistema de inspección de la calidad

10.1 Departamento de inspección de la calidad

Todo establecimiento productor debe tener un departamento de inspección de la calidad supervisado por un especialista debidamente calificado, independiente de los demás departamentos, pero responsable ante la dirección. El departamento de inspección de la calidad verificará todas las materias primas, vigilará los aspectos cualitativos de las operaciones de fabricación e inspeccionará la calidad y la estabilidad de los medicamentos producidos.

Las principales funciones del departamento de inspección de la calidad serán:

- 1) preparar por escrito instrucciones detalladas sobre la ejecución de cada prueba o análisis;
- 2) aprobar o rechazar cada lote de materias primas;
- 3) aprobar o rechazar los productos semielaborados, si procede;
- 4) aprobar o rechazar los materiales de empaquetado y rotulación, así como los envases definitivos;
- 5) aprobar o rechazar cada lote del medicamento acabado y listo para la distribución;
- 6) evaluar las condiciones de almacenamiento de las materias primas, los productos semielaborados y los medicamentos acabados;
- 7) evaluar la calidad y la estabilidad de los medicamentos acabados y, siempre que sea necesario, las de las materias primas y los productos semielaborados;
- 8) fijar las fechas de caducidad y las condiciones de almacenamiento, basándose en los resultados de las pruebas de estabilidad;
- 9) establecer (y, siempre que sea necesario, modificar) los métodos y normas de inspección; y

- 10) encargarse del análisis de los medicamentos devueltos y decidir si deben ser lanzados de nuevo al mercado, rectificadas o destruidos. En un registro adecuado se hará constar el destino de estos medicamentos.

En el desempeño de sus funciones, el departamento de inspección de la calidad tomará muestras (v.g., de las materias primas y de los medicamentos acabados), según los métodos establecidos. Cada muestra se rotulará en debida forma y parte de ella se conservará con fines de referencia.

El departamento de inspección de la calidad mantendrá asimismo un protocolo adecuado de análisis con los datos obtenidos en el examen de todas las muestras tomadas. En dicho protocolo figurarán los siguientes datos:

- a) resultado de cada prueba realizada, con mención de las observaciones y los cálculos pertinentes, para verificar el cumplimiento de las especificaciones establecidas;
- b) fuente de las especificaciones aplicadas;
- c) firma de la persona o de las personas que hayan realizado la inspección; y
- d) el informe final, la decisión tomada, y la aprobación fechada de un especialista debidamente habilitado.

10.2 Laboratorio de inspección de la calidad

El departamento de inspección de la calidad debe disponer de un laboratorio que satisfaga las siguientes condiciones:

- 1) estará dotado de suficiente personal y perfectamente equipado para realizar todas las pruebas y análisis necesarios durante la fabricación y después de ésta;¹
- 2) ha de estar dirigido por un especialista competente (véase la sección 3).

11. Autoinspección

Para asegurarse de que todos los procedimientos de fabricación y todas las inspecciones prescritas se aplican rigurosamente, puede ser conveniente que la empresa designe a un experto o a un grupo de expertos para que supervise periódicamente el conjunto de las operaciones de fabricación y de inspección. Esto no significa, sin embargo, que todo establecimiento que practique la autoinspección quede dispensado de las inspecciones oficiales exigidas por la ley o por los reglamentos del país donde esté situado.

12. Registros de distribución

El fabricante llevará un registro de distribución de cada lote acabado del medicamento con el fin de que, en caso de necesidad, se pueda recuperar completamente y con rapidez un lote determinado.

¹ Si se necesitan animales de laboratorio, éstos dispondrán de los locales y de los cuidados necesarios (para más información, véase Org. Mund. Salud Ser. Inf. Técn., 1966, N° 323, págs. 14 y 16). Para los análisis más delicados y las pruebas biológicas complejas que exigen un material costoso y un personal técnico especializado se puede recurrir a laboratorios exteriores independientes, asegurándose previamente de que éstos disponen del personal y del material necesarios para los análisis de que se trate.

13. Quejas e informes sobre reacciones nocivas

Todo informe sobre lesiones o reacciones nocivas causadas por un medicamento se transmitirá a la autoridad competente. Las quejas relativas a la calidad de un medicamento o a cualquier modificación de sus características físicas se investigarán con todo detalle y, si se demuestra que están fundadas, se adoptarán lo antes posible las medidas correctivas que procedan. El informe sobre estas medidas se archivará junto a la queja original.

B. SISTEMA DE CERTIFICACION DE LA CALIDAD DE LOS PRODUCTOS FARMACEUTICOS
OBJETO DE COMERCIO INTERNACIONAL

Parte I - Certificación de productos farmacéuticos

1. Para los fines del presente sistema de certificación, se entiende por "producto farmacéutico" todo medicamento presentado en su forma farmacéutica definitiva, destinado al uso humano y legalmente sujeto a inspección en el Estado Miembro exportador y en el Estado Miembro importador.

2. Todo producto farmacéutico exportado o importado con arreglo a este sistema de certificación deberá ir acompañado de un Certificado de Productos Farmacéuticos expedido por la autoridad competente del Estado Miembro exportador a petición de la parte interesada. El certificado se enviará a la autoridad competente del Estado Miembro importador, la cual podrá otorgar o denegar la autorización para la venta o la distribución del producto certificado, o bien condicionar esa autorización a la presentación de datos suplementarios.

3. El Certificado de Productos Farmacéuticos se expedirá en las condiciones establecidas por la autoridad competente del Estado Miembro exportador con el fin de dejar constancia de los siguientes extremos:

a) que está autorizada la venta o la distribución del producto en el territorio del Estado Miembro exportador (de lo contrario, se harán constar en el certificado las razones); y

b) que las instalaciones industriales donde se fabrica el producto están sometidas a inspecciones regulares, encaminadas a comprobar si el fabricante se ajusta a las prácticas adecuadas de fabricación e inspección de la calidad recomendadas por la Organización Mundial de la Salud respecto a los productos que deben venderse o distribuirse dentro del país de origen o que están destinados a la exportación.

Se adjunta un proyecto de formulario para el Certificado de Productos Farmacéuticos, acompañado de algunas notas explicativas.

4. En caso de que se requieran certificados para los lotes aislados de un producto cubierto por el Certificado de Productos Farmacéuticos, tales certificados podrán ser expedidos por el fabricante o por la autoridad competente del Estado Miembro exportador, según la índole del producto y los requisitos exigidos por el Estado Miembro exportador o el Estado Miembro importador. En el certificado del lote figurarán el nombre y la forma farmacéutica del producto,

el número del lote, la fecha de caducidad y las condiciones de almacenamiento, una referencia al Certificado de Productos Farmacéuticos y una declaración de que el lote se ajusta a los requisitos establecidos por la autoridad competente para la venta o la distribución dentro del Estado Miembro exportador (con mención de la autorización) o bien, si es éste el caso, a ciertas especificaciones publicadas o a otras especificaciones establecidas que deberá facilitar el fabricante. Podrán figurar también en el certificado datos sobre el empaquetado, la rotulación, la índole del envase, la fecha de fabricación, los resultados de los análisis y otros datos.

Parte II - Intercambio de información

1. A petición de la autoridad competente del Estado Miembro que haya importado o deba importar un producto farmacéutico cubierto por este sistema de certificación, la autoridad competente del Estado Miembro exportador facilitará información sobre los siguientes extremos:

- a) aplicación de las prácticas adecuadas de fabricación e inspección de la calidad de los medicamentos recomendadas por la Organización Mundial de la Salud;¹
- b) inspecciones del producto llevadas a cabo por la autoridad competente del Estado Miembro exportador;
- c) nombres y funciones de las personas designadas para firmar certificados de lotes del producto que debe exportarse.

En la medida en que lo exijan las disposiciones legales del Estado Miembro importador, y con el consentimiento del fabricante, puede facilitarse también información sobre las normas generales y específicas aplicadas en la inspección de la calidad del producto que se vaya a exportar.

2. Si después de su introducción en el Estado Miembro importador aparecieran en un lote determinado de un producto importado bajo el presente sistema de certificación defectos de calidad que el país importador considerara graves y que no pudiesen atribuirse a condiciones y circunstancias locales, la autoridad competente deberá notificar el hecho, juntamente con los datos pertinentes, a la autoridad competente del Estado Miembro exportador que hubiese extendido el certificado para el producto en cuestión, y pedir que se proceda a las averiguaciones correspondientes. A la inversa, si la autoridad competente del Estado Miembro exportador comprobara la existencia de graves defectos en la inspección de calidad, deberá notificar el hecho a la autoridad competente del Estado Miembro importador.

Parte III - Estados Miembros participantes

1. Cada uno de los Estados Miembros que acepte participar en el sistema de certificación comunicará: a) el nombre y la dirección de su principal autoridad que deba considerarse competente para los efectos del sistema de certificación, y b) cualquier reserva de importancia con relación a su participación, al Director General de la Organización Mundial de la Salud, quien pondrá estos datos en conocimiento de todos los demás Estados Miembros.

¹ En algunos países puede requerirse para ello el consentimiento del fabricante.

2. Los Estados Miembros exportadores que participen en el sistema de certificación garantizarán que:

- a) la autorización para la venta o la distribución de productos farmacéuticos está sujeta a las medidas de análisis que adopte la autoridad competente para la inspección de la calidad, y que se dispone de instalaciones de laboratorio adecuadas para este fin;
- b) la industria farmacéutica tiene obligación de aplicar las prácticas adecuadas de fabricación e inspección de medicamentos recomendadas por la Organización Mundial de la Salud;
- c) la autoridad competente está facultada para cerciorarse, mediante las investigaciones adecuadas, de que los fabricantes aplican las prácticas mencionadas en el apartado b), con inclusión, por ejemplo, del examen de los registros y de la toma de muestras;
- d) los inspectores de los servicios de su autoridad competente poseen las calificaciones y la experiencia necesarias.

3. Los Estados Miembros exportadores que participen en el sistema de certificación procurarán, en la medida de lo posible, que se empleen las denominaciones comunes internacionales, cuando éstas existan, al describir la composición del producto en los certificados y, también a poder ser, en las etiquetas de los productos farmacéuticos destinados a la exportación según el sistema de certificación.

CERTIFICADO DE PRODUCTO(S) FARMACEUTICO(S)¹

Nombre y forma farmacéutica del producto:

Nombre y cantidad de cada ingrediente activo:²

Fabricante y, si procede, persona responsable de la comercialización:

Dirección o direcciones:

Por la presente se certifica que:

Se ha autorizado la venta de este producto para su uso en el territorio nacional.
Número del permiso y fecha de la autorización (si procede):

No se ha autorizado la venta de este producto para su uso en el territorio nacional por las siguientes razones:
.....
.....
.....

Se certifica además que a) las instalaciones industriales donde se fabrica el producto están sometidas a inspecciones regulares y b) que el fabricante aplica las prácticas adecuadas de fabricación e inspección de la calidad recomendadas por la Organización Mundial de la Salud, respecto a los productos que deben venderse o distribuirse dentro del país de origen o que están destinados a la exportación. (Véanse al dorso las notas explicativas.)

.....
(lugar y fecha)

.....
(firma de la autoridad designada)

¹ Este modelo puede modificarse para que comprenda varios productos del mismo fabricante.

² Empléense en lo posible denominaciones comunes internacionales (DCI) o nacionales.

Notas explicativas

Certificado de producto(s) farmacéutico(s)

Este certificado, expedido por la autoridad competente del país exportador de conformidad con los requisitos señalados por la autoridad competente del país importador, tiene por objeto definir la calificación legal de un producto farmacéutico y de su fabricante en el país exportador. El país importador puede exigir el certificado en el momento de la primera importación y también más tarde, si se requiere una confirmación o actualización. Las "prácticas adecuadas de fabricación e inspección de la calidad de los medicamentos" que se mencionan en el certificado son las expuestas en el texto¹ recomendado por la 22^a Asamblea Mundial de la Salud en su resolución WHA22.50, juntamente con cualesquiera modificaciones ulteriores adoptadas por la Asamblea Mundial de la Salud.

Certificados de lote

En caso de que se requieran certificados para lotes aislados de un producto cubierto por el Certificado de Productos Farmacéuticos, tales certificados podrán ser expedidos por el fabricante o por la autoridad competente del Estado Miembro exportador, según la índole del producto y los requisitos exigidos por el Estado Miembro exportador o el Estado Miembro importador. En el certificado del lote figurarán el nombre y la forma farmacéutica del producto, el número del lote, la fecha de caducidad y las condiciones de almacenamiento, una referencia al Certificado de Productos Farmacéuticos y una declaración de que el lote se ajusta a los requisitos establecidos por la autoridad competente para la venta o la distribución dentro del Estado Miembro exportador (con mención de la autorización) o bien, si es ése el caso, a ciertas especificaciones publicadas o a otras especificaciones establecidas que deberá facilitar el fabricante. Podrán figurar también en el certificado datos sobre el empaquetado, la rotulación, la índole del envase, la fecha de fabricación, los resultados de los análisis y otros datos.

¹ Act. Of. Org. Mund. Salud N^o 176, Anexo 12. Texto publicado también en el Suplemento para 1971 de la Segunda Edición de la Farmacopea Internacional (Apéndice 70).