



Decreto Supremo

DECRETO SUPREMO QUE MODIFICA EL REGLAMENTO PARA EL REGISTRO, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, DISPOSITIVOS MÉDICOS Y PRODUCTOS SANITARIOS Y APRUEBA EL MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA

CONSIDERANDO:

Que, el artículo 5 de la Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios establece que la Autoridad Nacional de Salud (ANS) es la entidad responsable de definir las políticas y normas referentes a productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. La Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) es la entidad responsable de proponer políticas y, dentro de su ámbito, normar, regular, evaluar, ejecutar, controlar, supervisar, vigilar, auditar, certificar y acreditar en temas relacionados a lo establecido en dicha Ley, implementando un sistema de administración eficiente sustentado en estándares internacionales. Asimismo, convoca y coordina con organizaciones públicas, privadas y comunidad en general para el efectivo cumplimiento de lo dispuesto en la referida Ley;

Que, el artículo 22 de la mencionada Ley establece que para desarrollar sus actividades, las personas naturales o jurídicas, públicas y privadas que se dedican para sí o para terceros a la fabricación, la importación, la distribución, el almacenamiento, la dispensación o el expendio de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios deben cumplir con los requisitos y condiciones sanitarias establecidas en el Reglamento respectivo y en las Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas de Laboratorio, Buenas Prácticas de Distribución, Buenas Prácticas de Almacenamiento, Buenas Prácticas de Dispensación y Buenas Prácticas de Seguimiento Farmacoterapéutico y demás aprobadas por la Autoridad Nacional de Salud (ANS), a propuesta de la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM), según corresponda, y contar con la certificación correspondiente en los plazos que establece el Reglamento;

Que, el numeral 6) del artículo 3 del Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud establece que el Ministerio de Salud es competente en productos farmacéuticos y sanitarios, dispositivos médicos y establecimientos farmacéuticos:



ca

Que, el artículo 4 de la precitada Ley, establece que el Sector Salud está conformado por el Ministerio de Salud, como organismo rector, las entidades adscritas a él y aquellas instituciones públicas y privadas de nivel nacional, regional y local, y personas naturales que realizan actividades vinculadas a las competencias establecidas en dicha Ley, y que tienen impacto directo o indirecto en la salud, individual o colectiva;

Que, asimismo, los literales a) y b) del artículo 5 de la precitada Ley señalan que son funciones rectoras del Ministerio de Salud, formular, planear, dirigir, coordinar, ejecutar, supervisar y evaluar la política nacional y sectorial de Promoción de la Salud, Prevención de Enfermedades, Recuperación y Rehabilitación en Salud, bajo su competencia, aplicable a todos los niveles de gobierno; así como dictar normas y lineamientos técnicos para la adecuada ejecución y supervisión de las políticas nacionales y sectoriales, entre otros;

Que, el artículo 91 del Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos, aprobado por Decreto Supremo N° 014-2011-SA contempla que los laboratorios de productos farmacéuticos, dispositivos médicos o productos sanitarios deben ajustarse a las exigencias establecidas en las Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas de Laboratorio, Buenas Prácticas de Almacenamiento y Buenas Prácticas de Distribución y Transporte, Buenas Prácticas de Farmacovigilancia y normas complementarias vigentes. Para el caso de estos establecimientos, el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura incluye el cumplimiento de Buenas Prácticas de Almacenamiento;

Que, el artículo 110 del referido Reglamento establece que los establecimientos farmacéuticos, para desarrollar actividades de fabricación, importación, almacenamiento, distribución, dispensación o expendio de productos farmacéuticos, dispositivos médicos o productos sanitarios, para sí o para terceros, deben certificar en Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas de Laboratorio, Buenas Prácticas de Almacenamiento, Buenas Prácticas de Distribución y Transporte, Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, Buenas Prácticas de Dispensación y Buenas Prácticas de Seguimiento Farmacoterapéutico, según corresponda y demás Buenas Prácticas aprobadas por la Autoridad Nacional de Salud (ANS) a propuesta de la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM);

Que, los numerales 41, 71 y 100 del Anexo N° 01 Glosario de Términos y Definiciones del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, aprobado mediante Decreto Supremo N° 016-2011-SA, establece los términos de fabricante, número de lote y sistemas de numeración de lotes, respectivamente;

Que, con Resolución Ministerial N° 055-99-SA/DM, se aprueba el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 850-2015/MINSA, se efectuó, entre otros, la publicación del proyecto de Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos por el plazo de noventa (90) días calendario, a efecto de recibir sugerencias y comentarios de las entidades públicas o privadas, así como de la ciudadanía en general;

Que, en virtud de ello, resulta necesario aprobar el nuevo Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos acorde con la normatividad legal existente, así como también modificar los numerales 41, 71 y 100 del Anexo N° 01 Glosario de Términos y Definiciones del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, aprobado mediante Decreto Supremo N° 016-2011-SA;





Decreto Supremo

De conformidad con lo establecido en el inciso 8 del artículo 118 de la Constitución Política del Perú, el Decreto Ley N° 25629, el Decreto Ley N° 25909 y la Ley N° 29158, Ley Orgánica del Poder Ejecutivo;

DECRETA:

Artículo 1.- Modificación del Anexo N° 01 del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, aprobado mediante Decreto Supremo N° 016-2011-SA

Modifíquese los numerales 41, 71 y 100 del Anexo N° 01 Glosario de Términos y Definiciones del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, aprobado mediante Decreto Supremo N° 016-2011-SA y sus modificatorias, de acuerdo al siguiente detalle:

“ANEXO N° 01 GLOSARIO DE TÉRMINOS Y DEFINICIONES”

(...)

41. Fabricante: Laboratorio que lleva a cabo operaciones tales como producción, envasado, empaque o acondicionamiento, re-empaque o reacondicionamiento de productos farmacéuticos.

Para el caso de dispositivos médicos se considera fabricante a la persona natural o jurídica responsable del diseño, fabricación, empaque o acondicionamiento, ensamblado y rotulado de un dispositivo médico para su comercialización. El fabricante será el responsable del producto final, independientemente que las operaciones antes mencionadas sean realizadas o no por esta misma persona o en su nombre por otra(s) persona(s).

(...)

71. Número de lote: Combinación definida de números y/o letras, que identifica de manera única un lote en sus etiquetas, registros de lote y sus correspondientes certificados de análisis, entre otros, a fin de asegurar su trazabilidad.

(...)

100. Sistema de numeración de lotes: Procedimiento operativo estandarizado que describe los detalles de la numeración de lotes.



6



(...)"

Artículo 2.- Aprobación

Apruébese el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos, cuyo texto forma parte integrante del presente Decreto Supremo y será publicado en el Portal del Estado Peruano, así como en los Portales Institucionales del Ministerio de Salud (www.minsa.gob.pe) y del Ministerio de Economía y Finanzas (www.mef.gob.pe), el mismo día de su publicación en el Diario Oficial "El Peruano".

Artículo 3.- De la vigencia

3.1 El Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos entra en vigencia en el plazo de un (1) año contado a partir del día siguiente de la publicación del presente Decreto Supremo en el Diario Oficial "El Peruano".

3.2 Las disposiciones contenidas en los subnumerales 6.34 y 29.23 del Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos entran en vigencia a los dos (2) años y a los cuatro (4) años, respectivamente, contados a partir del día siguiente de la publicación del presente Decreto Supremo en el Diario Oficial "El Peruano".

3.3. Lo señalado en los subnumerales 16.8, 16.9, 16.10 y 28.7 del precitado Manual entran en vigencia a los cinco (5) años, contados a partir del día siguiente de la publicación del presente Decreto Supremo en el Diario Oficial "El Peruano".

Artículo 4.- Derogación

Deróguese la Resolución Ministerial N° 055-99-SA/DM, que aprueba el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos, una vez que haya entrado en vigencia el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos, conforme a lo señalado en el numeral 3.1 del artículo 3 del presente Decreto Supremo.

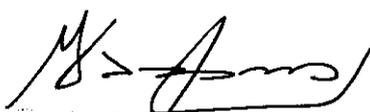
Artículo 5.- Facultad normativa

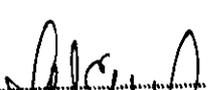
Facúltese al Ministerio de Salud a aprobar mediante Resolución Ministerial, la Guía Técnica: Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos, en el marco de lo establecido en el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos señalado en el artículo 2 del presente Decreto Supremo.

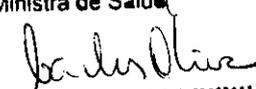
Artículo 6.- Refrendo

El presente Decreto Supremo es refrendado por el Ministro de Economía y Finanzas y la Ministra de Salud.

Dado en la Casa de Gobierno, en Lima a los veinte días del mes de agosto del del año dos mil dieciocho.


MARTÍN ALBERTO VIZCARRA CORNEJO
Presidente de la República


SILVIA ESTER PESSAH ELJAY
Ministra de Salud


CARLOS OLIVA NEYRA
Ministro de Economía y Finanzas



MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS



E.CÓRDOVA E

ÍNDICE

I	INTRODUCCIÓN	7
II	FINALIDAD	7
III	OBJETIVO	7
IV	BASE LEGAL	7
V	AMBITO DE APLICACIÓN	7
VI	CONSIDERACIONES GENERALES	7
	6.1 Definiciones Operativas	8
VII	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	22
	7.1 DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA GENERALES PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS	
	SECCIÓN I Sistema de aseguramiento de la calidad	22
	SECCIÓN II Personal	24
	- Personal clave	
	- Capacitación y calificación	
	- Higiene	
	SECCIÓN III Instalaciones	31
	- Áreas auxiliares	
	- Áreas de almacenamiento	
	- Áreas de muestreo y áreas de pesada	
	- Áreas de manufactura	
	- Áreas de Control de Calidad	
	A. Áreas para análisis físico-químicos y bioquímicos	
	B. Áreas para análisis microbiológicos	
	C. Áreas para análisis biológicos	
	- Limpieza, Sanitización y Mantenimiento	
	SECCIÓN IV Equipos, instrumentos, sistemas, accesorios y Utensilios	40
	- Diseño y construcción	
	- Operación	
	- Limpieza, sanitización y mantenimiento	
	- Calibración	
	SECCIÓN V Sistemas de apoyo crítico	43
	- Agua	
	- Vapor limpio	
	- Calefacción, ventilación y aire acondicionado en productos no estériles	
	- Gases	
	- Sistemas computarizados	
	A. Registros y Firmas electrónicas	
	Registros electrónicos	
	Firmas electrónicas	

SECCIÓN VI	Calificación y Validación	52
	- Alcances	
	- Calibración y verificación	
	- Plan Maestro de Validación	
	- Tipos de calificación	
	A. Calificación del diseño	
	B. Calificación de la instalación	
	C. Calificación de la operación	
	D. Calificación del desempeño	
	- Transferencia de tecnología	
	A. Procesos de manufactura	
	B. Métodos analíticos	
	- Nivel de validación	
	A. Validación de procesos	
	B. Métodos analíticos	
	C. Métodos de limpieza y sanitización	
	- Documentación de calificación y validación	
	- Recalificación y revalidación	
	- Mantenimiento del estado validado	
SECCIÓN VII	Desviaciones	59
SECCIÓN VIII	Resultados fuera de especificaciones	60
SECCIÓN IX	Quejas	60
SECCIÓN X	Devoluciones	61
SECCIÓN XI	Retiro de productos	62
SECCIÓN XII	Contrato de Manufactura, análisis y otras actividades	63
	- El contratante	
	- El contratista	
	- El contrato	
SECCIÓN XIII	Autoinspección y auditorías de calidad	65
	- Elementos para realizar autoinspecciones y auditorías de calidad	
	- Equipo de trabajo	
	- Frecuencia	
	- Informe, programa de acciones y de seguimiento	
	- Auditorías, aprobación y calificación de proveedores	
SECCIÓN XIV	Correcciones, acciones correctivas y preventivas	67
SECCIÓN XV	Control de cambios	67
SECCIÓN XVI	Administración del riesgo	68
SECCIÓN XVII	Revisión periódica de producto	71
SECCIÓN XVIII	Liberación de producto	71
SECCIÓN XIX	Materiales	72
	- Insumos	
	- Productos intermedios, a granel y terminados	

- adquiridos
- Productos terminados manufacturados en la instalación
- Materiales rechazados, recuperados, reprocesados y Re-trabajados
- Materiales reempacados o reacondicionados
- Productos devueltos y productos retirados
- Reactivos y medios de cultivo
- Patrones de referencia
- Cepas de referencia
- Animales de experimentación o de laboratorio
- Materiales de desecho
- Otros materiales

SECCIÓN XX	Documentación	81
	<ul style="list-style-type: none"> - Estructura y niveles documentales - Buenas Prácticas de Documentación. En forma manual y electrónica. - Documentos - Documentos maestros - Etiquetas - Especificaciones y métodos analíticos - Especificaciones para materias primas - Especificaciones para materiales de envase y empaque - Especificaciones para productos intermedios y a granel - Especificaciones para productos terminados - Ordenes maestras - Instrucciones de producción - Instrucciones de empaque o acondicionamiento - Registro de lote - Expedientes maestros - Procedimientos de Operación Estandarizados y registros - Biblioteca técnica 	
SECCIÓN XXI	Buenas Prácticas de Producción	91
	<ul style="list-style-type: none"> - Control de la contaminación - Clasificación de áreas - Control de la producción - Control del empaque o acondicionamiento 	
SECCIÓN XXII	Buenas Prácticas de Control de Calidad	96
	<ul style="list-style-type: none"> - Control de insumos y productos - Requisitos de análisis <ul style="list-style-type: none"> A. Insumos B. Productos - Muestras de retención - Estudios de estabilidad <ul style="list-style-type: none"> A. Requisitos generales B. Estabilidad continua - Otros aspectos críticos de las Buenas Prácticas de Control de Calidad 	
SECCIÓN XXIII	Almacenamiento	102
	<ul style="list-style-type: none"> - Monitoreo de las condiciones de almacenamiento 	



SECCIÓN XXIV	Distribución	107
	- Monitoreo de las condiciones de distribución	
	- Transporte	
	- Cadena de frío	
	- Falsificaciones	
SECCIÓN XXV	Seguridad Industrial	111
SECCIÓN XXVI	Tratamiento de residuos y desechos	111
7.2 DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA COMPLEMENTARIAS Y DE APOYO PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS		112
SECCIÓN XXVII	Productos no estériles	112
	- Control de la producción de formas farmacéuticas sólidas	
	- Control de la producción de las formas farmacéuticas líquidas y semisólidas	
	- Control de la producción de formas farmacéuticas en aerosol	
SECCIÓN XXVIII	Productos segregados	114
	- Manufactura	
	A. Control de la contaminación	
	B. Seguridad	
SECCIÓN XXIX	Productos estériles	117
	- Monitoreo ambiental	
	- Personal	
	- Uniformes	
	- Instalaciones para la producción	
	- Equipos	
	- Limpieza y sanitización	
	- Tecnología de aisladores y sistemas de barrera de acceso restringido	
	- Tecnología de conformar o soplar / llenar / sellar	
	- Control de la producción	
	A. Productos esterilizados en su envase final	
	B. Productos producidos asépticamente	
	- Proceso aséptico	
	- Esterilización	
	A. Esterilización por calor	
	A.1 Esterilización por calor húmedo	
	A.2 Esterilización por calor seco	
	B. Esterilización por radiación	
	C. Esterilización con óxido de etileno	
	D. Esterilización por filtración	
	- Requisitos adicionales según etapa del proceso-	
	Control de Calidad	
SECCIÓN XXX	Radiofármacos	135
	- Alcances	
	- Organización y personal	
	- Instalaciones	
	- Equipos e instrumentos	
	- Manufactura	
	- Control de Calidad	

	- Tratamiento de residuos y desechos	
SECCIÓN XXXI	Productos Biológicos	140
	- Alcances	
	- Organización y personal	
	- Instalaciones y equipos	
	- Banco celular maestro y Banco celular de trabajo	
	- Animales usados en la producción	
	- Control de la producción	
	- Control de Calidad	
SECCIÓN XXXII	Gases medicinales	146
	- Instalaciones	
	A. Áreas de almacenamiento	
	B. Áreas de manufactura	
	- Equipos	
	- Contenedores	
	- Manufactura	
	- Control de Calidad	
	- Estudios de Estabilidad	
	- Distribución	
SECCIÓN XXXIII	Productos en investigación clínica	153
	- Instalaciones y equipos	
	- Documentación	
	- Manufactura	
	- Validación	
	- Distribución	
	- Control de Calidad	
7.3 DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA		158
INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS		
SECCIÓN XXXIV	Ingredientes Farmacéuticos Activos	158
	- Alcance	
	- Instalaciones y equipos	
	- Insumos	
	- Manufactura	
	- Buenas Prácticas de Control de Calidad	
	- Distribuidores, intermediarios, brokers o agentes, corredores, reempacadores y comercializadores	
	- Requisitos específicos para productos manufacturados por cultivo de células / fermentación	
VIII	RESPONSABILIDADES	162



I. INTRODUCCIÓN

Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) son un conjunto de normas que aseguran que los productos farmacéuticos son manufacturados y controlados consistentemente de acuerdo con los estándares de calidad adecuados al uso previsto y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.

El presente Manual está desarrollado tomando como referencia fuentes internacionales, tales como los Informes Técnicos del Comité de Expertos en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas de la Organización Mundial de la Salud, con la finalidad de preservar las condiciones de calidad, eficacia y seguridad de los productos farmacéuticos.

II. FINALIDAD

Contribuir a mejorar la calidad de los productos farmacéuticos manufacturados por los laboratorios nacionales y extranjeros.

III. OBJETIVOS

- 3.1 Regular los requisitos mínimos del ciclo de la manufactura de un producto farmacéutico, basados en el riesgo sanitario y la ciencia, orientado hacia la eficacia, eficiencia y mejora continua de los laboratorios farmacéuticos.
- 3.2 Contar con una base técnica indispensable que permita alcanzar estándares de cumplimiento homologados con otras Autoridades Reguladoras de Medicamentos de nivel internacional.

IV. BASE LEGAL

- 4.1. Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- 4.2. Decreto Supremo N° 016-2011-SA, que aprobó el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios y sus modificatorias.
- 4.3. Decreto Supremo N° 014-2011-SA, que aprobó el Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos y sus modificatorias.
- 4.4. Decreto Supremo N° 023-2001-SA, que aprobó el Reglamento de Estupefacientes, Psicotrópicos y Otras Sustancias Sujetas a Fiscalización Sanitaria.
- 4.5. Decreto Supremo N° 021-2017-SA, que aprobó el Reglamento de Ensayos Clínicos.

V. ÁMBITO DE APLICACIÓN

El presente Manual es de aplicación a los laboratorios nacionales y extranjeros que se dedican a la manufactura de productos farmacéuticos, excepto a los laboratorios que manufacturan medicamentos herbarios.

VI. CONSIDERACIONES GENERALES

El presente Manual de Buenas Prácticas de Manufactura es de carácter obligatorio que cubre los estándares de cumplimiento mínimos en el ciclo de manufactura de un producto



farmacéutico y es aplicable únicamente a productos farmacéuticos de uso humano, excepto a los medicamentos herbarios.

Todos los lineamientos indicados en las disposiciones específicas deben ser demostrados estableciendo procedimientos o equivalentes por escrito, para luego contar con algún tipo de registro que demuestre que la actividad se ha ejecutado conforme a lo establecido.

Para objetivos del presente Manual, los términos "área", "zona", "ambiente", "instalación" y "sala" se consideran equivalentes y queda en la organización el demostrar que su diseño, construcción, separación, limpieza, sanitización, mantenimiento y calificación son adecuados para el uso previsto. Se consideran también sinónimos, los términos "empaque" y " acondicionamiento"; así como los términos "grado" y "clase" entre sí.

No deben confundirse los términos ni alcances de "control de calidad" y "aseguramiento de la calidad", ya que se presentan como unidades separadas, que a criterio de la organización podrán compartir algunas funciones.

Además, no deben confundirse los términos "manufactura", "producción" "empaque o acondicionamiento", los cuales quedan definidos dentro del presente Manual cuando se hace referencia a procesos. El término global de manufactura, involucra a la producción y al empaque. El término "envasado" queda definido como parte de las actividades de producción. Se debe ser cuidadoso para demostrar cumplimiento de lo que involucre la manufactura como concepto completo o sólo cuando se haga referencia a producción o empaque, como claramente se señala en cada caso en el presente Manual.

Cuando una empresa encarga a otra alguna de las etapas de manufactura, éstas también deben ser sometidas al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, teniendo en cuenta lo dispuesto en el presente Manual, según la naturaleza de la operación que realicen.

6.1 DEFINICIONES OPERATIVAS

Para los efectos del presente Manual se entiende por:

- 1) **Acción correctiva.**- Acción tomada para eliminar la causa de una no conformidad detectada u otra situación indeseable. La acción correctiva se toma para prevenir que algo vuelva a producirse.
- 2) **Acción preventiva.**- Acción tomada para eliminar el riesgo de una no conformidad potencial u otra situación potencialmente indeseable. La acción preventiva se toma para prevenir ocurrencia y la acción correctiva para prevenir recurrencia.
- 3) **Administración del riesgo.**- Proceso sistemático para la evaluación, control, comunicación y revisión de los riesgos hacia la calidad de un producto farmacéutico a través de su ciclo de vida.
- 4) **Aislador.**- Arreglo de barreras físicas que están integradas a tal grado que el aislador pueda estar sellado y llevar a cabo una prueba rutinaria de fugas basada en presiones para cumplir límites especificados. Internamente proporciona el espacio de trabajo que está separado del ambiente que lo rodea. Las manipulaciones se pueden llevar a cabo dentro de ese espacio, desde afuera sin comprometer la integridad del producto y/o personal.
- 5) **Aleatorización.**- Proceso de asignación de los sujetos a un tratamiento o grupo control utilizando, para determinar las asignaciones, un elemento de sorteo a fin de reducir el sesgo.

- 6) **Análisis/Prueba.**- Determinación de una o más características de una muestra, de acuerdo con un procedimiento o método establecido.
- 7) **Área.**- Sala o conjunto de salas y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas.
- 8) **Área crítica.**- Área limpia en la cual el producto, envases primarios y cierre estériles se encuentran expuestos a las condiciones ambientales diseñadas para preservar la esterilidad. Entre las operaciones realizadas en la misma se encuentran conexiones asépticas, adición de ingredientes estériles, manipulaciones de materiales estériles previo y durante el llenado y cierre.
- 9) **Área autocontenida.**- Instalaciones que tienen una separación completa y total de todos los aspectos de una operación, incluyendo el flujo del personal y de los equipos, con procedimientos, controles y monitoreos bien establecidos. Esto incluye barreras físicas, así como sistemas separados de aire.
- 10) **Área limpia.**- Área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites establecidos el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente.
- 11) **Área (zona o ambiente) Grado A.**- Área o zona donde se realizan las operaciones de máximo riesgo, por ejemplo el llenado y las conexiones asépticas. Tal condición se logra mediante una estación de trabajo de flujo laminar, el cual está provisto de un flujo de aire homogéneo con una velocidad de aproximadamente $0.45 \text{ m/s} \pm 20\%$ en la posición de trabajo.
- 12) **Área (zona o ambiente) Grado B.**- Ambiente que rodea la zona de grado A durante la preparación aséptica y el llenado.
- 13) **Área (zona o ambiente) Grado C y D.**- Áreas limpias para llevar a cabo operaciones menos críticas en la producción de productos estériles.
- 14) **Aseguramiento de la calidad.**- Parte de la gestión de la calidad orientada a proporcionar confianza en que se cumplirán los requisitos de calidad. Es la totalidad de medidas tomadas con el objeto de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad requerida para el uso al que están destinados.
- 15) **Atributo crítico de calidad.**- Propiedad o característica física, química, microbiológica o biológica que necesita ser controlada (directa o indirectamente) para asegurar la calidad de un producto.
- 16) **Auditoría.**- Proceso sistemático, independiente programado y documentado para obtener evidencias de un proceso, actividad, función, reporte o cifra y evaluarlas de manera objetiva con el fin de determinar la extensión en que se cumplen los criterios establecidos para cada caso.
- 17) **Banco celular de trabajo.**- Cultivo de células derivado de un banco celular maestro que son destinados a la preparación de los cultivos de producción (el banco celular de trabajo es usualmente almacenado a -70°C o temperaturas inferiores). Algunos países lo conocen como banco secundario.
- 18) **Banco celular maestro.**- Cultivo de células caracterizado, de origen conocido, que son distribuidos en contenedores o envases en una misma operación, de tal manera que se asegura su uniformidad y estabilidad durante el almacenamiento (el banco celular maestro es usualmente almacenado a -70°C o temperaturas inferiores). Algunos países lo conocen como banco primario.

- 19) **Bequerelio.-** Es la unidad de la actividad radiactiva en el Sistema Internacional que se define como una desintegración nuclear por segundo. Su símbolo es Bq y por ser muy pequeña se le emplea precedida por un prefijo numérico que la multiplique.
- 20) **Biocarga.-** Número total de microorganismos viables que pueden estar presentes en Insumos o materiales de partida y productos intermedios. La biocarga no se debe considerar contaminación a menos que supere los límites establecidos o el tipo de microorganismos definidos como objetables.
- 21) **Biométrica.-** Método para verificar la identidad de una persona basado en una medida de sus características físicas o en las acciones repetitivas en las cuales sus características y/o acciones son únicas de esa persona.
- 22) **Cadena de frío:** Es la secuencia que comprende las fases o eventos de almacenamiento y transporte del producto farmacéutico termo-sensible desde su fabricación hasta su recepción por el usuario final, manteniendo la temperatura dentro de las especificaciones aprobadas.
- 23) **Calibración.-** Conjunto de operaciones que establece, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, registro y control, o los valores representados por una medición del material, y los correspondientes valores conocidos de un patrón de referencia.
- 24) **Calibrador de dosis.-** Instrumento que se utiliza para determinar la actividad del material radiactivo expresada en becquerel (Bq) o Curie (Ci).
- 25) **Calidad.-** Grado en que un conjunto de características inherentes a un producto, sistema o proceso cumple con los requisitos específicos. La calidad de un producto farmacéutico está determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia u otras propiedades químicas, físicas, biológicas o del proceso de manufactura que influyen en su aptitud para producir el efecto para el cual se destina.
- 26) **Calificación (aplicado a instalaciones, sistemas y equipos).-** Acción de demostrar que cualquier instalación, sistema y equipo, trabaja correctamente y conduce a la obtención de resultados esperados.
- 27) **Cámara de congelación:** Cuarto frío programado para mantener temperaturas inferiores a -10°C o más bajas.
- 28) **Cámara de refrigeración:** Cuarto frío programado para mantener la temperatura entre 2°C y 8°C.
- 29) **Capacitación.-** Actividades encaminadas a proporcionar o reforzar conocimientos en el personal.
- 30) **Carga viral.-** Cantidad de virus que pudiera estar presente en el plasma o cualquier producto intermedio.
- 31) **Celdas calientes:** Estaciones de trabajo blindadas protegidas para la fabricación y manipulación de materiales radioactivos. Las celdas calientes no están diseñadas necesariamente como aisladores
- 32) **Cegamiento.-** Procedimiento en el cual una o más partes del estudio desconocen las asignaciones al tratamiento. El cegamiento simple generalmente se refiere a que los sujetos en investigación desconocen la asignación; el cegamiento doble se refiere a que los sujetos en investigación e investigadores desconocen la asignación al tratamiento; y, el cegamiento triple se refiere a que los sujetos en investigación, los investigadores y el que analiza los resultados desconocen la asignación al tratamiento.

- 33) **Certificado de análisis.-** Es un informe técnico suscrito por el profesional responsable de control de calidad, en el que se señala los análisis realizados en todos sus componentes, los límites y los resultados obtenidos en dichos análisis, con arreglo a las exigencias contempladas en la farmacopea o metodología declarada por el interesado a la Autoridad Sanitaria. Mediante el certificado de análisis se garantiza la calidad del producto. Cuando se haga mención a protocolo de análisis se refiere a certificado de análisis
- 34) **Ciclo de vida del producto.-** Todas las fases en la vida de un producto desde su desarrollo inicial, transferencia de tecnología, manufactura y discontinuación.
- 35) **Cilindro.-** Envase transportable destinado a contener gases a baja o alta presión, comprimidos o licuados, con una capacidad de agua que no excede los 150 litros.
- 36) **Cisterna.-** Recipiente aislado térmicamente fijado a un vehículo para el transporte de un gas líquido o criogénico.
- 37) **Citostáticos.-** Productos farmacéuticos que por sus propiedades citotóxicas son capaces de inhibir el crecimiento desordenado de las células tumorales, alterando la división celular y destruyendo las células que se multiplican más rápidamente, aunque también ejercen su acción sobre las células normales.
- 38) **Citotóxico.-** Agente que puede ser genotóxico, oncogénico, mutagénico, teratogénico o dañino para la célula.
- 39) **Codificación.-** Procedimiento para asignar un identificador único al (los) producto (s) en investigación que se administrará (n) a cada uno de los sujetos involucrados en el ensayo clínico.
- 40) **Comisionamiento.-** Proceso documentado para verificar que el equipo, sistemas y áreas son instaladas de acuerdo a especificaciones, colocándolos en servicio activo y verificando su cumplimiento. El comisionamiento toma lugar después que termina el proceso de construcción y antes de la calificación, en equipos, sistemas, áreas o instrumentos nuevos.
- 41) **Componente para radiofármaco.-** Cualquier preparado que deba reconstituirse o combinarse con radioisótopos o radionucléidos.
- 42) **Conciliación.-** Comparación entre la cantidad teórica y la cantidad real.
- 43) **Condiciones estáticas.-** Aquellas en las que la sala se encuentra operando, con el equipo completo e instalado y operando con todos sus servicios, sin personal presente.
- 44) **Congelador:** Equipo con temperatura mantenida termostáticamente de -10°C a menos, dependiendo de lo exigido para cada producto farmacéutico a almacenar.
- 45) **Contaminación.-** Presencia de impurezas de naturaleza química o microbiológica o cualquier material extraño, ya sea sobre un insumo o producto durante la producción, muestreo, empaque o reempaque, almacenamiento o distribución.
- 46) **Contaminación cruzada.-** Contaminación de materia prima, producto intermedio o producto terminado, con otro insumo o producto durante la manufactura.
- 47) **Contenedores.-** Denominación genérica para los envases de gases medicinales y que pueden ser por ejemplo, botellas, cilindros o tanques criogénicos fijos o móviles.

- 48) **Contenedor aislante o caja aislante:** Desarrollados generalmente en poliestireno expandido y moldeado o cartones de espuma de uretano fabricado o moldeado con o sin componentes interiores adicionales.
- 49) **Control de calidad.-** Conjunto de procedimientos técnicos y actividades de muestreo, análisis, incluyendo la emisión de certificado de análisis para asegurar que los insumos, materiales, y productos, en cualquier etapa, cumplen con las especificaciones establecidas para identidad, potencia, pureza y otras características que sean requeridas.
- 50) **Control de cambios.-** Sistema que describe la(s) acción(es) a tomar si se propone realizar un cambio en instalaciones, insumos, sistemas, equipos y/o procesos usados en la manufactura o análisis de un producto farmacéutico que puedan afectar la calidad del producto, seguridad del paciente, consistencia del proceso o algún otro elemento de las Buenas Prácticas de Manufactura.
- 51) **Controles en proceso.-** Controles efectuados durante la manufactura con el fin de vigilar, y si fuera necesario, ajustar el proceso para asegurar que el producto es conforme a las especificaciones. El control del medio ambiente o del equipo puede también considerarse como parte del control en proceso.
- 52) **Cuarentena.-** Estado de aislamiento, por medios físicos u otros medios eficaces, de las materias primas o del material de envasado, de los materiales intermedios, o productos a granel o terminados, a la espera de una decisión sobre su autorización, rechazo o reproceso.
- 53) **Cuarto frío:** Espacio físico de almacenamiento con control interior de temperatura, que permita mantener las condiciones ambientales controladas (congelación o refrigeración).
- 54) **Curie.-** Es la unidad de actividad radiactiva que aún continua utilizándose, es igual a 3.7×10^{10} desintegraciones nucleares por segundo. Su símbolo es Ci.
- 55) **Despirogenización.-** Proceso que es usado para destruir o remover pirógenos, ejemplo, endotoxinas.
- 56) **Desviación.-** Alejamiento o variación accidental de una instrucción aprobada o estándar establecido, que afecta o puede afectar potencialmente la calidad de un producto o proceso y/o que representa un incumplimiento a criterios establecidos.
- 57) **Desviación de temperatura o excursión de temperatura.-** Es cualquier evento en el cual el producto es expuesto a temperaturas por fuera del rango recomendado para el almacenamiento y/o transporte.
- 58) **Distribución:** Conjunto de operaciones que consiste en el traslado y transporte de productos farmacéuticos hacia los establecimientos que los almacenan, dispensan o expenden o, en caso de venta a domicilio, hacia el paciente o usuario.
- 59) **Documento.-** Información y su medio de soporte, tales como: registro, especificación, procedimiento, plano, informe, norma. El medio de soporte puede ser papel, disco magnético, óptico o electrónico, fotografía o muestra patrón o una combinación de estos.
- 60) **Dosis radioactiva.-** Actividad de un radiofármaco expresada en Bq o Ci para realizar un estudio diagnóstico o producir un efecto terapéutico.
- 61) **Eficacia:** Grado en el cual las actividades planeadas son realizadas y se logran los resultados esperados.

- 62) **Eficiencia.**- Relación óptima entre el resultado obtenido y los recursos usados.
- 63) **Eliminación (remoción) viral.**- Procedimiento que resulta en la disminución o separación de la posible carga viral contenida en los insumos o los productos intermedios.
- 64) **Embalaje aislante:** Grupo de elementos que forman parte del contenedor externo donde se colocan productos terminados para que sean transportados brindando protección y estabilidad térmica. Estos elementos pueden ser caja aislante (térmica), refrigerantes, separadores, entre otros.
- 65) **Empaque o acondicionamiento.**- Todas las operaciones a las que tiene que ser sometido un producto que ya se encuentra en su envase primario, para que se convierta en un producto terminado.
- 66) **Envasado.**- Operaciones de llenado a las que tiene que ser sometido un producto farmacéutico para estar en su envase primario.
- 67) **Envase inmediato o primario.**- Envase dentro del cual se coloca directamente el producto en la forma farmacéutica terminada
- 68) **Envase mediano o secundario.**- Envase o empaque definitivo dentro del cual se coloca el envase primario.
- 69) **Envase criogénico.**- Contenedor fijo o móvil aislado térmicamente diseñado para contener gases criogénicos o licuados.
- 70) **Ensayo clínico.**- Toda investigación que se efectúe en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos; detectar las reacciones adversas; estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios productos en investigación, con el fin de determinar su eficacia y/o su seguridad. Los sujetos de investigación son asignados previamente al producto en investigación y la asignación está determinada por el protocolo de investigación.
- 71) **Ensayo Clínico Fase I.**- Primer ensayo en seres humanos de un producto en investigación. Comprende ensayos de farmacocinética y farmacodinamia para proporcionar información preliminar del efecto y la seguridad del producto llevado a cabo generalmente en voluntarios sanos o en algunos casos en pacientes, que orientan la pauta de administración más apropiada para ensayos posteriores.
- 72) **Ensayo Clínico Fase II.**- Segundo estadio en la evaluación de un producto en investigación. Tiene como objetivo proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto, establecer la relación dosis-respuesta del mismo, conocer las variables empleadas para medir eficacia y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I, en pacientes afectados de una determinada enfermedad o condición patológica o en voluntarios sanos para estudios de prevención.
- 73) **Ensayo Clínico Fase III.**- Ensayos destinados a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental, intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada. Se realizan en una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior y que es representativa de la población general a la que irá destinado el producto en investigación o en voluntarios sanos para estudios de prevención.
- 74) **Ensayo Clínico Fase IV.**- Ensayos que se realizan una vez que el producto en investigación tiene registro sanitario para su comercialización y según las condiciones establecidas en éste. Proveen información adicional de la eficacia y perfil de seguridad

(beneficio-riesgo) luego de su uso en grandes poblaciones, durante un periodo prolongado de tiempo.

- 75) **Esclusa.-** Lugar cerrado, con dos o más puertas que se interponen entre dos o más recintos, con distinto grado de limpieza, a fin de controlar el flujo de aire entre ellos. Una esclusa es diseñada para ser usada por el personal como para los equipos y/o materiales.
- 76) **Especificaciones.-** Lista de ensayos, referencias de procedimientos analíticos y criterios apropiados de aceptación que tienen límites numéricos, rangos u otros criterios para los ensayos descritos. Establece el conjunto de criterios con los cuales los Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s)-IFAS, excipientes, producto terminado y material de empaque deben tener conformidad para ser considerados aceptables para su uso previsto. Son estándares de calidad que son propuestos y justificados por el fabricante y aprobados por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM).
- 77) **Estabilidad.-** Aptitud de un principio activo o de un producto para mantener sus propiedades originales dentro de las especificaciones relativas a su identidad, concentración o potencia, calidad, pureza y apariencia física.
- 78) **Estéril.-** Libre de cualquier microorganismo viable que ha sido eliminado por medios térmicos o químicos.
- 79) **Esterilización.-** Proceso utilizado para hacer que un producto esté exento de microorganismos viables.
- 80) **Estudios de estabilidad.-** Conjunto de pruebas y ensayos a que se somete un producto en condiciones preestablecidas y que permitirá establecer su periodo de eficacia.
- 81) **Fabricante.-** Laboratorio que lleva a cabo operaciones tales como producción, envasado, empaque o acondicionamiento, re-empaque o reacondicionamiento de productos farmacéuticos.
- 82) **Fecha de expiración o vencimiento o caducidad.-** Es el dato señalado en el rotulado de los envases mediato e inmediato del producto que indica el mes y año calendario más allá del cual no se garantiza que el producto conserve su estabilidad y eficacia.
- 83) **Fecha de reanálisis.-** Dato que puede estar indicado en documentos o contenedores de insumos, que no sustituye a la fecha de expiración y que se utiliza como control para la planeación de las actividades de reanálisis para confirmar el mantenimiento de las especificaciones establecidas por el fabricante, dentro de su período de validez.
- 84) **Fermentación.-** Proceso de fermentación donde se trabaja con microorganismos existentes en la naturaleza y/o modificados por métodos convencionales (por ejemplo, irradiación o mutagénesis química) para producir Ingredientes Farmacéuticos Activos-IFAs.
- 85) **Fibra.-** Filamento alargado y estrecho proveniente de tejidos orgánicos, vegetales, animales y de algunos minerales
- 86) **Filtro esterilizante.-** Filtro que por su diseño y construcción apropiados permite remover todos los microorganismos provenientes del líquido farmacéutico dando lugar a un producto estéril.

- 87) **Firma electrónica.**- Compilación de datos de diversos símbolos o serie de símbolos ejecutados, adoptados o autorizados por una persona para que se relacionen legalmente a su firma en manuscrito.
- 88) **Firma en manuscrito.**- Nombre escrito hecho por la persona y ejecutado o adoptado con la intención de autenticar un escrito en una forma permanente.
- 89) **Fórmula maestra.**- Documento o conjunto de documentos que especifica la cantidad de insumos, así como una descripción de las instrucciones de manufactura, procedimientos, precauciones y controles en proceso requeridos para producir un tamaño de lote específico de un producto terminado.
- 90) **Gas comprimido.**- Gas envasado bajo presión, enteramente gaseoso a -50°C.
- 91) **Gas criogénico.**- Gas que se licua a 1.103 bar a una temperatura por debajo de -150°C.
- 92) **Gas licuado.**- Gas envasado bajo presión, parcialmente líquido a -50°C.
- 93) **Gas medicinal.**- Gas o mezcla de gases destinado a entrar en contacto directo con el organismo humano y que, actuando principalmente por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, se presente dotado de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias. Se consideran gases medicinales los utilizados en terapia de inhalación, anestesia, diagnóstico in vivo o para conservar y transportar órganos, tejidos y células destinados al trasplante, siempre que estén en contacto con ellos.
- 94) **Generador de radionucléidos.**- Cualquier sistema que incorpore un radioisótopo o radionucléido padre hijo, a partir del cual se produzca un radioisótopo o radionucléido hijo, obtenido por elución o por cualquier otro método y utilizado en un radiofármaco.
- 95) **Grupo de riesgo 1 (riesgo individual y poblacional escaso o nulo).**- Microorganismos que tienen pocas probabilidades de provocar enfermedades en el ser humano o los animales.
- 96) **Grupo de riesgo 2 (riesgo individual moderado, riesgo poblacional bajo).**- Agentes patógenos que pueden provocar enfermedades humanas o animales pero que tienen pocas probabilidades de entrañar un riesgo grave para el personal, la población, el ganado o el medio ambiente. La exposición en las instalaciones puede provocar una infección grave, pero existen medidas preventivas y terapéuticas eficaces y el riesgo de propagación es limitado.
- 97) **Grupo de riesgo 3 (riesgo individual elevado, riesgo poblacional bajo).**- Agentes patógenos que suelen provocar enfermedades humanas o animales graves, pero que de ordinario no se propagan de un individuo a otro. Existen medidas preventivas y terapéuticas eficaces.
- 98) **Grupo de riesgo 4 (riesgo individual y poblacional elevado).**- Agentes patógenos que suelen provocar enfermedades graves en el ser humano o los animales y que se transmiten fácilmente de un individuo a otro, directa o indirectamente. Normalmente no existen medidas preventivas y terapéuticas eficaces.
- 99) **Impureza.**- Cualquier componente de un ingrediente activo que no es la entidad química definida como tal, y, para un producto farmacéutico cualquier componente que no es parte de la formulación.

- 100) **Inactivación viral.**- Procedimiento que resulta en la eliminación o minimización del poder infectivo de los virus contaminantes que potencialmente pudieran encontrarse presentes en el producto.
- 101) **Indicadores biológicos.**- Preparaciones estandarizadas de microorganismos seleccionados para comprobar la eficacia de los procesos de esterilización y/o despirogenización.
- 102) **Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA).**- Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinada a ser utilizada en la fabricación de un producto farmacéutico como una sustancia terapéuticamente activa.
- 103) **Inspección.**- Es el sistema integrado de actividades a fin de comprobar la observancia de las Buenas Prácticas y normatividad sanitaria vigente en los establecimientos farmacéuticos, así como el cumplimiento de las especificaciones técnicas bajo las cuales se autorizó el producto farmacéutico en su registro sanitario.
- 104) **Insumo.**- Todas aquellas materias primas o componentes, materiales de envase primario y secundario usados en la manufactura de un producto farmacéutico.
- 105) **Investigación.**- Serie de actividades encaminadas a encontrar la causa de una no conformidad, sobre las cuales se debe establecer acciones correctivas y preventivas.
- 106) **Investigador.**- Profesional encargado de la realización del ensayo clínico en un centro de investigación en razón de su formación científica y de su experiencia profesional.
- 107) **Investigador principal.**- Investigador responsable de un equipo de investigadores que realizan un ensayo clínico en un centro de ensayos clínicos.
- 108) **Liberación.**- Autorización para la puesta en el mercado de cada lote de producto farmacéutico una vez verificada su conformidad con las especificaciones aprobadas y actualizadas en su registro sanitario.
- 109) **Limpieza.**- Acción de reducir los niveles de partículas no viables a niveles establecidos.
- 110) **Lote.**- Una cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto procesado en un solo proceso o en una serie de procesos de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo. A veces es preciso dividir un lote en una serie de sub lotes, que más tarde se juntan de nuevo para formar un lote final homogéneo. En el caso de esterilización terminal, el tamaño de lote está determinado por la capacidad de la autoclave. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción que se caracterice por la homogeneidad que se busca en el producto. El tamaño de lote puede ser definido por una cantidad fija como por una cantidad producida en un intervalo de tiempo fijo.
- 111) **Lote (Gases medicinales).**- Cada cilindro, termo o envase criogénico llenado individualmente o conjunto de contenedores que corresponde a la manufactura en un período determinado de tal manera que el producto final se caracterice por la homogeneidad. En el caso de gases envasados en rampa o manifold, conforman el lote los contenedores llenados de manera ininterrumpida; y en cada carrotanque criogénico un lote se conforma por la mezcla resultante del producto residual contenido por este más el producto nuevo.
- 112) **Llenado aséptico.**- Operación por medio de la cual un producto es esterilizado a través de un filtro estéril con poros de tamaño nominal de 0.22µm (o menos) o de uno que tenga características equivalentes de retención de microorganismos y colocados en recipientes previamente esterilizados.

- 113) **Manual de calidad.**- Documento que especifica el sistema de aseguramiento de calidad de un laboratorio.
- 114) **Manufactura o fabricación.**- Todas las operaciones que incluyen la adquisición de los insumos, producción, control de calidad, liberación, almacenamiento, distribución de productos farmacéuticos y los controles relacionados.
- 115) **Material de envase o empaque.**- Cualquier material, incluyendo el material impreso, empleado en el envase y/o empaque de un producto farmacéutico, excluyendo todo empaque exterior utilizado para la distribución.
- 116) **Materia prima.**- Cualquier sustancia activa o inactiva, de calidad definida usada en la producción de un producto farmacéutico, excluyendo los materiales de envase primario y secundario.
- 117) **Manifold o rack (rampa de llenado).**- Equipo o aparato diseñado para permitir que uno o más contenedores sean vaciados o llenados al mismo tiempo.
- 118) **Mejora continua.**- Actividades recurrentes para incrementar las habilidades del personal con el fin de cumplir los requisitos de la política de calidad de la empresa que permitan obtener productos de calidad y eficacia requerido para el uso destinado.
- 119) **Método analítico.**- Descripción detallada de los pasos necesarios para realizar cada prueba o ensayo analítico. Esto puede incluir, pero no está limitado a: la muestra, el patrón de referencia y la preparación de reactivos, el uso de equipos, la generación de la curva de calibración, el uso de las fórmulas para el cálculo, entre otros.
- 120) **Monitoreo ambiental.**- Establecimiento de una secuencia cronológica de actividades para evaluar el cumplimiento de los parámetros establecidos de partículas viables y no viables en un ambiente controlado.
- 121) **Muestra.**- Parte o porción finita representativa de materias primas, materiales de envase y empaque o producto que se somete a análisis a los efectos de verificar las características de calidad o su adecuación para el uso.
- 122) **No conformidad.**- Incumplimiento de un requisito establecido oficialmente.
- 123) **Número de lote.**- Combinación definida de números y/o letras, que identifica de manera única un lote en sus etiquetas, registros de lote y sus correspondientes certificados de análisis, entre otros, a fin de asegurar su trazabilidad.
- 124) **Oncogénico.**- Agente con capacidad para involucrarse en el proceso de iniciación, promoción y progresión de células normales a neoplásicas.
- 125) **Organización.**- Empresas, laboratorios, fabricantes, centros de manufactura, de investigación o entidades responsables o involucradas en la manufactura y control de productos farmacéuticos.
- 126) **Organización de Investigación por Contrato.**- Organización pública o privada, nacional o extranjera a la cual el patrocinador transfiere algunas de sus tareas y obligaciones mediante la suscripción de un contrato.
- 127) **Parenterales de gran volumen.**- Soluciones destinadas a la administración por vía parenteral, que tengan un volumen igual o mayor a 100 mL, en un solo envase de la forma farmacéutica terminada.
- 128) **Patrocinador.**- Persona individual, grupo de personas, empresa, institución u organización, incluidas las académicas, con representatividad legal en el país, que

asume la responsabilidad de la iniciación, mantenimiento y/o financiación de un ensayo clínico. Cuando un investigador independiente inicia y toma toda la responsabilidad de un ensayo clínico, entonces el investigador asume el papel de patrocinador.

- 129) **Patrón de referencia.**- Material o sustancia del cual uno o más de sus valores propios son suficientemente homogéneos y están establecidos para ser usados para la calibración de un instrumento, la evaluación de un método de medición, o para la asignación de valores a los materiales.
- 130) **Peor caso.**- Condición o conjunto de condiciones que abarcan límites y circunstancias superiores e inferiores de proceso, dentro de procedimientos estandarizados, que poseen la mayor oportunidad de falla en el proceso cuando se compara con condiciones ideales. Tales condiciones no inducen necesariamente a fallas en el producto o proceso.
- 131) **Perfil de impurezas.**- Descripción de las impurezas, identificadas o no, presentes en un IFA.
- 132) **Período de validez.**- Periodo de tiempo durante el cual se espera que un producto, almacenado correctamente, cumpla con las especificaciones establecidas y que se determina mediante los estudios de estabilidad.
- 133) **Plan de muestreo.**- Descripción del número de unidades y/o cantidad de materiales que deben ser colectados y su criterio de aceptación.
- 134) **Plan Maestro de Validación.**- Documento que especifica la información referente a las actividades de validación que la organización debe realizar, donde se definen detalles y escalas de tiempo para cada trabajo de validación a ejecutar. Las responsabilidades relacionadas con dicho plan deben estar establecidas en el documento.
- 135) **Precursor de Radiofármaco.**- Cualquier radioisótopo o radionucleído producido para el marcado radioactivo de otras sustancias antes de su administración.
- 136) **Pretratamiento.**- Conjunto de operaciones diseñadas para modificar la calidad del agua potable que va a purificarse posteriormente.
- 137) **Procedimiento operativo estándar (POE).**- Procedimiento escrito autorizado que contiene instrucciones para realizar operaciones que no necesariamente son específicas para un producto o material determinado, sino de naturaleza más bien general (por ejemplo: manejo, mantenimiento y limpieza de equipos; limpieza de instalaciones y control ambiental; muestreo e inspección). Algunos procedimientos de esta naturaleza pueden utilizarse como complemento de la documentación específica para un producto, sea ésta una documentación maestra o referente a la producción de lotes.
- 138) **Proceso crítico.**- Una operación en el proceso de manufactura que puede causar variación en la calidad del producto farmacéutico.
- 139) **Producción.**- Todas las operaciones involucradas en la preparación de un producto farmacéutico desde la recepción de los insumos hasta la obtención del producto terminado.
- 140) **Producto a granel.**- Cualquier producto que ha completado todas las etapas de producción, pero sin incluir el envasado y empaque final.



- 141) **Producto biológico.**- Los productos biológicos están definidos como productos farmacéuticos que contienen una sustancia biológica, obtenidos a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos, cuyos métodos de fabricación pueden incluir uno o más de los siguientes elementos:
- a) Crecimiento de cepas de microorganismos en distintos tipos de sustratos;
 - b) Empleo de células eucariotas;
 - c) Extracción de sustancias de tejidos biológicos, incluidos los humanos, animales y vegetales.
 - d) Productos obtenidos por ADN recombinante o hibridomas; y,
 - e) La propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otros.
- 142) **Producto falsificado.**- Producto Farmacéutico manufacturado indebidamente de manera deliberada y fraudulenta en lo que respecta a su identidad o su origen. Puede incluir productos con los ingredientes correctos o con los ingredientes incorrectos, sin ingredientes farmacéuticos activos (IFAs), con ingredientes farmacéuticos activos (IFAs, insuficientes o incorrectos, o con envase o inserto falsificado.
- 143) **Producto farmacéutico.**- Preparado uniforme de composición conocida, rotulado y envasado, destinado a ser usado en la prevención, diagnóstico, tratamiento y curación de una enfermedad, conservación, mantenimiento, recuperación y rehabilitación de la salud.
- 144) **Producto intermedio.**- Material parcialmente procesado que debe someterse a otras etapas de producción antes de que se convierta en producto a granel.
- 145) **Producto terminado.**- Producto que ha sido sometido a todas las etapas de manufactura, incluyendo el empaque.
- 146) **Productos termo-sensibles:** Productos farmacéuticos cuya calidad puede ser adversamente afectada por la temperatura, tales como productos refrigerados y/o congelados, que requieren ser conservados a temperaturas bajas especificadas por el fabricante.
- 147) **Producto en investigación.**- Es un producto farmacéutico que se investiga o se utiliza como comparador en un ensayo clínico, incluidos los productos con registro sanitario cuando se utilicen o combinen, en la formulación o en el envase, de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre su uso autorizado.
- 148) **Protocolo de investigación.**- Documento que establece los antecedentes, racionalidad y objetivos del ensayo clínico y describe con precisión su diseño, metodología y organización, incluyendo consideraciones estadísticas y las condiciones bajo las cuales se ejecutará. El protocolo debe estar fechado y firmado por el Investigador y el Patrocinador.
- 149) **Proveedor.**- Organización o persona que proporciona un producto; por ejemplo: productor, distribuidor, minorista o vendedor de un producto o prestador de un servicio o información. Un proveedor puede ser interno o externo a la organización. En una situación contractual, un proveedor puede denominarse "contratista".
- 150) **Prueba de sonido.**- Prueba para determinar el grado de corrosión o daño interno de las paredes de un cilindro.
- 151) **Prueba hidrostática.**- Prueba hidráulica aplicada a recipientes de alta presión requerida por razones de seguridad bajo especificaciones a fin de verificar que los cilindros, ductos y tanques puedan ser utilizados a altas presiones.

- 152) **Puntos muertos.**- Sitios o zonas no deseadas y/o redundantes del sistema de purificación, almacenamiento y distribución de agua de uso farmacéutico.
- 153) **Radioisótopos o radionucleidos.**- Isótopos de un elemento químico caracterizados por emitir radioactividad.
- 154) **Radiofármaco.**- Es un medicamento marcado con radioisótopos o radionucleidos, a ser usado en el diagnóstico o tratamiento de enfermedades cualquiera sea la vía de administración empleada.
- 155) **Reanálisis.**- Análisis realizado a un insumo, previamente analizado y aprobado, para confirmar el mantenimiento de las especificaciones establecidas por el fabricante, dentro de su período de validez.
- 156) **Recuperación.**- Incorporación de forma total o parcial de los lotes anteriores (o de solventes redestilados y productos similares), que tengan la calidad exigida en otro lote en una etapa definida del proceso de fabricación.
- 157) **Reempaque.**- Reproceso o retrabajo que se presenta en la etapa de empaque o acondicionamiento.
- 158) **Refrigeración.**- Se considera a toda temperatura que no exceda de 8°C. Un refrigerador es un lugar frío con una temperatura mantenida termostáticamente entre 2°C y 8° C.
- 159) **Refrigeradora.**- Equipo diseñado para almacenar productos a temperaturas entre 2°C y 8°C.
- 160) **Refrigerantes.**- Paquetes que contienen agua o mezclas de agua con otras sustancias que logran darle un punto específico de congelación más bajo que el del agua sola. Se pueden encontrar en muchas formas y tamaños.
- 161) **Registro.**- Documento que presenta resultados obtenidos o proporciona evidencias de las actividades desempeñadas.
- 162) **Registro de lote.**- Todos los documentos relacionados con la manufactura de un lote. Estos documentos contienen la historia de cada lote del producto y todas las circunstancias pertinentes a la calidad del producto final.
- 163) **Registro electrónico.**- Conjunto de información que incluye datos electrónicos (texto, numérico, gráfico, audio y/o imágenes) que es creado, modificado, mantenido, archivado, restaurado o transmitido a través de un sistema computarizado.
- 164) **Registro maestro.**- Documento o conjunto de documentos que sirven como base para la documentación del lote (registro de cada lote en blanco).
- 165) **Registro sanitario.**- Instrumento legal otorgado por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, que autoriza la fabricación, importación y comercialización de los productos farmacéuticos, previa evaluación en base a criterios de eficacia, seguridad, calidad.
- 166) **Reproceso.**- Someter todo o parte de un lote de un producto en proceso, intermedio o producto a granel que no cumple con las especificaciones predeterminadas a la repetición de una etapa del proceso de manufactura validado, de tal forma que su calidad se eleve hasta cumplir con sus especificaciones.
- 167) **Resultado fuera de especificación.**- Todo resultado derivado de la evaluación de una muestra que se desvíe de la especificación o criterio de aceptación establecido.



- 168) **Retrabajo.**- Someter todo o parte de un lote de un producto en proceso, intermedio, producto a granel o producto terminado, que no cumple con las especificaciones predeterminadas, a un proceso de manufactura alternativo o adicional al proceso validado. El retrabajo es un evento inesperado y no está pre aprobado como parte de la autorización de comercialización.
- 169) **Revisión periódica de producto.**- Análisis histórico de la calidad de un producto, el cual toma como referencia todos los parámetros críticos de proceso y atributos críticos de calidad del producto para asegurar la consistencia del proceso de manufactura.
- 170) **Riesgo.**- Probabilidad de ocurrencia de un evento adverso dentro del sistema de atención de salud o un factor que incrementa tal probabilidad.
- 171) **Sanitización.**- Eliminar o reducir los niveles de partículas viables por medio de agentes físicos o químicos, posterior a la actividad de limpieza.
- 172) **Seroconversión.**- Momento en el que el estado de anticuerpos de una persona cambia de negativa a positiva en respuesta a la presencia de un antígeno.
- 173) **Sistema.**- Servicio de apoyo para la ejecución adecuada de una operación. Entre ellos, agua, calefacción, ventilación y aire acondicionado, aire comprimido, vapor limpio, gases según naturaleza del proceso.
- 174) **Sistema abierto.**- Sistema que no está diseñado para manipular el producto que se encuentra en proceso.
- 175) **Sistema caótico:** Sistema de información electrónico validado, donde no existen ubicaciones pre-asignadas. Los productos farmacéuticos se almacenan según disponibilidad de espacio u otro criterio.
- 176) **Sistema cerrado.**- Sistema diseñado de forma tal que no permite el intercambio entre el ambiente externo y el ambiente donde el producto se encuentra en proceso y viceversa. Además, debe permitir la adición, extracción de aire garantizando la hermeticidad, con el fin de reducir al mínimo la contaminación causada por la recirculación o reingreso de aire no tratado o insuficientemente tratado.
- 177) **Sistema computarizado.**- Conjunto de elementos que incluye software, hardware, dispositivos periféricos, personal y documentación (por ejemplo, manuales y procedimientos de operación).
- 178) **Sistema de Aseguramiento de la Calidad.**- Sistema de gestión para dirigir y controlar una organización con respecto al aseguramiento de la calidad.
- 179) **Superficie crítica.**- Superficie que entra en contacto con el producto estéril, por ejemplo, equipos y/o partes, utensilios, materiales: envases primarios (ampollas, viales), cierres (tapones), bandejas de liofilización, bombas de llenado, inyectores, entre otros. Las mismas deben ser limpiadas y esterilizadas previo a su uso, se deben tomar medidas que minimicen la manipulación y recontaminación de las mismas después de la esterilización.
- 180) **Tanque estacionario.**- Recipiente estacionario de gran capacidad de almacenamiento de producto en forma líquida.
- 181) **Temperatura ambiente.**- Temperatura considerada hasta 30°C y con excursiones de 32°C.

- 182) **Temperatura ambiente controlada.**- Temperatura mantenida termostáticamente entre 20°C y 25°C.
- 183) **Trazabilidad.**- Conjunto de acciones, medidas y procedimientos que permiten identificar y registrar cada producto desde su nacimiento hasta el final de la cadena de comercialización o ciclo de vida. Permite rastrear el producto, otorgar la certeza de origen, y las distintas etapas del proceso.
- 184) **Unidad de refrigeración o climatización.**- Equipo utilizado con el propósito de bajar la temperatura del aire y del producto.
- 185) **Vacuna.**- Preparación que contiene antígenos capaces de inducir una respuesta inmune activa para la prevención, mejora o tratamiento de enfermedades infecciosas.
- 186) **Validación.**- Acción que demuestra, en forma documentada, que un proceso, equipo, material, actividad o sistema conduce a los resultados previstos.
- 187) **Validación concurrente.**- Validación que se lleva a cabo durante la manufactura de un producto y está basada en los datos recogidos durante la ejecución efectiva de un proceso que ya se ha implementado en una planta de producción. Se requieren como mínimo tres lotes del producto.
- 188) **Validación prospectiva.**- Validación que se lleva a cabo después de la transferencia de tecnología y antes de la distribución del producto. Se requieren como mínimo tres lotes del producto. Si se fabrican lotes de tamaño reducido, cada lote debe corresponder a no menos del 10% del tamaño de los lotes industriales o una cantidad equivalente a la capacidad mínima del o de los equipos industriales a ser utilizados. De darse el último caso, este debe ser sustentado técnicamente. En el caso de formas farmacéuticas sólidas, debe ser como mínimo 100 000 unidades o 10% del lote industrial el que sea mayor.
- 189) **Validación retrospectiva.**- Validación que involucra la evaluación de experiencias pasadas de manufactura en un número suficiente y representativo de lotes que mantienen reproducibilidad en sus condiciones.
- 190) **Válvula de retención.**- Dispositivo mecánico cuya función es evitar el retorno de fluidos gaseosos, garantizando que el mismo se desplace en una sola dirección y prevenir contaminación.
- 191) **Verificación continua de la calidad.**- Evaluación que demuestra el cumplimiento de parámetros críticos de proceso y atributos críticos de calidad lote a lote durante la etapa de manufactura y hasta el fin del ciclo de vida de un producto farmacéutico. Se demuestra mediante la revisión periódica de producto.

VII. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

7.1 DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA GENERALES PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

SECCIÓN I: Sistema de Aseguramiento de la Calidad

1.1.- Las BPM son parte del aseguramiento de la calidad que aseguran que los productos farmacéuticos son elaborados y controlados de acuerdo a las normas de calidad apropiadas para el uso previsto y como lo establece su registro sanitario. Las BPM están dirigidas principalmente a gestionar y minimizar los riesgos inherentes a la producción farmacéutica para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los



productos farmacéuticos. Un sistema de aseguramiento de la calidad apropiado para la manufactura de productos farmacéuticos debe asegurar que:

- a) Los productos farmacéuticos sean diseñados y desarrollados de tal forma que se tengan en cuenta los requisitos de las BPM y otras normas relacionadas, tales como las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) cuando corresponda;
- b) Todos los procesos de fabricación estén claramente definidos y revisados sistemáticamente en relación a riesgos asociados a la luz de conocimientos científicos y la experiencia; y, que demuestren ser consistentes para la fabricación de productos farmacéuticos de la calidad requerida que cumplan con sus especificaciones;
- c) Las responsabilidades del personal de dirección estén especificadas en las descripciones de los puestos de trabajo;
- d) Se tomen las medidas necesarias para la manufactura y se proporcionen todos los recursos necesarios incluyendo:
 - d.1) Personal suficiente debidamente calificado y capacitado;
 - d.2) Instalaciones y espacio adecuados;
 - d.3) Equipos y servicios adecuados;
 - d.4) Insumos apropiados, envases y etiquetas;
 - d.5) Procedimientos e instrucciones aprobados;
 - d.6) Almacenamiento y transporte adecuado;
 - d.7) Personal adecuado, laboratorios y equipos para controles en proceso.
- e) Se efectúen todos los controles necesarios en los insumos y productos en cualquier etapa, así como los controles de proceso, inspecciones, calibraciones, calificaciones y validaciones.
- f) El producto terminado sea procesado y controlado adecuadamente, de acuerdo con los procedimientos definidos, registrando toda la información obtenida en el registro de lote.
- g) Los productos farmacéuticos no sean distribuidos ni liberados antes que la(s) persona(s) autorizada(s) haya(n) certificado que cada lote ha sido manufacturado de acuerdo a lo declarado en el Registro Sanitario, así como haber cumplido con las reglamentaciones pertinentes a la manufactura, control y liberación de los productos farmacéuticos.
- h) Se establezca un procedimiento de autoinspección y/o de auditoría de calidad, mediante el cual se evalúe regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de aseguramiento de la calidad.
- i) Las desviaciones, resultados fuera de especificaciones, quejas, devoluciones y retiros sean reportados, investigados y registrados; y, que exista un programa de correcciones, acciones correctivas y preventivas. Se debe emplear un nivel adecuado de análisis de causa raíz durante las investigaciones, para identificar la(s) causa(s) raíz más probable(s) y aplicar la(s) medida(s) correctiva(s) y/o acciones preventivas adecuadas. Se debe monitorear la efectividad de dichas acciones preventivas y correctivas.
- j) Existe un sistema para control de cambios, administración del riesgo, calificación de personal, validación y liberación de producto;



- k) Se realicen evaluaciones periódicas de la calidad de los productos farmacéuticos con el objetivo de verificar la consistencia de los procesos y asegurar su mejora continua;
- l) Los procedimientos se realizan correctamente;
- m) Las instrucciones y los procedimientos están escritos en un lenguaje claro y sin ambigüedades.
- n) Los registros se realizan (manual y/o por medio de instrumentos) durante la fabricación para demostrar que efectivamente se han tomado todas las medidas exigidas por los procedimientos y normas establecidas y que la cantidad y calidad del producto son los esperados.
- o) Los registros relativos a la fabricación y distribución se mantienen en una forma comprensible y accesible, que permiten rastrear la historia completa de un lote;
- p) Se hayan tomado las medidas necesarias para asegurar, que los productos farmacéuticos sean almacenados, distribuidos y subsiguientemente manejados de tal forma que su calidad se mantenga durante todo el período de validez;

1.2.- El fabricante debe asumir la responsabilidad de la calidad de los productos farmacéuticos que manufactura para asegurar que sean apropiados para el uso previsto aprobado en el Registro Sanitario y que no sean riesgosos para el paciente, debido a su seguridad, calidad o eficacia inadecuadas. Las principales autoridades administrativas o gerencia general de la organización son responsables del cumplimiento de este objetivo de calidad, con la participación activa y el compromiso de todos los departamentos o unidades y de todos los niveles dentro de la compañía. Para que sea posible alcanzar el objetivo mencionado, debe contarse con un sistema de aseguramiento de la calidad de amplio alcance y aplicado correctamente, que incorpore la participación de la alta dirección. Es necesario que la eficacia del sistema de aseguramiento de la calidad sea supervisada.

1.3.- Se debe contar con un Manual de Calidad que demuestre el compromiso de la organización, incluyendo la gerencia general, con el sistema de aseguramiento de la calidad, cuáles son sus elementos, procesos involucrados y como interaccionan entre sí.

SECCIÓN II: Personal

2.1. El establecimiento debe contar con una organización interna acorde con los procesos que realiza y los productos que manufactura.

2.2. Debe existir un organigrama detallado y actualizado en donde se identifique claramente que los jefes de producción, control de calidad y aseguramiento de la calidad cuenten con independencia y autonomía.

2.3.- El fabricante debe contar con un número suficiente de personal que posea las calificaciones necesarias. Las responsabilidades encargadas a cada persona no deben ser excesivas como para constituir un riesgo para la calidad de producto e integridad del personal.

2.4.- Debe contar con supervisores, delegados o responsables, de acuerdo a las funciones operativas que realicen a fin de supervisar los procesos de la organización, de manera que siempre estén cubiertos todos los turnos y líneas de procesos por representantes de las unidades de manufactura y calidad.



E.CÓRDOVA E

2.5.- Las tareas y responsabilidades específicas de cada individuo deben ser comprendidas por las personas involucradas y deben ser definidas en las descripciones del puesto de trabajo.

2.6.- El personal debe contar con la facultad necesaria para cumplir las tareas y responsabilidades asignadas. Las tareas respectivas pueden ser delegadas, siempre que lo sean a personas idóneas, de un nivel de calificación adecuado. No deben existir vacíos ni superposiciones en las responsabilidades del personal en lo que respecta al cumplimiento de las BPM.

2.7.- Todo el personal debe conocer, comprender y aplicar los principios que rigen las BPM relacionadas con su trabajo y deben recibir capacitación inicial y periódica, incluyendo instrucciones de seguridad e higiene, de acuerdo con sus necesidades.

2.8.- Se deben adoptar las medidas necesarias para impedir el ingreso de personal no autorizado a las áreas de manufactura, almacenamiento y control de calidad.

Personal clave.-

2.9.- El personal clave incluye al Jefe de Producción, Jefe de Control de Calidad, Jefe de Aseguramiento de la Calidad y Director Técnico, o cargos equivalentes para laboratorios extranjeros.

2.10.- Los puestos claves deben ser ocupados por personas que trabajen a tiempo completo en la organización.

2.11.- El sistema de aseguramiento de la calidad y las áreas de producción y control de calidad deben funcionar bajo la jefatura de un profesional Químico Farmacéutico o profesión equivalente para el caso de laboratorios extranjeros.

Las jefaturas no tendrán una respecto a la otra, ningún tipo de relación jerárquica y desarrollan sus funciones bajo la autoridad del Director Técnico, salvo la norma del país establezca algo diferente para el caso de laboratorios extranjeros. El Director Técnico puede asumir las funciones del Jefe de Aseguramiento de la Calidad.

2.12.- Las jefaturas de control de calidad, aseguramiento de la calidad y producción, podrán compartir algunas funciones, siempre que no existan conflictos de intereses, ni pongan en riesgo los niveles de seguridad y de calidad esperados.

2.13.- El personal clave indicado en el subnumeral 2.9 del presente Manual debe contar con educación universitaria y su formación académica debe incluir como mínimo el estudio de dos o más de las siguientes ciencias:

- a) Química (analítica u orgánica) o bioquímica;
- b) Microbiología;
- c) Ciencias y tecnología farmacéuticas;
- d) Farmacología y toxicología;
- e) Fisiología;
- f) Otras ciencias afines.

2.14.- El personal clave debe contar con título de Químico Farmacéutico y colegiatura profesional o documento equivalente para el caso de extranjeros.

2.15.- El personal clave debe tener también experiencia adecuada en la manufactura, control de calidad o aseguramiento de la calidad de los productos farmacéuticos según las funciones y responsabilidades inherentes al cargo que desempeñe.



2.16.- La educación científica y práctica deben ser tales que les permitan tener criterio profesional para el entendimiento de los problemas prácticos que se planteen en la manufactura, control de calidad y aseguramiento de calidad de los productos farmacéuticos.

2.17.- Los jefes de producción, control de calidad y aseguramiento de la calidad generalmente ejercen o supervisan en conjunto las siguientes responsabilidades relacionadas con la calidad:

- a) Autorización de procedimientos u otros documentos, incluyendo modificaciones;
- b) Monitoreo y control del ambiente de manufactura;
- c) Limpieza y sanitización de instalaciones y/o equipos;
- d) Validación de procesos y calibración de los instrumentos;
- e) Capacitación, incluyendo los principios del sistema de aseguramiento de la calidad y su aplicación;
- f) Aprobación y vigilancia de proveedores de insumos;
- g) Aprobación y vigilancia de los fabricantes contratados;
- h) Establecimiento y monitoreo de las condiciones de almacenamiento de insumos y productos;
- i) Retención de registros;
- j) Inspección, investigación y obtención de muestras, con el fin de controlar los factores que pudieran influir en la calidad del producto, entre otras responsabilidades.
- k) Monitoreo del cumplimiento de la BPM.

2.18.- El jefe de producción generalmente tiene las siguientes responsabilidades:

- a) Asegurar que los productos sean manufacturados y almacenados en concordancia con la documentación apropiada;
- b) Asegurar que la manufactura de los productos farmacéuticos cumpla con lo establecido en el presente Manual, sin perjuicio de las obligaciones y responsabilidades que correspondan al jefe de control de calidad, de aseguramiento de la calidad y/o Director Técnico;
- c) Aprobar las instrucciones relacionadas con las operaciones de manufactura, controles en proceso y asegurar su estricto cumplimiento;
- d) Asegurar que los registros de manufactura sean firmados por la persona que realiza el proceso;
- e) Verificar el mantenimiento de instalaciones, sistemas y equipos;
- f) Participa y asegura que se lleven a cabo las validaciones de procesos y las calibraciones de los instrumentos, que tales actividades sean registradas y los informes correspondientes estén disponibles;
- g) Asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y periódica del personal a su cargo y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.

2.19.- El jefe de control de calidad generalmente tiene las siguientes responsabilidades:

- a) Aprobar o rechazar los insumos y productos en cualquier etapa en correspondencia con sus especificaciones;
- b) Asegurar que se lleven a cabo todos los análisis requeridos según las especificaciones descritas en el protocolo analítico, de acuerdo a las farmacopeas reconocidas internacionalmente, y en caso de ausencia en las mismas con base en la metodología del fabricante;
- c) Aprobar las instrucciones de muestreo, especificaciones, métodos analíticos y otros procedimientos de control de calidad;
- d) Asegurar la realización de investigaciones sobre resultados fuera de especificaciones;
- e) Aprobar y controlar los análisis llevados a cabo bajo contrato;



- f) Verificar el mantenimiento de instalaciones, sistemas y equipos;
- g) Asegurar que se efectúen las validaciones requeridas, incluyendo los métodos analíticos, así como las calibraciones de los instrumentos;
- h) Asegurar que se realice la capacitación inicial y continua de su personal y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.

2.20.- El jefe de aseguramiento de la calidad generalmente tiene las siguientes responsabilidades:

- a) Asegurar la implementación del sistema de aseguramiento de la calidad;
- b) Participar en el desarrollo del manual de calidad de la organización;
- c) Asegurar el cumplimiento de los procedimientos de desviaciones, quejas, devoluciones, retiros, reprocesos, recuperaciones y retrabajos, control de cambios, administración del riesgo, autoinspecciones y auditoría entre otros;
- d) Asegurar que se lleve a cabo la revisión periódica de producto;
- e) Aprobar y revisar los documentos de inspección, calificación de áreas y equipos, revisión de registros de lote y otros procedimientos de aseguramiento de calidad;
- f) Autorizar conjuntamente con la Dirección Técnica, la puesta en el mercado de cada lote de productos una vez verificada su conformidad con las especificaciones aprobadas y actualizadas en el Registro Sanitario, incluso en el caso que en la fabricación hubieren intervenido otros laboratorios;
- g) Asegurar que se realice la capacitación inicial y continua del personal involucrado con todas las etapas de manufactura, incluyendo mantenimiento, control de calidad, aseguramiento de la calidad, almacenamiento y distribución y que dicha capacitación se adapte a las necesidades;
- h) Asegurar que la documentación relativa a la manufactura y control de los lotes se mantenga disponible por lo menos hasta un año después de la fecha de vencimiento del producto terminado;
- i) Asegurar que las especificaciones definidas para el producto en el Registro Sanitario sean cumplidas por el lote en cuestión;
- j) Asegurar que se cumplan las disposiciones señaladas en el presente Manual;
- k) Asegurar que los procesos de manufactura y análisis hayan sido validados;
- l) Supervisar y monitorear que los cambios o desviaciones en la manufactura, almacenamiento o control de calidad hayan sido notificados al personal clave en correspondencia con los procedimientos definidos antes de que cualquier producto sea liberado. Tales cambios requieren ser comunicados y aprobados por el Comité de Trabajo, en los casos que corresponda;
- m) Asegurar que toda la documentación necesaria de manufactura y control de calidad haya sido completada y verificada por los supervisores calificados de las áreas correspondientes;
- n) Comunicar al personal clave cualquiera de las siguientes situaciones: Retiros de producto del mercado, reacciones adversas de los productos farmacéuticos y cualquier otra situación que lo amerite.
- o) Asegurar la liberación de los productos manufacturados, una vez revisado el cumplimiento de la documentación del registro de manufactura.

2.21.- El Director Técnico o cargo equivalente para el caso de los laboratorios extranjeros es responsable del cumplimiento de los requisitos técnicos y reglamentarios relacionados con la calidad de los productos y de la liberación de cada lote del producto terminado para la puesta en el mercado una vez verificada su conformidad con las especificaciones autorizadas en el registro sanitario. Las siguientes responsabilidades pueden incluir, dependiendo de la regulación nacional del país fabricante:

- a) Verificar que el proceso de fabricación de los productos farmacéuticos, sea supervisado por el respectivo personal profesional.
- b) Aprobar, custodiar y mantener actualizada toda la documentación técnica concerniente al Registro Sanitario de los productos farmacéuticos que manufactura;

- c) Asegurar la veracidad de las declaraciones, documentación e información presentada para solicitar el Registro Sanitario o su modificación;
- d) Velar por el correcto cumplimiento de las especificaciones técnicas autorizadas en el Registro Sanitario de los productos farmacéuticos que manufactura y cuidar que los procedimientos y controles de calidad se actualicen conforme al avance de los conocimientos científicos y técnicos;
- e) Cumplir y hacer cumplir las Buenas Prácticas de Manufactura, Laboratorio y Farmacovigilancia, inclusive cuando algunas de las operaciones hayan sido encomendadas o encargadas a terceros;
- f) Capacitar y supervisar permanentemente al personal asistente y técnico en el correcto desempeño de sus funciones;
- g) Aprobar los procedimientos de manufactura y control de calidad, así como la documentación correspondiente;
- h) Autorizar conjuntamente con el jefe de aseguramiento de la calidad, la puesta en el mercado de cada lote de productos una vez verificada su conformidad con las especificaciones aprobadas y autorizadas en el Registro Sanitario, incluso en el caso que en la fabricación hubieren intervenido otros laboratorios.
- i) Mantener actualizados los documentos y registros de fabricación y control de calidad, así como conservarlos para exhibirlos a los inspectores por lo menos hasta un (1) año después de la fecha de vencimiento del producto terminado.
- j) Ordenar el retiro del mercado de los lotes de productos, cuando fuere necesario, y comunicar el hecho cuando corresponda a la ANM.
- k) Solicitar, custodiar y controlar el empleo de los estupefacientes, psicotrópicos y precursores y otras sustancias sujetas a fiscalización, en la forma y condiciones que establece el reglamento específico.
- l) Elaborar y presentar los balances de estupefacientes, psicotrópicos, precursores o medicamentos que los contienen según el reglamento específico.
- m) Supervisar y adoptar las medidas para que los productos farmacéuticos que el establecimiento fabrica directamente o por encargo, sean distribuidos sólo a establecimientos farmacéuticos que cuenten con autorización sanitaria u otros establecimientos comerciales según la condición de venta autorizada.
- n) Coordinar las acciones de farmacovigilancia y garantizar la notificación de las sospechas de reacciones adversas en los plazos establecidos manteniendo su confidencialidad.

2.22.- El Director Técnico es responsable de asegurar que se cumplan todas las disposiciones del presente Manual independientemente de que intervenga directamente en su ejecución.

Capacitación y calificación.-

2.23.- El fabricante debe proporcionar capacitación al personal de acuerdo con un programa, preparado para todo el personal cuyas responsabilidades incluyan el ingreso a las áreas de manufactura, almacenes o los laboratorios de control (incluyendo el personal técnico, de mantenimiento y de limpieza) y para todo el personal que así lo requiera.

2.24.- Además de la capacitación básica acerca de la teoría y práctica de las BPM, el personal nuevo debe recibir capacitación adecuada sobre las funciones y responsabilidades que se le han asignado.

2.25.- El programa de capacitación debe indicar como mínimo: Título de la capacitación, área a la que pertenecen los participantes, instructores, frecuencia y sistema de evaluación de la comprensión de la capacitación, según se establezca en el procedimiento correspondiente.



2.26.- La capacitación debe ser continua y periódicamente se debe evaluar su eficacia, quedando constancia escrita en un archivo específico que se debe habilitar para cada trabajador.

2.27.- La capacitación en BPM debe incluir temas de reforzamiento cada vez que ocurran cambios en la normatividad o los procedimientos aplicables y/o adicionalmente cuando la organización lo considere conveniente.

2.28.- Los programas de capacitación aprobados deben estar disponibles y deben mantenerse registros de su cumplimiento.

2.29.- Deben existir programas de capacitación específicos para el personal que trabaja en áreas donde la contaminación es un peligro, como por ejemplo, áreas limpias o áreas donde se manipulan materiales altamente activos, tóxicos, infecciosos, inflamables o sensibilizantes.

2.30.- Durante las sesiones de capacitación debe discutirse el concepto de aseguramiento de la calidad, así como todas aquellas medidas que puedan incrementar la comprensión e implementación de dicho concepto.

2.31.- Los instructores deben estar calificados para impartir la capacitación asignada.

2.32.- El fabricante debe definir y documentar los requisitos de calificación para todo el personal, ya sea temporal o permanente, de acuerdo con las características y complejidad de la actividad que desempeñe.

2.33.- La calificación del personal debe ser demostrada a través de la combinación de educación, capacitación, habilidades y experiencia práctica.

2.34.- Se deben establecer la frecuencia y método apropiados para llevar a cabo la recalificación del personal.

2.35.- Es preferible que a los visitantes y al personal no capacitado no se les permita el ingreso a las áreas de manufactura, almacenes y control de calidad. Si ello es inevitable, las personas deben ser bien informadas de antemano, especialmente acerca de las exigencias de higiene y de uso de uniformes y equipos de seguridad adecuados, según se requiera. Además, dicho ingreso se debe supervisar cuidadosamente.

2.36.- Los consultores y contratistas deben estar calificados para los servicios que los mismos proveen. Las evidencias correspondientes deben ser incluidas en los registros de calificación y deben incluir nombre, la experiencia y el tipo de servicio que presta. Deben realizar sus funciones sin poner en riesgo la calidad de los productos manufacturados.

2.37.- El fabricante debe establecer y mantener procedimientos apropiados para asegurar que el personal que cambia de puesto de trabajo dentro de la organización, reciba la capacitación necesaria antes de comenzar a desempeñar el nuevo cargo.

2.38.- El personal temporal debe sujetarse a los mismos requisitos que el personal de base o permanente, previa inducción al puesto y a la actividad que va a realizar.

Higiene.-

2.39.- El fabricante debe establecer y mantener normas de higiene y proveer de uniforme adecuado para todo el personal, sea temporal o permanente.

2.40.- Todo el personal, antes de ser contratado y durante el tiempo de empleo, debe ser sometido a exámenes médicos de acuerdo al tipo de trabajo que va a desempeñar,



sobre todo cuando se trabaja con productos de alto riesgo y productos estériles. El personal que realice inspecciones visuales debe someterse a exámenes oculares periódicos.

2.41.- El examen médico se debe realizar al menos una vez al año, así como después de una ausencia debida a enfermedades transmisibles y deben tomarse las acciones necesarias en caso de diagnóstico positivo.

2.42.- Todo el personal debe ser capacitado en las prácticas de higiene y debe observar un alto nivel de higiene personal. En particular el personal debe ser instruido en lavar sus manos antes de ingresar y al salir de las áreas de producción.

2.43.- El personal no debe usar joyas ni cosméticos en las áreas de manufactura, en el laboratorio de microbiología y el bioterio.

2.44.- Si una persona muestra signos de estar enferma o sufre lesiones abiertas, de tal forma que pueda verse afectada la calidad de los productos, no se le debe permitir manipular insumos y productos, hasta que se compruebe que la condición ha desaparecido o no constituye un riesgo.

2.45.- Todo el personal debe ser instruido y motivado a que informen a su supervisor inmediato acerca de condiciones (relativas a las instalaciones, equipos o personal) que consideren que puedan influir negativamente en los productos, o bien de algún problema que tengan con su salud.

2.46.- El movimiento de entrada y salida del personal de las áreas de manufactura, almacenes y control de calidad debe realizarse de acuerdo a procedimientos o instrucciones que contemplen tanto la seguridad del personal como la del producto.

2.47.- Se debe evitar el contacto de las manos del personal con las materias primas, materiales de envase primarios, productos expuestos, así como con cualquier parte del equipo que entre en contacto directo con dichos productos.

2.48.- Las características del uniforme y equipo de seguridad para cada área de manufactura, incluyendo control de calidad y almacenes, deben estar definidas.

2.49.- El personal debe portar uniforme adecuado, limpio y confortable y el equipo de protección debe ser diseñado para evitar la contaminación de los productos y de las áreas donde labora, así como riesgos de salud ocupacional. Los uniformes usados, si son reutilizables, se deben colocar en contenedores separados, identificados y cerrados hasta que sean lavados y, si fuera necesario, sanitizados o esterilizados.

2.50.- Los uniformes deben ser proporcionados al personal permanente y temporal de acuerdo a los procedimientos. Deben existir rótulos visibles que apoyen la colocación correcta del uniforme en los vestidores y áreas donde se requiera.

2.51.- Se debe contar con un procedimiento para el lavado de uniformes, que incluya el lavado de uniformes usados en áreas donde se manufacturan productos de alto riesgo. Este procedimiento debe indicar que se laven por separado los uniformes según tipo de área y riesgo (por ejemplo, estéril, no estéril, mantenimiento, productos segregados, entre otros). Se debe contar con un área para guardar y acondicionar el uniforme de planta.

2.52.- Debe estar prohibido fumar, comer, beber, así como mantener plantas, alimentos, bebidas y productos farmacéuticos personales, en las áreas de manufactura, control de calidad y almacenamiento o en cualquier otra área donde esas actividades puedan influir negativamente en la calidad del insumo o producto utilizado.



2.53.- Los procedimientos relacionados con la higiene personal, incluyendo el uso de uniformes y equipos de seguridad, se deben aplicar a todas las personas que ingresan a las áreas de manufactura, control de calidad y almacenamiento, se trate de empleados temporales o permanentes o no empleados, como por ejemplo empleados de contratistas, visitantes, personal administrativo y de dirección, auditores e inspectores.

SECCIÓN III: Instalaciones

3.1.- Debe existir un plan para definir las condiciones requeridas para la fabricación de los productos farmacéuticos, los procesos, los sistemas, equipos y el alcance de la instalación cuando vayan a diseñarse, construirse o remodelarse.

3.2.- El diseño de las instalaciones debe considerar las características específicas de construcción, ambientales, seguridad y BPM, de acuerdo a los productos farmacéuticos que van a fabricar.

3.3.- La construcción de una instalación farmacéutica debe cumplir con los planos arquitectónicos y especificaciones autorizadas.

3.4.- La limpieza de los sistemas de aire debe llevarse a cabo en el ensamble, antes de iniciar la operación y cuando exista trabajo de reconstrucción, trabajos de reparación y mantenimiento.

3.5.- Las instalaciones deben estar localizadas, diseñadas, construidas, adaptadas y mantenidas de tal forma que sean apropiadas para las operaciones que se realizan en ellas.

3.6.- Las dimensiones de las diferentes áreas deben estar en función de la capacidad de las operaciones que realizan, de los equipos, de la diversidad de productos y tipo de operaciones a las que se destine cada una.

3.7.- La ubicación y el diseño de las instalaciones deben reducir al mínimo el riesgo de errores y deben permitir orden, limpieza, sanitización y mantenimiento eficaz durante su uso, a fin de evitar contaminación, acumulación de polvo o suciedad y, en general, cualquier efecto adverso sobre la calidad de los productos.

3.8.- Los alrededores de las instalaciones deben estar libres de elementos insalubres o que puedan influir negativamente en la calidad de los productos. Las vías de acceso deben ser construidas de tal manera que no sean fuente de contaminación en el interior de las áreas de manufactura, almacenamiento y control de calidad.

3.9.- Se debe definir y controlar el acceso y uso de las áreas, de forma que se impida el ingreso y el tránsito de personas no autorizadas.

3.10.- En las operaciones que generen polvo (por ejemplo, durante el muestreo, pesada, mezclado y operaciones de producción de polvos o productos secos) se deben tomar medidas para evitar la contaminación cruzada, así como facilitar la limpieza y sanitización.

3.11.- Las instalaciones deben estar situadas en un ambiente tal, que junto a las medidas que se tomen para proteger las operaciones de manufactura, presenten el riesgo mínimo de causar cualquier contaminación de los insumos o productos.

3.12.- Las instalaciones deben ser limpiadas y, donde sea aplicable, sanitizadas de acuerdo con procedimientos. Se deben mantener registros de estas operaciones.



3.13.- El suministro eléctrico de las instalaciones y las condiciones de trabajo (temperatura, ventilación, iluminación, vibraciones, humedad, ruido, polvo) deben ser adecuados, de forma tal que no afecten adversamente, ya sea directa o indirectamente, a los productos farmacéuticos durante su manufactura, almacenamiento, así como funcionamiento exacto de los equipos y/o al personal.

3.14.- Las instalaciones deben estar diseñadas y equipadas de tal forma que ofrezcan la máxima protección contra la entrada de plagas. Debe existir un procedimiento, programa y registros para el control de plagas, incluyendo información técnica y de seguridad de las sustancias empleadas.

3.15.- El procedimiento para el control de plagas debe garantizar que se tomen las medidas para evitar que las sustancias utilizadas sean una fuente de contaminación para el personal, insumos y productos. Toda sustancia empleada debe contar con la autorización sanitaria correspondiente.

3.16.- Las instalaciones deben estar diseñadas para asegurar el flujo lógico de los insumos, producto, desechos y personal.

3.17.- Los flujos de personal, insumos, productos y desechos deben estar identificados, seguir un orden lógico y secuencial de acuerdo a los procesos de fabricación, evitando flujos cruzados y mantenimiento de los niveles de limpieza establecidos.

3.18.- Las áreas que lo requieran deben contar con un sistema de drenaje para evitar la formación de acumulaciones.

3.19.- Si los drenajes están conectados directamente a un sumidero o alcantarilla, deben tener una trampa o algún dispositivo que prevenga el reflujó y contaminación.

3.20.- El diseño de las áreas de manufactura, almacenamiento y control de calidad debe asegurar el acceso controlado del personal a dichas áreas y no deben ser utilizadas como un pasillo de tránsito por el personal que no trabaja en las mismas. Los pasillos de tránsito a su vez deben encontrarse libres de materiales.

3.21.- Todas las áreas deben estar identificadas y deben contar con puntos de uso identificados de los sistemas de apoyo crítico aplicables.

3.22.- Las instalaciones eléctricas visibles se deben encontrar en buen estado.

3.23.- Se debe contar con sistemas de descarga de aguas residuales.

3.24.- Se debe contar con un área específica con condiciones de seguridad y almacenamiento para los registros de lote de los productos terminados y otro tipo de documentación que solicita la ANM.

Áreas auxiliares.-

3.25.- Las áreas de comedor, descanso, las destinadas al servicio médico y a la lavandería o para algún tipo de tratamiento de residuos deben estar separadas de las instalaciones de manufactura, almacenamiento y control de calidad.

3.26.- Las instalaciones para el cambio y la conservación del uniforme, así como los baños, duchas o servicios sanitarios deben ser de fácil acceso y el flujo de personal que usa estos servicios debe ser adecuado.

3.27.- Las áreas auxiliares deben estar ventiladas, los baños, duchas o servicios sanitarios deben contar con instalaciones adecuadas e implementos de aseo necesarios.



3.38.- El acceso al área de almacenamiento de las muestras de retención debe estar restringido solamente al personal autorizado de control de calidad y/o aseguramiento de la calidad y/o Director Técnico, según responsabilidades asignadas.

Áreas de muestreo y áreas de pesada.-

3.39.- Debe existir un área separada de las demás, para el muestreo de materias primas y de materiales de envase y empaque que cuando por su naturaleza requieran ser muestreados en áreas separadas.

3.40.- El muestreo debe ejecutarse de tal forma que se prevenga cualquier fuente de contaminación.

3.41.- Debe existir un área, separada de las demás, para la pesada de los insumos.

3.42.- El área destinada a la pesada de las materias primas debe contar con mecanismos o equipos especiales para el control y/o extracción localizada del polvo.

3.43.- Debe existir un área para lavar y almacenar los accesorios para el muestreo y para las pesadas.

3.44.- Deben existir procedimientos para el transporte de estos accesorios hasta su lugar de lavado y almacenamiento cuando se considere necesario.

3.45.- Se deben tomar las precauciones necesarias cuando se trabaje con materias primas sensibles a la luz, temperatura y humedad.

3.46.- Se debe contar también con áreas separadas para llevar a cabo la dispensación o fraccionamiento de materiales de envase y empaque, pudiendo utilizarse la misma área siempre y cuando exista la validación del procedimiento de limpieza correspondiente.

3.47.- Se debe contar con uniforme adecuado para efectuar la pesada y el muestreo, así como se debe disponer de una antecámara o área para la limpieza y sanitización de los contenedores de materias primas a pesar y de esclusas para el personal y materiales.

3.48.- Los recipientes o contenedores que contienen una materia prima a ser muestreada o pesada deben ser transferidos al área correspondiente con seguridad. Los contenedores deben ser limpiados y sanitizados antes de ser abiertos.

3.49.- Si los insumos ya muestreados, fraccionados o pesados no son empleados en forma inmediata, se debe contar con un mecanismo que evite confusiones y asegure la calidad de los insumos.

Áreas de manufactura.-

3.50.- Las áreas deben estar dispuestas preferiblemente de tal forma que la manufactura se realice en áreas conectadas en un orden lógico, en correspondencia con la secuencia de las operaciones y los requisitos de limpieza y sanitización.

3.51.- La adecuación del espacio de trabajo y almacenamiento de los productos en proceso debe permitir la ubicación lógica y ordenada de los equipos e insumos, de tal forma que se reduzca al mínimo el riesgo de confusión entre los diferentes productos farmacéuticos o sus componentes, se evite la contaminación cruzada y se reduzca el riesgo de omisión e incorrecta aplicación de cualquiera de las etapas de manufactura, almacenamiento o control.



3.28.- Los baños no se deben comunicar directamente con las áreas de manufactura, almacenamiento o control de calidad.

3.29.- Las áreas de mantenimiento y talleres deben estar separados de las áreas de manufactura, almacenamiento y control de calidad. Las herramientas, partes de equipos y repuestos que se almacenen en áreas de manufactura, deben mantenerse en salas separadas o en armarios reservados exclusivamente para este uso y deben cumplir con las mismas condiciones aplicables al área que corresponda.

Áreas de almacenamiento.-

3.30.- Las áreas de almacenamiento deben tener la capacidad suficiente para el almacenamiento ordenado de las diversas categorías de insumos y productos, con la separación requerida: materias primas, materiales de envase, materiales de empaque, productos intermedios, a granel y terminados, productos en cuarentena, aprobados, rechazados, devueltos o retirados según aplique. Se debe tener un área protegida y segura para psicotrópicos y estupefacientes.

3.31.- Las áreas de almacenamiento deben estar diseñadas, construidas o adaptadas para asegurar las condiciones de almacenamiento adecuadas. Deben mantenerse limpias, secas, suficientemente iluminadas y dentro de los límites de temperatura y humedad establecidos. En los casos donde se requieran condiciones especiales de almacenamiento tales como luz, temperatura y/o humedad, las mismas deben ser garantizadas de forma continua, controladas, supervisadas y registradas.

3.32.- Las áreas de recepción y despacho deben estar separadas y proteger a los productos e insumos de las condiciones climáticas. Las áreas de recepción deben estar diseñadas y equipadas de tal forma que los contenedores de los insumos recibidos puedan ser limpiados y sanitizados antes del almacenamiento.

3.33.- Cuando el estado de cuarentena se mantenga por el almacenamiento en áreas definidas, éstas deben estar claramente señalizadas y su acceso debe quedar restringido a personal autorizado. Cualquier sistema que reemplace o sustituya la cuarentena física debe ofrecer condiciones equivalentes de seguridad. Se podrán utilizar sistemas computarizados siempre que estén calificados para demostrar la seguridad del acceso.

3.34.- Se debe garantizar el almacenamiento separado de los insumos o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos; las áreas previstas para el almacenamiento de los mismos deben estar debidamente señalizadas. El acceso al almacenamiento de dichos insumos o productos rechazados debe estar limitado solamente al personal autorizado.

3.35.- Los materiales sumamente activos, radioactivos, narcóticos, inflamables y otros considerados peligrosos, así como las sustancias que presentan riesgos especiales de incendio o explosión deben ser almacenados en áreas seguras, separadas y bien protegidas.

3.36.- Los materiales de envase o empaque impresos y lotizados son considerados críticos respecto a la concordancia de los productos farmacéuticos con sus respectivas etiquetas, por lo que se debe prestar atención especial a la recepción, muestreo y almacenamiento seguro de dichos materiales. El acceso al área de almacenamiento de estos insumos debe estar limitado solamente al personal autorizado.

3.37.- Las materias primas, materiales de envase, empaque y productos deben colocarse sobre parihuelas, anaqueles u otros similares, evitando que se encuentren directamente sobre el piso.



E.CÓRDOVA E

3.52.- Cuando los insumos o productos estén expuestos al ambiente del área donde se muestrea, las superficies interiores (paredes, pisos y techos) deben ser lisas, no deben tener grietas, aberturas ni hendiduras y no deben desprender partículas. Además, dichas superficies deben permitir una limpieza fácil y eficaz, así como sanitización.

3.53.- Los drenajes deben ser de tamaño adecuado y deben estar diseñados y equipados para prevenir contracorrientes o reflujos. Donde sea posible se debe evitar la presencia de canales abiertos y, en caso de ser necesario, deben ser de poca profundidad o superficiales para facilitar la limpieza y la sanitización (cuando proceda).

3.54.- Las áreas de producción, incluyendo envasado primario, muestreo y pesado de materias primas y laboratorio de pruebas microbiológicas deben estar ventiladas eficazmente, con instalaciones de control de aire adecuadas a los productos que en ellas se manipulan, a las operaciones realizadas y al ambiente exterior (incluyendo la filtración del aire a un nivel suficiente para prevenir cualquier tipo de contaminación, el control de la temperatura y, donde sea aplicable, de la humedad). Dichas áreas deben ser supervisadas regularmente, tanto durante los períodos de producción como en los de no producción, con el fin de asegurar el cumplimiento con sus especificaciones de diseño.

3.55.- Las áreas para la producción donde los insumos y productos estén expuestos al ambiente donde se realiza el proceso, deben contar con acabados sanitarios, inyección y extracción de aire que permita un balanceo adecuado de presiones diferenciales que eviten la contaminación del producto y poder ser clasificadas como áreas limpias en base a la calidad del aire, excepto para los productos estériles donde se debe aplicar lo dispuesto en la Sección XXIX del presente Manual.

3.56.- La clasificación de las áreas limpias debe tomar en cuenta una serie de criterios como: nivel de filtración de aire, cambios de aire por hora, presiones diferenciales, temperatura, humedad, flujo de insumos, producto y personal, movimiento de equipos, procesos realizados y tipo de producto.

3.57.- Se debe contar con un sistema de alarma para indicar cualquier falla en el sistema de aire. Los indicadores de presión diferencial deben ser apropiados entre las áreas donde esta diferencial es importante y la diferencial de presiones debe ser registrada.

3.58.- Los pasillos internos de las áreas de producción deben contar con un sistema de aire filtrado, de modo que el flujo de aire sea el adecuado a los procesos que se realizan.

3.59.- Las instalaciones para el empaque de los productos farmacéuticos deben estar diseñadas y ubicadas de tal forma que se eviten mezclas o contaminaciones cruzadas.

3.60.- Las áreas de manufactura deben estar bien iluminadas, especialmente donde se efectúen los controles visuales en línea.

3.61.- Las lámparas de las áreas de producción deben estar diseñadas y construidas de tal forma que eviten la acumulación de polvo y permitan su limpieza. Deben contar con cubierta protectora lisa.

3.62.- Las instalaciones de ductos de los sistemas de aire, líneas de energía eléctrica y otros servicios inherentes a las áreas de producción y acondicionamiento deben encontrarse ocultas o fuera de éstas. Su ubicación y diseño deben permitir su limpieza y mantenimiento de las instalaciones.

3.63.- Las áreas de producción donde se generen polvos deben contar con sistemas de recolección y procedimientos para la disposición final de los polvos colectados.

3.64.- Los sistemas de extracción deben evitar una potencial contaminación cruzada.

3.65.- Las áreas de producción, muestreo, pesadas, envasado primario y todas aquellas donde se encuentren expuestos los componentes y productos inherentes a antibióticos betalactámicos (penicilínicos, cefalosporínicos y otros betalactámicos), citotóxicos, inmunosupresores, hormonas de tipo sexual y los productos de origen biológico considerados en el Alcance de la Sección XXXI del presente Manual deben ser completamente independientes y auto-contenidos y deben cumplir con los requisitos establecidos en la Sección XXVIII del presente Manual. En casos excepcionales, puede permitirse el principio de "trabajo en campaña", es decir con intervalos de tiempo y una limpieza adecuada entre una y otra producción, siempre que se tomen precauciones especiales y se efectúen las validaciones necesarias, incluyendo la validación de limpieza. Asimismo, la fabricación productos no farmacéuticos, sustancias venenosas como pesticidas y herbicidas no deben efectuarse en instalaciones empleadas para la fabricación de productos farmacéuticos.

3.66.- Las condiciones de trabajo (temperatura, vibraciones, humedad, ruido, polvo), no deben perjudicar al producto ni al operador, directa o indirectamente.

Áreas de Control de Calidad.-

3.67.- Los laboratorios de control de calidad deben estar separados de las áreas de manufactura y almacenamiento; y, deben contar con espacio e instalaciones para las pruebas y análisis que se realicen. A su vez, las áreas donde se ejecuten métodos de análisis biológicos, microbiológicos o instrumentales deben estar separadas entre sí y deben estar diseñadas para ajustarse a las funciones y operaciones que se conduzcan en ellas.

3.68.- El diseño del laboratorio debe realizarse atendiendo a requerimientos técnicos que faciliten el flujo de muestras, reactivos, personal, equipos, instrumentos y otros medios requeridos para el trabajo.

3.69.- El laboratorio debe asegurar que las condiciones ambientales no invaliden los resultados o comprometan la calidad requerida de cualquier medición. Se deben adoptar las precauciones necesarias cuando se realizan muestreos y análisis y/o calibraciones en sitios diferentes a las instalaciones permanentes del laboratorio. Deben ser documentados los requerimientos técnicos para las instalaciones y condiciones ambientales que puedan afectar en los resultados de los análisis y calibraciones.

3.70.- El laboratorio debe contar con espacio suficiente para que el personal pueda realizar el trabajo de acuerdo con las pruebas y análisis que se realizan y cumplir con las exigencias de seguridad establecidas.

3.71.- El diseño de las áreas, incluyendo la ubicación y distribución de las puertas, oficinas y otras instalaciones debe responder a las exigencias de seguridad en cuanto a la manipulación de sustancias potencialmente peligrosas, al empleo de animales de laboratorio y a la evacuación del personal en caso de emergencia.

3.72.- Los laboratorios de control deben estar diseñados de conformidad con las operaciones que en ellos se habrán de efectuar. Deben contar con suficiente espacio para evitar mezclas y contaminación cruzada.

3.73.- El diseño y las dimensiones de los laboratorios deben permitir la instalación de los equipos e instrumentos que se requieran, dejando espacio suficiente entre uno y

otro, a fin que el personal trabaje cómodamente y se puedan llevar a cabo con facilidad los servicios de mantenimiento, calibración y limpieza.

3.74.- El diseño del laboratorio debe tener en cuenta el empleo adecuado de materiales de construcción, debe proporcionar ventilación apropiada y prevenir la formación de vapores nocivos. El suministro de aire a los laboratorios de control debe ser independiente de las áreas de manufactura.

3.75.- Si en el área de análisis instrumental se cuenta con instrumentos sensibles a vibraciones, interferencia eléctrica, humedad o que requieran condiciones especiales, estos deben ser colocados en cuartos separados o que aseguren las condiciones recomendadas por el fabricante para su protección.

3.76.- En el caso de análisis instrumentales en proceso, debe garantizarse que los equipos e instrumentos analíticos no se vean afectados por el proceso y viceversa.

3.77.- Se debe contar con un área específica con condiciones de almacenamiento para las muestras de retención de las materias primas y productos terminados, y accesorios de laboratorio, sustancias de referencia y materiales de referencia. Las instalaciones de almacenamiento deben estar equipadas para almacenar material, si fuera necesario, bajo refrigeración (entre 2°C y 8°C) y congelación (-10°C a menos) y contar con sistemas de seguridad. Todas las condiciones de almacenamiento especificadas deben ser controladas, monitoreadas y registradas. El acceso debe estar restringido al personal autorizado.

3.78.- Las superficies de las mesas de trabajo deben estar construidas de un material adecuado a sus propósitos.

3.79.- La organización debe realizar el monitoreo, el control y el registro de las condiciones ambientales según lo requieran las especificaciones, métodos y procedimientos pertinentes o cuando aquellas puedan incidir sobre la calidad de los resultados. Debe prestarse particular atención a elementos que influyan en el control del ambiente como: presencia de partículas no viables y viables, interferencia electromagnética, radiación, humedad, temperatura, suministro eléctrico, niveles de ruidos y vibraciones, entre otros, cuando corresponda.

3.80.- Se deben tener bien establecidas las señalizaciones de riesgo biológico (cuando aplique) y el control de acceso a las áreas de mayor riesgo. El acceso a extintores y mangueras debe encontrarse libre y su ubicación señalizada.

3.81.- Las instalaciones de archivo deben garantizar el almacenamiento seguro y recuperación de todos los documentos. El diseño y las condiciones de los archivos deben proteger los documentos del deterioro. El acceso a los archivos debe estar restringido al personal autorizado.

A. Áreas (laboratorio) para análisis físico-químicos y bioquímicos.-

3.82.- Se debe contar con áreas adecuadas para la realización de análisis que exijan el uso de disolventes peligrosos, sustancias tóxicas o sujetas a regulaciones de venenos o sustancias controladas narcóticas y psicotrópicas o que provoquen la emisión de gases o vapores tóxicos, así como que irradien calor. Deben tomarse precauciones especiales y, si fuera necesario, debe existir una unidad separada y dedicada o equipo (ejemplo: aislador, mesa de trabajo con flujo laminar) para manejar, pesar y manipular sustancias altamente tóxicas, incluyendo sustancias genotóxicas. Se deben establecer procedimientos que eviten la exposición y contaminación.

3.83.- Las campanas de extracción deben proporcionar un balance correcto del movimiento del aire para asegurar una ventilación adecuada y funcionamiento seguro

3.84.- El laboratorio debe contar con los equipos de ensayo requeridos, instrumentos y otros materiales para la ejecución correcta de los ensayos y/o calibraciones, validaciones y verificaciones (incluyendo la preparación de muestras y el procesamiento y análisis de datos de los ensayos y/o calibración).

3.85.- Los equipos, instrumentos y otros materiales, incluyendo aquellos usados para muestreo, deben cumplir los requisitos del laboratorio y las especificaciones del estándar correspondiente, así como ser verificados, calificados y/o calibrados regularmente.

B. Áreas (laboratorio) para análisis microbiológicos.-

3.86.- Las áreas físicas deben ser de dedicación exclusiva para los ensayos microbiológicos que se realiza en el laboratorio, separadas de las zonas de producción u otras áreas cuando corresponda.

3.87.- Los laboratorios deben estar diseñados teniendo en cuenta los materiales de construcción para permitir la adecuada limpieza. Las paredes, pisos y techos deben ser lisos y las esquinas redondeadas para facilitar la limpieza y sanitización.

3.88.- Las actividades del laboratorio, tales como la preparación de muestras, medios de cultivo, áreas de incubación, recuento de microorganismos, almacenamiento de microorganismos de referencia, área y equipos para la limpieza y descontaminación del material después de la incubación, áreas para lavado y acondicionamiento del material usado en los análisis, así como la preparación y conservación del material estéril deben contar con espacio suficiente, adecuado y segregados en espacios o al menos por tiempo, a fin de evitar los riesgos de contaminación cruzada y los resultados falsos positivos o falsos negativos. Cuando se utilizan áreas no dedicadas se deben aplicar los principios de la gestión de riesgos.

3.89.- El aire suministrado al laboratorio debe ser de calidad adecuada y no debe ser una fuente de contaminación. Asimismo, el área limpia debe estar provista de un sistema de suministro de aire filtrado, cabina de flujo laminar, presión positiva, temperatura y humedad controlada.

3.90.- Los equipos y materiales de laboratorio utilizados en el área de microbiología no deben usarse fuera del área de microbiología, a menos que existan precauciones específicas para prevenir la contaminación microbiológica.

3.91.- Se debe contar con un área destinada al trabajo con microorganismos, provisto de cabina de flujo laminar o de bioseguridad, y un área apropiada para la conservación, reproducción e inactivación de microorganismos de análisis.

3.92.- Los laboratorios que realicen pruebas de esterilidad deben poseer un área limpia y de uso dedicado para la realización de esta prueba. El ensayo de esterilidad debe realizarse en la misma clase de área usada para las operaciones de manufactura de productos estériles/asépticos y contar con esclusas que permitan el cambio de uniforme para el acceso del personal al área limpia.

C. Áreas (laboratorio) para análisis biológicos.-

3.93.- Los requisitos de diseño, ambientales y de operación deben ser coherentes con la naturaleza de los análisis *in vitro* y/o *in vivo* que se realizan (pirógenos, inocuidad, bioanálisis y otros) incluyendo sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado.



3.94.- Las instalaciones para el trabajo con animales de experimentación o de laboratorio deben poseer las condiciones establecidas en las reglamentaciones específicas para este tipo de instalación.

3.95.- El diseño y la construcción de las instalaciones de trabajo con animales de experimentación debe realizarse de acuerdo con el tipo y variedad de los animales requeridos para los análisis a efectuar, con el fin de lograr una disposición que permita mantenerlos separados mediante barreras físicas adecuadas durante el período previo a su uso y de observación después de inyectados o inoculados.

3.96.- Los lugares destinados a los animales deben estar aislados de las demás áreas, debiendo contar con unidades manejadoras de aire independientes, entradas separadas para los animales (es decir, con accesos exclusivos para los mismos) y comodidades para su manipulación.

3.97.- Entre las áreas destinadas para la atención de animales deben considerarse salas o ambientes al menos para:

- a) Recepción de animales;
- b) Cuarentena;
- c) Análisis;
- d) Animales, por especie;
- e) Animales enfermos;
- f) Apoyo (lavado, esterilización, almacenamiento y otras).

3.98.- En dichas áreas debe existir un monitoreo de aquellos factores que pueden incidir en los resultados de los análisis con los animales, incluyendo temperatura, humedad relativa, cambio de aire por hora, iluminación, calidad del agua, alimentación y control microbiológico ambiental.

Limpieza, Sanitización y Mantenimiento.-

3.99.- Las instalaciones deben mantenerse en buen estado de conservación.

3.100.- Las actividades de mantenimiento, limpieza y sanitización deben ser programadas, realizadas y documentadas de tal manera que eviten riesgos de contaminación.

3.101.- Cualquier instalación usada en la manufactura, almacenamiento y control de calidad de los productos debe estar incluida en un programa de mantenimiento, limpieza y sanitización (si procede esta última), para conservarse en buen estado.

3.102.- Se debe contar con procedimientos y registros que demuestren el cumplimiento del mantenimiento y la limpieza a las instalaciones y cuando aplique sanitización.

3.103.- Los procedimientos de limpieza y sanitización de las instalaciones deben contener como mínimo:

- a) Una descripción de los métodos de limpieza, sanitización, equipos, utensilios y materiales utilizados;
- b) Responsabilidades del personal;
- c) Descripción de los niveles de limpieza y sanitización establecidos;
- d) Frecuencia;
- e) Preparación de los agentes de limpieza y sanitización;
- f) Manejo de los desechos derivados;
- g) Listado de revisión de los puntos críticos;
- h) Formato de registro.



3.104.- Se debe tener establecida la rotación del uso de agentes de sanitización cuando esté justificada. Sólo deben ser utilizados agentes sanitizantes cuya eficacia haya sido demostrada y aprobada por la unidad de control de calidad y aseguramiento de la calidad.

3.105.- La supervisión sistemática de los resultados del proceso del método de limpieza y sanitización debe realizarse por personal calificado.

3.106.- Las áreas deben permanecer limpias e identificadas cuando no se estén utilizando.

SECCIÓN IV: Equipos, instrumentos, sistemas, accesorios y utensilios

Diseño y construcción.-

4.1.- Los equipos, instrumentos y sistemas deben estar diseñados, contruidos, ubicados, adaptados, limpiados, sanitizados (si aplica), mantenidos y calificados de conformidad a las operaciones que en los mismos se habrán de realizar.

4.2.- El diseño y ubicación de los equipos, instrumentos y sistemas debe ser tal que se reduzca al mínimo el riesgo de errores y permita una limpieza, sanitización, operación, calificación y mantenimiento eficaces, a fin de evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo y suciedad y, en general, cualquier efecto adverso sobre calidad de los productos.

4.3.- Al diseñar e instalar un equipo, instrumento o sistema deben tomarse en cuenta los aspectos de operación, limpieza y sanitización del mismo. Deben estar en lugares accesibles y acordes con la clase de área en la cual será operado.

4.4.- Cuando se evalúen diferentes alternativas de equipos, instrumentos, sistemas, accesorios y utensilios debe considerarse, si los criterios de aceptación son los requeridos para el proceso, la disponibilidad de controles de proceso y la disponibilidad de partes de repuesto y servicio cuando aplique.

4.5.- El equipo, instrumento o sistema debe estar contruido de tal forma que facilite su desmontaje, limpieza, sanitización (si aplica), montaje y mantenimiento, según aplique.

4.6.- Los equipos de limpieza en sitio deben poder ser desmontados para verificación periódica o contar con procedimientos que permitan asegurar su correcto desempeño.

4.7.- Los equipos de manufactura no deben representar ningún riesgo para los productos. Las partes de los equipos, instrumentos, accesorios y utensilios que entren en contacto con disolventes, insumos o productos en cualquier etapa no deben ser reactivas, aditivas, adsorbentes ni absorbentes, a tal punto que puedan afectar la calidad del mismo.

4.8.- Las partes de los equipos que entren en contacto directo con el producto deben ser fácilmente accesibles para la limpieza o sanitización; o, ser removibles.

4.9.- Los equipos, instrumentos y sistemas deben instalarse de forma tal que se minimice cualquier riesgo de error o de contaminación.

4.10.- Los filtros empleados en la producción incluyendo el envasado primario, deben ser de materiales que no liberen fibras u otros cuerpos extraños.

4.11.- Los filtros deben ser compatibles con el producto a filtrar. El tamaño de poro del filtro puede ser de 0.2 μm o de 0.45 μm u otros si las condiciones de manufactura lo permiten, de manera que se reduzca el contenido de las partículas.



4.12.- No se permite el uso de filtros de asbesto.

Operación.-

4.13.- Todos los equipos, instrumentos, sistemas y accesorios deben estar identificados en forma única y ser trazables a listados oficiales de la organización y documentación que los involucre. Deberá tenerse mecanismos de identificación de utensilios cuando aplique.

4.14.- Las tuberías de los sistemas de apoyo crítico tanto fijas como flexibles, deben estar claramente identificadas respecto a su contenido y dirección del flujo. La identificación debe ajustarse a lo establecido en los códigos nacionales de color o en su ausencia emplear el código internacional de colores y donde sea aplicable, la dirección del flujo.

4.15.- Cuando se trate de gases y líquidos peligrosos, debe prestarse atención especial a la utilización de conexiones o adaptadores no intercambiables entre sí.

4.16.- Se deben seleccionar y utilizar solamente equipos que hayan sido limpiados, sanitizados si aplica y secados previamente y que no constituyan una fuente de contaminación.

4.17.- Se debe revisar la limpieza y sanitización del equipo y su vigencia antes de ser utilizado. El equipo debe estar calificado.

4.18.- Se debe contar con procedimientos para la operación de equipos, instrumentos y sistemas.

4.19.- Todo equipo, instrumento y sistema debe encontrarse localizado e instalado de tal manera que no obstaculice los movimientos del personal y facilite el flujo de los materiales. Asimismo, debe asegurarse el orden durante los procesos y debe controlarse el riesgo de confusión u omisión de alguna etapa del proceso, debe permitirse su limpieza y la del área donde se encuentra; y, no debe interferir con otras operaciones del proceso.

4.20.- Todo equipo, instrumento y sistema debe estar físicamente separado y, cuando sea necesario, aislado de cualquier otro equipo o instrumento para evitar el congestionamiento de las áreas donde se encuentre, así como la posibilidad de contaminación.

4.21.- Cualquier sustancia requerida para la operación del equipo, instrumento o sistema como lubricantes, refrigerantes u otros, no deben estar en contacto con los componentes de la fórmula, envases primarios del producto o del producto en sí.

4.22.- Estas sustancias deben ser adquiridas bajo una especificación de calidad y seguridad adecuada que no constituyan una fuente de contaminación.

4.23.- Los equipos, instrumentos, sistemas, accesorios y utensilios defectuosos o que debido a cambios en la tecnología de manufactura o en los métodos analíticos, ya no se utilizan, deben ser removidos de las áreas donde se ubican. Si esto no fuera posible, deben estar claramente identificados como defectuosos para prevenir su uso.

4.24.- Siempre que sea apropiado, deben usarse sistemas o equipos cerrados para la manufactura. Cuando se utilicen sistemas o equipo abierto o sea necesaria su apertura, deben tomarse las precauciones requeridas para minimizar la contaminación.

4.25.- Los equipos deben limpiarse y sanitizarse entre la manufactura de los diferentes productos farmacéuticos siguiendo procedimientos de limpieza y sanitización validados, a fin de prevenir la contaminación cruzada.

4.26.- Se deben seleccionar accesorios y utensilios de limpieza y sanitización que no constituyan fuente de contaminación.



4.27.- Se deben mantener planos o diagramas actualizados de la ubicación de los equipos fijos y sistemas de apoyo crítico según corresponda.

4.28.- Los tanques y tolvas deben estar dotados de cubiertas apropiadas y los engranajes y partes móviles deben estar protegidos adecuadamente.

4.29.- La manipulación de los equipos, instrumentos, sistemas, accesorios y utensilios debe estar restringida al personal calificado y autorizado para ello.

4.30.- Para las operaciones de manufactura, incluyendo muestreo y pesado, debe disponerse de balanzas y otros instrumentos de medición de rango y precisión adecuados y calibrados sobre la base de un programa establecido.

4.31.- Los equipos e instrumentos del laboratorio deben ser adecuados para los procedimientos de análisis previstos.

4.32.- Los sistemas computarizados instalados en los equipos deben estar validados. Debe establecerse una verificación periódica y revalidarse en caso de cambios significativos.

4.33.- Con el fin de asegurar la exactitud de los datos manejados por estos sistemas computarizados, debe implementarse un mecanismo de protección de los mismos, para evitar modificaciones a las fórmulas o registros efectuados por personal no autorizado.

4.34.- Se debe mantener un respaldo en copias fieles, cintas o microfilms, medios físicos o cualquier otro medio, de toda la información archivada en las computadoras o los sistemas relacionados, para asegurar que la información emitida por éstos sea exacta, completa y que no existan modificaciones inadvertidas.

Limpieza, sanitización y mantenimiento.-

4.35.- Todo equipo, instrumento, sistema, accesorio o utensilio debe ser limpiado y cuando aplique sanitizado, sobre la base del procedimiento o instructivo correspondiente.

4.36.- Se deben establecer, mantener y controlar programas de mantenimiento de los equipos, instrumentos y sistemas.

4.37.- Se debe verificar la integridad e identidad de filtros, tamices, tolvas, matrices, punzones y cualquier otro accesorio que se considere crítico.

4.38.- Cualquier falla en la prueba de integridad de filtros debe investigarse y tomar las acciones necesarias.

4.39.- El aire inyectado en los equipos de recubrimiento debe estar libre de impurezas.

4.40.- Los procedimientos de limpieza y sanitización de los equipos deben contener como mínimo:

- a) Una descripción de los métodos de limpieza, sanitización, equipos, utensilios y materiales utilizados;
- b) Responsabilidades del personal;
- c) Nivel de limpieza y sanitización requerido;
- d) Frecuencia;
- e) Preparación de los agentes de limpieza y sanitización;
- f) Manejo de los desechos derivados;
- g) Listado de revisión de los puntos críticos;
- h) Formato de registro.



4.41.- Se debe tener establecida la rotación del uso de agentes de sanitización cuando esté justificada. Sólo deben ser utilizados agentes sanitizantes cuya eficacia haya sido demostrada y aprobada por la unidad de control de calidad o aseguramiento de la calidad.

4.42.- La supervisión sistemática de los resultados del proceso del método de limpieza y sanitización debe realizarse por personal calificado.

4.43.- El equipo, instrumento, sistema, accesorio o utensilio debe permanecer limpio y sanitizado (si aplica), protegido e identificado cuando no se esté utilizando.

4.44.- Para el caso de mangueras, tubos, tuberías y mangas deben ser dedicadas por principio activo o familia de productos, sustentado en estudios de validación de limpieza.

4.45.- Se debe contar con procedimientos de mantenimiento de los equipos, instrumentos y sistemas.

4.46.- Los programas y procedimientos para el mantenimiento y uso de los filtros deben estar documentados.

Calibración.-

4.47.- El fabricante debe garantizar que los instrumentos de medición sean utilizados solamente dentro del rango de operación calibrado.

4.48.- El fabricante debe asegurar que los instrumentos estén identificados con respecto al estado de la calibración.

4.49.- La calibración se debe realizar utilizando patrones de referencia trazables respecto a patrones nacionales o internacionales y cumplir con lo establecido en la norma correspondiente; de no existir norma el fabricante debe documentar sobre qué bases efectuó la calibración.

4.50.- Debe quedar establecida la frecuencia de calibración, método de calibración, límites aprobados para exactitud y precisión cuando aplique, así como la identificación del instrumento.

4.51.- El control de las etiquetas de calibración debe establecerse en un procedimiento y éstas deben ser resguardadas.

4.52.- Se deben conservar los certificados o informes de calibración emitidos o avalados por las autoridades metrológicas según el procedimiento establecido; y, encontrarse disponibles para cuando estos sean requeridos.

4.53.- Los registros de calibración deben estar disponibles fácilmente para el personal que los utiliza y para las personas responsables de la calibración de los mismos.

SECCION V: Sistemas de apoyo crítico

5.1.- Todos los sistemas que el laboratorio considere como críticos por su impacto en la calidad del producto y seguridad del paciente, deben cumplir con lo establecido en la presente Sección.

5.2.- Adicionalmente, deben cumplirse con las indicaciones referidas a: agua, vapor, aire calefacción, ventilación, aire acondicionado, gases y sistemas computarizados.

Agua de uso farmacéutico.-



5.3.- La calidad del agua empleada como fuente de alimentación o suministro de los sistemas que producen agua de uso farmacéutico debe cumplir con las regulaciones establecidas por la autoridad competente del país.

5.4.- Para efectuar la manufactura de productos farmacéuticos sólo debe aceptarse el uso de agua que cumpla con la calidad indicada en las farmacopeas reconocidas por la ANM.

5.5.- Se debe garantizar el diseño y operación de los sistemas de pretratamiento, que no se adicionen sustancias contaminantes al agua que no puedan ser removidas por el sistema de purificación para obtener consistentemente la calidad de agua deseada.

5.6.- El control de calidad del agua de proceso debe realizarse según la estimación de criterios de aceptación para garantizar la conformidad de las especificaciones del producto final.

5.7.- Las características de diseño de los medios de almacenamiento a gran escala debe incluir el uso de cisternas de concreto y/o tanques de materiales sanitarios. Además, debe garantizarse evitar la introducción de cualquier tipo de contaminante.

5.8.- El diseño se debe realizar mediante una combinación de unidades de pretratamiento y purificación, de acuerdo con:

- a) La calidad del agua a obtener;
- b) Forma farmacéutica del producto terminado;
- c) Calidad del agua de abasto;
- d) Una evaluación correcta de la relación capacidad/demanda que garantice la producción consistente de agua de la calidad requerida.

5.9.- Se debe garantizar que la conexión entre el agua de alimentación del sistema de tratamiento desde la fuente de suministro local y su almacenamiento no afecte la calidad del agua.

5.10.- Se debe habilitar el sistema con puntos de muestreo localizados en cada punto crítico, por ejemplo, agua potable almacenada, agua que entra a los sistemas de pretratamiento, después del paso por filtros multimedia, suavizadores, sistema de purificación, almacenamiento y distribución de agua altamente purificada; para la toma de muestras para el control e investigación de cualquier problema que pueda surgir. Por diseño, estos puntos de muestreo deben evitar la contaminación del sistema durante el muestreo y también la contaminación de la muestra misma.

5.11.- Se debe contar con mecanismos de control de la presión para asegurar la vigilancia continua de que se mantienen los niveles de presión requeridos.

5.12.- Los materiales que entran en contacto con el agua de uso farmacéutico, incluyendo tuberías, válvulas, accesorios, uniones, diafragmas e instrumentos deben seleccionarse teniendo en cuenta su resistencia a la corrosión, a la circulación de fluidos a temperaturas elevadas y a minimizar o a prevenir los riesgos de contaminación química y microbiana. Cuando se utilice acero inoxidable, éste debe ser al menos grado 316L.

5.13.- Se debe garantizar la pasivación de las superficies del equipo y/o sistema de purificación, almacenamiento y distribución después de la instalación inicial o de una modificación. La pasivación se refiere a la formación de una película relativamente inerte sobre la superficie de un material (frecuentemente un metal aunque sea acero), que lo protege en contra de la acción de agentes externos.

5.14.- Se debe disponer de un sistema adecuado para realizar la comprobación de la integridad de los filtros de venteo hidrofóbicos.



5.15.- El sistema de almacenamiento y distribución debe diseñarse de forma tal que se garantice que no existan y/o se minimicen los lugares posibles para el estancamiento del agua (punto muerto), superficies rugosas y en su instalación debe garantizarse el grado de inclinación adecuado de las líneas rígidas o conductos para efectuar el drenaje total del sistema por gravedad.

5.16.- Los sistemas para la purificación de agua en su diseño deben estar provistos de métodos alternativos y/ o sistemas de control automáticos que impidan que el agua no apta para el uso sea utilizada, por ejemplo válvulas automáticas, sistemas de alarmas y mediciones en línea.

5.17.- En la instalación del sistema de generación, almacenamiento y distribución de agua deben aplicarse adecuadamente las técnicas de soldadura, las cuales deben ser realizadas por personal calificado. Se deben mantener registros de la inspección realizada a las uniones efectuadas por soldadura. Para soldaduras efectuadas manualmente, la inspección debe ser al 100%; para las efectuadas de modo automático como mínimo, deben ser inspeccionadas en un 10%.

5.18.- Se debe garantizar por diseño que los sistemas de almacenamiento y distribución sean circulatorios (en lazos) y que permitan la recirculación del agua por todo el sistema de distribución y por los equipos más críticos; por ejemplo, resinas de intercambio iónico, membranas de ósmosis inversa, equipos de electrodesionización, entre otros.

5.19.- El diseño y la selección de los materiales y accesorios deben permitir la operación del sistema en régimen de flujo turbulento u otro sistema, para atenuar la formación de biopelículas y problemas de corrosión. El mantenimiento de la velocidad de diseño debe ser probado durante la calificación del sistema y debe monitorearse su desempeño a fin de garantizar un rendimiento satisfactorio, evitando pérdida de presión o reflujos.

5.20.- La vigilancia, inspección física y limpieza de los medios de almacenamiento y el control de calidad del agua potable almacenada debe llevarse a cabo regularmente, con base al programa establecido.

5.21.- Se debe garantizar la sanitización periódica de los medios de almacenamiento. Si son utilizados compuestos de cloro, su contenido debe vigilarse periódicamente.

5.22.- Cuando se efectúen paradas del sistema o después de un período de interrupción que posibilite la proliferación microbiana y deterioro de la calidad del agua, antes de volver a utilizar el lazo de almacenamiento y distribución, así como el equipo de tratamiento y purificación, éstos deben ser limpiados y sanitizados por métodos químicos o térmicos.

5.23.- Los fabricantes deben definir el nivel de control, protección, calificación y validación apropiado para efectuar la producción de agua consistentemente, basado en una evaluación de la capacidad del sistema para lograr este fin. Se debe determinar la capacidad de purificación específica de cada paso y/o etapa del sistema, las limitaciones de la unidad de operación y los parámetros de operación críticos que puedan afectar la calidad del agua producida.

5.24.- Se debe asegurar el drenado y secado total de los sistemas de almacenamiento y distribución que no se encuentren en recirculación continua. Se deben tener sistemas de monitoreo y control de los mismos de forma tal que se garantice evitar la proliferación microbiana.

5.25.- Se deben establecer límites de alerta y acción para los diferentes puntos de muestreo, los cuales deben ser establecidos en las especificaciones por el fabricante.

5.26.- Los límites de alerta y límites de acción deben ser especificados en procedimientos. Éstos deben ser usados para la toma de decisiones de aceptación y rechazo en el monitoreo del sistema.

5.27.- El límite de acción establecido debe depender del sistema de purificación, de la etapa o capacidad del proceso para remover las impurezas, así como del uso o vía de administración del producto final y el terminado.

5.28.- Cuando se excedan los límites de alerta, deben investigarse las causas, deben tomarse medidas para corregir la no conformidad y debe evaluarse el impacto de la contaminación microbiana en el (los) producto(s) manufacturado(s) con el agua, asimismo deben documentarse los resultados de dicha investigación y las acciones correctivas y preventivas establecidas.

5.29.- Se debe disponer de un plan de muestreo basado en los estudios de validación del sistema (fases 1, 2 y 3). Tras la finalización de la fase 3, debe continuarse con un plan de monitoreo continuo sobre la base de los resultados de la validación. El monitoreo debe asegurar el cumplimiento de las especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas según la farmacopea de referencia. Se debe incluir una descripción y plano del sistema donde se especifiquen los puntos de uso y muestreo.

5.30.- El muestreo debe realizarse teniendo en cuenta los puntos más críticos dentro del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua, de forma tal que se asegure que son representativos del sistema.

5.31.- Los puntos de muestreo deben ser sanitizados y debe efectuarse el drenado de suficiente cantidad de agua antes de efectuarse la toma de muestra.

5.32.- Los laboratorios de control de calidad deben disponer de evidencias de las condiciones y la temperatura de la muestra, así como el momento en que comienza el análisis microbiológico.

5.33.- En el proceso de sanitización cuando sean utilizados métodos térmicos se emplearán temperaturas mayores a 70°C o vapor limpio; y, por métodos químicos utilizando agentes como ozono, peróxido de hidrógeno y/o ácido peracético, entre otros debiendo disponerse de procedimientos validados.

5.34.- La calidad del agua utilizada en la manufactura depende de la naturaleza del producto, uso, etapa de manufactura y capacidad del proceso de eliminar las impurezas. Cada lote o día de producción debe ser aprobado por el área de control de calidad, según el tipo de agua. El agua para inyección debe ser producida, almacenada y distribuida de modo que se prevenga el crecimiento microbiano mediante recirculación constante a temperatura mayor a 70°C o no mayor de 4°C. Cuando se requiera temperaturas menores debido al sistema de tratamiento de agua empleado o requerimiento de temperatura del agua para su uso, se deben tomar precauciones adicionales para prevenir el ingreso y proliferación de contaminación microbiológica, como por ejemplo evitar la presencia de puntos muertos, efectuar sanitizaciones químicas o esterilizaciones del sistema periódicamente utilizando agua caliente sobrecalentada o vapor limpio, entre otros. El agua purificada debe mantenerse por debajo de 25°C con recirculación constante.

Vapor limpio.-

5.35.- El diseño de los sistemas de vapor limpio debe garantizar la utilización de doble coraza o doble tubo en componentes críticos para el intercambio de calor como: evaporadores, precalentadores, condensadores, entre otros, para evitar la contaminación cruzada por fugas, con el vapor industrial y agua de enfriamiento.

5.36.- La calidad del agua de alimentación a este sistema debe depender del diseño del equipo y/o las recomendaciones del fabricante.

5.37.- La calidad del vapor limpio utilizado en los procesos de esterilización de productos y superficies de contacto con el producto y esterilización en sitio debe ser de la misma calidad química que el agua usada en los procesos de producción correspondientes.

5.38.- Se debe garantizar el uso de un sistema que permita el drenaje total del sistema y evite la existencia de lugares para el estancamiento del condensado.

5.39.- Se deben seleccionar trampas de vapor limpio de diseño sanitario para garantizar la eliminación del vapor condensado.

5.40.- Se debe garantizar por diseño que la presión del vapor industrial esté por encima de la presión del vapor limpio procesado para lograr una adecuada transferencia de calor. Se debe garantizar velocidad en las líneas de distribución de vapor limpio que minimice el efecto de erosión y el ruido.

Calefacción, ventilación y aire acondicionado en productos no estériles.-

5.41.- Los valores de cambios de aire por hora determinados en las áreas de producción, muestreo, dispensación o pesado pueden variar entre seis y veinte cambios o más dependiendo del tipo de sala o ambiente. Se debe tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- a) El nivel de protección requerido;
- b) La calidad y filtración del aire suministrado;
- c) Las partículas generadas por el proceso de producción;
- d) Las características del producto (olores, higroscopicidad, entre otros)
- e) Las partículas generadas por el personal;
- f) La configuración de la sala y ubicación de los sistemas de inyección y extracción;
- g) El mantenimiento de las presiones requeridas;
- h) El mantenimiento del nivel de contención, cuando aplique.

5.42.- Los contaminantes externos e internos deben ser controlados mediante mecanismos de filtración eficaz, dilución, expulsión o desplazamiento del flujo de aire.

5.43.- El nivel de protección del producto y limpieza del aire para las diferentes áreas debe determinarse de acuerdo a las características del proceso y del producto que está siendo manufacturado.

5.44.- La selección de los filtros para las diferentes aplicaciones depende de la calidad de aire requerida, debiéndose determinar y probar el uso adecuado de los mismos. Cuando se empleen sistemas de aire recirculante donde exista la posibilidad de contaminación cruzada, deben emplearse filtros primarios, secundarios y terciarios (por ejemplo: filtros EN 779 G4 más F8 más EN 1822 H13). Para un sistema de aire fresco, sin recirculación, se debe utilizar cuando menos filtros primarios y secundarios (por ejemplo: filtros G4 y F8 ó F9 son aceptables).

5.45.- El flujo de aire unidireccional debe usarse donde se considere apropiado para proporcionar protección al producto y cuando aplique al personal, suministrando aire limpio y minimizar el ingreso de cualquier tipo de contaminante.

5.46.- Debe determinarse la posición del personal en la fuente de liberación de polvo y flujo de aire para asegurar que el personal no sea causante de contaminación al alterar el flujo de aire.

5.47.- Se deben seleccionar flujos verticales u horizontales y el patrón de flujo de aire apropiado para proporcionar la mejor protección según cada aplicación.

5.48.- Cuando se manufacturen diferentes productos sólidos al mismo tiempo en diferentes salas se deben tomar medidas para asegurar que el polvo no se desplace de una sala a la otra. El movimiento de aire en la dirección correcta y el sistema de cascadas de presión deben apoyar a la prevención de contaminación cruzada.

5.49.- Las presiones diferenciales deben ser de suficiente magnitud para asegurar la contención y prevención de flujos inversos, pero no debe ser tan alta que provoque problemas de turbulencia.

5.50.- Los valores de presiones diferenciales entre dos áreas adyacentes se deben considerar un parámetro crítico y no deben constituir un riesgo de superposición en el rango de operación aceptable, inversión del flujo requerido o alteración de la gradiente o cascada de presión establecida. Presiones diferenciales entre 5 Pa y 20 Pa pueden ser usadas. Cuando en el diseño se consideran valores muy bajos, estos pueden ser usados sólo cuando existen esclusas y se debe demostrar que no constituyen un riesgo de contaminación cruzada. Exclusas de tipo sifón o burbuja son usadas cuando se requiere segregar áreas.

5.51.- Los sistemas de extracción de polvos deben estar conectados con los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado para asegurar que operen en forma simultánea cuando aplique.

5.52.- Se deben tomar las precauciones necesarias para prevenir migración de humedad que incremente la carga en el sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado.

5.53.- Se debe contar con procedimientos para informar y establecer acciones en caso de fallas del sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado.

5.54.- No debe existir riesgo de contaminación debido a recirculación del aire.

Gases.-

5.55.- Dentro de este título generalmente se considera al nitrógeno como el más usado comúnmente como gas inerte. En ciertas aplicaciones, el argón y dióxido de carbono pueden usarse en lugar de nitrógeno y también se emplean en la manufactura de ingredientes farmacéuticos activos y productos farmacéuticos. Gases como el oxígeno, dióxido de carbono y aire comprimido son usados también con frecuencia.

5.56.- Se deben tener establecidos los requisitos de proceso según tipo de gas, por ejemplo, presión, flujo, cantidad de hidrocarburos, particulado, humedad, pureza, seguridad y capacidad del sistema.

5.57.- Se debe contar con evidencia de que los gases cumplen con las especificaciones establecidas.

5.58.- Para aplicaciones en proceso, el aire comprimido debe incluir un sistema de generación que considera un compresor y tratamiento de aire y, por otro lado, un sistema de distribución y almacenamiento.

5.59.- Se debe contar con sistemas de generación cuando aplique, almacenamiento y distribución dedicados por cada gas. Los materiales usados para construir el sistema deben asegurar el suministro continuo del gas de la calidad requerida, que eviten fuentes de contaminación y/o corrosión.

5.60.- Se debe contar con evidencia de la calidad de las soldaduras, las cuales deben ser sanitarias.



5.61.- La generación de aire comprimido debe incluir consideraciones de diseño para el compresor, filtración, receptores de aire, secadores y controles.

5.62.- La eficacia de los filtros es dependiente del mantenimiento y sus condiciones. Altas temperaturas reducen la eficacia de la filtración. Se debe vigilar la calidad del aire comprimido con verificaciones periódicas de las condiciones de los filtros.

5.63.- La selección de los componentes del sistema de aire comprimido debe considerar las variables a ser controladas, por ejemplo flujo y presión.

5.64.- Deben supervisarse con base a programas establecidos, como mínimo las partículas viables y no viables, humedad e hidrocarburos según aplique para la naturaleza del proceso donde se emplea el aire comprimido.

5.65.- Los tipos de filtros requeridos para las diferentes aplicaciones deben depender de la calidad del aire y cambios del mismo. Se debe determinar y probar el uso adecuado de filtros.

Sistemas computarizados.-

5.66.- Deben cumplir con este título todos los sistemas computarizados de origen comercial o no, cuya función tenga impacto en la calidad del producto y/o seguridad del paciente y/o integridad de datos solicitados en una inspección sanitaria y que se conserven en forma electrónica en este último caso.

Entre ellos, aquellos involucrados con:

- a) Transferencia de insumos y/o producto;
- b) Disposición de insumos y/o producto (aprobación, rechazo, cuarentena, liberación al mercado, devolución, retiro, entre otros);
- c) Manufactura, almacenamiento, control de calidad, limpieza, sanitización y mantenimiento;
- d) Controles de proceso incluyendo condiciones ambientales en la manufactura, almacenamiento y/o análisis de insumos y/o producto en cualquier etapa;
- e) Controles de sistemas críticos;
- f) Establecimiento de los parámetros o configuraciones del proceso según aplique (temperatura, velocidad, presión, tiempos de prueba, por ejemplo).

5.67.- Debe existir una descripción detallada de cada sistema, incluyendo alcance, características y si interacciona con otros sistemas y procesos.

5.68.- Deben existir procedimientos alternativos para saber cómo proceder en caso que el sistema computarizado falle o se presenten desastres fuera del alcance de la organización. Debe registrarse cualquier falla y corrección realizada.

A. Registros y firmas electrónicas

5.69.- Las siguientes consideraciones sólo aplican cuando se usen firmas electrónicas o bien, cuando el sistema computarizado genere registros electrónicos y éstos se utilicen para la toma de decisiones, manteniéndose en forma electrónica. Si la evidencia oficial es la impresa, no aplican los rubros establecidos para registros electrónicos.

Registros electrónicos.-

5.70.- Cuando se utilicen sistemas electrónicos para la creación, modificación, mantenimiento, archivo, recuperación y/o transmisión de registros electrónicos deben establecerse procedimientos y controles diseñados para asegurar la autenticidad,



integridad y, cuando aplique, confidencialidad de los registros electrónicos, para asegurar que las firmas electrónicas no puedan ser declaradas como no genuinas.

5.71.- Los datos sólo deben ser ingresados por personas calificadas y autorizadas. Se debe contar con métodos para detectar el ingreso o intento de ingreso de personas no autorizadas.

5.72.- El ingreso, modificación o eliminación de datos sólo debe ser asignado a personas autorizadas. Debe contarse con un mecanismo de auditoría de rastreo, que muestre la fecha, hora y quien realizó cualquier movimiento dentro del sistema. Debe existir una verificación adicional sobre la exactitud de los mismos por una segunda persona o por medios electrónicos calificados.

5.73.- Para objetivos de una auditoría de calidad, debe ser posible mostrar u obtener impresiones de datos almacenados electrónicamente.

5.74.- Los datos deben ser asegurados por medios físicos o electrónicos. Los datos asegurados deben verificarse en forma continua para asegurar su integridad. Se debe contar con programas para la elaboración de respaldos a intervalos regulares. Los respaldos se deben conservar por el tiempo estipulado en una instalación segura.

5.75.- Los procedimientos y controles deben incluir lo siguiente:

- a) La calificación de los sistemas computarizados para asegurar la exactitud, confiabilidad, funcionalidad, consistencia y la habilidad para distinguir entre registros inválidos o alterados;
- b) La habilidad de los sistemas computarizados para generar copias de los registros exactas y completas, legibles tanto en su versión manual como electrónica, que permitan su inspección, revisión y copia;
- c) La protección de los registros, que permita su recuperación en forma rápida y exacta durante todo el periodo de conservación de éstos;
- d) El uso de procesos de auditoría de rastreo seguros, generados por computadora, para registrar en forma independiente el acceso al sistema de los empleados, así como las acciones que creen, modifiquen o borren registros electrónicos;
- e) Verificaciones operacionales del sistema para obligar que los pasos y eventos ocurran en la secuencia establecida;
- f) Verificaciones para asegurar que solamente personas autorizadas puedan utilizar el sistema, firmar electrónicamente un registro, acceder la operación del dispositivo de entrada y salida del sistema computarizado, modificar un registro o realizar la operación manual;
- g) La determinación de que las personas que desarrollan, mantienen o utilizan sistemas de firmas/registros electrónicos están calificadas para llevar a cabo sus tareas asignadas.

Firmas electrónicas.-

5.76.- Deben contener la información asociada con la firma que claramente indique el nombre en letra de molde de la persona que firma, la fecha y hora de cuando fue ejecutada la firma y el propósito asociado con la misma.

5.77.- Las firmas electrónicas deben ser únicas para cada persona y cuando se dé el caso de un cambio, ésta no debe repetirse o reasignarse a otra persona.



E.CÓRDOVA E

5.78.- Se debe contar con procedimientos para la autorización, cancelación y modificación de usuarios de acuerdo a su perfil asignado.

5.79.- El sistema computarizado debe registrar la identidad de las personas que ingresan cuando proceda.

5.80.- Cuando el uso de firmas electrónicas sea adoptado, debe establecerse la fecha a partir de la cual las firmas electrónicas son vigentes y equivalentes a las firmas en manuscrito, para lo cual es necesario contar con un registro oficial de firmas, en papel firmado en manuscrito.

5.81.- Las firmas electrónicas que no estén basadas en biométrica deben:

- a) Emplear al menos dos elementos distintos, tales como: Un código de identificación y una contraseña;
- b) El ingreso de una persona a un sistema de acceso controlado debe realizarse con todos los elementos de la firma electrónica indicados en el literal anterior; los accesos subsecuentes durante la misma sesión podrán realizarlos con uno de los elementos.

5.82.- Las personas que utilizan firmas electrónicas basadas en el uso de códigos de identificación en combinación con contraseñas, deben emplear controles para asegurar su seguridad e integridad que incluyan:

- a) El mantenimiento de cada combinación de código de identificación y contraseña de manera tal que ninguna otra persona tenga la misma combinación;
- b) El aseguramiento de que la emisión de los códigos de identificación y contraseñas sea revisada, renovada o revisada periódicamente;
- c) Contar con procedimientos aprobados para el caso de contingencias, tales como: Fichas, tarjetas y otros perdidos, hurtados o desaparecidos que lleven o generen información de códigos de identificación o contraseñas para emitir reemplazos temporales o permanentes, utilizando controles adecuados y rigurosos;
- d) Mecanismos de protección de las transacciones para evitar el uso no autorizado de contraseñas y/o códigos de identificación y para detectar e informar de manera inmediata y urgente a la unidad del sistema de seguridad y, cuando sea apropiado, a la gerencia de la organización de cualquier intento de su uso no autorizado;
- e) Pruebas iniciales y periódicas a los dispositivos, tales como: Fichas o tarjetas que llevan o generan información de códigos de identificación o contraseñas para asegurar que funcionan apropiadamente y que no han sido alteradas;
- f) Las firmas electrónicas y las firmas en manuscrito ejecutadas en registros electrónicos, deben ser vinculadas de tal manera que se asegure que éstas no puedan ser eliminadas, copiadas o de otro modo transferidas para falsificar un registro electrónico por medios ordinarios.



SECCIÓN VI: Calificación y Validación

Alcances.-

6.1.- Cada fabricante debe identificar los trabajos de comisionamiento, calificación y validación requeridos bajo un enfoque de administración del riesgo, que demuestren que los aspectos críticos de sus operaciones están controlados.

6.2.- La calificación y la validación son esencialmente componentes del mismo concepto. El término calificación normalmente se usa aplicado en las instalaciones, equipos, sistemas, proveedores y personal, mientras que el término de validación se aplica a los procesos y métodos.

6.3.- Debe contarse con los procedimientos de operación, mantenimiento, limpieza, sanitización (si aplica) y calibración antes de iniciar los estudios de calificación de la instalación.

6.4.- Cualquier aspecto de operación, incluyendo los cambios significativos en las instalaciones, sistemas, equipos, materiales y/o procesos, que puedan afectar la calidad del producto, ya sea directa o indirectamente, debe ser calificado y/o validado, según corresponda.

6.5.- La calificación y la validación no se deben considerar como ejercicios aislados. Se deben seguir programas permanentes desde su implementación inicial, los que deben ser revisados como mínimo anualmente.

6.6.- La calificación de proveedores debe manejarse bajo los criterios indicados en la Sección XIII del presente Manual.

6.7.- Respecto a los procesos de manufactura, existen dos enfoques básicos de validación, uno basado en la evidencia obtenida a través de pruebas (validación prospectiva y concurrente) y el otro, basado en el análisis de datos históricos acumulados (validación retrospectiva).

6.8.- La validación retrospectiva se debe realizar basada en datos históricos relacionados a la producción, incluidas las fichas de tendencias, estudios de capacidad de proceso (CpK), registros de mantenimiento, registro de cambio de personal y los resultados de estudios de estabilidad. Este tipo de validación sólo es aceptable para procesos bien establecidos y serán inadecuados cuando ha habido cambios en la composición del producto, procedimientos de operación y equipos. No aplica para los procesos o productos nuevos.

Calibración y verificación.-

6.9.- La calibración y verificación de equipos e instrumentos según aplique, debe realizarse a intervalos regulares. Aplicar lo dispuesto en la Sección IV del presente Manual.

6.10.- Cuando un equipo o instrumento no haya sido utilizado por cierto periodo de tiempo, debe verificarse sus funciones y estado de calibración y mostrar su cumplimiento antes de su uso.

Plan Maestro de Validación.-

6.11.- Los elementos claves del programa de calificación y validación deben ser claramente definidos y documentados en un Plan Maestro de Validación (PMV).

6.12.- El Plan Maestro de Validación debe contener, como mínimo:



- a) Código de identificación del documento, donde sea posible identificar el número de versión de dicho Plan;
- b) Firmas de las personas responsables de su elaboración, revisión y autorización;
- c) Objetivos generales y específicos;
- d) Alcance y vigencia. Considerando el tipo de PMV y nivel de actividades programadas;
- e) Política de calificación y validación / recalificación y revalidación;
- f) Estructura organizativa. Se deben indicar los miembros del Comité de Validación y sus responsabilidades generales;
- g) Resumen de instalaciones, sistemas, equipos, proveedores, procesos que se deben calificar o validar, según corresponda;
- h) Formato de la documentación: El formato que se emplea para los protocolos e informes. Se considera aceptable si se hace referencia al procedimiento operativo estándar (POE) donde se establezca este detalle;
- i) Planeamiento y programación. Se debe considerar una estrategia basada en el riesgo o criterios debidamente fundamentados;
- j) Control de cambios;
- k) Referencia al mantenimiento del estado validado.
- l) Referencia a documentos existentes.

6.13.- Cuando se requiera, debido a la magnitud de los procesos, puede ser necesaria la creación de planes maestros de validación separados.

Tipos de calificación.-

6.14.- Se deben considerar cuatro tipos de calificación:

- a) Calificación del diseño (CDi);
- b) Calificación de la instalación (CI);
- c) Calificación de la operación (CO);
- d) Calificación del desempeño (CD).

6.15.- Las calificaciones deben realizarse en el orden indicado en el numeral anterior y no debe iniciarse la siguiente calificación si la anterior no tiene un dictamen favorable. Cuando se justifique por escrito, podrán fusionarse.

6.16.- La calificación debe aplicarse en instalaciones, equipos y sistemas críticos incluyendo sistemas computarizados empleados en todas las etapas de manufactura, almacenamiento y control de calidad.

A. Calificación del diseño.-

6.17.- La calificación debe establecer y proporcionar evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos nuevos o remodelados hayan sido diseñados en correspondencia con las Buenas Prácticas de Manufactura (calificación del diseño-CDi) y que es conveniente para el propósito proyectado. Esto aplica cuando las instalaciones, sistemas y equipos no han sido construidos al momento de su evaluación, de manera que se pueda prevenir a nivel documental no a nivel físico.

Entre los criterios de aceptación, debe incluirse que el diseño considere lo siguiente:

- a) Deben cumplir con los criterios de ejecución planeados (con base a las especificaciones de requerimientos de usuario y especificaciones funcionales del fabricante);
- b) Flujos de aire y presiones diferenciales en flujo según diseño de las esclusas.
- c) Flujos lógicos de proceso, materiales, producto, personal y desechos sin riesgo de contaminación a insumos, producto, personal y/o ambiente.



- d) La limpieza, sanitización y mantenimiento.
- e) El grado de dedicación de la entidad, por ejemplo si será multiuso o multipropósito.
- f) Los requerimientos para el comisionamiento (Commissioning).
- g) La construcción (si aplica), adquisición, instalación y/o reubicación de equipos.
- h) El acceso a instrumentación, controles, componentes de equipos y sistemas de apoyo críticos.
- i) Seguridad hacia el producto, personal y medio ambiente.
- j) Que las dimensiones de los equipos estén consideradas en los planos.
- k) Que las especificaciones de diseño del área cumplan con la clasificación de área.
- l) Que las dimensiones de las puertas, ventanas, equipos, muebles y techo estén incluidas en planos o algún otro documento relacionado, tomando en cuenta los materiales de construcción, acabados sanitarios, resistencia a agentes de limpieza y sanitización.
- m) El diseño debe considerar seguridad, protección contra plagas y protección del medio ambiente.

B. Calificación de la instalación.-

6.18.- La calificación de instalación (CI) debe establecer y proporcionar evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos (nuevos o heredados) hayan sido construidos e instalados en correspondencia con sus especificaciones de diseño previamente establecidas.

6.19.- Las especificaciones de compra, gráficos o dibujos, manuales, listado de repuestos entre otros, deben verificarse durante la calificación de la instalación. Ante la ausencia de manuales originales del proveedor en equipos y sistemas heredados, deben existir como mínimo procedimientos de operación, limpieza y sanitización (cuando procede) y mantenimiento que demuestren conocimiento de los equipos y sistemas.

6.20.- Los instrumentos deben estar calibrados.

6.21.- Se deben verificar los materiales de construcción y se deben solicitar certificados de materiales de construcción de aquellas partes que entran en contacto con el producto.

C. Calificación de la operación.-

6.22.- La calificación debe establecer y proporcionar evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos operan en correspondencia con sus especificaciones funcionales (calificación de la operación, CO).

6.23.- Las pruebas deben diseñarse para demostrar operación satisfactoria en el rango de operación normal y en los límites de las condiciones de operación, incluyendo condiciones de peor caso.

6.24.- Los controles de operación, alarmas, interruptores, pantallas y otros componentes deben ser probados.

D. Calificación del desempeño.-

6.25.- La calificación debe establecer y proporcionar evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos se desempeñan en correspondencia con las especificaciones de requerimientos del usuario (calificación del desempeño, CD).

6.26.- La CD debe incluir pruebas que han sido desarrolladas para demostrar que el equipo, sistema e instalación se desempeñan de acuerdo a los parámetros y especificaciones de los procesos específicos.



6.27.- La CD debe incluir, pero no se limita, a pruebas, materiales usados en la producción y empaque, sustitutos calificados o productos simulados, que hayan sido desarrollados a partir del conocimiento del proceso, las instalaciones, sistemas o equipos.

Transferencia de tecnología.-

6.28.- La transferencia de tecnología de métodos analíticos y de la manufactura (producción y/o acondicionamiento) es un pre-requisito de la validación o verificación según corresponda y debe estar debidamente documentada en protocolos e informes correspondientes que pueden seguir la estructura de acuerdo a lo indicado en los subnumerales 6.56 y 6.57 del presente Manual.

A. Procesos de manufactura.-

6.29.- La transferencia de tecnología en el caso de la manufactura debe realizarse entre la etapa de desarrollo y la etapa de validación o bien, entre una planta y otra. Involucra probar el cumplimiento de los parámetros críticos de proceso (PCP) y atributos críticos de calidad (ACC) establecidos en la etapa de desarrollo para el primer caso o para el segundo caso, los ACC y PCP que se tenían en la instalación anterior.

6.30.- La transferencia de tecnología debe considerarse una etapa experimental, que involucra el escalamiento cuando sea necesario. Por tanto, es aceptable que los PCP y ACC tengan adaptaciones debido al ambiente real en el que se están evaluando. Los lotes derivados de los estudios de transferencia no deben ser aprobados ni distribuidos si no cumplen con la totalidad de sus especificaciones, PCP y ACC.

6.31.- La transferencia de tecnología en la manufactura debe considerarse terminada cuando demuestre la confirmación de parámetros críticos de proceso y atributos críticos de calidad del proceso involucrado.

B. Métodos analíticos

6.32.- En el caso de transferencia de tecnología de métodos analíticos se debe considerar al menos la evaluación de precisión, especificidad y linealidad.

Nivel de validación.-

6.33.- La validación debe aplicarse en:

- a) Procesos de producción, incluyendo envasado primario;
- b) Procesos de empaque cuando aplique;
- c) Procesos de almacenamiento y distribución;
- d) Métodos analíticos;
- e) Métodos de limpieza y sanitización.

Ya sea que se realicen en las instalaciones propias de la organización o con maquiladores.

A. Validación de procesos.-

6.34.- La validación del proceso de producción y empaque debe completarse antes de la distribución del producto nuevo (validación prospectiva).

6.35.- En ciertos casos, puede ser necesario realizar la validación concurrente. La justificación para este tipo de validación debe quedar documentada. Los lotes fabricados bajo este enfoque, podrán ser liberados individualmente si cumplen sus especificaciones antes de completar los estudios de validación correspondientes.



E.CÓRDOVA E

6.36.- Los parámetros críticos de proceso y atributos críticos de calidad deben ser controlados y vigilados durante los estudios de validación de cada proceso de manufactura.

6.37.- Para comprobar la reproducibilidad y consistencia de un proceso, el proceso definido y completo debe llevarse a cabo utilizando equipos, sistemas, proveedores y áreas calificadas, de conformidad con el procedimiento establecido, así como personal calificado. Se debe comprobar tres veces como mínimo de forma consecutiva y los resultados deben ser congruentes con los resultados obtenidos posteriormente en la revisión periódica de producto, para la verificación continua de la calidad.

6.38.- Los lotes empleados para la validación del proceso deben ser del mismo tamaño que los lotes previstos a escala industrial y la validación debe realizarse por producto, considerando misma composición o fórmula cuali-cuantitativa, tamaño de lote y proceso de manufactura. En caso el tamaño del lote sea distinto deberá ser debidamente sustentado.

6.39.- Los procesos y procedimientos deben establecerse sobre la base de los resultados de la validación ejecutada.

B. Validación de métodos analíticos.-

6.40.- Los métodos analíticos que no sean farmacopeicos deben ser validados de acuerdo a un protocolo de validación que incluye los parámetros de desempeño analítico a ser verificados para los diferentes tipos de procedimientos analíticos.

6.41.- Los resultados deben ser documentados en el informe de validación. La evaluación de la robustez podrá realizarse durante la fase de desarrollo del método y no necesariamente durante la validación.

6.42.- Dependiendo de la naturaleza del método, los parámetros de desempeño a probar en la validación deben incluir especificidad, linealidad, precisión, límites de detección, límites de cuantificación, exactitud y robustez.

6.43.- En el caso de métodos farmacopeicos, deben realizarse pruebas que demuestren la aplicabilidad del método a su producto e instalaciones. Deben incluir como mínimo la demostración de la precisión, especificidad y linealidad.

6.44.- Se considera que los métodos farmacopeicos están validados para el uso previsto como se establece en la monografía. Sin embargo, el laboratorio debe también verificar el procedimiento analítico para confirmar, por ejemplo, que para un producto farmacéutico terminado que se analiza por primera vez, no surgen interferencias a partir de los excipientes presentes, o que para un ingrediente farmacéutico activo/principio activo, las impurezas que aparecen a partir de una nueva ruta de síntesis estén diferenciadas adecuadamente. Si el método farmacopeico se adapta para otro uso, debe validarse para tal uso y así demostrar que es apto para el mismo.

6.45.- La prueba de aptitud del sistema es una parte integral de muchos procedimientos analíticos. Los ensayos están basados en el hecho que el equipo, la parte electrónica, las operaciones analíticas y las muestras a ser analizadas contribuyen al sistema. El ensayo de aptitud del sistema que va a ser aplicado depende del tipo de procedimiento a usar. Los ensayos de aptitud del sistema se emplean para la verificación de métodos farmacopeicos o procedimientos analíticos validados y deben ser realizados antes de los análisis. Siempre que los criterios de aptitud del sistema se cumplan, el método o procedimiento se considera adecuado para el propósito previsto.



6.46.- Si se analiza en secuencia un número grande de muestras, las pruebas apropiadas de aptitud del sistema deben ser realizadas a lo largo de la secuencia para demostrar que el desempeño del procedimiento es satisfactorio.

6.47.- No se requieren verificaciones para métodos farmacopeicos básicos que incluyen pero no se limitan a: la pérdida por secado, residuo de ignición y métodos de química húmeda, tales como el índice de acidez y las determinaciones instrumentales simples, tales como mediciones de pH.

6.48.- Un cambio importante en el procedimiento analítico, o en la composición del producto analizado, o en la síntesis del ingrediente farmacéutico activo/principio activo, requerirá revalidación del procedimiento analítico en los parámetros de desempeño que se consideren críticos.

6.49.- En el caso que un laboratorio adopte un método de análisis de otro laboratorio, la transferencia del método de análisis deberá contar con la trazabilidad hasta llegar al informe de validación inicial y verificar los parámetros de desempeño analítico seleccionados, que garantice su reproducibilidad y confiabilidad.

6.50.- La técnica analítica del producto terminado validada será válida tanto para el producto que se comercializa, bajo la denominación DCI, o bajo denominación de marca, considerando que ambas fórmulas contienen la misma composición cualitativa y cuantitativa.

C. Métodos de limpieza y sanitización.-

6.51.- La validación debe realizarse con el fin de confirmar la eficacia del método de limpieza y sanitización en equipos.

6.52.- Se deben tener establecidos por procedimiento el tipo de muestreo, accesorios utilizados y agentes de limpieza o sanitización como mínimo.

6.53.- Cuando exista riesgo por nivel de exposición del producto, se debe validar la limpieza y sanitización de las áreas. Se debe demostrar que hay reproducibilidad en la superficie de muestreo y tipo de muestra.

6.54.- La validación debe reflejar los patrones actuales de uso del equipo. Si varios productos son procesados en el mismo equipo y éste es limpiado usando el mismo proceso de limpieza, puede usarse un producto representativo para la validación o el criterio del "peor caso". Esta selección puede estar basada en la solubilidad y dificultad de limpieza y los cálculos de los límites residuales con base a una combinación de la concentración, toxicidad y estabilidad. Los límites establecidos o criterios de aceptación deben ser realizables y verificables.

6.55.- Deben utilizarse métodos analíticos validados cuyo límite de detección y cuantificación sea lo suficientemente sensible para detectar y cuantificar el nivel aceptable establecido del residuo o contaminante.

6.56.- El método de limpieza y sanitización debe incluir los intervalos entre el uso, la limpieza y sanitización, así como entre la limpieza, sanitización y reuso del equipo y el periodo de vigencia de limpieza establecido.

6.57.- Deben realizarse tres corridas consecutivas del procedimiento de limpieza y sanitización con resultados satisfactorios para demostrar que el método está validado.

Documentación de calificación y validación.-

6.58.- Se debe establecer el compromiso de mantener el estado validado de forma continua en la documentación pertinente de la empresa, como por ejemplo en el Manual de Calidad o en el Plan Maestro de Validación.

6.59.- Se debe definir claramente la responsabilidad de la ejecución de la validación en los documentos señalados en el subnumeral 6.53 del presente Manual.

6.60.- Los estudios de validación, incluyendo la calificación, constituyen una parte esencial de las BPM y deben ser conducidos de acuerdo con protocolos predefinidos, formalmente revisados por el responsable del proceso o sistema y aprobados antes de su ejecución. Se deben realizar protocolos también para estudios de recalificación o revalidación.

6.61.- Los protocolos deben incluir, pero no se deben limitar a los siguientes aspectos:

- a) Código de identificación del documento, donde sea posible identificar el número de versión de dicho protocolo;
- b) Firmas que confirmen que fue revisado y autorizado por las personas asignadas. Debe ser revisado al menos por el responsable del proceso o entidad y autorizado por el Director Técnico o representante autorizado;
- c) Objetivo, de considerarse necesario se puede dividir en objetivos generales y específicos; Alcance;
- d) Responsabilidades;
- e) Resumen de los equipos, sistemas, áreas o instrumentos, método o proceso objeto del estudio;
- f) Una descripción completa de las actividades a seguir, pruebas y verificaciones, incluyendo actividades de muestreo (puntos de muestreo, número y cantidad de muestras y frecuencia) y análisis, cuando aplique;
- g) Los parámetros críticos de proceso y atributos críticos de calidad que se deben determinar, según aplique;
- h) Recursos a utilizar;
- i) Método para analizar los resultados;
- j) Los criterios de aceptación determinados con anterioridad para extraer las conclusiones;
- k) Referencia al mantenimiento del estado validado y programas de apoyo, al menos con respecto a las desviaciones y control de cambios.

6.62.- Debe prepararse un informe que haga referencia cruzada al protocolo, que reúna los resultados obtenidos, comentando acerca de cualquier desviación observada e incluyendo las acciones correctivas y preventivas implementadas para corregir las desviaciones, así como las conclusiones. Los informes deben ser al menos aprobados por el responsable del proceso o sistema y por el Director Técnico.

6.63.- Una vez llevada a cabo una calificación o validación satisfactoria, debe efectuarse una aprobación formal (por escrito) para continuar con la siguiente fase de la calificación y/o validación, según aplique.

6.64.- Cualquier desviación del protocolo de calificación o validación se debe documentar de acuerdo al procedimiento.

Recalificación y revalidación.-

6.65.- Las instalaciones, sistemas, equipos, proveedores y procesos, incluida la limpieza y sanitización, se deben evaluar periódicamente para confirmar que siguen siendo válidos o después de un cambio significativo, es decir que repercuta en la calidad del producto. Entre esos cambios puede mencionarse los relacionados a cambio en la fórmula maestra, fabricante de la materia prima, equipo o instrumentos, material de envasado, procesos de fabricación, controles durante el proceso, áreas de fabricación o sistemas de apoyo.



E.CÓRDOVA E

6.66.- Cuando no se hayan producido cambios significativos respecto al estado validado, esta necesidad de recalificación o revalidación puede cubrirse con una revisión que demuestre que las instalaciones, sistemas, equipos, proveedores, procesos y métodos cumplen los requisitos exigidos al término de período especificado como vigencia en el protocolo.

Mantenimiento del estado validado.-

6.67.- Para mantener el estado validado, se debe realizar la evaluación del cumplimiento como mínimo de los siguientes sistemas:

- a) Control de cambios;
- b) Calibración;
- c) Mantenimiento;
- d) Limpieza y sanitización;
- e) Calificación de personal;
- f) Autoinspecciones y auditorías de calidad;
- g) Desviaciones;
- h) Monitoreo ambiental;
- i) Revisión periódica de producto.

6.68.- Cuando se detecten tendencias de resultados de cualquiera de los sistemas antes mencionados que puedan afectar la calidad del producto, incluyendo seguridad, eficacia, así como trazabilidad de datos, debe evaluarse y determinarse la necesidad de una nueva calificación o validación.

6.69.- Se deben establecer procesos y procedimientos sobre la base de los resultados de la validación realizada.

SECCIÓN VII: Desviaciones

7.1.- Debe existir un sistema que asegure que todas las desviaciones a especificaciones, procedimientos, métodos analíticos y a cualquier requisito que se tenga establecido en forma documentada que involucre o no insumos y al producto; y, sea oficial, sean investigadas, evaluadas y documentadas. El nivel de la investigación dependerá de la criticidad de la desviación.

7.2.- Debe conformarse un Comité de Trabajo integrado por representantes de las áreas involucradas en la desviación que evalúe y determine la decisión final de la misma.

7.3.- Debe existir un procedimiento sobre desviaciones que incluya al menos el formato de registro, haciendo referencia a la descripción, investigación, identificación de causa raíz, establecimiento de correcciones, acciones correctivas y preventivas y la decisión final sobre la desviación.

7.4.- Debe establecerse un programa de seguimiento documentado para todas las acciones resultantes de una desviación, la evaluación de la eficacia de las acciones correctivas y preventivas y el análisis de tendencias en periodos especificados.

7.5.- La investigación debe extenderse a otros lotes del mismo insumo y producto y a otros insumos y productos que puedan estar asociados con la desviación cuando estén involucrados.

7.6.- Los informes de desviaciones, cuando corresponda, deben ser aprobados por el Director Técnico antes de decidir el destino final del producto.

7.7.- Cuando estén involucrados insumos o productos y se dictaminen como no conformes, el fabricante debe establecer y mantener procedimientos y registros adecuados para describir y documentar el control de los productos no conformes, así como las responsabilidades del personal clave relacionado con el tratamiento del producto no conforme.

7.8.- El control de los insumos y productos no conformes debe incluir adicional a lo indicado en la Sección XIX del presente Manual, la separación y tratamiento de los mismos, incluyendo el confinamiento o la destrucción si procede, así como la notificación a las áreas involucradas.

SECCIÓN VIII. Resultados fuera de especificaciones

8.1.- Debe existir un sistema que asegure que todos los resultados fuera de especificaciones, sean investigados, evaluados y documentados.

8.2.- Debe integrarse un equipo al menos conformado por el jefe de control de calidad y analista involucrado que evalúe y determine la decisión final de la investigación del resultado fuera de especificaciones.

8.3.- La identificación de un error que causó un resultado dudoso invalida el resultado y debe necesariamente realizarse el reanálisis de la muestra. A veces el resultado de la investigación no es concluyente sin ninguna causa obvia que pueda ser identificada en cuyo caso un ensayo de confirmación debe ser realizado por otro analista competente y experimentado en el procedimiento de ensayo. Un valor similar indicaría un resultado fuera de especificación.

8.4.- Debe existir un procedimiento operativo estándar (POE) para la realización de una investigación de un resultado fuera de especificación del ensayo. El POE debe proporcionar una guía clara del número de reanálisis permitidos (basándose en principios estadísticos sólidos). Todas las investigaciones y sus conclusiones deben ser registradas. En el caso de un error, cualquier acción correctiva tomada y cualquier medida preventiva adoptada debe ser registrada e implementada.

8.5.- Cuando los resultados fuera de especificaciones sean confirmados, deben considerarse como desviaciones. Aplica lo dispuesto en la Sección VII del presente Manual.

8.6.- Debe establecerse un programa de seguimiento documentado para todas las acciones derivadas de un resultado fuera de especificaciones, la evaluación de la eficacia de las acciones correctivas y preventivas y realizar un análisis de tendencias en periodos especificados.

8.7.- La investigación debe extenderse a otros lotes del mismo insumo o producto y a otros insumos y productos que puedan estar asociados con el resultado fuera de especificaciones.

SECCIÓN IX: Quejas

9.1.- Todas las quejas relacionadas con productos potencialmente defectuosos deben ser revisadas cuidadosamente, de conformidad con los procedimientos establecidos.

9.2.- Debe existir un procedimiento que incluya al menos la obligatoriedad de la atención de todas las quejas, el tiempo de respuesta al cliente, el formato de registro haciendo referencia a la descripción, incluyendo nombre del cliente, producto, presentación, número de lote y cantidad involucrada, investigación, identificación de causa raíz, establecimiento



de correcciones, acciones correctivas y preventivas y la decisión final sobre el producto involucrado en la queja.

9.3.- Se debe designar a una persona que se responsabilice de atender todas las quejas y decidir qué medidas deben adoptarse, así como personal suficiente para asistirle en esa tarea. Si la designación recae en una persona diferente al jefe de aseguramiento de la calidad o al Director Técnico, entonces los mismos deben ser informados acerca de toda queja y deben intervenir en la decisión final.

9.4.- Cuando la queja se relacione de alguna manera con la eficacia terapéutica del producto o con reacciones adversas, debe informarse a la ANM directamente o a través del sistema establecido para la información sobre reacciones adversas.

9.5.- Deben existir procedimientos que describan las medidas a adoptar, incluyendo la necesidad de considerar el retiro o la devolución de productos según aplique, así como las formas y medios para notificar al cliente la decisión final.

9.6.- Se debe prestar atención especial al establecer cómo debe procederse si la queja es debida a una presunta falsificación.

9.7.- Si se descubre un defecto en un lote o si se sospecha que un defecto existe, debe tenerse en consideración el control de otros lotes para determinar si también están afectados por dicho defecto. En particular, deben investigarse otros lotes que podrían contener productos reprocesados, retrabajados o recuperados provenientes del lote defectuoso.

9.8.- Se deben registrar todas las decisiones y medidas adoptadas como resultado de una queja.

9.9.- Debe establecerse un programa de seguimiento documentado para todas las acciones resultantes de una queja, que evalúe la eficacia de las acciones correctivas y preventivas y realizar un análisis de tendencias en periodos especificados.

9.10.- Los registros de las quejas deben ser revisados regularmente, con el fin de buscar indicios de problemas específicos o recurrentes que requieran una atención especial y puedan justificar el retiro o la devolución de productos del mercado.

9.11.- Se debe informar a la ANM si el fabricante adopta alguna medida en un producto, como resultado de un defecto, deterioro o cualquier otro problema serio de calidad, que implique el retiro de un producto del mercado.

SECCIÓN X: Devoluciones

10.1.- Se debe contar con un sistema de tratamiento de las devoluciones de productos del mercado, cuando se conozca o sospeche que los mismos están defectuosos.

10.2.- Debe existir un procedimiento sobre el manejo de las devoluciones que incluya el formato de registro, haciendo referencia a la descripción, incluyendo nombre del cliente, producto, presentación, número de lote y cantidad involucrada.

Los productos devueltos del mercado deben ser destruidos a menos que, dependiendo de la naturaleza o criticidad de la devolución, hayan sido evaluados críticamente por el área de control de calidad de acuerdo con un procedimiento escrito y que se garantice que su calidad es satisfactoria. Debe tenerse en cuenta en esta evaluación, la naturaleza del producto, las condiciones especiales de conservación que requiere, su estado y el tiempo transcurrido entre el envío y el retorno. Cuando surge cualquier duda sobre la calidad del producto, no debe ser considerado adecuado para su reutilización.

10.3.- La investigación debe extenderse, cuando aplique, a otros lotes del mismo producto y a otros productos que puedan estar asociados con la devolución.

10.4.- Se debe designar un responsable, de acuerdo a un procedimiento establecido del área de aseguramiento de la calidad para la coordinación de las devoluciones del mercado. Dicha persona debe tener a su disposición el personal suficiente para manejar todos los aspectos de la devolución y debe notificar al Director Técnico en el caso de devoluciones de carácter sanitario.

10.5.- Los procedimientos deben incluir la instrucción de almacenar los productos en el área de devoluciones de manera segura y de acceso restringido hasta que se decida su destino final.

10.6.- Debe contar con un área con acceso restringido para el caso de devoluciones de productos psicotrópicos y estupefacientes.

10.7.- La ejecución del proceso de devolución debe ser supervisada y registrada. Los registros deben incluir la disposición o decisión tomada respecto al producto.

10.8.- Debe establecerse un programa de seguimiento documentado para que evalúe todas las acciones resultantes de la devolución, la eficacia de las acciones correctivas y preventivas y realizar un análisis de tendencias de las devoluciones en periodos especificados, cuando aplique por defectos de calidad.

10.9.- En caso de que el producto devuelto se distribuya nuevamente, debe asegurarse que mantenga su calidad, seguridad y eficacia hasta la fecha de vigencia.

SECCIÓN XI: Retiro de productos

11.1.- Deben existir un procedimiento para retirar productos del mercado, de forma rápida, oportuna y eficaz, cuando se conozca o sospeche que los mismos están defectuosos, incluyendo el poder iniciar acciones en días y horarios no hábiles.

11.2.- Debe existir un procedimiento que permita que las actividades sean iniciadas a todos los niveles y que incluya al menos el formato de registro haciendo referencia a la descripción, incluyendo nombre del cliente, producto, presentación, número de lote y cantidad involucrada, investigación, identificación de causa raíz, establecimiento de correcciones, acciones correctivas y preventivas y la decisión final del producto involucrado en el retiro.

11.3.- La investigación debe extenderse a otros lotes del mismo producto y a otros productos que puedan estar asociados con el retiro.

11.4.- El Director Técnico debe ser responsable de la ejecución y coordinación de los retiros del mercado. Dicha persona debe tener a su disposición el personal suficiente para manejar todos los aspectos del retiro, con la debida celeridad.

11.5.- Las operaciones de retiro se deben iniciar lo más pronto posible. Se deben establecer según naturaleza del retiro, el tiempo y porcentaje de recuperación estimado en cada caso, según se derive de la investigación.

11.6.- Los procedimientos deben incluir la instrucción de almacenar los productos retirados en el área correspondiente de manera segura y de acceso restringido a personal autorizado, hasta que se decida su destino final.



11.7.- Se debe notificar inmediatamente a las autoridades competentes de todos los países en los que pudo haber sido distribuido un producto, sobre la intención del retiro del mercado por tener un defecto real o sospechado.

11.8.- Para que el retiro del producto sea eficaz, los registros de distribución deben estar disponibles para el Director Técnico, los cuales deben contener información suficiente sobre los clientes y/o los destinatarios de la distribución incluyendo los destinatarios que han recibido muestras para investigación clínica y muestras médicas.

11.9.- La ejecución del proceso de retiro debe ser supervisada y registrada. Los registros deben incluir la disposición o decisión tomada respecto al producto.

11.10.- Se debe emitir un informe final sobre el proceso de retiro, el cual debe incluir una conciliación entre las cantidades de productos distribuidos y retirados.

11.11.- Debe establecerse un programa de seguimiento documentado a fin de evaluar la eficacia de todas las acciones resultantes del retiro, de las acciones correctivas y preventivas y realizar un análisis de tendencias en periodos especificados.

11.12.- Deben efectuarse simulacros para demostrar la eficacia del proceso de retiro como mínimo una vez al año. Debe estar especificada la forma de realizarlo y criterios para la elección del producto.

SECCIÓN XII: Contrato de manufactura, análisis y otras actividades

12.1.- La manufactura, el análisis por contrato u otra actividad autorizada por la ANM, debe ser definida, acordada y controlada adecuadamente, con el fin de evitar malentendidos que puedan dar como resultado que un producto, trabajo o análisis sea de calidad insuficiente.

12.2.- Todos los acuerdos relacionados con la manufactura y análisis por contrato, incluyendo la transferencia de tecnología y cualquier cambio propuesto en las disposiciones técnicas o de otra índole, deben estar conformes con el Registro Sanitario para el producto en cuestión.

12.3.- El contrato debe permitir que el contratante audite las instalaciones del contratista y supervise la manufactura o análisis cuando estime conveniente.

12.4.- En el caso del análisis por contrato, el representante asignado de la organización contratante debe ser responsable de la aprobación final antes de que se autorice la liberación del producto.

12.5.- El fabricante debe establecer y mantener procedimientos y registros para la concertación y revisión de contratos y la coordinación de las actividades relacionadas con éstos.

El contratante.-

12.6.- El contratante debe asegurar por medio del contrato, que se cumplan las BPM.

12.7.- El contratante debe asegurar que se lleva a cabo la transferencia de tecnología cuando aplique y la validación requeridas en las instalaciones del contratista.

12.8.- El contratante debe facilitar al contratista toda la información necesaria para llevar a cabo correctamente todas las operaciones previstas en el contrato, conforme a lo autorizado en el Registro Sanitario y otros requisitos legales que apliquen.



12.9.- El contratante debe asegurarse que el contratista tiene pleno conocimiento de todos los problemas o riesgos relacionados con el producto, el trabajo o los análisis que pudieran poner en peligro las instalaciones, equipos, personal, otros insumos u otros productos.

12.10.- El contratante debe asegurarse de que todos los insumos y productos procesados entregados por el contratista cumplan con las especificaciones correspondientes y que el producto haya sido liberado por la persona autorizada.

El contratista.-

12.11.- El contratista debe contar con instalaciones, equipos, conocimientos y experiencia suficientes para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo que le asigne el contratante.

12.12.- La manufactura o análisis por contrato solamente debe ser llevada a cabo por una empresa que posea la autorización correspondiente.

12.13.- El contratista no debe ceder a un tercero en todo o en parte el trabajo que se le ha asignado por contrato, sin la previa evaluación y aprobación por el contratante. En todo acuerdo entre el contratista y otro tercero se debe asegurar que éste tenga acceso a la misma información que el contratante otorgó al contratista original, en lo que respecta a la manufactura o análisis de productos.

12.14.- El contratista debe evitar realizar cualquier actividad (incluyendo cambios no autorizados fuera de los términos del contrato) que pueda afectar negativamente la calidad del producto manufacturado y/o analizado para el contratante.

El contrato.-

12.15.- Debe existir un contrato escrito entre el contratante y el contratista, en el cual se deben establecer claramente las responsabilidades de cada una de las partes.

12.16.- Los contratos deben referirse a productos o servicios de cualquier índole que vayan a ser suministrados o recibidos por el fabricante.

12.17.- En el contrato debe establecerse claramente la forma en que el personal asignado, para liberar cada lote de producto para su distribución o expedir el protocolo analítico, debe ejercer su responsabilidad y asegurar que cada lote haya sido manufacturado y analizado conforme a las exigencias del Registro Sanitario y que ello ha sido comprobado.

12.18.- Todos los acuerdos para la manufactura y análisis deben ser concordantes con el Registro Sanitario y lo convenido por ambas partes.

12.19.- El contrato debe describir claramente quién es el responsable de la adquisición, análisis y liberación de los insumos, de la manufactura y controles de calidad, incluyendo los controles de proceso, así como del muestreo y análisis y de la elaboración de la revisión periódica del producto. En el caso de análisis por contrato, el contrato debe establecer si el contratista es responsable de tomar la muestra, transportarla y almacenarla antes de realizar el análisis.

12.20.- Los registros originales de manufactura, análisis y distribución, así como las muestras de retención, deben ser conservados o estar disponibles para el contratante.

12.21.- En caso que se reciban quejas o se alberguen sospechas de que existen defectos en el producto, los registros que guarden relación con la evaluación de la calidad del producto, deben estar especificados en los procedimientos del contratante y deben ser accesibles para él.



12.22.- El contrato debe describir la manipulación de los insumos, productos intermedios, a granel y terminados, en caso de que sean rechazados, así como el procedimiento a seguir si por el análisis contratado se demuestra que el producto analizado debe ser rechazado.

12.23.- El contrato se debe ajustar a las disposiciones legales vigentes.

SECCIÓN XIII: Autoinspección y auditorías de calidad

Elementos para realizar autoinspecciones y auditorías de calidad.-

13.1.- El programa de autoinspección debe diseñarse de tal forma que sirva para tener evidencia del cumplimiento de las BPM. Puede considerarse como un programa de auditorías internas o de primera parte.

13.2.- Las autoinspecciones se complementan con una auditoría de calidad, la que consiste en un examen y evaluación de todo o parte del sistema de aseguramiento de la calidad, con el propósito específico de mejorarlo.

13.3.- Se deben establecer procedimientos referentes a la autoinspección y cuestionarios que permitan evaluar los requisitos establecidos en el presente Manual, considerando al menos los siguientes aspectos: personal, instalaciones, sanitización e higiene, mantenimiento de instalaciones y equipos, almacenamiento, producción, control de calidad, documentación, programas de validación y revalidación, calibraciones, quejas y reclamos, así como los resultados de las autoinspecciones anteriores, estado de las áreas, auditorías de calidad y resultados de cualquier otra auditoría que pueda servir como retroalimentación, incluyendo el programa de acciones realizado y su eficacia.

13.4.- Los procedimientos de autoinspecciones y auditorías de calidad deben definir los criterios a emplear para este fin, así como la metodología a seguir para asegurar la objetividad e imparcialidad de las mismas.

Equipo de trabajo.-

13.5.- Se debe designar un equipo formado por expertos en sus respectivos campos y familiarizados con las BPM. Pueden integrar dicho equipo personas de la organización o ajenas a ella, que no tengan conflicto de interés.

13.6.- En el equipo responsable deben incluirse personas que puedan evaluar el cumplimiento de las BPM objetivamente, demostrado por su calificación como auditores. El fabricante debe conservar registros de los auditores calificados participantes.

13.7.- El equipo responsable no debe participar en autoinspecciones o auditorías de calidad aplicadas en áreas donde ellos desarrollan sus actividades, para mantener la independencia de la evaluación.

Frecuencia.-

13.8.- La frecuencia de la autoinspección debe ser determinada por cada organización, debiendo realizarse como mínimo anualmente. Esta frecuencia debe ser establecida en el procedimiento correspondiente.

13.9.- Las autoinspecciones pueden ser efectuadas además en ocasiones especiales, tales como, cuando un producto sea retirado del mercado o sea rechazado repetidas veces.

Informe, programa de acciones y de seguimiento.-

13.10.- Una vez terminada la autoinspección o auditoría de calidad debe prepararse un informe sobre la misma, el cual debe incluir los resultados, evaluación y conclusiones.

13.11.- La organización debe contar con procedimientos para implementar acciones correctivas y preventivas, realizadas por la parte afectada derivadas del informe de auditoría, así como con un programa de seguimiento al cumplimiento de estas acciones que demuestre eficacia. Un representante de los altos niveles directivos de la organización debe participar en la revisión del informe de auditoría a fin de participar en el establecimiento de las acciones correspondientes cuando se considere necesario.

13.12.- Las actividades de seguimiento deben incluir la verificación de las acciones tomadas y el informe de los resultados de la verificación.

Auditorías, aprobación y calificación de proveedores.-

13.13.- Este título debe aplicarse a proveedores que suministran insumos y servicios que puedan afectar la calidad del producto.

13.14.- El área de aseguramiento de calidad debe tener la responsabilidad de aprobar a los proveedores, junto con los otros departamentos involucrados.

13.15.- Todos los proveedores deben ser evaluados antes de que sean aprobados e incluidos en el listado de proveedores oficiales, según el procedimiento establecido.

13.16.- En esta evaluación deben tenerse en cuenta los antecedentes del proveedor, la naturaleza de los insumos y servicios a ser suministrados. Si se requiere una auditoría, ésta debe determinar la capacidad del proveedor para cumplir con los requisitos especificados en las BPM.

13.17.- La auditoría incluye no sólo a los distribuidores, agentes, brokers, comercializadores o cualquier intermediario de un insumo, también involucra auditar a los fabricantes de origen.

13.18.- En el caso de servicios, no deben ser excluidos los contratistas para la manufactura y análisis, así como proveedores de servicios tercerizados de almacenamiento, distribución, lavandería de uniformes, calibración, control de plagas, mantenimiento e ingeniería, entre otros.

13.19.- La auditoría a proveedores debe realizarse en sus instalaciones y cuando se justifique puede ser aceptable una auditoría de escritorio, siempre y cuando se cuente con evidencia de que el proveedor tiene implementado un sistema de aseguramiento de la calidad, que existe trazabilidad y sus antecedentes permitan sustentarlo bajo un enfoque de administración del riesgo.

13.20.- Una vez que los proveedores demuestren confiabilidad de acuerdo a lo indicado en el subnumeral 13.16 del presente Manual, deben ser aceptados en el listado oficial de la organización, la cual debe contar con procedimientos para evaluar el desempeño histórico del proveedor calificado en un periodo de tiempo especificado.

13.21.- No se permite reducción analítica en el caso de pruebas que se deban realizar a los insumos a su recepción, si no se tiene evidencia de que el proveedor está calificado.

13.22.- Los proveedores deben recalificarse en forma periódica, de acuerdo al procedimiento. Esta recalificación puede incluir la necesidad de auditar nuevamente.

SECCIÓN XIV: Correcciones, acciones correctivas y preventivas

14.1.- Debe elaborarse un programa de correcciones, acciones correctivas y preventivas por cada no conformidad derivada de autoinspecciones y auditorías de calidad, desviaciones, resultados fuera de especificaciones, quejas, devoluciones y retiros cuando aplique.

14.2.- El fabricante debe adoptar correcciones para eliminar la no conformidad. Las correcciones deben ser apropiadas a los efectos de las no conformidades encontradas.

14.3.- El fabricante debe adoptar acciones correctivas para eliminar o controlar la causa de las no conformidades con el objetivo de prevenir que vuelvan a ocurrir (recurrencia). Las acciones correctivas deben ser apropiadas a los efectos de las no conformidades encontradas.

14.4.- El fabricante debe adoptar acciones preventivas para eliminar las causas de no conformidades potenciales con el objetivo de prevenir su ocurrencia. Las acciones preventivas deben ser apropiadas a los efectos de las no conformidades potenciales.

14.5.- El fabricante debe establecer y mantener procedimientos y registros para la implementación de correcciones, acciones correctivas y preventivas y la verificación de la eficacia de las acciones correctivas y preventivas.

14.6.- No debe confundirse la corrección con la acción correctiva y/o la acción preventiva.

14.7.- Se pueden tener procedimientos individuales o en conjunto para el manejo y documentación de las correcciones, acciones correctivas y preventivas. Los formatos de registro deben permitir identificar cada una a fin de evitar confusiones.

14.8.- El procedimiento debe considerar como mínimo:

- a) Establecer el programa de implementación de las acciones correctivas y preventivas correspondientes;
- b) Determinar la causa raíz de las no conformidades, mediante una investigación. Para el establecimiento de las correcciones, no es necesario tener identificada la causa;
- c) Establecer las correcciones, acciones correctivas y preventivas factibles y coherentes, incluyendo su descripción, fecha compromiso de ejecución, nombre y firma de los responsables;
- d) Contar con un programa de seguimiento al cumplimiento de las correcciones, acciones correctivas y preventivas con evidencia de que el seguimiento se realizó;
- e) Tener los criterios establecidos para saber cómo proceder en el caso de que no se hayan respetado las fechas de compromiso.
- f) Revisar la eficacia de las acciones correctivas y preventivas.

14.9.- Se debe determinar el impacto de las correcciones, acciones correctivas y preventivas en el mantenimiento del estado validado, condiciones del registro sanitario, estabilidad e intercambiabilidad (perfil de disolución o bioequivalencia) cuando aplique y se debe considerar la necesidad de repetir los estudios necesarios y realizar las comunicaciones correspondientes a la ANM según aplique.

14.10.- Cuando esté justificado por escrito, podrán establecerse las mismas correcciones, acciones correctivas y preventivas a diferentes no conformidades.

SECCIÓN XV: Control de cambios

15.1.- Se debe tener un procedimiento para describir las acciones que deben seguirse si se propone un cambio en las instalaciones, insumos, sistemas, equipos y/o procesos



usados en la manufactura o análisis de un producto farmacéutico que pueden afectar la calidad del producto, seguridad del paciente, consistencia del proceso o algún otro elemento de las BPM cuando ya se ha alcanzado un estado de control.

15.2.- Se debe considerar al sistema de control de cambios, como aquel que permite evaluar propuestas de cambio en forma planeada, con la posibilidad de que sean rechazadas. No se deben aceptar conceptos como cambios urgentes o cambios no planeados, los cuales deben ser manejados como no conformidades.

15.3.- El procedimiento de control de cambios sólo aplica cuando se enfoca en equipos, sistemas, instalaciones y proveedores calificados (y los insumos y servicios que suministran), procesos y métodos validados y/o elementos controlados y/o cuando surgen como solicitudes bajo una perspectiva de favorecer la mejora continua.

15.4.- No debe confundirse la aplicación del sistema de control de cambios para cubrir correcciones, acciones correctivas y preventivas, las cuales al ser derivadas de no conformidades y que pueden incluir cambios, deben estar documentados en los formatos derivados para este tipo de acciones.

15.5.- El procedimiento de control de cambios debe garantizar que se generen datos que demuestren que el proceso revisado dará como resultado un producto de la calidad deseada, de acuerdo con las especificaciones aprobadas sin alterar el estado de control.

15.6.- El sistema de control de cambios debe asegurar que todos los cambios que puedan influir en la calidad del producto, seguridad del paciente o consistencia del proceso se notifiquen, justifiquen, investiguen, documenten y aprueben antes de su implementación.

15.7.- Se deben evaluar y hacer un estudio de administración de riesgo de todo cambio propuesto, según el procedimiento establecido. Se debe determinar su impacto en el mantenimiento del estado validado, condiciones del registro sanitario, estabilidad e intercambiabilidad (perfil de disolución o bioequivalencia) cuando aplique y se debe considerar la necesidad de repetir los estudios necesarios y realizar las notificaciones correspondientes.

15.8.- El procedimiento debe considerar como mínimo:

- a) Conformar un equipo de trabajo, que incluya al Director Técnico;
- b) Determinar el impacto y justificación de la propuesta de cambio;
- c) El proceso de aprobación o rechazo de la propuesta de cambio. Las solicitudes rechazadas no deben destruirse y debe anexarse la justificación del rechazo;
- d) Establecer las acciones necesarias para implementar el cambio si es aprobado, incluyendo su descripción, fecha de compromiso de ejecución, nombre y firma de los responsables;
- e) Contar con un programa de seguimiento al cumplimiento de las acciones con evidencia de que el seguimiento se realizó;
- f) Tener los criterios establecidos para saber cómo proceder en el caso de que no se hayan respetado las fechas compromiso;
- g) Revisar la eficacia del cambio establecido.

SECCIÓN XVI: Administración del riesgo

16.1.- Esta Sección sólo aplica a estudios de administración del riesgo hacia la calidad del producto y/o seguridad del paciente.

16.2.- Los dos principios básicos de la administración del riesgo son:



- a) La evaluación del riesgo debe estar basada en conocimiento científico;
- b) El nivel de esfuerzo, detalle y documentación de los estudios de administración del riesgo deben ser congruentes con el nivel del riesgo.

16.3.- La administración del riesgo es un componente eficaz de la estructura de un sistema de aseguramiento de la calidad. Puede apoyar por ejemplo, a establecer especificaciones y parámetros de proceso, evaluar y controlar los riesgos en cambios propuestos y a determinar el efecto de una no conformidad con respecto a la seguridad del paciente. No debe confundirse la aplicación de la administración del riesgo para cubrir o sustituir el registro de no conformidades.

16.4.- Se debe tener un procedimiento para describir las etapas que debe llevar un estudio de administración del riesgo y que deben incluir como mínimo:

- a) Identificación del riesgo;
- b) Análisis del riesgo;
- c) Evaluación del riesgo;
- d) Control del riesgo;
- e) Comunicación y revisión del riesgo.

16.5.- El procedimiento de administración del riesgo debe garantizar que se generen datos respecto a que el riesgo ha sido analizado, evaluado, controlado, comunicado y revisado.

16.6.- El procedimiento debe considerar como mínimo:

- a) Conformar un equipo multidisciplinario de trabajo que incluya al Director Técnico cuando corresponda, con la finalidad de asegurar la eficaz planificación y realización de las actividades de administración del riesgo.
- b) Elegir la metodología para llevar a cabo los estudios de administración del riesgo;
- c) La documentación que demuestre que se han registrado las etapas del estudio de administración del riesgo: identificación y análisis, evaluación, control, comunicación y revisión del riesgo;
- d) Establecer las acciones necesarias para controlar el riesgo, incluyendo su descripción, fecha de ejecución, nombre y firma de los responsables;
- e) Contar con un programa de seguimiento al cumplimiento de las acciones con evidencia de que el seguimiento se realizó;
- f) Tener los criterios establecidos para saber cómo proceder en el caso de que no se hayan respetado las fechas de ejecución;
- g) Tener los criterios establecidos cuando haya habido cambios que requieran que se repita nuevamente el estudio de administración del riesgo;
- h) Revisar la eficacia de las acciones establecidas, como parte de la última etapa del estudio de administración del riesgo.

16.7.- El análisis de riesgo debe incluir la identificación de riesgos, sus efectos y la estimación del riesgo asociado con los peligros, basados en su severidad, probabilidad de ocurrencia y capacidad de detección.

16.8.- La evaluación del riesgo debe incluir la comparación de los riesgos identificados y analizados con criterios de aceptación.



16.9.- El control de riesgo debe incluir el tomar la decisión para aceptar o reducir el riesgo a un nivel aceptable. El tipo de acciones para controlar el riesgo cuando proceda, debe ser congruente con el nivel de riesgo existente.

16.10.- La comunicación y revisión del riesgo debe incluir el compartir información derivada del estudio y vigilar la eficacia de las acciones tomadas para controlar el riesgo, o bien, que la decisión de aceptar el riesgo fue adecuada, así como debe determinar la necesidad de reiniciar nuevamente un estudio de administración del riesgo.

16.11.- Dentro de las aplicaciones de los estudios de administración del riesgo, pueden estar por ejemplo:

- a) Determinar la necesidad de un nuevo procedimiento;
- b) Evaluar los atributos críticos de calidad y parámetros críticos de proceso;
- c) Determinar los temas requeridos para capacitación;
- d) Proporcionar las bases para identificar, evaluar y comunicar impactos potenciales de calidad sobre sospechas de defectos, quejas, devoluciones, retiros, desviaciones, resultados fuera de especificaciones y en tendencias;
- e) Determinar el alcance de las actividades de calificación y validación, incluyendo niveles de muestreo, vigilancia y también criterios de aceptación en validación de métodos de limpieza y sanitización;
- f) Definir la frecuencia y alcance de las autoinspecciones, auditorias, capacitaciones, calibraciones, muestreos, inspecciones, limpiezas, sanitizaciones, recalificaciones y revalidaciones;
- g) Evaluar las solicitudes de control de cambios y las acciones requeridas para su implementación;
- h) Facilitar la mejora continua en todo el ciclo de vida del producto farmacéutico;
- i) Determinar el adecuado flujo de insumos, producto, personal, desechos;
- j) Determinar las medidas adecuadas para disminuir las fuentes de contaminación, incluyendo control de plagas, áreas dedicadas, equipos o sistemas cerrados o abiertos, clasificación de áreas, entre otros;
- k) Determinar las actividades para el mantenimiento preventivo de instalaciones, sistemas y equipos.

16.12.- El fabricante puede implementar cualquiera de las siguientes metodologías como apoyo para completar el estudio de administración del riesgo. Se puede trabajar con una o varias de estas metodologías u otras, según se especifique en el procedimiento:

- a) Análisis de causas y consecuencias;
- b) Análisis del árbol de eventos;
- c) Análisis del árbol de fallas;
- d) Análisis del efecto del modo de falla;
- e) Análisis del efecto del modo de falla y criticidad;
- f) Análisis de los peligros y puntos críticos de control;
- g) Análisis funcional de operatividad y peligros;
- h) Árbol de decisiones;
- i) Diagrama de causa y efecto;
- j) Matriz de consecuencias y probabilidades;
- k) Método Delphi;
- l) Listados de verificación;
- m) Simulación de Monte Carlo;
- n) Tormenta de ideas.



SECCIÓN XVII: Revisión periódica de producto

17.1.- Se deben tener procedimientos para conducir revisiones periódicas de la calidad de cada producto farmacéutico con el objetivo de verificar la consistencia del proceso de manufactura y resaltar cualquier tendencia.

17.2.- La revisión periódica de producto incluye a todos los lotes de todos los productos farmacéuticos manufacturados en las instalaciones del fabricante, de un fabricante por contrato y para productos importados y que cuenten con un dictamen de liberación (aprobado o rechazado).

17.3.- Tales revisiones se deben realizar y documentar en periodos establecidos por un Comité de Trabajo asignado de acuerdo al procedimiento establecido por el fabricante.

17.4.- Cada informe de revisión periódica de producto debe incluir nombre, concentración, forma farmacéutica, presentación y periodo de caducidad y deben considerar como mínimo, la revisión de lo siguiente:

- a) Las materias primas y materiales de envase y empaque usados en el producto especialmente los de las nuevas fuentes y, en particular, la revisión de la trazabilidad de la cadena de suministro de las sustancias activas;
- b) Los atributos críticos de calidad y parámetros críticos en todas las etapas del proceso de manufactura del producto farmacéutico;
- c) Todas las desviaciones, incluyendo reprocesos, retrabajos y recuperaciones, resultados fuera de especificaciones, quejas, reacciones adversas, devoluciones y retiros, incluyendo su investigación, identificación de causas, correcciones, acciones correctivas y preventivas y eficacia de las mismas;
- d) Todos los cambios involucrados, incluyendo cambios post-registro aprobados y/o denegados;
- e) La vigilancia del programa de estabilidad continua;
- f) El mantenimiento del estado validado;
- g) El estado de calificación de equipos o sistemas de apoyo crítico, por ejemplo: calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC), agua o gases comprimidos y una revisión de los resultados del monitoreo del desempeño de los mismos;
- h) De los acuerdos técnicos para asegurarse que estén actualizados.

17.5.- Los datos pueden representarse en tablas y gráficas que permitan la evaluación de tendencias. Adicionalmente, se pueden emplear herramientas estadísticas que apoyen la evaluación, pero que no sustituyen el criterio profesional que debe ser aplicado por el Comité de Trabajo para evaluar la información bajo un enfoque científico.

17.6.- Los resultados de esta revisión deben documentarse a través de conclusiones que indiquen si el proceso de manufactura está en un estado de control o no. Las conclusiones deben ser autorizadas por el Director Técnico.

17.7.- Se debe valorar si debe emprenderse cualquier corrección, acción correctiva, acción preventiva o solicitud de cambio, incluyendo la necesidad de una recalificación y/o revalidación como parte de las conclusiones. Las razones para tales acciones deben ser documentadas.

SECCIÓN XVIII: Liberación de producto

18.1.- El fabricante debe establecer procedimientos y registros apropiados para efectuar la liberación de los lotes de productos terminados y debe definir a la persona autorizada para aprobar o rechazar los lotes.

18.2.- El producto terminado sólo debe ser liberado para su distribución después que haya sido aprobado formalmente por la persona designada para ello.

18.3.- El producto terminado sólo debe ser liberado para confinamiento o destrucción después que haya sido rechazado formalmente por la persona autorizada para ello.

18.4.- Para llevar a cabo la liberación de un producto farmacéutico se debe tener evidencia escrita que:

- a) El proceso de manufactura ha concluido, incluyendo no solo la disposición del producto farmacéutico terminado físicamente, sino también su registro de lote debe estar completo;
- b) Se han llevado a cabo las inspecciones y análisis requeridos de acuerdo a especificaciones;
- c) Se cuenta con el protocolo analítico con la conclusión sobre el producto;
- d) El registro de lote ha sido revisado por la persona autorizada quien certifica que el lote ha sido producido y controlado de conformidad con lo establecido en su registro sanitario y regulaciones relacionadas a la producción, control y liberación de productos farmacéuticos.

18.5.- Durante la revisión del registro de lote se debe verificar, entre otros:

- a) El número asignado al lote y fecha de expiración esté acorde al procedimiento establecido;
- b) La conformidad y conciliación de los insumos;
- c) Los resultados de los muestreos, inspección y análisis en cada etapa especificada, incluyendo resultados de monitoreo ambiental cuando aplique;
- d) La conformidad y conciliación del producto terminado;
- e) Que se ha cumplido cada etapa establecida para el proceso y que se tienen disponibles los registros especificados, incluyendo etiquetas;
- f) Que se han seguido las Buenas Prácticas de Manufactura en todo momento;
- g) Que el producto se ha manufacturado y controlado según condiciones establecidas en su expediente de registro sanitario;
- h) La concordancia y trazabilidad de los datos;
- i) Que los registros han sido firmados por las personas autorizadas; esto involucra que el jefe de producción o responsable asignado ha revisado el contenido del registro de lote y que se tiene evidencia;
- j) Que se han tomado las muestras de retención;
- k) Que cualquier cambio, desviación o resultado fuera de especificaciones ha sido debidamente documentado de acuerdo a procedimientos establecidos, incluyendo incumplimiento de los rendimientos del proceso;
- l) Otros aspectos particulares, según el producto.

18.6.- El fabricante debe asegurar que se cumpla con las disposiciones legales vigentes relacionadas con la liberación de lotes para los productos que deben cumplir con los requerimientos de Buenas Prácticas de Manufactura y de acuerdo al procedimiento aprobado.

18.7.- Los productos que no cumplan con las especificaciones vigentes deben ser tratados según lo establecido en el presente Manual para los productos no conformes. Esto no implica que el registro de lote no sea revisado y que no se investigue la causa de la no conformidad.

SECCIÓN XIX: Materiales

19.1.- Los materiales usados en las operaciones de limpieza, lubricación de equipos y control de plagas no deben entrar en contacto directo con el producto.

19.2.- Se debe contar con procedimientos para la manipulación de insumos, incluyendo las medidas en caso de derrames, para prevenir cualquier fuente de contaminación, el tipo de uniforme y equipo de seguridad que debe llevar el personal en función de las características del material y del área.

19.3.- Todos los insumos que ingresen a la organización deben ser sometidos a cuarentena inmediatamente después de su recepción o proceso, hasta que sean aprobados. Los insumos muestreados deben indicarlo en los contenedores que sirvieron para la obtención de la muestra.

19.4.- Se debe contar con procedimientos y planes de muestreo para los insumos en los que consideren: cantidad, distintos lotes recibidos y la naturaleza del insumo. Los planes de muestreo deben tener un fundamento estadístico.

19.5.- Todos los insumos se deben almacenar en condiciones apropiadas establecidas por el fabricante del insumo y en un orden tal que pueda efectuarse la separación de los lotes y la rotación de las existencias, según el procedimiento establecido por el fabricante.

19.6.- Los insumos que hayan sido expuestos a condiciones de almacenamiento diferentes a las establecidas no deben ser utilizados, a menos que sean reanalizados o reexaminados, o con un sustento técnico, según sea su naturaleza, se verifique que los mismos cumplan con sus especificaciones y que por estudio de administración del riesgo, cuando aplique, puedan aprobarse para su uso.

19.7.- El agua usada en la manufactura de productos farmacéuticos debe ser adecuada según el uso previsto.

19.8.- Sólo se deben utilizar en la manufactura insumos que estén correctamente rotulados, que cumplan sus especificaciones e identificados con respecto a su estado de inspección.

19.9.- Todos los insumos deben permanecer identificados en todo momento y nunca directamente ubicados en el piso. Se deben colocar sobre parihuelas o anaqueles de tal manera que se facilite la limpieza, inspección y manejo.

19.10.- Los contenedores, tapas y otras partes del material de envase que estén en contacto con los insumos deben estar limpios y ser de materiales que no deben alterar la calidad de los mismos y cuando se requiera, deben ser esterilizados. Los procesos de limpieza y esterilización deben estar validados.

19.11.- Todo insumo no conforme con las especificaciones debe ser claramente identificado y separado en un área específica aislada, de forma tal que se impida su uso eventual en cualquier operación, hasta que se tome una decisión definitiva en relación con el mismo.

19.12.- Los registros de inventario deben llevarse de tal manera que permitan la conciliación y trazabilidad por lote de las cantidades recibidas contra las cantidades entregadas de los insumos.

19.13.- En caso de existir variaciones en los inventarios fuera de los límites establecidos, se deben efectuar las investigaciones correspondientes y emitir un informe.

Insumos.-

19.14.- La adquisición de insumos debe involucrar a personal que posea conocimientos generales y particulares acerca de los productos y sus proveedores.



19.15.- Los insumos deben ser adquiridos solamente de los proveedores aprobados y, siempre que sea posible, directamente del fabricante. Se recomienda que las especificaciones establecidas por el fabricante sean discutidas con los proveedores, y que todos los aspectos críticos de la manufactura y el control, incluyendo la manipulación, etiquetado, requisitos de empaque, así como los procedimientos a seguir en caso de queja, devolución y rechazo, deben ser acordados contractualmente entre el fabricante y el proveedor.

19.16.- El cambio de la fuente de suministro de las materias primas críticas y de envases primarios debe ser tratado de acuerdo con lo dispuesto en la Sección XV del presente Manual, Control de cambios.

19.17.- En cada envío, los contenedores deben ser verificados, como mínimo, respecto a la integridad y sellado de empaques y debe revisarse la correspondencia entre la orden o pedido, la nota de envío o factura, etiquetas del proveedor y especificaciones de calidad establecidas.

19.18.- Todos los insumos recibidos deben ser revisados para asegurar que se cuente con el protocolo analítico de parte del proveedor o fabricante y deben cumplir con lo establecido en el subnumeral 22.8 del presente Manual. Los contenedores deben limpiarse y sanitizarse si se requiere y, si es necesario, deben etiquetarse con la información establecida. Cuando sean colocadas etiquetas adicionales a los contenedores, la información original no debe perderse y debe permanecer visible.

19.19.- Debe mantenerse evidencia documentada del fabricante del insumo en cuanto a la calidad, de modo que permita llevar a cabo una evaluación de los resultados proporcionados por el fabricante del insumo en su protocolo analítico y los resultados obtenidos por el fabricante del producto farmacéutico.

19.20.- Cualquier daño en los contenedores u otro problema que pueda afectar adversamente la calidad de un insumo debe ser registrado y se debe informar a la unidad de aseguramiento de la calidad para su investigación.

19.21.- Si un envío de insumos está compuesto por diferentes lotes, cada uno debe considerarse por separado para el muestreo, análisis y liberación.

19.22.- Los insumos en el área de almacenamiento deben ser etiquetados apropiadamente en el cuerpo del contenedor. Las etiquetas deben contener la siguiente información, como mínimo:

- a) Nombre con que ha sido designado el insumo y, cuando proceda, el código interno de referencia;
- b) Número de lote asignado por el proveedor y, si lo hubiese, el número de lote o control asignado por la organización, de forma que se asegure la trazabilidad;
- c) Estado o condición del contenido (por ejemplo, en cuarentena, en análisis, aprobado, rechazado, devuelto o retirado);
- d) Número de contenedor / número de contenedores totales recibidos;
- e) Fecha de vencimiento y cuando corresponda fecha de reanálisis.
- f) Condiciones especiales de almacenamiento.

19.23.- En caso de que se utilicen sistemas computarizados calificados no es necesario que toda la información mencionada en el numeral anterior figure en forma legible sobre la etiqueta, ya que puede estar presente por otros medios, por ejemplo código de barras u otro.

19.24.- Se deben adoptar medidas o procedimientos apropiados para asegurar la identidad del insumo contenido en cada recipiente o contenedor.



19.25.- Se debe prestar atención especial a los materiales de envase y empaque impresos; éstos se deben almacenar en condiciones seguras, a fin de impedir que personas no autorizadas tengan acceso a ellos.

19.26.- Las etiquetas y otros materiales impresos sueltos deben ser almacenados y transportados en contenedores cerrados independientes, a fin de evitar mezclas y confusiones. Siempre que sea posible deben utilizarse etiquetas dispensadas en rollos o bobinas.

19.27.- Se deben utilizar exclusivamente insumos aprobados por el área de control de calidad y que no hayan sobrepasado su fecha de vencimiento.

19.28.- Todo insumo obsoleto o desactualizado debe ser confinado o destruido y dicha actividad debe ser registrada.

19.29.- Los insumos deben ser dispensados solamente por personal calificado y autorizado, de conformidad con procedimientos, para asegurar que estos insumos sean pesados o medidos con exactitud en balanzas de capacidad y sensibilidad debidamente calibradas; y, colocados en contenedores limpios y etiquetados adecuadamente.

19.30.- Cada insumo dispensado, así como su peso o volumen debe ser verificado independientemente y dicha actividad debe ser registrada.

19.31.- Los insumos dispensados para cada lote de producto final se deben mantener juntos en un área específica y deben estar etiquetados visiblemente como tales. Deben estar identificados con nombre o código, cantidad, peso bruto y neto (o cantidad según proceda para materiales de envase y empaque), fecha de dispensado, lote, así como nombre, lote del producto en que será utilizado y firma de quien realizó la operación. Para trazar esta información puede utilizarse alternativamente un medio informático.

19.32.- Todos los insumos deben ser verificados antes de su envío al área donde serán usados, respecto a su cantidad, identidad y conformidad.

Productos intermedios, a granel y terminados adquiridos.-

19.33.- Los productos intermedios, a granel y terminados adquiridos deben ser identificados claramente como tales, y almacenados en condiciones apropiadas según su condición.

19.34.- Los productos deben ser mantenidos en las condiciones especificadas para cada uno según su naturaleza.

19.35.- Los productos intermedios, a granel y terminados adquiridos como tales, deben ser manipulados y recepcionados como si fueran insumos.

Productos terminados manufacturados en la instalación.-

19.36.- Los productos terminados deben mantenerse en cuarentena hasta su liberación final, en las condiciones establecidas por el fabricante.

19.37.- La evaluación de los productos terminados y la documentación necesaria para la liberación de estos productos para su distribución se describen en la Sección XVIII del presente Manual, Liberación de producto.

Materiales rechazados, recuperados, reprocesados y retrabajados.-

19.38.- Los insumos y productos intermedios rechazados deben ser identificados claramente como tales, almacenados separadamente en áreas restringidas.

19.39.- Los insumos y productos intermedios rechazados deben ser devueltos a los proveedores, confinados o destruidos en el menor tiempo posible. Cualquiera que sea la determinación adoptada, ésta debe ser aprobada de acuerdo al procedimiento del fabricante previo a su ejecución y debe ser registrada adecuadamente.

19.40.- Los productos intermedios que no cumplan con alguna especificación establecida, pueden ser reprocesado, retrabajados o recuperados siempre que se utilicen procedimientos aprobados y cumplan con las especificaciones establecidas para el uso previsto.

19.41.- Sólo en casos excepcionales y justificados, debe permitirse el reproceso, retrabajo o la recuperación, debiendo efectuarse la investigación de la causa y registrarse las medidas adoptadas.

19.42.- El reproceso, retrabajo o recuperación debe permitirse solamente si:

- a) La calidad del producto terminado no se vea afectada;
- b) El lote involucrado debe ser sometido a una apropiada evaluación, incluyendo pruebas de estabilidad cuando la calidad se pueda ver afectada y registrar la documentación necesaria para demostrar que el producto retrabajado es de una calidad equivalente a la producida en el proceso original;
- c) El reproceso, retrabajo o recuperación se efectúa de conformidad con un procedimiento definido y aprobado;
- d) Se trabaja en todo momento siguiendo las Buenas Prácticas de Manufactura durante su ejecución, incluyendo el uso de instalaciones adecuadas y la generación de las órdenes y procedimientos requeridos;
- e) Todos los riesgos han sido evaluados según procedimiento del fabricante;
- f) Se debe mantener un registro completo del reproceso, retrabajo o recuperación realizada; para garantizar la trazabilidad del lote.
- g) A un lote sometido a retrabajo se le asigna un nuevo número de lote, a fin de mantener la trazabilidad necesaria relacionada al lote de origen;

19.43.- Los responsables de Aseguramiento de la Calidad, Control de Calidad, Dirección Técnica y Producción deben evaluar la necesidad de llevar a cabo pruebas adicionales para caracterizar el lote reprocesado, retrabajado o recuperado.

Productos reempacados o reacondicionados.-

19.44.- El reempaque, incluyendo reetiquetado puede ser derivado de las actividades de reproceso o retrabajo, debiendo contarse en todos los casos con la documentación que justifique el proceso.

19.45.- Aplican las mismas condiciones indicadas en los subnumerales 19.38 al 19.43 del presente Manual. Cualquier excepción debe estar debidamente justificada y autorizada de acuerdo al procedimiento establecido.

Productos devueltos y productos retirados del mercado.-

19.46.- Los productos devueltos del mercado deben ser destruidos a menos que su calidad sea satisfactoria, en estos casos pueden ser considerados para reventa o reacondicionado o acciones alternativas después de haber sido evaluados por control de calidad de acuerdo a procedimientos establecidos.

Los productos retirados deben ser identificados y almacenados separadamente en un área segura, hasta que se tome una decisión sobre su destino. Esta decisión debe ser adoptada lo más pronto posible.



19.47.- Los productos devueltos o retirados deben ser identificados como tales y trasladados a un área específica delimitada para evitar su uso en cualquier proceso productivo. Deben ser confinados, destruidos, devueltos o reprocesados (reacondicionado), según el procedimiento correspondiente y la decisión documentada.

19.48.- En la evaluación indicada en el numeral anterior, debe tenerse en cuenta la naturaleza del producto, cualquier condición especial de almacenamiento que requiera, la condición en que se encuentra, su historia y el tiempo transcurrido desde su expedición.

19.49.- En caso de existir alguna duda respecto a la calidad del producto, no debe considerarse apto para un nuevo despacho o uso. Todas las acciones efectuadas deben ser registradas apropiadamente.

Reactivos y medios de cultivo.-

19.50.- Todos los reactivos y sustancias químicas, incluyendo solventes y materiales usados en ensayos y valoraciones, deben ser de calidad requerida.

19.51.- Los reactivos deben ser comprados a proveedores calificados y deben ir acompañados por el certificado de análisis y la hoja de datos de seguridad.

19.52.- En la preparación de soluciones de reactivos en el laboratorio:

- a) La responsabilidad de esta tarea debe estar especificada en la descripción del cargo de la persona designada;
- b) Los procedimientos a seguir deben estar en conformidad con lo publicado en farmacopeas u otros textos reconocidos.
- c) Se deben conservar los registros de la preparación y estandarización de soluciones volumétricas.

19.53.- Las etiquetas de todos los reactivos deben especificar claramente:

- a) El contenido;
- b) El fabricante;
- c) La fecha de recepción y fecha en que se abrió el envase;
- d) La concentración, si corresponde;
- e) Las condiciones de almacenamiento;
- f) La fecha de vencimiento o reanálisis, según corresponda.

19.54.- Las etiquetas de las soluciones de reactivos preparadas en el laboratorio deben especificar claramente:

- a) El nombre;
- b) La fecha de preparación y las iniciales del técnico o analista;
- c) La fecha de vencimiento o reanálisis, según corresponda;
- d) La concentración, si corresponde.

19.55.- Las soluciones volumétricas preparadas en el laboratorio deben especificar claramente:

- a) El nombre;
- b) La molaridad (o concentración), normalidad, entre otros;
- c) La fecha de preparación y las iniciales del técnico/analista;
- d) La fecha de estandarización y las iniciales del técnico/analista;
- e) El factor de estandarización.
- f) Fecha de re-estandarización.

19.56.- El laboratorio debe asegurar que las soluciones volumétricas sean adecuadas en el momento del uso.

19.57.- En el transporte y fraccionamiento de los reactivos:



- a) Cuando sea posible, deben transportarse en los envases originales;
- b) Cuando sea necesario fraccionarlos, se deben usar recipientes limpios y etiquetados manteniendo la información original y registro de la fecha trasvase.

19.58.- Todos los envases deben ser inspeccionados visualmente para asegurar que los precintos estén intactos, adecuadamente rotulados e identificados de acuerdo a los requerimientos para su almacenamiento y distribución a las áreas correspondientes.

19.59.- Los reactivos que no cumplan con lo requerido en el numeral anterior deben ser rechazados.

19.60.- El agua es considerada como un reactivo. Debe usarse el grado apropiado para un ensayo específico, según se describe en las farmacopeas u otras obras oficiales.

19.61.- Se deben tomar precauciones para evitar la contaminación durante su suministro, almacenamiento y distribución.

19.62.- La calidad del agua debe ser verificada regularmente para asegurar que los diferentes tipos de agua cumplan con las especificaciones establecidas.

19.63.- Los reactivos deben mantenerse en un almacén bajo condiciones de almacenamiento apropiadas. El almacén debe contar con utensilios limpios y etiquetas, según se requiera, para dispensar los reactivos desde recipientes de mayor a menor tamaño y cuando corresponda un equipo especial para el trasvase de líquidos corrosivos.

19.64.- Los reactivos y medios de cultivo deben adquirirse en recipientes originales y deben ser manipulados de forma cuidadosa para mantener su integridad.

19.65.- Durante la recepción de reactivos y medios de cultivo debe realizarse una verificación visual de las condiciones del frasco, haciendo énfasis en el sellado hermético, nombre del reactivo en su etiqueta original y cumplimiento de las especificaciones solicitadas.

19.66.- Durante el almacenamiento de los reactivos deben separarse aquellos cuya evaporación o sublimación pueda resultar contaminante para otros, o que causan daños en la etiqueta de los frascos que los contiene.

19.67.- Los medios de cultivo deben ser preparados, esterilizados, identificados y conservados según los procedimientos propios para cada uno de ellos y deben registrarse los parámetros de cada ciclo de esterilización de medios de cultivo.

19.68.- Se deben aplicar tanto controles positivos como negativos a fin de verificar si los medios de cultivos resultan apropiados una vez preparados y usados. El tamaño del inóculo utilizado en los controles positivos debe ser apropiado para la sensibilidad requerida y deben probarse los medios de cultivo de acuerdo a los requisitos según farmacopea.

19.69.- No deben emplearse medios de cultivo ni reactivos vencidos. Asimismo, debe controlarse diariamente la temperatura de las refrigeradoras y estufas en microbiología.

19.70.- En el caso que los laboratorios utilicen cultivos celulares como sustratos en los análisis, éstos deben garantizar que las células sean adecuadas para el uso a través de la demostración de su autenticidad, viabilidad y no contaminación. De igual forma, deben aplicar procedimientos para evitar la contaminación cruzada entre líneas celulares diferentes que se empleen simultáneamente en el laboratorio.

Patrones o sustancias de referencia y materiales de referencia.-



19.71.- Las sustancias de referencia (sustancias de referencia primaria o sustancias de referencia secundaria) son usadas para el análisis de una muestra.

19.72.- Se deben emplear sustancias de referencia farmacopeica cuando estén disponibles y sean apropiadas para el análisis. Cuando no esté disponible una sustancia de referencia farmacopeica el laboratorio podrá usar la sustancia de referencia certificada del fabricante.

19.73.- Los materiales de referencia pueden ser necesarios para la calibración y/o calificación de equipos, instrumentos u otros dispositivos.

19.74.- Registro y etiquetado

- a) Se debe asignar un número o código de identificación a todas las sustancias de referencia, excepto para sustancias de referencia farmacopeica.
- b) Para cada nuevo lote debe asignarse un nuevo número o código de identificación.
- c) Este número o código debe indicarse sobre cada vial de sustancia de referencia.
- d) El número o código de identificación de la sustancia de referencia debe ser registrado en la hoja de trabajo analítico.
- e) El registro de todas las sustancias de referencia y de los materiales de referencia se debe mantener y contener la información siguiente:
 - e.1 El número o código de identificación de la sustancia o el material;
 - e.2 Una descripción precisa de la sustancia o el material;
 - e.3 El proveedor;
 - e.4 La fecha de recepción;
 - e.5 La designación del lote u otro código de identificación del fabricante;
 - e.6 El uso previsto de la sustancia o el material cuando corresponda (ejemplo: como una sustancia de referencia para el infrarrojo);
 - e.7 La ubicación del almacenamiento en el laboratorio y las condiciones especiales de almacenamiento;
 - e.8 Cualquier información adicional necesaria (ejemplo: resultados de inspecciones visuales);
 - e.9 La fecha de vencimiento o de reanálisis;
 - e.10 Un certificado (declaración de validez del lote) de la sustancia de referencia farmacopeica o un certificado del material de referencia certificado, que indique su uso, el contenido asignado si corresponde, y su estado (validez);
 - e.11 En el caso de sustancias de referencia secundaria preparadas y suministradas por el fabricante, el certificado de análisis.
- f) Se debe designar personal responsable de las sustancias de referencia y los materiales de referencia.
- g) Se debe mantener un archivo con toda la información sobre las características de cada sustancia de referencia, incluyendo las hojas con datos de seguridad.
- h) Para sustancias de referencia secundarias, el archivo debe incluir los resultados de todos los ensayos realizados frente a un estándar de referencia primario para establecer como sustancias de referencia secundaria, y la fecha de vencimiento o fecha de reanálisis; éstos deben estar firmados por el analista responsable.

19.75.- Todas las sustancias de referencia secundaria u obtenida externamente deben ser reanalizadas a intervalos regulares para asegurar que no ha ocurrido deterioro. El intervalo de reanálisis depende de un número de factores, incluyendo estabilidad de la sustancia, condiciones de almacenamiento empleadas, tipo de envase y frecuencia de uso.

19.76.- Los resultados de estos análisis deben ser registrados y firmados por el analista responsable.

19.77.- En el caso que los resultados del reanálisis de una sustancia de referencia no cumplan con las especificaciones, debe llevarse a cabo una revisión retrospectiva de los ensayos realizados usando dicha sustancia de referencia, aplicando análisis de riesgo para la evaluación de los resultados de la revisión retrospectiva y la consideración de posibles acciones correctivas.

19.78.- Las sustancias de referencia farmacopeicas son regularmente verificadas por medio de catálogos o sitios web.

Cepas de Referencia.-

19.79.- El laboratorio de microbiología debe contar con cultivos o cepas microbianas de referencia certificadas, éstas deben ser conservadas en medios adecuados y ambientes controlados.

19.80.- Para demostrar la trazabilidad, los laboratorios deben usar cepas de referencia de microorganismos obtenidas directamente de colecciones de entidades de prestigio nacional o internacional, cuando éstas existan. Alternativamente los laboratorios al usar otros derivados comerciales deben demostrar que todas las propiedades relevantes sean equivalentes a las cepas de referencia certificadas, en el punto de uso a ser utilizado.

19.81.- Las cepas de referencia pueden ser subcultivadas una sola vez para proporcionar stocks de referencia. Los controles bioquímicos y de pureza de las cepas de microorganismos de referencia deben realizarse en forma paralela.

19.82.- Para la preparación y reconstitución de los cultivos de referencia se debe realizar con un método establecido y validado o siguiendo las instrucciones del proveedor.

19.83.- El laboratorio debe contar con procedimientos para el manejo, uso y control de los cultivos generados, debiendo mantener un registro de cada una de las acciones realizadas, las mismas que deben ser almacenadas adecuadamente.

19.84.- Las cepas de referencia pueden ser subcultivadas una vez para obtener las cepas de reserva. Si las cepas de reserva se han descongelado, no deben volver a congelarse ni reutilizarse.

19.85.- Se puede subcultivar hasta no más de cinco pasajes (generaciones) de la cepa de referencia original con un método estándar y proveyendo evidencia documentada que las cepas de referencia y subcultivos no han sufrido cambio en sus propiedades.

19.86.- Se debe establecer la frecuencia de los repiques/resiembras de las cepas, utilizando las recomendaciones y métodos oficiales establecidos, los cuales deben ser registrados.

Animales de experimentación o de laboratorio.-

19.87.- Los animales de laboratorio deben estar acompañados de un certificado de salud y un certificado genético, éste último si la línea animal lo requiere, emitidos por el proveedor de animales de laboratorio. Las condiciones de salud deben ser óptimas y presentar la edad y peso adecuado según los requisitos del análisis.

19.88.- Las jaulas, comederos, depósitos y otros recipientes, así como el equipo accesorio deben contar con procedimientos de limpieza y sanitización.

19.89.- El alimento que se le suministre a los animales debe cumplir con los requisitos nutricionales necesarios según la especie animal y debe venir acompañado por el certificado correspondiente.

19.90.- Se debe disponer de zonas de almacenamiento para el alimento de los animales y estas zonas no deben usarse para almacenar otros materiales, plaguicidas químicos y deben estar separadas de las zonas donde se alojan los animales.

19.91.- Los animales empleados para analizar insumos y productos deben mantenerse en cuarentena antes de su utilización.

19.92.- Los animales deben mantenerse y controlarse de forma que quede garantizada su idoneidad para el uso previsto.

19.93.- Los animales deben identificarse inequívocamente y se deben llevar registros adecuados que muestren la trazabilidad de todas las actividades con ellos realizadas.

19.94.- Deben existir medidas para aislar a los animales que se sepa o sospeche que están enfermos o son portadores de alguna enfermedad.

19.95.- Deben existir procedimientos para la supervisión y control del estado de salud, comportamiento y otros aspectos de importancia para el método analítico.

19.96.- Deben existir procedimientos para extraer y evacuar los desechos y residuos de origen animal, minimizando la infestación por parásitos, malos olores, riesgos de enfermedad y contaminación del medio ambiente.

Materiales de desecho.-

19.97.- Se deben adoptar las medidas necesarias para el almacenamiento apropiado y seguro de los materiales de desecho a ser eliminados. Las sustancias tóxicas y los materiales inflamables deben ser almacenados en contenedores de diseño adecuados, separados y cerrados, de conformidad a la legislación nacional.

19.98.- No se debe permitir la acumulación de los materiales de desecho; éstos deben ser colectados en receptáculos adecuados para su eliminación o traslado a los puntos de colección fuera de las instalaciones de manufactura y deben ser dispuestos o eliminados en forma inocua y sanitaria, a intervalos regulares y frecuentes según procedimiento. Aplica lo dispuesto en la Sección XXVI del presente Manual.

Otros materiales.-

19.99.- No se debe permitir que los rodenticidas, insecticidas, agentes de fumigación, materiales de limpieza y sanitización contaminen los equipos, sistemas, insumos y productos en cualquier etapa.

SECCIÓN XX: Documentación

Estructura y niveles documentales.-

20.1.- La documentación es parte esencial del sistema de aseguramiento de la calidad. Deben existir documentos para llevar a cabo el cumplimiento de los requisitos de las BPM

20.2.- La documentación involucra la existencia de procedimientos, registros, instructivos entre otros documentos que demuestren el cumplimiento de las BPM.

20.3.- Todos los documentos que use el personal en sus actividades deben ser emitidos por un medio que asegure su legibilidad, empleando vocabulario sencillo, indicando el tipo, naturaleza, propósito o uso del documento. El contenido debe ser redactado libre de

ambigüedades y de forma que permita su fácil comprensión. Los documentos originales no deben ser alterados.

20.4.- Todo el personal debe conocer todos los documentos involucrados con su puesto de trabajo y cuando aplicarlos. Así como, debe conocer donde se ubican y deben estar accesibles para su uso durante su aplicación.

20.5.- La documentación debe asegurar la existencia de la evidencia documentada, trazabilidad y disponibilidad ante alguna investigación en cualquiera de las etapas de manufactura del producto farmacéutico.

20.6.- Los documentos deben ser diseñados, preparados, revisados, aprobados, distribuidos y actualizados cuidadosamente. Los mismos deben cumplir con las exigencias enunciadas en las autorizaciones de manufactura y comercialización.

20.7.- El fabricante debe estructurar su sistema documental en forma coherente con las actividades que realiza y tipo de productos que fabrica, así como debe establecer niveles documentales que permitan diferenciar el uso de cada tipo de documento que maneja, por ejemplo procedimientos, instructivos, manuales, especificaciones, protocolos, registros, entre otros.

20.8.- El fabricante debe contar con un sistema para la elaboración, revisión, aprobación, modificación, reproducción, control, actualización, conservación, distribución, derogación de la documentación identificada en cada nivel documental.

20.9.- Los documentos deben presentar un formato uniforme y ser aprobados, firmados y fechados por las personas designadas, en un lugar fácilmente identificable del documento. Ningún documento debe modificarse sin aprobación.

20.10.- Los documentos no deben contener expresiones ambiguas; el título, la naturaleza y el propósito deben constar claramente. Los documentos deben redactarse en forma ordenada y deben ser fáciles de verificar.

20.11.- Se deben aplicar las reglas del Sistema Internacional de Unidades, siempre que sea procedente y se debe contar con criterios para el redondeo de cifras.

20.12.- Los documentos reproducidos deben ser claros y legibles. La reproducción de los documentos de trabajo a partir de los originales no debe permitir la introducción de ningún error durante el proceso de reproducción.

20.13.- El fabricante debe garantizar que las ediciones actualizadas de los documentos estén disponibles en cada puesto de trabajo para la realización de las actividades previstas y sean conocidos por el personal que corresponda.

20.14.- Los documentos deben ser revisados regularmente y deben mantenerse actualizados. Cuando un documento sea revisado, debe existir un sistema que prevenga o impida el uso accidental de documentos no válidos u obsoletos.

20.15.- La documentación no válida u obsoleta debe ser retirada de inmediato de todos los puestos de trabajo donde haya sido distribuida y, cuando proceda, sustituida por la vigente.

20.16.- La documentación obsoleta debe ser conservada por un período de tiempo específico de acuerdo al procedimiento establecido por la empresa.

20.17.- Los registros de lote deben estar custodiados por el responsable de la unidad de aseguramiento de la calidad.



20.18.- La documentación debe archivar de forma segura, fácil y rápido acceso cuando se requiera para inspecciones, auditorías, investigaciones o con cualquier otro fin.

Buenas Prácticas de Documentación.-

20.19.- Cuando en un documento deban ingresarse datos, éstos deben ser claros, legibles e indelebiles. Se debe proveer suficiente espacio para el ingreso de todos los datos solicitados, los que deben ser registrados inmediatamente después de ejecutar la actividad. En todo momento debe ser posible identificar y/o reconocer la persona que reflejó cada dato en el registro.

20.20.- Debe existir un catálogo o listado que permita identificar las firmas del personal y siglas utilizadas.

20.21.- Cualquier modificación realizada a un documento debe ser firmada y fechada; ésta se debe efectuar de modo que pueda leerse la información original que ha sido modificada. Cuando sea apropiado, debe registrarse la razón de la modificación.

20.22.- Se debe contar con un formato preestablecido para registro de fechas y horas.

20.23.- Está prohibido el uso de corrector o borrador en la documentación.

20.24.- Se deben mantener registros de todas las acciones efectuadas o completadas, de tal forma que todas las actividades relacionadas con la manufactura y análisis de los productos farmacéuticos sean trazables. Los registros de manufactura y análisis deben conservarse al menos un año después de la fecha de vencimiento del producto terminado involucrado, incluyendo los registros de análisis de los insumos usados en la manufactura.

20.25.- Los datos pueden registrarse por medios manuales, sistemas electrónicos de procesamiento de datos, sistemas fotográficos u otros medios confiables. Los registros deben almacenarse de manera segura.

20.26.- Sólo deben utilizarse sistemas computarizados para el registro y procesamiento de datos relacionados con el proceso de manufactura, que hayan sido calificados previamente por el fabricante del producto farmacéutico o proveedor autorizado por el mismo.

20.27.- Si la documentación para procesar los datos se maneja por métodos electrónicos, sólo las personas autorizadas deben poder ingresar nuevos datos a la computadora o modificar los existentes y debe existir un registro de las modificaciones y supresiones. El acceso al sistema debe restringirse mediante la utilización de palabras claves, contraseñas, biométrica u otros medios y la entrada de los datos críticos debe verificarse independientemente.

20.28.- Los documentos conservados electrónicamente deben ser protegidos mediante una grabación de reserva en cinta magnética, microfilm, documentos impresos u otros medios. Es particularmente importante que, durante todo el periodo de retención, los datos estén fácilmente disponibles y de forma legible.

20.29.- Debe estar establecido como proceder ante la pérdida y/o daño total y/o parcial de documentación vigente.

Documentos.-

20.30.- El fabricante debe contar, al menos, con los siguientes documentos en forma física o electrónica:



- a) Las versiones vigentes de las leyes, resoluciones, reglamentos, regulaciones de la ANM, y otras disposiciones aplicables a la actividad específica que realice el fabricante;
- b) Nombramiento oficial del director técnico y del personal clave;
- c) Los planos arquitectónicos oficiales;
- d) Los certificados y licencias otorgados por las autoridades pertinentes nacionales o internacionales, así como los informes de inspecciones y auditorías efectuados por las mismas;
- e) Los expedientes de Registro Sanitario de los productos;
- f) Los contratos de cualquier índole involucrados con actividades técnicas de productos farmacéuticos.

Documentos maestros.-

20.31.- El fabricante debe contar, al menos, con los siguientes documentos maestros:

- a) Manual de Calidad, que demuestre la estructura del sistema de aseguramiento de la calidad de la organización;
- b) Organigrama y relación de los nombres de las personas que ostentan los puestos claves en todos los niveles;
- c) Plan Maestro de Validación;
- d) Planos con los flujos de personal, insumos, producto y desechos en las áreas de manufactura, incluyendo almacén y control de calidad;
- e) Planos u otros documentos que demuestren la clasificación de áreas establecida según naturaleza del área, incluyendo temperatura, humedad y presiones diferenciales;
- f) Planos o diagramas de generación y/o distribución de los sistemas;
- g) Relación de los productos farmacéuticos registrados;
- h) Relación de equipos de manufactura incluyendo sus características, capacidad, ubicación y modelo;
- i) Relación de equipos e instrumentos analíticos, ubicación y modelo, incluyendo los instrumentos de las áreas de manufactura.

Etiquetas.-

20.32.- Las etiquetas colocadas en los contenedores, equipos o instalaciones deben ser claras, inequívocas y estar de acuerdo con el formato establecido por el fabricante. En ocasiones resulta útil usar colores diferenciados en las etiquetas, además de palabras, para indicar condiciones o estados (por ejemplo, en cuarentena, aprobado, rechazado, limpio).

20.33.- Todos los insumos y productos en cualquier etapa deben ser identificados mediante etiquetas, las que deben incluir según la naturaleza del proceso:

- a) El nombre del producto farmacéutico o insumo;
- b) El número de lote asignado por el fabricante;
- c) La fecha de vencimiento;
- d) Condiciones especiales de almacenamiento y/o advertencias o precauciones en su manejo;
- e) Nombre del fabricante.

20.34.- Se consideran válidas las etiquetas con información no textual, sino a través de código de barras u otra forma de documentación siempre y cuando los sistemas de generación de los mismos estén calificados.

Especificaciones y métodos analíticos.-



20.35.- Se debe asegurar que se cuenta con todos los recursos necesarios para llevar a cabo los métodos analíticos antes de que ellos sean adoptados para las actividades de rutina.

20.36.- Se deben establecer especificaciones autorizadas adecuadamente y fechadas, las que deben incluir las pruebas de identidad, contenido, pureza y calidad, tanto para los insumos como para los productos terminados; cuando sea apropiado, se deben establecer también especificaciones para los productos intermedios o a granel. Se deben incluir especificaciones para el agua, disolventes y reactivos (por ejemplo, ácidos y bases) usados en manufactura.

20.37.- Cada especificación debe ser aprobada, firmada, fechada y mantenida por el personal designado de la unidad de control de calidad y/o aseguramiento de calidad.

20.38.- Se deben efectuar revisiones periódicas a las especificaciones y otros documentos relacionados, de acuerdo con las nuevas ediciones de las farmacopeas u otros compendios oficiales.

20.39.- Las farmacopeas, patrones de referencia y espectros de referencia deben estar fácilmente disponibles en el laboratorio de control de calidad.

Especificaciones para materias primas.-

20.40.- Las especificaciones de cada materia prima utilizada en la manufactura deben incluir como mínimo la siguiente información:

- a) Nombre designado (la denominación común internacional, cuando corresponda);
- b) Nombre químico y descripción;
- c) Proveedor(es) aprobado(s), incluyendo fabricante(s) original(es) de los productos;
- d) Referencia, si la hubiese, a la monografía de la farmacopea correspondiente;
- e) Instrucciones para el muestreo y los análisis, o una referencia a los procedimientos;
- f) Requisitos de calidad y cantidad, con los límites de aceptación;
- g) Condiciones de almacenamiento;
- h) Precauciones para su manipulación;
- i) Tiempo máximo de almacenamiento permitido antes de un nuevo análisis.

20.41.- Los documentos que describen los métodos analíticos deben indicar la frecuencia exigida para el reanálisis de cada una de las materias primas, según lo determine su estabilidad y de los demás insumos según su naturaleza.

Especificaciones para materiales de envase y empaque.-

20.42.- Las especificaciones para los materiales de envase y empaque incluyendo los impresos deben contener, cuando sea pertinente, una descripción de los mismos, incluyendo:

- a) Nombre completo;
- b) Código interno de referencia;
- c) Descripción, con los planos y dimensiones, cuando proceda;
- d) Proveedor(es) aprobado(s) incluyendo, fabricante(s) original(es) de los productos;
- e) Referencia, si la hubiese, a una monografía de la farmacopea correspondiente;
- f) Instrucciones para el muestreo y los análisis, o una referencia a los procedimientos;
- g) Requisitos de calidad y cantidad, con los límites de aceptación;
- h) Una muestra de los materiales impresos;
- i) Condiciones de almacenamiento;
- j) Precauciones para su manipulación;
- k) Tiempo máximo de almacenamiento permitido antes de un nuevo análisis.

20.43.- Los materiales de envase y empaque deben ser compatibles con el insumo y/o producto farmacéutico que contendrán. Los materiales deben ser analizados respecto a sus especificaciones aprobadas.

Especificaciones para productos intermedios y a granel.-

20.44.- Deben existir especificaciones para los productos intermedios y a granel.

Especificaciones para productos terminados.-

20.45.- Las especificaciones para los productos farmacéuticos terminados deben incluir:

- a) Nombre comercial, genérico y potencia;
- b) Código de referencia, donde sea aplicable;
- c) Nombre(s) designado(s) del(los) ingrediente(s) farmacéutico (s) activo(s) (y si corresponde, la(s) denominación(es) común(es) internacional(es));
- d) Fórmula o una referencia a la fórmula;
- e) Descripción de la forma farmacéutica y de los materiales de envase y empaque;
- f) Instrucciones para efectuar el muestreo y los análisis, o una referencia a los procedimientos;
- g) Requisitos de calidad y cantidad, con los límites de aceptación;
- h) Condiciones de almacenamiento;
- i) Precauciones para su manipulación, donde sea aplicable;
- j) Período de vigencia.

Fórmulas maestras.-

20.46.- Se debe contar con una fórmula maestra de producción para cada producto y tamaño de lote, la cual por lo menos debe incluir:

- a) Nombre y código del producto según sus especificaciones;
- b) Forma farmacéutica, concentración del producto y tamaño de lote;
- c) Un listado de las materias primas que intervienen en el proceso (con sus respectivas denominaciones comunes internacionales cuando corresponda).
- d) Periodo de vencimiento autorizado;
- e) Espacio para la fecha de vencimiento que corresponda;
- f) Precauciones especiales que deben observarse;
- g) Código de documento y fecha de emisión;

Instrucciones de producción.-

20.47.- Deben existir instrucciones de producción autorizadas para cada uno de los productos y tamaños de lotes a ser fabricados.

20.48.- Las instrucciones deben incluir o deben hacer referencia a:

- a) Nombre comercial y genérico del producto según corresponda, con un código de referencia que lo relacione con su especificación;
- b) Descripción de la forma farmacéutica, potencia del producto y tamaño del lote;
- c) Un listado de las materias primas que intervienen en el proceso (con sus respectivas denominaciones comunes internacionales cuando corresponda), aparezcan o no en el producto terminado, indicando la cantidad (y especificando cualquier exceso o variación permitida, cuando proceda), características de pureza y/o potencia y el código de referencia exclusivo de cada una o código de su especificación;



- d) Un listado de los materiales de envase para un lote de tamaño estándar, incluyendo cantidades, tamaños y tipos, con el código o número de referencia que los relacione con las especificaciones de cada material;
- e) Indicación del rendimiento final esperado con los límites de aceptación y, donde sea pertinente, los rendimientos intermedios pertinentes;
- f) Indicación de las instalaciones donde tienen lugar los procesos (incluyendo el almacenamiento de productos en esta etapa) y los equipos a ser usados;
- g) Los procedimientos, o referencia a los mismos, a ser usados en la preparación y operación de los equipos críticos, por ejemplo, limpieza y sanitización (especialmente después de un cambio de producto), ensamblaje, calibración, esterilización, uso;
- h) Instrucciones detalladas de los pasos a seguir en los diferentes procesos (por ejemplo, inspección de los materiales, tratamientos previos, secuencia en que se adicionan las materias primas, tiempos de mezclado, temperaturas); puede hacerse referencia a los procedimientos; se debe indicar que actividades deben ser supervisadas;
- i) Instrucciones referentes a los controles realizados en proceso y sus límites;
- j) Requisitos para el almacenamiento de los productos, incluyendo tipo de contenedor, el etiquetado, condiciones especiales de temperatura y/o humedad y período de vigencia;
- k) Precauciones especiales que deben adoptarse.

Instrucciones de empaque o acondicionamiento.-

20.49.- Deben existir instrucciones de empaque o acondicionamiento, autorizadas para cada producto, tamaño y tipo de empaque. Estas instrucciones deben incluir o deben hacer referencia a:

- a) Nombre comercial y genérico del producto, según corresponda;
- b) Descripción de su forma farmacéutica, potencia y, donde sea aplicable, vía de administración;
- c) Tamaño del lote expresado en términos del número, peso o volumen del producto en su empaque final;
- d) Listado de todos los materiales de empaque requeridos para un lote de tamaño estándar, incluyendo cantidades, tamaños y tipos, con el código o número de referencia que los relacione con las especificaciones de cada material;
- e) Cuando sea aplicable, ejemplo o copia de los materiales impresos, con indicación del lugar previsto para el número de lote y la fecha de vencimiento del producto;
- f) Precauciones especiales a tener en cuenta, incluyendo un análisis cuidadoso del área de empaque y equipos, a fin de cerciorarse de que la línea esté en condiciones antes y después de las operaciones;
- g) Descripción de las operaciones, incluyendo cualquiera de las operaciones secundarias o adicionales, instalaciones y equipos a ser usados, métodos para la conciliación de las cantidades (declarando las tolerancias permisibles), precauciones y medidas de seguridad; se debe indicar que actividades deben ser supervisadas;
- h) Detalles acerca de los controles de proceso, con las instrucciones para el muestreo (que incluyan número y tipo de muestras), atributos a verificar, descripción de los análisis y verificaciones a realizar (con su frecuencia) y límites de aceptación.

20.50.- La organización debe contar con procedimientos que aseguren que cualquier modificación a las condiciones bajo las cuales se autorizó el Registro Sanitario debe ser comunicada o solicitada a la ANM, según corresponda.

Registro de lote.-



20.51.- Se debe mantener un registro de lote para cada lote procesado. El mismo debe ser autorizado por la persona responsable y debe estar basado en las fórmulas maestras e instrucciones de producción y empaque correspondientes.

20.52.- Los registros se deben diseñar de forma tal que se eviten errores. Se recomienda el uso de sistemas computarizados o de copias autorizadas. Se debe evitar la transcripción a partir de documentos aprobados.

20.53.- Antes de que cualquier proceso comience, debe verificarse que el equipo y área de trabajo estén libres del producto anterior u otros insumos y productos no relacionados, documentos o materiales no requeridos para el proceso planeado y que el equipo y área estén limpios, sanitizados cuando proceda y listos para su uso. Dicha verificación debe ser registrada.

20.54.- Durante el proceso de manufactura (producción y empaque), la siguiente información debe ser registrada en el momento en que se lleve a cabo cada proceso y una vez completado, el registro debe ser fechado y firmado por la persona responsable (sea la firma en forma manual o electrónica):

- a) Nombre del producto;
- b) Número del lote que está siendo procesado;
- c) Fecha de vencimiento del producto;
- d) Tamaño de lote;
- e) Fechas y horas del inicio y fin, de las etapas intermedias cuando sean relevantes y del término de la manufactura;
- f) Nombre u otra forma de identificación de la persona responsable;
- g) Detalles de las operaciones incluyendo referencias a los equipos y líneas de trabajo utilizadas y, cuando sea necesario, las instrucciones para mantener el producto sin envasar o el registro de devolución del producto que no se haya envasado;
- h) Registros de los valores de los parámetros críticos de proceso y atributos críticos de calidad con sus correspondientes límites de aceptación;
- i) Firma corta o rúbrica del (de los) operador(es) en las diferentes etapas de la manufactura y, donde sea aplicable, de la(s) persona(s) que verificó cada una de estas;
- j) Número de lote y/o número de control analítico y la cantidad de cada insumo (incluyendo el número de lote y la cantidad de cualquier insumo recuperado añadido);
- k) Cualquier operación u evento relevante del proceso y el equipo principal usado, incluyendo código de identificación del mismo;
- l) Controles de proceso realizados, firma de la persona que los efectuó y los resultados obtenidos;
- m) Cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas de la manufactura (rendimiento) junto con los comentarios o explicaciones de las desviaciones del rendimiento esperado;
- n) Cantidades y número de referencia o identificación de todos los insumos y productos a granel expedidos, usados, destruidos o devueltos al inventario y las cantidades de productos obtenidos con el fin de permitir una adecuada conciliación;
- o) Notas detalladas acerca de problemas especiales, incluyendo la autorización firmada de cualquier desviación.

20.55.- Adicionalmente, al registro de lote se debe incluir o hacer referencia a:

- a) Etiquetas de identificación de los insumos dispensados;
- b) Evidencia trazable de la aprobación de insumos, áreas, equipos, personal y documentación para su uso;
- c) Registros o etiquetas originales empleadas en la identificación del estado de limpieza y/o sanitización de las áreas y equipos usados en la producción y el acondicionamiento;



- d) Muestras de los materiales impresos usados, incluyendo muestras que tienen el número de lote, fecha de vencimiento y cualquier otro dato sobreimpreso cuando corresponda; dichas muestras o la verificación de éstas, deben estar firmadas por el responsable de la liberación del área de trabajo;
- e) Informe de los resultados del monitoreo ambiental,
- f) Registros de devolución y destrucción de insumos;
- g) Protocolo analítico que demuestre los resultados del control de calidad al producto en sus diferentes etapas, incluyendo registros de análisis y, cuando aplique: gráficas, espectrogramas y cromatogramas o referencia trazable a los mismos;
- h) Informes de desviaciones que se presenten durante el proceso de manufactura;
- i) Informes de resultados fuera de especificación;
- j) Registro que avale que el registro del lote fue revisado y aprobado por la unidad de aseguramiento de la calidad.

Expedientes Maestros.-

20.56.- Cada producto debe contar con un Expediente Maestro, aprobado, el cual debe contener como mínimo:

- a) Tabla de contenido;
- b) Fórmulas maestras;
- c) Instrucciones de manufactura (producción y empaque);
- d) Diagrama de flujo del proceso, indicando las operaciones o pasos críticos del mismo;
- e) Registro maestro de manufactura; el cual puede estar separado en registro maestro de producción y registro maestro de empaque;
- f) Especificaciones y métodos analíticos para el producto en cualquier etapa.

Procedimientos de Operación Estandarizados y registros.-

20.57.- El fabricante debe establecer y mantener los Procedimientos de Operación Estandarizados, los registros asociados y, cuando proceda, las conclusiones obtenidas en las diferentes actividades de la organización, como por ejemplo:

- a) Ensamblaje de equipos y validación;
- b) Instrumental analítico y calibración;
- c) Mantenimiento, limpieza y sanitización;
- d) Actividades relacionadas con el personal, incluyendo entrenamiento, calificación, uniforme e higiene;
- e) Monitoreo ambiental;
- f) Control de plagas;
- g) Quejas, devoluciones y retiros.

Los Procedimientos de Operación Estandarizados deben incluir: objetivo, alcance, responsabilidades, desarrollo del proceso involucrado, referencias bibliográficas, número secuencial que refleje su actualización, fecha de emisión, revisión y aplicación.

Se deben establecer y mantener los registros asociados con los procedimientos y, cuando proceda, las conclusiones obtenidas en las diferentes actividades de la organización.

20.58.- Deben existir procedimientos de operación estandarizados y registros para la recepción y control de los insumos.

20.59.- Los registros de recepción deben incluir como mínimo:

- a) Nombre del insumo que consta en la nota de envío y los contenedores;



- b) Nombre y/o código asignado al insumo en el lugar donde se recibe, si es diferente al del inciso anterior;
- c) Fecha de recepción;
- d) Nombre del proveedor y fabricante si es diferente;
- e) Número de lote o número de referencia;
- f) Cantidad total y número de contenedores recibidos;
- g) Cualquier comentario relevante (por ejemplo, estado de los contenedores).

20.60.- Deben existir procedimientos de operación estandarizados para el etiquetado interno, puesta en cuarentena y almacenamiento de los insumos.

20.61.- Se deben establecer procedimientos de operación estandarizados para cada instrumento, equipo o parte de éste (por ejemplo, uso, calibración, limpieza, mantenimiento), los que deben estar disponibles y ubicados próximos a los mismos, según corresponda.

20.62.- Deben existir procedimientos para el muestreo, los que deben especificar la(s) persona(s) autorizada(s) para tomar muestras.

20.63.- El procedimiento de muestreo aprobado debe incluir:

- a) El método y el plan de muestreo;
- b) El equipo y accesorios a ser empleados;
- c) Las precauciones que deben tomarse para evitar cualquier contaminación del insumo o producto o el deterioro de su calidad;
- d) Las cantidades de las muestras que deben tomarse;
- e) Instrucciones referentes a alguna subdivisión de las muestras;
- f) El tipo de recipiente a usarse para las muestras y si son recipientes para el muestreo aséptico o normal, y etiquetado;
- g) Precauciones especiales a considerar, especialmente en relación con el muestreo de insumos o productos estériles o nocivos;
- h) Las condiciones de almacenamiento;
- i) Los métodos de limpieza, sanitización (si es necesario) y almacenamiento de los equipos y accesorios de muestreo;
- j) El tiempo de vigencia de las muestras tomadas.

20.64.- Se debe establecer un procedimiento que describa los detalles del sistema de numeración o codificación de los lotes, con el objetivo de asegurar que cada lote de producto intermedio, granel o producto terminado sea identificado con un número de lote específico.

20.65.- Los procedimientos aplicados para la numeración de los lotes en la etapa de producción y en la etapa respectiva de empaque deben estar relacionados entre sí y debe asegurarse que no se repitan los números de lotes.

20.66.- La asignación del número de lote debe ser registrada inmediatamente. El registro debe incluir, como mínimo, la fecha en que se define el número de lote, la identidad del producto y el tamaño del lote.

20.67.- Se deben establecer procedimientos para el análisis de los productos en las diferentes etapas de la manufactura, describiendo los métodos y equipos a ser usados. Los análisis ejecutados deben ser registrados.

20.68.- Los registros de análisis deben incluir, como mínimo, la siguiente información:

- a) Nombre del insumo o producto y, donde sea aplicable, forma farmacéutica;
- b) Número de lote y, donde sea apropiado, el fabricante y proveedor si es diferente;
- c) Referencia a las especificaciones y métodos analíticos correspondientes;

- d) Resultados de los análisis, incluyendo observaciones, cálculos y referencia a las especificaciones (límites);
- e) Fecha y número de referencia del análisis;
- f) Iniciales de la persona que efectuó el análisis;
- g) Fecha y firma de la persona que verificó los análisis y, donde sea apropiado, los cálculos;
- h) Indicación de la aprobación o rechazo (u otra disposición sobre la condición del insumo o producto), fecha y firma de la persona responsable designada.

20.69.- Deben existir procedimientos para la aprobación o rechazo de los insumos y productos, y en particular para la liberación para la venta de los productos terminados, por la persona autorizada.

20.70.- Se deben mantener registros de la distribución de cada lote de producto a fin de facilitar, por ejemplo, el retiro de un producto en caso de que fuese necesario. Dichos registros deben contener información suficiente para asegurar una trazabilidad adecuada, incluyendo:

- a) Nombre del producto, presentación y número de lote;
- b) Cantidad total del lote por presentación;
- c) Identificación del cliente;
- d) Cantidad enviada al cliente;
- e) Fecha de envío y Guía de remisión o factura según corresponda.

20.71.- Se deben mantener registros del equipo y, según proceda, de las validaciones, calibraciones, mantenimiento, limpieza y/o sanitización, uso, operaciones de reparación y deben incluir la fecha, hora (cuando corresponda) y firma de las personas que llevan a cabo estas operaciones.

Biblioteca técnica.-

20.72.- Se debe contar con un acervo bibliográfico que le permita a la organización llevar a cabo sus actividades en forma adecuada y facilitar investigaciones cuando sea requerido.

20.73.- Tal acervo bibliográfico en forma impresa o electrónica podrá incluir:

- a) Farmacopeas reconocidas internacionalmente;
- b) Libros y revistas de prestigio técnico y científico;
- c) Tesis o estudios de investigación;
- d) Materiales de capacitación y videos;
- e) Bases de datos técnicas y científicas.

SECCIÓN XXI: Buenas Prácticas de Producción

21.1.- Las operaciones de manufactura deben seguir procedimientos claramente definidos, de conformidad con las autorizaciones de manufactura y comercialización, con el objeto de obtener productos que reúnan los requisitos de calidad exigidos.

21.2.- Todas las operaciones relacionadas con el manejo de insumos y productos, tales como recepción, limpieza, sanitización, cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, despacho, producción, empaque y distribución deben efectuarse de conformidad con procedimientos que deben constar de evidencia que demuestre su cumplimiento.

21.3.- Debe contarse con un procedimiento para el manejo de las sustancias y productos que contengan estupefacientes y psicotrópicos, que considere los aspectos de la regulación sanitaria correspondiente vigente.

21.4.- En el caso de productos intermedios y a granel adquiridos como tales, incluyendo los importados, deben ser manejados como si fueran insumos de acuerdo a lo indicado en la Sección XIX del presente Manual.

21.5.- Se deben evitar desviaciones a las instrucciones o procedimientos tanto como sea posible. Si ocurriese alguna desviación, ésta se debe registrar de acuerdo a procedimiento. Aplica lo dispuesto en la Sección VII del presente Manual.

21.6.- Los insumos y productos en cualquiera de sus etapas de manufactura deben colocarse de tal manera que no se encuentren en contacto directo con el piso. No deben abrirse los contenedores si no está justificado.

21.7.- Se debe contar con registros de humedad relativa y temperatura, de manera que demuestren que las condiciones para el almacenamiento de insumos y productos se cumplen cuando es requerido.

21.8.- No se deben realizar operaciones con diferentes productos de forma simultánea o en la misma área.

21.9.- Deben existir procedimientos que establezcan la separación e identificación de los productos durante todas las etapas del proceso.

21.10.- Deben existir tiempos definidos para cada etapa crítica del proceso de manufactura y cuando el producto no se envase inmediatamente, deben especificarse sus condiciones y periodo máximo de almacenamiento. Todo esto soportado por estudios de validación donde aplique.

21.11.- En todo momento durante la manufactura, todos los insumos, recipientes a granel, equipos principales y, cuando sea apropiado, las salas o ambientes y líneas de manufactura utilizadas deben ser etiquetados o identificados respecto al producto que se está manufacturando, su potencia (donde sea aplicable) y número de lote. Cuando proceda, esta indicación debe incluir también la etapa en que se encuentra la manufactura. En algunos casos puede ser útil registrar adicionalmente el nombre del producto que previamente ha sido procesado.

21.12.- El acceso a las instalaciones de manufactura debe estar restringido solamente al personal autorizado.

21.13.- La orden e instrucciones de manufactura (producción y empaque) deben estar a la vista del personal que realiza el proceso antes de iniciar y durante la manufactura.

21.14.- Cada lote de producto debe controlarse desde el inicio del proceso mediante la orden correspondiente.

21.15.- La recepción de los insumos dispensados la debe realizar personal autorizado quien después de revisarlos, debe firmar en la orden.

21.16.- Antes de iniciar cualquier operación de manufactura deben adoptarse las medidas necesarias para asegurar que el área de trabajo y los equipos estén limpios, sanitizados (cuando proceda) y libres de insumos, productos, documentos (incluyendo etiquetas) que no sean necesarios para la nueva operación.

21.17.- También debe verificarse que el personal, use el uniforme adecuado y equipo de seguridad necesario de acuerdo a procedimiento.

21.18.- Durante las operaciones de manufactura deben desarrollarse y registrar todos los controles de proceso y ambientales necesarios.

21.19.- Se deben adoptar medidas destinadas a indicar la existencia de fallas en los equipos o sistemas (por ejemplo, en la provisión de agua, vapor, gas). Los equipos defectuosos deben ser separados del uso hasta que el defecto haya sido corregido o rectificado. Después de su uso, los equipos deben limpiarse y/o sanitizar de conformidad con procedimientos detallados y los mismos se deben guardar limpios y secos en un área separada o de manera que se prevenga la contaminación según aplique.

21.20.- Se debe registrar e investigar cualquier desviación del rendimiento esperado.

21.21.- Los servicios de mantenimiento y calibración de los equipos e instrumentos de medición, registro y control se deben realizar a intervalos predefinidos, manteniéndose registros de dichas operaciones. Para asegurar su funcionamiento adecuado, los instrumentos deben revisarse diariamente o antes de su uso. Las fechas de la calibración y del mantenimiento, así como la fecha en que debe efectuarse la recalibración deben indicarse claramente, en una etiqueta adherida a los instrumentos.

21.22.- Las operaciones de mantenimiento y reparación no deben representar ningún riesgo para la calidad del producto.

21.23.- En caso que se requiera realizar mantenimiento durante la manufactura deben establecerse los procedimientos que describan las medidas para prevenir la afectación a las características de calidad de los insumos, productos y condiciones de las áreas.

21.24.- No se deben manufacturar productos no farmacéuticos en las áreas donde se fabrican productos farmacéuticos o con equipos destinados a la manufactura de estos productos.

21.25.- Los controles de proceso deben ser realizados, en la medida de lo posible, dentro del área de manufactura. La ejecución de tales controles no debe tener ningún efecto adverso sobre la calidad de otro producto (por ejemplo, mezcla o contaminación cruzada).

21.26.- No se debe permitir ningún ajuste que no sea plasmado en el registro de lote.

21.27.- Se deben realizar evaluaciones periódicas para confirmar que los límites de contaminación microbiológica en áreas y superficies, se mantienen dentro de lo establecido, según aplique.

21.28.- Se debe efectuar el control de los rendimientos y la conciliación de las cantidades para asegurar que no existan discrepancias que superen los límites aceptables.

Control de la contaminación.-

21.29.- Se deben tomar precauciones especiales cuando se utilicen insumos y productos secos, a fin de prevenir la generación y diseminación de polvo. Se deben tomar las provisiones necesarias para el control adecuado del aire (por ejemplo, suministro y extracción de aire de calidad requerida).

21.30.- Se debe evitar la contaminación de un insumo o producto por otro insumo o producto. Este riesgo de contaminación accidental surge de la generación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles o microorganismos provenientes de insumos y productos en proceso, de residuos que queden en los equipos o áreas, de plagas que se introducen en el lugar y provenientes del uniforme y de la piel del personal. La importancia de este riesgo varía según el tipo de contaminante y el producto contaminado. Entre los contaminantes más peligrosos se encuentran los insumos y productos altamente sensibilizantes, las preparaciones biológicas tales como microorganismos vivos, ciertas hormonas, sustancias citotóxicas y otros materiales sumamente activos.

21.31.- Se debe evitar la contaminación cruzada mediante la adopción de medidas técnicas y administrativas apropiadas, tales como:

- a) Garantizando en las instalaciones, por diseño, un flujo lógico del personal, insumos y desechos;
- b) Llevando a cabo la manufactura en áreas dedicadas y autocontenidas (lo cual es requerido para productos tales como penicilinas, vacunas vivas, preparaciones bacterianas vivas y otras sustancias biológicas). Aplica lo dispuesto en la Sección XXVIII del presente Manual;
- c) Realizando manufactura "por campaña" (separadas en el tiempo) seguido por limpiezas y sanitizaciones apropiadas (cuando proceda) entre una y otra manufactura, de acuerdo con un procedimiento de limpieza y/o sanitización validado;
- d) Contando con esclusas de aire diseñadas apropiadamente, con presiones diferenciales y sistemas de suministro y extracción del aire;
- e) Minimizando el riesgo de contaminación causada por la recirculación o el reingreso de aire no tratado o insuficientemente tratado;
- f) Utilizando el uniforme protector adecuado en las áreas donde los insumos o productos son manipulados;
- g) Siguiendo procedimientos de limpieza y sanitización (según proceda) de eficacia conocida (validados), ya que la limpieza y sanitización incorrecta de los equipos, ambiente, personal y uniforme constituye una fuente común de contaminación;
- h) Usando un sistema cerrado de producción cuando aplique;
- i) Empleando métodos analíticos validados para detectar residuos o trazas en los equipos;
- j) Utilizando etiquetas que indiquen el estado de limpieza y/o sanitización de los equipos y áreas.

21.32.- Las medidas destinadas a prevenir la contaminación cruzada y su eficacia deben verificarse periódicamente, de acuerdo con procedimientos de operación estandarizados.

21.33.- Las áreas de producción donde se procesen productos susceptibles a la contaminación deben ser sometidas a monitoreo ambiental periódico, que incluya partículas viables y no viables.

Clasificación de áreas.-

21.34.- La organización debe tener establecida la clasificación de sus áreas de manufactura en condiciones estáticas y dinámicas u operacionales cuando aplique, considerando la naturaleza del proceso.

21.35.- Se debe demostrar el cumplimiento de esta clasificación en forma periódica mediante estudios de calificación.

21.36.- Las áreas de manufactura deben mantenerse con el nivel de limpieza y sanitización que corresponda a su clasificación.

21.37.- El uniforme del personal debe ser apropiado con la clasificación del área especificada.

Control de la producción.-

21.38.- Cuando se requieran efectuar ajustes de la cantidad a agregar, en función de la potencia de los ingredientes farmacéuticos activos, debe calcularse y aprobarse por personal autorizado y quedar documentado en el registro de lote.



21.39.- Los recipientes o envases se deben limpiar antes de las operaciones de llenado, cuando aplique. Se debe prestar atención especial a la prevención y eliminación de contaminantes, tales como fragmentos de vidrio y partículas metálicas.

21.40.- Se debe comprobar que los conductos y otros elementos o piezas de los equipos usados para la transportación de los productos de un área hacia otra estén conectados correctamente.

21.41.- Las tuberías de distribución del agua deben ser sanitizadas y conservadas de conformidad con procedimientos que detallen los límites de acción para la contaminación microbiológica y las medidas que deben adoptarse.

21.42.- Adicionalmente a lo mencionado, se debe cumplir con lo señalado en las secciones contenidas en el numeral 7.2 del presente Manual, según corresponda.

Control del empaque o acondicionamiento.-

21.43.- Al establecer un programa de empaque debe prestarse atención especial en reducir al mínimo el riesgo de contaminación cruzada, confusiones o mezcla. Las operaciones de empaque de un producto no se deben realizar cerca del empaque de otro producto, a menos que exista una separación física o un sistema alternativo que provea una seguridad equivalente.

21.44.- Antes de iniciar las operaciones de empaque, se deben adoptar las medidas necesarias para asegurar que el área de trabajo, las líneas de empaque, las máquinas impresoras y otros equipos estén limpios y libres de productos, insumos o documentos previamente usados, que no son necesarios para la nueva operación.

21.45.- La verificación de las líneas debe realizarse siguiendo un procedimiento y un listado de verificación apropiado, manteniéndose un registro de esta actividad, no solo al inicio del proceso, sino a intervalos establecidos.

21.46.- El nombre y el número del lote del producto que se esté manipulando deben exhibirse en cada estación o línea de empaque.

21.47.- El etiquetado forma parte del empaque y debe efectuarse inmediatamente después de las operaciones de llenado (envasado primario) y cierre de los envases; si no fuera posible, deben adoptarse las medidas apropiadas para asegurar que no existan mezclas o error en el etiquetado.

21.48.- Se debe comprobar y registrar la realización correcta de cualquier operación de impresión (por ejemplo, del número de lote o fecha de vencimiento) que se lleve de forma independiente o durante el empaque. Si la impresión se efectúa manualmente, ésta debe verificarse a intervalos regulares.

21.49.- Se debe prestar atención especial cuando se utilicen etiquetas sueltas, cuando se efectúe una sobreimpresión fuera de la línea de empaque y en las operaciones de empaque manual. Normalmente, y para evitar confusiones, es preferible utilizar las etiquetas dispensadas en rollos o bobinas, antes que las sueltas. Si bien la verificación por medios electrónicos automatizados de todas las etiquetas en la línea de empaque puede ser útil para evitar errores, este sistema se debe controlar, cerciorándose que los instrumentos de lectura electrónica de códigos, los contadores de etiquetas y otros aparatos similares estén funcionando correctamente. Cuando las etiquetas sean colocadas manualmente, se deben implementar procedimientos de control frecuente durante el proceso.

21.50.- La información impresa o estampada en los materiales de empaque debe ser clara y no se debe borrar o destruir con facilidad.

21.51.- El control de los productos en la línea de empaque debe incluir, como mínimo, la verificación de lo siguiente:

- a) Si es apropiada la apariencia general de los empaques;
- b) Si los empaques están completos;
- c) Si se han usado los productos y materiales de empaque correctos;
- d) Si la impresión se ha hecho debidamente;
- e) Si es correcto el funcionamiento de los controles de línea.

21.52.- Las muestras que se retiran de la línea de empaque no deben ser devueltas.

21.53.- Los productos que hayan estado involucrados en algún acontecimiento inusual durante el empaque se reintroducirán al proceso solamente después de que hayan sido inspeccionados, investigados y aprobados por un representante de la unidad de aseguramiento de la calidad. Se debe mantener un registro detallado de esta operación.

21.54.- Se deben establecer procedimientos para la conciliación de las etiquetas emitidas, utilizadas y devueltas. Se debe investigar y registrar cualquier discrepancia significativa o inusual observada durante la conciliación de la cantidad de producto a granel, los materiales de empaque impresos y la cantidad de unidades manufacturada. Solamente debe autorizarse la expedición de los productos que tengan alguna explicación satisfactoria.

21.55.- Una vez completada la operación de empaque, todos los materiales de empaque que hayan sido loteados deben ser eliminados y dicha destrucción debe ser registrada. Se debe seguir un procedimiento para la devolución al almacén de los materiales impresos no loteados, el cual debe incluir las verificaciones o controles requeridos. Los registros de devolución y destrucción de material impreso deben formar parte del registro de cada lote.

21.56.- En caso de que no se termine la operación de empaque o acondicionamiento debe existir un procedimiento que describa las acciones para prevenir que existan mezclas o pérdida de la identidad.

21.57.- El producto terminado en su empaque final, debe considerarse en cuarentena hasta que sean efectuados todos sus análisis y sea liberado por la unidad de aseguramiento de la calidad.

SECCIÓN XXII: Buenas Prácticas de Control de Calidad

22.1.- El control de calidad es la parte de las BPM relacionada con el muestreo, especificaciones y ensayos, así como con la organización, documentación y procedimientos de liberación que aseguren que se lleva a cabo los ensayos necesarios y relevantes y que los materiales no son liberados para el uso, ni los productos liberados para la venta o distribución hasta que su calidad haya sido evaluada como satisfactoria. El control de calidad no debe limitarse a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar presente en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto.

22.2.- Se debe considerar fundamental que el control de calidad sea independiente de las actividades de producción, acondicionamiento y almacenamiento.

22.3.- Cada fabricante debe contar con la función de control de calidad. Dicha función debe ser independiente de otras áreas y debe estar bajo la responsabilidad de una persona con la calificación adecuada.

22.4.- Deben estar disponibles los recursos necesarios para asegurar que todas las actividades de control de calidad sean eficaces y llevadas adecuadamente a cabo.



E.CÓRDOVA E

22.5.- Los requisitos básicos para el control de calidad deben ser los siguientes:

- a) El fabricante debe disponer de instalaciones adecuadas, personal calificado y procedimientos aprobados para el muestreo, inspección y análisis de los insumos y productos y, cuando sea apropiado, para el control de las condiciones ambientales en relación con BPM;
- b) Las muestras de insumos y productos deben ser colectadas por métodos y personal aprobados por control de calidad;
- c) Los equipos, instrumentos y otros dispositivos deben estar diseñados, construidos, adaptados, ubicados, calibrados, calificados, verificados, y contar con mantenimiento según sea requerido por las operaciones que se lleven a cabo;
- d) Los registros elaborados (manualmente y/o por instrumentos registradores) deben demostrar que se han llevado a cabo los procedimientos de muestreo, inspección y análisis y que cualquier desviación ha sido completamente registrada e investigada;
- e) Los cálculos deben ser fechados y firmados por el analista.
- f) Los productos terminados deben contener las materias primas que se adecuen a la composición cualitativa y cuantitativa del producto, conforme al Registro Sanitario. Las materias primas deben tener la pureza requerida, los materiales de envase y empaque apropiado y las etiquetas correspondientes;
- g) Se deben registrar los resultados de las inspecciones y análisis de los insumos y productos, para verificar si se cumplen las especificaciones;
- h) Se deben retener muestras suficientes de materias primas y productos para posibilitar el análisis del producto en el futuro si fuera necesario. Los productos retenidos se deben conservar en su empaque final, a menos que el mismo sea excepcionalmente grande o voluminoso y se justifique.

22.6.- La unidad de control de calidad debe tener otras responsabilidades, tales como establecer los procedimientos de control de calidad; evaluar, mantener y almacenar los patrones de referencia; asegurar el etiquetado correcto de los empaques de insumos y productos; asegurar la estabilidad de los ingredientes farmacéuticos activos y productos, participar en el monitoreo ambiental y en estudios de administración del riesgo. Todas estas operaciones deben ser efectuadas de acuerdo a procedimiento.

22.7.- El personal de control de calidad debe tener acceso a las áreas de manufactura para llevar a cabo, cuando sea necesario, las actividades de muestreo e investigación.

Control de Insumos y productos.-

22.8.- En todos los análisis se deben seguir las instrucciones dadas en los procedimientos para cada insumo o producto en cualquier etapa. El resultado debe ser verificado por el jefe de control de calidad o responsable designado antes de que el insumo o producto sea aprobado o rechazado.

22.9.- Las muestras deben ser representativas de los lotes de insumos o productos de los cuales han sido recogidas, de conformidad con el procedimiento.

22.10.- El muestreo se debe llevar a cabo de forma tal que se evite la contaminación u otros problemas que puedan influir negativamente en la calidad del producto. Los contenedores o recipientes muestreados deben ser identificados como tales y cuidadosamente cerrados después del muestreo.



22.11.- Durante el muestreo debe tenerse cuidado especial en evitar la contaminación o mezcla de, o por, los insumos o productos sometidos al muestreo. Todos los accesorios, instrumentos y equipos de muestreo que entren en contacto con los materiales deben estar limpios y sanitizados. Se deben tomar precauciones especiales con los insumos excepcionalmente peligrosos o potentes.

22.12.- Los accesorios, instrumentos y equipos empleados en el muestreo deben ser limpiados, sanitizados y, de ser necesario, esterilizados antes y después de cada uso, y se deben almacenar separadamente de otros equipos, instrumentos y accesorios del laboratorio.

22.13.- Cada contenedor de muestra debe poseer una etiqueta que indique:

- a) El nombre del insumo o producto muestreado;
- b) El número del lote;
- c) El número del contenedor de donde se ha recogido la muestra;
- d) El número de muestra;
- e) La firma de la persona que ha recogido la muestra;
- f) La fecha del muestreo.

Requisitos de análisis.-

A. Insumos.-

22.14.- Antes de aprobar un insumo para su uso, se debe supervisar que los mismos cumplen especificaciones respecto a identidad, potencia, pureza y otros atributos de calidad.

22.15.- Una muestra de materia prima proveniente de cada contenedor o envase se debe someter a la prueba de identidad. Se deben usar, siempre que existan, pruebas de identidad específicas.

22.16.- Cada lote de materiales de envase y empaque debe ser analizado después de su recepción de acuerdo al procedimiento establecido.

22.17.- En reemplazo de los análisis completos efectuados por la fabricante puede aceptarse un certificado de análisis o protocolo analítico suministrado por el proveedor, siempre que el fabricante del producto farmacéutico establezca la confiabilidad de dichos análisis mediante una comprobación periódica de los resultados de las pruebas efectuadas por el fabricante del insumo y auditorías in situ para determinar la capacidad del proveedor. Los fabricantes de los insumos deben estar calificados de acuerdo a lo indicado en la Sección XIII.

22.18.- Los certificados o protocolos analíticos de los proveedores deben ser originales (no fotocopias), a menos que estén autenticadas por el fabricante mediante medios físicos u otro medio que asegure su autenticidad. Los certificados o protocolos analíticos deben contener, como mínimo, la siguiente información:

- a) Identificación (nombre y dirección) del proveedor y del fabricante, si son diferentes se adjuntará ambos certificados;
- b) Firma del funcionario competente del área del calidad;
- c) Nombre del insumo analizado
- d) Número de lote del insumo analizado.
- e) Fecha de manufactura y vencimiento del lote.
- f) Especificaciones y métodos empleados.
- g) Resultados obtenidos en los análisis.
- h) Fecha de los análisis.



- i) Fecha de emisión del certificado o protocolo analítico.

B. Productos.-

22.19.- Se deben mantener registros de los controles de proceso efectuados, los cuales deben formar parte de los registros de los lotes.

22.20.- Antes de la autorización de cada lote de producto farmacéutico terminado, debe determinarse debidamente en el laboratorio que dicho lote reúne las especificaciones establecidas.

22.21.- Los productos que no reúnan las especificaciones establecidas o los criterios de calidad pertinentes deben ser rechazados.

Los cromatogramas para insumos o productos deben incluir al menos:

- a) Fecha e identificación de la muestra;
- b) Nombre del analista y si se imprimen, firma del mismo;
- c) Identificación de la columna y condiciones cromatográficas.

Para la prueba de esterilidad, se deben utilizar métodos oficiales o farmacopeicos:

- a) Deben ser verificados;
- b) Deben contar con un registro del porcentaje de falsos positivos.

Si se requiere análisis de determinación de potencia de antibióticos debe contar con la verificación estadística de la determinación de potencia y validez del ensayo.

En insumos o productos declarados como libres de pirógenos, deben realizarse las pruebas de endotoxinas bacterianas o pirógenos utilizando métodos oficiales o farmacopeicos. De no ser así, el método debe ser validado.

C. Muestras de retención.-

22.22.- Las muestras de retención recogidas de cada lote de producto terminado deben ser conservadas por un mínimo de un año después de la fecha de vencimiento. Las mismas deben mantenerse en su empaque final y se deben almacenar en las condiciones establecidas. Si se producen envases excepcionalmente grandes, podrán conservarse muestras más pequeñas en recipientes apropiados, previa justificación por escrito.

22.23.- Las muestras de los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) deben conservarse durante al menos un año después de la fecha de vencimiento del producto terminado correspondiente.

22.24.- Otros materiales de partida (a excepción de solventes, gases y agua) deben conservarse durante un mínimo de dos años si su estabilidad lo permite. La cantidad de la muestra retenida debe permitir, como mínimo, la realización de dos repeticiones completas de todos los análisis.

22.25.- Las muestras deben almacenarse bajo las condiciones controladas indicadas en la etiqueta o de acuerdo a los estudios de estabilidad, incluyendo excipientes, según corresponda.

Estudios de estabilidad.-

A. Requisitos generales.-



22.26.- La unidad de control de calidad debe evaluar la calidad y estabilidad de los productos farmacéuticos terminados y, cuando sea necesario, de las materias primas y productos intermedios.

22.27.- Para los estudios de estabilidad debe aplicarse la normatividad vigente.

22.28.- La unidad de control de calidad debe proponer periodos de vencimiento y/o especificaciones en cuanto al tiempo de conservación, sobre la base de estudios de estabilidad.

22.29.- La estabilidad debe determinarse antes de la comercialización y después de cualquier modificación significativa de los procesos, materias primas, composición de la formulación, equipos, materiales de envase, entre otros.

B. Estabilidad continua.-

22.30.- Se debe desarrollar e implementar un programa de seguimiento de estabilidad que incluya la descripción completa del producto en estudio y los parámetros y métodos de ensayo que describan todos los ensayos indicadores de estabilidad, tales como: ensayos de potencia, pureza, perfil de disolución, características físicas, entre otros;

22.31.- La estabilidad continua además puede considerar la inclusión de los productos a granel, cuando el producto a granel es almacenado por cierto tiempo antes de que sea envasado, de acuerdo al procedimiento establecido por el fabricante, se debe estudiar el impacto sobre la estabilidad del producto envasado durante su período de vigencia.

22.32.- Se debe establecer y mantener un programa de seguimiento de estabilidad de acuerdo a la normatividad vigente.

22.33.- La cantidad de lotes y la frecuencia de los análisis debe proporcionar una cantidad de datos suficientes como para permitir un análisis de tendencias. Al menos un lote de cada producto terminado por concentración y tipo de envase primario utilizado debe ser incluido en el programa de seguimiento de estabilidad cada año. Se podrán aceptar estudios reducidos siempre y cuando tengan una justificación técnica.

22.34.- Se debe justificar cualquier diferencia entre el protocolo definido para el estudio continuo de estabilidad y el protocolo para el estudio inicial de estabilidad.

22.35.- El fabricante debe elaborar y mantener un informe con los resultados obtenidos en el estudio continuo de estabilidad, incluyendo la evaluación de los datos y las conclusiones. Este informe debe estar disponible para su revisión por la ANM.

Otros aspectos críticos de las Buenas Prácticas de Control de Calidad.-

22.36.- Deben existir procedimientos para la limpieza, mantenimiento y operación de cada uno de los instrumentos y equipos del laboratorio analítico que contemplen los registros correspondientes.

22.37.- La realización de los análisis debe programarse de forma que no se produzcan interferencias que impliquen pérdida de tiempo en el uso de los equipos, instrumentos, reactivos, materiales y otros medios empleados, lo cual puede incidir directamente en los resultados de los análisis.

22.38.- El laboratorio debe contar con todos los equipos e instrumentos requeridos para la ejecución correcta de los análisis y para el control de los factores ambientales que influyen en los mismos.



22.39.- El agua es considerada un reactivo especial, por lo que su calidad debe ser tal que garantice la no interferencia en las determinaciones analíticas. La calidad de agua para la preparación de medios de cultivo y reactivos para uso microbiológico debe garantizar igualmente las especificaciones de calidad previstas.

22.40.- Cada lote de agua que se emplee en el laboratorio, debe ser previamente analizado de acuerdo al procedimiento del fabricante, notificándose en el registro correspondiente, el número de lote, análisis realizados, resultados y límites de aceptación, soluciones utilizadas durante el análisis, nombre del analista y fecha de análisis, nombre de la persona que supervisa y fecha de supervisión.

22.41.- Las muestras de agua en espera de análisis deben ser almacenadas en condiciones adecuadas para reducir al mínimo los cambios de cualquier población microbiana presente y que no afecten la exactitud del resultado de los ensayos. El tiempo y las condiciones de almacenamiento deben ser definidos, monitoreados y documentados.

22.42.- El recipiente para el agua debe ser identificado con una etiqueta que especifique al menos su origen, lote y/o fecha de producción. Para su almacenamiento se deben emplear envases que la preserven de la contaminación química y que se puedan limpiar con una frecuencia establecida en procedimientos. Además, el agua debe ser protegida de temperaturas que puedan fomentar la contaminación microbiana.

22.43.- El laboratorio debe tener un sistema para identificar las muestras de análisis. La identificación debe ser mantenida durante todo el ciclo de vida de la muestra en el laboratorio y debe ser diseñado y operado de modo que se asegure que las muestras no puedan ser confundidas físicamente, o cuando se hace referencia a las mismas en registros u otros documentos.

22.44.- Se deben tener procedimientos para el transporte, la recepción, la manipulación, la protección, el almacenamiento, la conservación y/o disposición final de las muestras, incluyendo todas las disposiciones necesarias para proteger la integridad de las mismas. En los casos que las muestras requieran condiciones de conservación especiales, éstas deben ser mantenidas, monitoreadas y registradas.

22.45.- Durante la recepción de la muestra, debe ser registrada cualquier desviación de las condiciones normales o especificadas, según se describen en los métodos analíticos correspondientes.

22.46.- Cada certificado de análisis o protocolo analítico emitido por el laboratorio debe incluir, al menos, la siguiente información:

- a) Nombre y lugar donde se realizaron los análisis, si es diferente a la dirección del laboratorio;
- b) Identificación única del documento;
- c) Nombre del insumo o producto objeto de análisis, número de lote y fechas de manufactura y vencimiento;
- d) La identificación del método utilizado;
- e) La fecha de recepción de la muestra a analizar y fecha de realización del análisis;
- f) Los resultados de los análisis con las unidades de medida, con la desviación estándar de los ensayos realizados (si corresponde);
- g) Normas, farmacopeas y otra bibliografía empleada;
- h) Cualquier dato adicional que pueda influir en la interpretación del resultado;
- i) Una declaración de conformidad o no conformidad con los requisitos y/o las especificaciones;
- j) El nombre, cargo y firma de la persona que autoriza el protocolo analítico.

22.47.- El formato del certificado de análisis o protocolo analítico debe ser diseñado para reportar cada tipo de análisis y redactado de forma que facilite su comprensión.

22.48.- El laboratorio debe contar con procedimientos para monitorear la validez de los resultados de los análisis realizados. Este monitoreo debe ser planificado y revisado y considerar como mínimo:

- a) Utilización sistemática de patrones de referencia certificados y/o control interno de la calidad utilizando materiales de referencia secundarios;
- b) Una política para la participación en programas adecuados de ensayos de competencia y ensayos interlaboratorios;
- c) Reanálisis de muestras retenidas y evaluación de la calificación de los analistas;
- d) Correlación de resultados para diferentes características de una misma muestra;
- e) Otros métodos adecuados.

22.49.- Se debe diseñar y establecer un programa de seguridad que debe contener evaluaciones de los riesgos presentes (químicos, físicos, biológicos), medidas de protección, además de los aspectos relativos a:

- a) Planes de emergencia;
- b) Planes de contingencia;
- c) Planes de aviso;
- d) Programa de inspecciones de seguridad.

22.50.- Los cables eléctricos deben estar provistos de aislamiento adecuado.

22.51.- Se deben tener reglas de seguridad en el manejo de cilindros de gases comprimidos y códigos de identificación por color.

22.52.- El personal debe estar instruido en el manejo seguro de material de vidrio, reactivos corrosivos, disolventes y en el uso de envases de seguridad para evitar derrames. Se deben dar las advertencias de precaución e instrucciones para el trabajo con reacciones violentas, incontrolables o peligrosas.

22.53.- El personal debe estar instruido en los métodos para la eliminación segura de productos corrosivos no deseados o productos peligrosos.

22.54.- Productos venenosos o peligrosos deben ser individualizados y etiquetados apropiadamente.

22.55.- Se debe utilizar implementos de seguridad, tales como: uniforme protector, mascarilla facial, guantes, gafas o lentes, cámara de seguridad biológica, autoclaves, recipientes resistentes a pinchazos, bolsas de seguridad para los materiales de desechos, así como el laboratorio debe contar con duchas de seguridad y extintores entre otros según aplique.

22.56.- Se debe contar con un botiquín de primeros auxilios dotado con los materiales adecuados para accionar sobre cualquier accidente o incidente que ocurra, los cuales deben ser registrados en el laboratorio.

SECCIÓN XXIII: Almacenamiento

23.1.- Teniendo en cuenta las características del producto farmacéutico que se manipula y almacena, tales como: productos termo-sensibles, productos especiales (radioactivos, narcóticos, citotóxicos, biológicos, inflamables, sensibilizantes, entre otros), debe contarse con personal debidamente capacitado, proporcionándole entrenamiento específico, y vestimenta e implementos de seguridad o medios de protección.



23.2.- Para el manejo de productos farmacéuticos termo-sensibles, los laboratorios, deben tener implementado un sistema de calidad que asegure el mantenimiento de la cadena de frío, mientras éstos permanezcan bajo su custodia o responsabilidad.

23.3.- El personal involucrado en el manejo de productos farmacéuticos refrigerados y congelados debe tener la capacitación y la experiencia, que le permita desempeñarse en las funciones asignadas y conocer el procedimiento a seguir en caso de presentarse alguna desviación que ponga en riesgo la calidad del producto farmacéutico. Asimismo, debe considerarse que el personal debe conocer cómo se realiza la lectura de las temperaturas y cómo actuar ante situaciones donde se identifiquen temperaturas fuera de las especificaciones correspondientes.

23.4.- Las instalaciones deben ubicarse, diseñarse, construirse, adaptarse y mantenerse de acuerdo con las operaciones del sistema de almacenamiento, de modo que permita una limpieza adecuada y mantenimiento efectivo a fin de evitar cualquier condición adversa que afecte la calidad de los productos farmacéuticos, así como la seguridad del personal.

23.5.- Las áreas de almacenamiento deben estar diseñadas, construidas o adaptadas para asegurar condiciones adecuadas de almacenamiento incluyendo protección de la luz, humedad, temperatura y contar con todas las áreas necesarias, separadas, delimitadas e identificadas para la manipulación de éstos, así como con el equipamiento acorde a su necesidad: equipo electrógeno, termómetros portátiles, entre otros.

23.6.- En particular, las áreas de almacenamiento deben estar limpias, libres de desechos acumulados y plagas. Cuando se requieran condiciones especiales de almacenamiento, éstas deben ser garantizadas de forma continua, controladas, vigiladas y registradas.

23.7.- De contar con espacios de carga/descarga, éstos deben estar separados de las áreas de recepción y almacenamiento y deben proteger los productos de condiciones climáticas adversas o de cualquier otro riesgo que pudiera afectar la calidad de los mismos. Los productos farmacéuticos, cuando llegan a la zona de descarga deben ser transferidos al área correspondiente dentro del almacén a la brevedad posible. Se debe dar prioridad a los productos controlados y a los que requieran cadena de frío.

23.8.- Las áreas del almacén deben tener dimensiones apropiadas que permitan una organización adecuada de los productos farmacéuticos, evitando confusiones y permitiendo una rotación correcta de las existencias, teniendo en consideración:

- a) Volumen útil según la cantidad de productos farmacéuticos a almacenar;
- b) Requerimiento de condiciones especiales de almacenamiento como cadena de frío, temperatura, luz y humedad, cuando corresponda.

23.9.- Las instalaciones del almacén deben mantenerse limpias y, donde sea aplicable, desinfectarse, de acuerdo a procedimientos detallados por escrito. Se deben mantener registros de cada una de estas operaciones. Las zonas adyacentes al almacén deben mantenerse limpias sin acumulación ni formación de polvo u otros agentes contaminantes.

23.10.- En el almacén, debe indicarse la prohibición de fumar, comer, beber (queda exceptuado los dispensadores de agua en áreas administrativas y/o adyacentes al almacén), mantener plantas, medicamentos personales o cualquier objeto extraño al área, así como objetos personales. Asimismo, debe restringirse el acceso al almacén sólo a personas autorizadas.

23.11.- Cuando el almacén se ubique a partir del tercer piso de una edificación, debe contar con montacargas, ascensor u otro medio, dependiendo del peso y volumen de los

productos farmacéuticos a trasladar. El personal debe ser capacitado y autorizado para el uso del montacargas.

23.12.- Las instalaciones deben estar diseñadas y equipadas de tal forma que ofrezcan la máxima protección contra la entrada de insectos, aves, roedores y otros contaminantes. El control de roedores y plagas debe estar documentado.

23.13.- Los conductos de aire, gas, electricidad, aire acondicionado u otros deben estar debidamente protegidos. Si se contara con drenajes, éstos deben estar debidamente protegidos y con la precaución que no sean fuentes de contaminación y/o peligro para el personal.

23.14.- Las áreas del almacén deben garantizar una iluminación que permita que se realicen con exactitud y seguridad todas las operaciones. Las lámparas (bombillas, fluorescente u otros) deben estar diseñadas o construidas de tal manera que se evite la acumulación de polvo y permita su limpieza, debidamente aseguradas.

23.15.- Se debe contar con ventilación natural o artificial que permita una adecuada circulación de aire. De existir ventanas, deben protegerse para evitar el ingreso directo de luz solar que dañe al producto farmacéutico.

23.16.- El almacén debe tener una humedad relativa de acuerdo a las condiciones requeridas para los productos farmacéuticos que se almacenan.

23.17.- En caso de corte de suministro eléctrico, el laboratorio debe contar con grupo electrógeno o con algún sistema que lo sustituya a fin de mantener las condiciones de almacenamiento que los productos farmacéuticos requieren mientras se restablece el fluido eléctrico.

23.18.- Las paredes y pisos deben ser de superficie lisa y de fácil limpieza. Los pisos deben ser suficientemente nivelados para el transporte seguro de los productos farmacéuticos; y, los techos deben ser de un material que no permita el paso de los rayos solares ni la acumulación de polvo y calor. El piso del almacén no debe ser de madera.

23.19.- Debe restringirse el acceso de personas no autorizadas al almacén y deben implementarse mecanismos de seguridad para evitar el robo y la apropiación indebida de los productos farmacéuticos que se encuentran almacenados;

23.20.- Debe contarse con equipos, mobiliario y materiales necesarios para garantizar el mantenimiento de las condiciones, características y propiedades de los productos farmacéuticos. El almacén debe disponer al menos, de los siguientes recursos:

- a) Tarimas o parihuelas de plástico, madera tratada o metal;
- b) Racks, estantes, anaqueles;
- c) Materiales de limpieza;
- d) Vestimenta de trabajo y, cuando se requieran, implementos de protección personal: Cascos, zapatos con puntera de metal, mascarillas, guantes y otros, de acuerdo a las sustancias o productos que se almacenan;
- e) Botiquín de primeros auxilios; y,
- f) Mobiliario e implementos de oficina.

23.21.- Deben contar con un programa de mantenimiento preventivo de equipos e instrumentos.

23.22.- Los equipos e instrumentos usados en el almacén para mantener y medir las condiciones ambientales deben ser calibrados y/o calificados según corresponda, en base a procedimientos y programas establecidos.



E.CÓRDOVA E

23.23.- Los productos farmacéuticos deben ser colocados sobre tarimas o parihuelas, estantes u otros, quedando ordenados e identificados, nunca directamente sobre el piso, los mismos que deben estar separados de las paredes y techos, de modo que permita la limpieza, inspección, facilite la ventilación y no dificulten el tránsito del personal ni oculten u obstruyan los extintores contra incendios.

23.24.- Las parihuelas, estantes u otros deben tener la capacidad y resistencia suficiente para soportar el volumen y peso, a fin de evitar accidentes y deterioro de los productos que se almacenan.

23.25.- El almacén debe contar con las siguientes áreas:

- a) Recepción;
- b) Cuarentena, cuando corresponda;
- c) Muestras de retención o contramuestras, cuando corresponda;
- d) Aprobados/almacenamiento;
- e) Baja/rechazados;
- f) Devoluciones;
- g) Embalaje;
- h) Despacho;
- i) Productos controlados, cuando corresponda;
- j) Administrativa (si la ubicación del almacén se encuentra en lugar distinto a la oficina administrativa).

23.26.- La ubicación de los productos farmacéuticos en el almacén debe garantizar su correcta ubicación y distribución, los cuales pueden ser:

- a) Fijo: Por el cual cada producto farmacéutico es colocado en un lugar específico.
- b) Fluido o caótico: Por el cual el almacén es dividido en varias zonas a las que se les asigna un código, por lo que diferentes lotes de un producto farmacéutico, pueden almacenarse en lugares distintos.
- c) Semifluido: Es una combinación de los dos anteriores.

23.27.- En caso de existir un almacenamiento semifluido o caótico, se debe contar con un software específico, el cual debe estar debidamente validado.

23.28.- Se debe contar con un registro manual, computarizado u otro medio que consigne la siguiente información: Nombre del producto farmacéutico, concentración y forma farmacéutica, presentación, número de lote, código o serie del producto, fecha de vencimiento, cantidad, condiciones de almacenamiento y de aprobación.

23.29.- Se debe establecer el control de existencias mediante la toma de inventarios periódicos de las mismas. La no coincidencia de los datos o de la información registrada debe ser investigada, de acuerdo al procedimiento establecido.

23.30.- En el caso de contar con un sistema electrónico de control de inventario o de distribución de productos farmacéuticos debe estar validado antes de ser puesto en funcionamiento.

23.31- Se deben verificar regularmente todas las existencias de los productos farmacéuticos obsoletos y vencidos y tomar todas las precauciones debidas para evitar la distribución de estos productos. Asimismo, investigar y registrar las causas por las cuales se vencen o se detectan productos farmacéuticos vencidos en el almacén. Los productos terminados que lleguen a su fecha de vencimiento en los almacenes del fabricante deben ser retirados y dispuestos para destrucción.

23.32- Las condiciones de almacenamiento de los productos farmacéuticos deben estar establecidas de conformidad con el rotulado, lo cual está basado en los resultados de



estudios de estabilidad realizados por el fabricante y bajo los cuales se autorizó el Registro Sanitario, tales como: Temperatura ambiente, temperatura ambiente controlada, temperatura de refrigeración o temperatura de congelación.

23.33.- Las condiciones de almacenamiento de productos farmacéuticos termo-sensibles son:

- a) Refrigerados: entre 2° y 8°C;
- b) Congelados: puede estar de -10°C a menos (dependiendo de lo declarado caso a caso).

23.34.- Dependiendo del volumen de almacenamiento los productos farmacéuticos termo-sensibles se almacenan en: Cámaras de refrigeración, refrigeradoras, conservadoras, cámaras de congelación y/o congeladoras. Estos equipos deben cumplir con los siguientes requerimientos mínimos:

- a) Tener las dimensiones necesarias para posibles picos de inventario.
- b) Preferiblemente deben estar equipados con un circuito de descongelamiento automático.
- c) Deben contar con monitores de temperatura calibrados con sensores con exactitud de $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$, capaces de continuar operando, aunque el funcionamiento del cuarto frío o cámara se haya detenido o fallado;
- d) Deben estar conectados a un equipo suplementario que brinde energía ininterrumpida ante un eventual corte del suministro principal.
- e) Deben contar con alarmas visuales y/o audibles que indiquen las excursiones de temperatura o las fallas del equipo, durante las veinticuatro horas del día, con sensores calibrados con exactitud de $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$, localizados en el punto peor caso;
- f) Preferiblemente, debe ser un sistema de alarma con marcado automático a teléfonos con sistema de alerta a personas claves durante las veinticuatro horas e inclusive fuera de las horas laborables;
- g) Deben realizarse pruebas de funcionamiento a los sistemas de alarma periódicamente;
- h) El control termostático de la unidad de refrigeración (controlador) del sistema de refrigeración debe contar con sensores calibrados con exactitud de $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ independientes del sistema de monitoreo.

Monitoreo de las condiciones de almacenamiento.-

23.35.- En el rotulado de los productos farmacéuticos deben declararse las condiciones especiales de almacenamiento y distribución, así como el nombre y dirección del fabricante y cualquier requisito de acuerdo a la normatividad vigente.

23.36.- No se deben utilizar abreviaturas, nombres o códigos no autorizados en el rotulado de los envases y empaques.

23.37.- Los registros de temperatura y humedad obtenidos mediante el control por monitoreo deben encontrarse disponibles para la revisión y deben mantenerse durante por lo menos un año después de la fecha de vencimiento del producto.

23.38.- El mapeo de la temperatura y la humedad debe mostrar uniformidad en toda la instalación de almacenamiento y justificar el número y ubicación de los instrumentos de control y medición. Los monitores de temperatura y humedad deben localizarse en las áreas que tengan más probabilidades de mostrar fluctuaciones.

23.39.- Estos mapeos se deben llevar a cabo por lo menos en dos estaciones climáticas diferentes (considerándose las estaciones más frías y calientes del año), haciendo uso de equipos calibrados, lo cual debe ser registrado. Se debe registrar la temperatura en forma continua durante un periodo de veinticuatro horas por un total de tres veces consecutivas



como mínimo. El periodo de evaluación debe considerar fluctuaciones de temperatura que ocurren durante el reabastecimiento del inventario y el retiro de órdenes y otros movimientos de producto. Estas pruebas se realizan con carga y sin carga, siendo ambas condiciones requeridas para el caso de almacenes nuevos.

23.40.- Para el almacenamiento de productos farmacéuticos termo-sensibles debe considerarse:

- a) Ubicación: Si se almacenan lotes de distinta caducidad, siempre deben ser los de caducidad más próxima los que tengan prioridad de salida. La disposición debe asegurar que los productos farmacéuticos sean únicamente colocados en lugares donde se ha demostrado que se mantienen los rangos de temperatura establecidos.
- b) Señalización: Es aconsejable señalar en el exterior de la cámara de congelación, cámara de refrigeración o congelador, la ubicación de los distintos productos farmacéuticos para facilitar su localización, evitando aperturas innecesarias y limitando la duración de las mismas.

23.41.- Dentro de las áreas de almacenamiento de condiciones especiales para productos farmacéuticos, deben tenerse áreas de: Aprobado, cuarentena, contramuestras y devoluciones.

23.42.- De existir alguna desviación o excursión de temperatura, debe evaluarse si el producto farmacéutico ha sido afectado en sus propiedades de calidad.

SECCIÓN XXIV: Distribución

24.1.- La distribución de un producto solamente debe ser realizada después de que el producto haya sido liberado según lo indicado en la Sección XVII del presente Manual.

24.2.- Cada lote de producto que se distribuya debe ir acompañado de su protocolo analítico.

24.3.- Los productos farmacéuticos sólo deben ser comercializados y/o distribuidos a establecimientos autorizados según la legislación nacional vigente. Para exportación de productos, éstos se deben regir por las legislaciones propias del país al que se dirigen.

24.4.- La distribución de los productos farmacéuticos debe estar previamente establecida mediante procedimientos que incluyan:

- a) La adecuada rotación de los lotes de productos.
- b) Un sistema que permita que cada lote de producto pueda ser rápidamente localizado para facilitar su retiro, si fuera necesario.

Monitoreo de las condiciones de distribución.-

24.5.- Durante la distribución deben tomarse las precauciones necesarias para preservar la integridad de los empaques, incluyendo el evitar sobrepesos innecesarios y el cuidado de los materiales empleados para el embalaje. Los establecimientos deben diseñar el embalaje protector según los factores ambientales, tiempo de transporte y medios de transporte.

24.6.- Si el producto farmacéutico requiere de condiciones especiales de almacenamiento, éstas deben ser mantenidas durante la distribución a fin que no se exponga a condiciones desfavorables que pudieran afectarlo, considerando factores tales como:



- a) Los embalajes deben tener un rótulo que indique las condiciones de almacenamiento durante su transporte.
- b) Embalaje aislante. El embalaje aislante para productos farmacéuticos termo-sensibles debe estar diseñado considerando los siguientes aspectos:
 - b.1) Condiciones de temperatura externas, que el embalaje del producto debe soportar durante su transporte, considerando los cambios estacionales;
 - b.2) Las condiciones de conservación requeridas por el producto farmacéutico;
 - b.3) Tipos de transporte (aéreo, terrestre, u otros) incluyendo duración del tránsito, modo y rutas.
- c) Los componentes del embalaje que influyen en la conservación de la cadena de frío deben estar determinados y pueden ser:
 - c.1) Cajas térmicas aislantes: Que pueden ser de diferentes materiales, generalmente son de poliestireno expandido o de espuma de uretano.
 - c.2) Refrigerantes: Paquetes de refrigerantes que tienen un punto de congelación específico y que deben ser acondicionados o equilibrados para alcanzar la apropiada temperatura superficial antes de su uso.
 - c.3) Otros materiales que se consideren necesarios para evitar efectos adversos, tales como: separadores internos, cajas corrugadas, entre otros.
- d) Las especificaciones técnicas de cada componente del embalaje deben estar definidas, incluyendo límites y tolerancias.
- e) La configuración del embalaje debe estar definido, es decir la forma en que se debe armar el embalaje determinando la ubicación de los componentes y los productos farmacéuticos, el cual debe quedar establecido en un procedimiento.
- f) Para productos farmacéuticos sensibles a la congelación, especialmente aquellos que declaran en su rótulo la recomendación de "Evitar congelamiento", debe evitarse el contacto directo del paquete refrigerante congelado con los mismos.
- g) Realizar la calificación de los embalajes para asegurar que el sistema diseñado cumple con los requisitos pre-establecidos para mantener la cadena de frío durante el tiempo de transporte en forma consistente. Las pruebas de calificación deben incluir, pero no están limitados a:
 - g.1) **Calificación operacional.**
 - i. Realizadas utilizando ambientes de temperatura controlada;
 - ii. Duración de la prueba;
 - iii. Considerar configuraciones de máxima y mínima carga;
 - iv. Utilizar monitores de temperatura calibrados;
 - v. Identificar la ubicación de los monitores;
 - vi. Realizar el suficiente número de pruebas para asegurar la confiabilidad del sistema (mínimo tres por cada configuración);
 - vii. Definir el producto o material representativo elegido, si se utiliza un placebo se debe incluir una justificación en el protocolo de calificación.
 - g.2) **Calificación de desempeño.**
 - i. Realizar las pruebas de calificación haciendo réplicas consecutivas del real proceso de transporte;
 - ii. Considerar variaciones de temperatura incluyendo cambios estacionales que afectan en el transporte;
 - iii. Emplear configuraciones y cargas representativas (máxima y mínima);
 - iv. Utilizar monitores de temperatura calibrados.
 - v. Realizar un suficiente número de pruebas para asegurar resultados confiables (mínimo tres por cada configuración).

- vi. Para sistemas de embalaje aislante calificados, el monitoreo de temperatura debe ser periódico; caso contrario, ante la ausencia de la calificación, el monitoreo de temperatura debe ser permanente.

24.7.- Los registros de distribución deben mantenerse hasta un año después de la fecha de vencimiento de los productos.

24.8.- Los productos farmacéuticos no deben ser distribuidos después de su fecha de vencimiento.

24.9.- El fabricante debe contar con procedimientos y registros apropiados para evaluar a sus distribuidores. Los distribuidores deben conocer los requisitos sanitarios para la comercialización del producto.

24.10.- El fabricante debe asegurar que los responsables de la distribución y almacenamiento posterior conozcan las condiciones de conservación establecidas para cada uno de sus productos.

Transporte.-

24.11.- Donde sea aplicable, los vehículos deben ser seleccionados, localizados, diseñados, construidos, adaptados, guardados, usados, limpiados y mantenidos para satisfacer las operaciones que serán llevadas a cabo, así como el ambiente en que las operaciones serán realizadas.

24.12.- Cuando se transporten productos farmacéuticos los vehículos y equipos deben ser dedicados en lo posible.

24.13.- Cuando se utilicen vehículos y equipos no dedicados, los procedimientos deben estar disponibles en el lugar para garantizar la limpieza previa a su uso en el transporte. Se debe evitar el uso de vehículos destinados al transporte de plaguicidas, nutrientes vegetales, sustancias tóxicas y peligrosas o productos de aseo con acción corrosiva.

24.14.- Los vehículos y equipos defectuosos no deben ser usados y deben ser identificados como fuera de uso.

24.15.- Deben existir procedimientos en el lugar para el funcionamiento y mantenimiento de todos los vehículos y equipos involucrados en el proceso de distribución.

24.16.- Los vehículos y contenedores deben ser de capacidad suficiente para permitir el almacenamiento ordenado durante el transporte, según la naturaleza del producto.

24.17.- Los establecimientos farmacéuticos deben contar con procedimientos para el transporte de productos farmacéuticos rechazados, incautados, retirados y devueltos así como de los que se sospecha de procedencia del comercio ilegal. Estos productos deben ser debidamente embalados, identificados, etiquetados y contar con la documentación correspondiente.

24.18.- Se deben tomar medidas para evitar que personas no autorizadas accedan a los vehículos poniendo en riesgo la seguridad de los productos.

24.19.- Los productos deben ser transportados de forma tal que:

- a) No se pierda la identidad de los productos;
- b) Los productos no contaminen ni sean contaminados.
- c) Se tomen las precauciones adecuadas para evitar derramamientos, roturas, malversación y robo;

- d) Se mantengan las condiciones apropiadas de temperatura y humedad en el caso de que se requieran y de cualquier otra condición especial que se necesite.

24.20.- Si se requieren condiciones especiales (temperatura y/o humedad por ejemplo) durante el transporte, éstas deben ser proporcionadas, verificadas, monitoreadas y registradas. Todos los registros del monitoreo deben estar disponibles y se deben revisar en la recepción de los productos farmacéuticos para evaluar si se mantuvieron las condiciones requeridas mientras se transportaron.

24.21.- Los derrames deben ser limpiados de manera inmediata y adecuada para prevenir cualquier tipo de contaminación y otros riesgos.

24.22.- El transporte de productos a granel requiere de numerosas precauciones para evitar contaminación. Se debe contar con equipo, tanques o contenedores dedicados.

24.23.- Cuando los transportes no pertenezcan al fabricante, todos los puntos descritos en esta Sección, deben ser evaluados como parte de la calificación del proveedor del servicio de distribución. Debe existir un contrato escrito que estipule claramente las obligaciones de cada una de las partes, el cual debe estar a disposición en el momento que sea requerido por la Autoridad de Salud.

Cadena de frío.-

24.24.- Los refrigeradores, congeladores (cámaras frías) y cualquier otro equipo usado en la cadena de frío para el control de condiciones ambientales deben:

- a) Ser mantenidos adecuadamente;
- b) Cuando estén combinados los refrigeradores y congeladores, debe existir doble puerta con compartimentos separados;
- c) Permitir una distribución de aire adecuada y almacenamiento ordenado. El apilamiento de los productos farmacéuticos no debe obstruir la circulación del aire;
- d) Tener instrumentos para el monitoreo continuo y alarmas ubicadas en puntos representativos de las temperaturas extremas, de acuerdo al mapeo de temperatura.

24.25.- Se debe contar con procedimientos que indiquen:

- a) Cuáles son las condiciones de temperatura ya sea de refrigeración o de congelación;
- b) Cuánto refrigerante o congelante emplear, y de qué tipo;
- c) Tiempo de traslado del que se dispone;
- d) Evitar que el refrigerante o congelante empleado esté en contacto directo con el producto.

24.26.- Se debe tener un cuidado especial cuando se esté utilizando hielo seco en la cadena de frío. Además de tomar las medidas de seguridad, en este caso, se debe garantizar obligatoriamente que los productos no estén en contacto directo con el hielo seco, ya que éste puede afectar adversamente la calidad del producto. Lo mismo aplica con algún tipo de refrigerante con agua congelada o con algún químico.

24.27.- Se debe contar con procedimientos que indiquen como proceder en caso se vea afectada la cadena de frío. Todas las excursiones de temperatura deben ser investigadas y la disposición del producto afectado debe ser basado en evidencia.

24.28.- Durante la distribución se debe prevenir algún daño y mantener la integridad y calidad de los productos. Los vehículos deben contar con monitoreo de temperatura o si se cuenta con contenedores aislados estos deben estar calificados y se deben mantener los registros de control de temperatura correspondientes.



Falsificaciones.-

24.29.- Cualquier producto farmacéutico falsificado o sospechoso de ser falso encontrado en la red de distribución, debe ser separado inmediatamente de otros productos farmacéuticos para evitar confusiones, hasta que se tome una decisión respecto a su destino final, siguiendo para ello el procedimiento establecido para tal efecto.

24.30.- Tales productos deben ser identificados y rotulados claramente para evitar que sean incorporados a la distribución.

24.31.- El titular del registro sanitario, los poseedores de certificados de registro sanitario, los establecimientos farmacéuticos, la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios y/o las pertinentes agencias reguladoras internacionales, así como otras autoridades competentes, deben ser informados inmediatamente, y de ser posible, se deben aportar los siguientes datos:

- a) Nombre y concentración del producto
- b) Forma farmacéutica y forma de presentación
- c) Lote;
- d) Procedencia;
- e) Cantidad en existencia;
- f) Datos de interés obtenidos en la investigación inicial.

SECCIÓN XXV: Seguridad Industrial

25.1.- El fabricante debe dar cumplimiento a lo establecido en la normatividad de Seguridad Industrial que rige en el país, aplicado a las características propias de la organización.

25.2.- El fabricante debe disponer de los procedimientos, los medios de protección y los recursos necesarios para garantizar el cumplimiento del Reglamento de Seguridad Industrial y que no se vea afectado el cumplimiento de las BPM.

25.3.- Los incidentes, accidentes y enfermedades que se detecten deben ser registrados e investigados. Los resultados de las investigaciones deben ser analizados con el personal del área involucrada para evaluar un posible efecto en las Buenas Prácticas de Manufactura.

SECCIÓN XXVI: Tratamiento de residuos y desechos

26.1.- La organización debe disponer de una política definida con respecto al tratamiento de los residuos y desechos, de acuerdo a los riesgos inherentes a cada empresa.

26.2.- Se deben establecer procedimientos que aseguren que los desechos y residuos generados durante la manufactura, incluyendo almacenamiento y control de calidad sean tratados adecuadamente con el objetivo de evitar que se conviertan en un peligro potencial para el personal, el medio ambiente o para los propios productos.

26.3.- No se debe permitir la acumulación de desechos ni residuos; en caso de no poder eliminarlos de inmediato, se deben adoptar las medidas necesarias para el almacenamiento adecuado y seguro de los mismos.

26.4.- El fabricante debe asegurar que los desechos o residuos tóxicos y/o inflamables sean almacenados en contenedores de diseño apropiado, separados y cerrados, conforme a la legislación vigente.

26.5.- El fabricante debe cumplir las disposiciones legales vigentes en el país para la protección del medio ambiente, establecidas por la autoridad competente. Se debe contar con documentación oficial del destino final del producto.

7.2 DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA COMPLEMENTARIAS Y DE APOYO PARA PRODUCTOS

SECCIÓN XXVII: Productos no estériles

Control de la producción de formas farmacéuticas sólidas.-

27.1.- Los equipos que generen polvos, deben estar provistos de sistemas de extracción eficaces y situados e instalados de forma que se evite contaminación cruzada, en áreas físicamente separadas. Se recomienda usar sistemas cerrados.

27.2.- La disposición de los polvos colectados y la limpieza de los colectores debe realizarse con base a procedimientos que contemplen las disposiciones aplicables.

27.3.- Debe contarse con un control que prevenga contaminación cruzada en las mangas y filtros de los equipos. Se debe determinar en qué casos se debe emplear un juego de mangas y filtros exclusivos por producto por su naturaleza o riesgo.

27.4.- Se debe contar con un registro del uso e inspección del estado de los tamices, dosificadores, punzones, mallas y matrices. Deben ser almacenados en un área designada, y su manejo y control debe llevarse a cabo de acuerdo a procedimiento. Se debe verificar si no hay desprendimiento de partículas metálicas u otra causa que impida el cumplimiento de las especificaciones.

27.5.- Se deben tomar precauciones durante la preparación y uso de las soluciones empleadas en el proceso de granulación o grageado para evitar riesgos de contaminación o de crecimiento microbiano.

27.6.- El aire utilizado en el secado de productos grageados o con recubierta debe ser filtrado.

27.7.- Para la fabricación de productos efervescentes, el área debe contar con temperatura y humedad controladas y se debe mantener los registros de estas condiciones.

Control de la producción de formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.-

27.8.- El área de producción debe contar con suficientes tanques y marmitas de preparación con tapa y cuando se requiera, enchaquetados y con sistemas de agitación.

27.9.- Los tanques, los recipientes, las tuberías y las bombas deben estar diseñadas, construidas, e instaladas de forma que puedan limpiarse y, en su caso, sanitizarse fácilmente, debe realizarse el enjuague final con agua purificada. Debe evitarse la presencia de puntos muertos o sitios donde se puedan acumular residuos que promuevan el crecimiento microbiano.

27.10.- Se recomienda el uso de sistemas cerrados para el proceso y transferencia para proteger al producto de fuentes de contaminación.



27.11.- Se debe verificar que se mantienen las condiciones de homogeneidad durante todo el proceso.

27.12.- Se debe evitar el uso de recipientes y equipos de cristal o plásticos siempre que sea posible.

27.13.- Si es necesario almacenar semisólidos en recipientes herméticamente cerrados, deben tener forma apropiada para que puedan ser completamente vaciados. Los productos sensibles a la oxidación deben ser producidos y almacenados bajo vacío o gas inerte.

27.14.- Se debe prestar atención al mantenimiento de los sistemas de agua con el fin de evitar el riesgo de proliferación microbiana.

27.15.- Se debe revisar la calidad de los productos en proceso antes de que sean transferidos a los tanques de almacenamiento.

27.16.- Se debe tener cuidado cuando se lleve a cabo la transferencia de producto por tuberías para asegurar que están siendo entregados en el destino correcto.

Control de la producción de formas farmacéuticas en aerosol.-

27.17.- Se debe tratar en lo posible que la producción se lleve a cabo en sistemas cerrados. Cuando los productos o los componentes limpios estén expuestos el área se debe ventilar con aire filtrado; la misma que debe cumplir con los requisitos de un área limpia de al menos grado D y se ingresará a través de esclusas, prestando especial atención al control de la humedad ambiental del local y circundante a los equipos.

27.18.- Los recipientes que se utilicen para el envase de los aerosoles deben garantizar la resistencia a la presión, la impermeabilidad frente a los gases y la estabilidad con respecto a la temperatura y a los líquidos que habrán de contener.

27.19.- Las especificaciones de las válvulas dosificadoras deben incluir requisitos de hermetismo y funcionamiento exacto de las mismas, lo cual implica que al dejar de presionar el tapón – válvula el recipiente, de forma automática, vuelva a quedar herméticamente cerrado.

27.20.- El material y las juntas de estanqueidad y cierre de las válvulas deben ser químicamente inertes respecto al contenido del envase o formulación.

27.21.- Los componentes plásticos de las válvulas no deben poseer rupturas o deformaciones, tales como ablandamientos, elongaciones o distorsiones, las cuales pueden provocar pérdidas del contenido del frasco, dosificación inexacta y/o descomposición del ingrediente farmacéutico activo.

27.22.- Los medios impulsores o propelentes deben ser inertes en relación con los productos y con los materiales que conforman el recipiente y la válvula.

27.23.- Todos los fluidos (por ejemplo, propelentes líquidos o gaseosos) se deben filtrar para remover las partículas mayores de 0,2 µm. Es recomendable una filtración adicional similar, siempre que sea posible, inmediatamente antes del llenado.

27.24.- En el caso de las suspensiones debe asegurarse su uniformidad en el punto de llenado y a lo largo de todo el proceso de envase.

27.25.- Para disminuir o evitar los peligros de combustión o explosión de los envases, se deben tomar medidas de seguridad relativas al almacenamiento y distribución. Los recipientes sometidos a presión no deben calentarse por encima de 50°C, no deben

abrirse violentamente ni deben aplastarse, deben protegerse contra la radiación solar directa, no deben ser aproximados al fuego ni debe expelerse su contenido sobre las llamas o superficies calientes.

27.26.- Los controles después del llenado deben asegurar la ausencia de fugas indebidas. Cualquier prueba para la detección de fugas debe efectuarse de forma que se evite la contaminación microbiana o la humedad residual.

SECCIÓN XXVIII: Productos segregados

Manufactura.-

28.1.- Con el objeto de reducir al mínimo el peligro médico grave causado por una contaminación cruzada, debe contarse con áreas autocontenidas o segregadas para la manufactura de productos farmacéuticos altamente sensibilizantes y activos tales como:

- a) Antibióticos betaláctámicos;
- b) Hormonas de tipo sexual y sus precursores;
- c) Citostáticos;
- d) Inmunosupresores;
- e) Biológicos;
- f) Radiofármacos.

28.2.- Para efectos del presente Manual, los productos farmacéuticos a base de ingredientes farmacéuticos activos como antibióticos betalactámicos se clasifican en:

- a) Penicilínicos.
- b) Cefalosporínicos.
- c) Otros betalactámicos (por ejemplo, monobactámicos, inhibidores de betalactamasa y carbapenems).

28.3.- En casos excepcionales previa autorización de la ANM, los otros Betalactámicos (monobactámicos, inhibidores de betalactamasa y carbapenems), podrán fabricarse en una misma área especial de manufactura siempre y cuando, se realice por campaña y se demuestre ausencia de trazas de alguno de estos grupos de antibióticos antes de comenzar una nueva fabricación, la cual deberá ser comprobable a través de registros de producción y disponiendo de la metodología de limpieza validada para garantizar la inexistencia de contaminación cruzada entre ellos.

28.4.- Cuando el laboratorio farmacéutico no dispone de áreas independientes para la fabricación de otros Betalactámicos (monobactámicos, inhibidores de betalactamasa y carbapenems), éstos no se podrán manufacturar en las mismas áreas y con los mismos equipos destinados a la fabricación de medicamentos a base de principios activos Cefalosporínicos.

28.5.- En las áreas de manufactura donde se fabriquen antibióticos betalactámicos penicilínicos no se podrá fabricar ningún otro producto. Asimismo, en las áreas de manufactura donde se fabrique, hormonas de tipo sexual y sus precursores, citotóxicos, inmunosupresores, biológicos y radiofármacos no podrá fabricarse ningún otro producto

28.6.- Con base a estudios específicos, debe tenerse establecido:

- a) Un manual de seguridad que especifique todas las precauciones que deben tomarse para evitar accidentes y las medidas a ejecutar en caso de un accidente durante la manufactura, incluyendo mantenimiento, almacenamiento, distribución y control de calidad (salpicaduras, roturas de recipientes, entre otros);

- b) El tiempo de exposición del personal a estos productos;
- c) Una política de rotación del personal que manipula los productos en intervalos de tiempo establecidos;
- d) Criterios de perfil que debe cumplir el personal, según naturaleza del producto, por ejemplo como proceder en el caso de mujeres embarazadas o en periodos de lactancia;
- e) Criterios para el uso de sistemas de aislamiento del personal, como es el caso de uniformes presurizados cuando proceda;
- f) Cuando aplique, procedimientos para que el personal directamente involucrado en la manipulación de los productos, antes de salir del área segregada deba pasar por un sistema de descontaminación para favorecer la eliminación o el control de partículas de polvo en su vestimenta, por ejemplo, duchas de aire u otro sistema similar. Asimismo, todas las prendas que salen de la instalación para el lavado deben ser embolsados de forma segura;
- g) La existencia de sistemas de alarmas contra accidentes e imprevistos, así como señalización y otras medidas que aseguren la evacuación controlada y el enfrentamiento de tales contingencias;
- h) Que las puertas deben permanecer cerradas y poseer un dispositivo para el cierre automático, bloqueo y desbloqueo. En las áreas que así lo requieran deben señalizarse con la advertencia al peligro;
- i) Los uniformes usados, en caso de ser descartables deben descontaminarse, inactivarse o neutralizarse por procedimientos establecidos por el fabricante de acuerdo al ingrediente farmacéutico activo que se haya manipulado y deben ser debidamente embolsados para su eliminación o incineración;
- j) La ubicación de flujos laminares donde aplique;
- k) El porcentaje máximo de la recirculación del aire;
- l) Los criterios para la selección cuando proceda de una cabina de seguridad biológica donde se consideren los requisitos de recirculación (de preferencia sin recirculación), orientación del flujo de aire, velocidad de aire, nivel de protección de personal, ubicación, uso, limpieza, sanitización, calificación, mantenimiento y manejo de desechos incluyendo filtros.

A. Control de la contaminación.-

28.7.- Para las áreas autocontenidas debe contarse como mínimo con:

- a) Esclusas independientes de ingreso y salida para personal y materiales o equipos;
- b) Los vestuarios de salida deben incorporar duchas para personal;
- c) Las puertas de ingreso y salida de las esclusas de materiales y de personal deben tener un mecanismo de interbloqueo u otro sistema adecuado para evitar la apertura de más de una puerta a la vez o simultáneamente;
- d) Las instalaciones deben contar con manómetros de presión diferencial y estar diseñadas para facilitar las cascadas de presión requeridas y la contención necesaria; si las instalaciones no proveen suficiente contención, y la vestimenta de los operadores es contaminada con polvo, la salida de los operadores del área contenida debe contar con un sistema de descontaminación como por ejemplo



duchas de aire u otro que favorezca la remoción y control de partículas de polvo de su vestimenta.

- e) Los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado deben ser independientes y donde el producto expuesto presenta un riesgo debe mantenerse a una presión de aire negativa en relación con el medio ambiente;
- f) El aire que sale al exterior debe ser a través de filtros HEPA y no debe ser recirculado excepto en la misma área, a través de un filtro HEPA aplicado al aire del retorno;
- g) Sistemas de alarma para advertir de cualquier pérdida de la condición de presión requerida.
- h) Áreas propias para el cambio de uniforme de personal;
- i) Sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado independientes que eviten descargar contaminantes al medio ambiente y que aseguren la presión negativa en las esclusas de entrada y de salida;
- j) Manómetros de presión diferencial;
- k) Un área de lavado de uso exclusivo para materiales y equipos.

28.8.- Si el aire se recircula, la organización debe tener medidas establecidas que garanticen que el mismo carece de contaminación y que la fracción que sale al exterior está libre de producto.

28.9.- Debe existir un procedimiento y registro para el cambio y destrucción de filtros que hayan sido utilizados.

28.10.- Cuando en la organización se manufacturen productos farmacéuticos a base de asociaciones de ingredientes farmacéuticos activos, uno de los cuales requiera ser manufacturado en área autocontenida de manufactura, debe efectuarse en ésta.

28.11.- La manufactura de productos farmacéuticos en sus diferentes formas farmacéuticas, con base en los siguientes ingredientes farmacéuticos activos: Antibióticos no betalactámicos, productos hormonales de tipo no sexual (glucocorticoides, mineralocorticoides y hormonas tiroideas) bajo forma farmacéutica podrán efectuarse en las mismas áreas y con los mismos equipos usados para la manufactura de otros productos farmacéuticos que no requieran área autocontenida de manufactura, siempre y cuando se realice por campaña y se demuestre la ausencia de trazas, se cuente con un estudio de administración del riesgo, se disponga de la metodología de limpieza y sanitización validada y se implemente un monitoreo periódico de trazas.

28.12.- No debe permitirse la manufactura de productos farmacéuticos de uso veterinario, venenos tóxicos, tales como pesticidas y herbicidas, en las instalaciones empleadas en la manufactura de productos farmacéuticos.

B. Seguridad.-

28.13.- El uniforme de personal debe ser de uso exclusivo y deben tenerse procedimientos para la descontaminación, inactivación, lavado y acondicionamiento del mismo. Debe haber evidencia de la demostración de la eficacia de estas actividades.

28.14.- Deben adoptarse medidas para evitar el contacto directo del producto con la piel o el tracto respiratorio. Los riesgos son diferentes cuando se manipulan preparaciones líquidas o polvos, esta última presenta el mayor riesgo. Para ello debe utilizarse uniforme y accesorios (overol, zapatos, guantes, máscaras, escafandras, trajes presurizados y gafas o lentes). El uniforme protector debe ser preferiblemente desechable, que no desprenda pelusas, con un frente enterizo, de mangas largas con un cierre que asegure la protección del personal, y de igual forma en el cuello.

28.15.- El uniforme empleado directamente en la manufactura debe ser reservado especialmente para ese fin y debe distinguirse a través de marcas o colores diferentes.



Aquellos que no sean desechables, después del proceso de descontaminación deben ser lavados separadamente del resto del uniforme de trabajo. El lavado del uniforme debe realizarse exclusivamente en una lavandería ubicada en la instalación, o cuando se justifique previa demostración de la calificación del proveedor, en un servicio externo.

28.16.- Se deben emplear guantes de un material adecuado impermeable al ingrediente farmacéutico activo (látex, neopreno, entre otros). Debe establecerse la frecuencia de renovación del guante, teniendo en cuenta la penetración específica del tipo de principio activo al material del guante.

28.17.- El acceso de personal a las áreas de trabajo tiene que ser limitado y deben existir procedimientos para los requisitos específicos de entrada y salida.

28.18.- Deben tomarse medidas para el tratamiento de los efluentes de las áreas de manufactura según su naturaleza, los cuales deben ser colectados en tanques de almacenamiento e inactivados, tomándose en consideración el ingrediente farmacéutico activo presente y el método de inactivación que le corresponde; debe validarse la eficacia de la inactivación a través de un procedimiento analítico establecido.

28.19.- Todo el material de desecho de las áreas de producción (materia prima, material de envase, membranas filtrantes, entre otros) y otros desechos generados en otras etapas de la manufactura, debe ser colocado en un contenedor especial, antes de ser destruido, de acuerdo a procedimiento.

SECCIÓN XXIX: Productos Estériles

29.1.- La producción de productos estériles debe realizarse en áreas limpias clasificadas. El acceso debe hacerse a través de esclusas de aire, independientes tanto para el personal como para los equipos y materiales.

29.2.- Se debe garantizar por diseño de la instalación, el acceso controlado a las áreas de producción.

29.3.- Las operaciones de preparación de materiales, preparación del producto, llenado y esterilización deben realizarse en salas separadas dentro del área limpia clasificada, ubicadas secuencialmente y de forma tal que se evite el cruce de los flujos de materiales, productos y personal.

29.4.- Cada operación de producción debe exigir un nivel de limpieza del ambiente en condiciones de operación con el fin de disminuir los riesgos de contaminación microbiana o de partículas del producto o de los materiales que se estén manipulando.

29.5.- Las áreas limpias deben diseñarse para obtener los niveles especificados tanto para la condición de estado "en reposo", como para la condición de estado dinámica o "en operación".

29.6.- Las áreas limpias destinadas a la producción de productos estériles deben clasificarse, según las características exigidas del aire, en grado A, B, C y D.

29.7.- Se debe contar con métodos de muestreo para partículas viables y no viables con fundamento técnico y científico, considerando el instrumento utilizado y tiempo de muestreo justificado. Asimismo, debe considerarse la evaluación de errores en el conteo debido a ruido electrónico, coincidencia y dispersión de luz.



29.8.- Es recomendable tener contadores de partículas que empleen tubos o mangueras de muestreo de longitud corta, debido a que los contadores de longitud larga acumulan partículas en exceso y pueden causar una lectura errónea.

Tabla 1.- Clasificación de partículas en el aire para las áreas limpias utilizadas en la producción de productos estériles

Grados	"En reposo" ^a		"En operación" ^b	
	Número máximo permitido de partículas / m ³			
	0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 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	3 520 000	29 000	no definida	no definida

^a El estado "en reposo" es la condición donde la instalación está completa con el equipo instalado y operando acorde a

las condiciones establecidas por el laboratorio y el proveedor, pero sin personal presente.

^b El estado "en operación" es la condición en donde la instalación funciona en modo operativo definido y con el número de personal especificado presente. Las áreas y los sistemas de control ambiental asociados deben ser diseñados para alcanzar tanto las condiciones "en reposo" como "en operación"

29.9.- Para la clasificación de las áreas grado o clase A, debe tomarse una muestra mínima de 1 m³ por cada punto de muestreo.

29.10.- Los sistemas de flujo unidireccional requeridos en el grado A, deben proporcionar una velocidad de aire de 0,45 metros / segundo ± 20% (valor referencial) en una posición de prueba definida de 15-30 cm por debajo del filtro terminal o del sistema distribuidor de aire. La velocidad en el nivel de trabajo no debe ser inferior a 0.36 m/s. Se debe demostrar la uniformidad del flujo de aire unidireccional mediante la realización de pruebas de visualización de flujo de aire.

29.11.- Para alcanzar los grados B, C y D, el número de cambios de aire debe establecerse en dependencia de las dimensiones del área, el número de personal que labora en el mismo y el tipo de operación que se lleva a cabo, generalmente se requieren un mínimo de 20 cambios de aire por hora. El sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado debe estar provisto de filtros de alta eficiencia o filtros HEPA.

29.12.- En áreas críticas, los filtros HEPA deben probarse contra fugas al menos dos veces al año en el filtro mismo, marco o armazón y sello. El aerosol empleado para la prueba de fuga no debe favorecer el crecimiento microbiano. Un filtro puede ser reparado si es necesario, sin embargo éste debe ser reevaluado y todas las reparaciones, incluyendo aquellas hechas por el fabricante del filtro, no deben restringir o bloquear más allá de los límites establecidos en las normas específicas de referencia.

29.13.- El volumen de muestreo por punto para las zonas grado C en operación y D en reposo debe ser como mínimo de dos (02) litros y el tiempo de muestreo por punto no menor a un (01) minuto.

29.14.- El número máximo de partículas para las condiciones de reposo debe ser alcanzado después de un período de recuperación máximo de 15 a 20 minutos al concluir las operaciones.

29.15.- Las condiciones de partículas para el grado A en condiciones de operación deben ser mantenidas en la zona que rodea inmediatamente al producto, siempre que el producto o el contenedor abierto estén expuestos al ambiente.

29.16.- Para confirmar la limpieza del aire en la zona de proceso aséptico debe contarse con un sistema de monitoreo continuo para realizar el conteo de partículas orientado en la



dirección del flujo de entrada del aire y los sitios específicos donde el producto y envases primarios esterilizados se encuentran expuestos.

29.17.- Cuando se efectúe el llenado de polvos estériles que por su naturaleza generen niveles de partículas elevados, debe prestarse atención especial al control de las partículas contaminantes ajenas al producto.

29.18.- Se debe disponer de un sistema para identificar las partículas que no son generadas en la operación de llenado de polvos, para lo cual debe servir de línea base la calificación inicial de la clasificación del área bajo condiciones dinámicas.

29.19.- Debe existir un procedimiento que establezca tiempos límites:

- a) Entre la esterilización y la utilización de los materiales;
- b) Entre la preparación y el llenado del producto;
- c) Entre el llenado y la esterilización del producto (para productos de esterilización terminal);
- d) De almacenamiento del agua para producción de productos estériles;
- e) Entre el inicio y término del proceso de llenado;
- f) De permanencia del personal que realiza el llenado aséptico.

Monitoreo Ambiental.-

29.20.- Con el fin de demostrar el control de limpieza de las diversas áreas limpias durante la operación, se deben monitorear para detectar partículas en el aire y la contaminación microbiana.

29.21.- Además de la clasificación "en reposo" y en "operación", las partículas del aire deben ser monitoreadas periódicamente en "operación" en lugares críticos.

29.22.- El plan de muestreo no necesita ser el mismo que el utilizado para la clasificación. Las ubicaciones y tamaño de las muestras se deben determinar sobre la base de una evaluación del proceso y el riesgo de contaminación.

29.23.- Para las zonas grado A, el monitoreo de partículas viables y no viables debe realizarse durante la duración completa de las operaciones críticas, incluyendo durante el ensamble del equipo.

29.24.- Se deben realizar monitoreos durante las operaciones simuladas. Las zonas grado A deben ser monitoreadas a una frecuencia y toma de muestra adecuada considerando las diferentes intervenciones, eventos transitorios y deterioros del sistema.

29.25.- Cuando se realicen operaciones asépticas y el producto esté expuesto al ambiente, el monitoreo del ambiente inmediato debe realizarse durante la operación que tenga lugar.

29.26.- El monitoreo ambiental microbiológico de las áreas debe tener en cuenta el muestreo del aire, superficies y del personal, son aceptados para el muestreo los métodos volumétricos y por placa expuesta para el aire e hisopado y el de placa de contacto para el muestreo de superficies y personal. Su ejecución no debe interferir con la operación de manufactura.

29.27.- El muestreo microbiológico del personal debe tener en cuenta zonas críticas como las manos, boca, antebrazos y pecho. Se debe evitar que inmediatamente antes del muestreo de las manos enguantadas, se utilice solución sanitizante.

29.28.- Se debe realizar el muestreo de las superficies y el personal después de las operaciones críticas. También debe establecerse un monitoreo microbiológico adicional



para las operaciones que no pertenecen a la producción, por ejemplo, después de un método de sanitización, mantenimiento o una actividad de validación.

29.29.- Los resultados del monitoreo ambiental deben ser considerados como información relevante durante la evaluación de la documentación del lote para liberar el producto involucrado.

29.30.- Se deben establecer límites de alerta y acción para efectuar el monitoreo ambiental de las áreas limpias en condiciones de operación sobre la base de los estudios de validación y los resultados históricos del monitoreo ambiental.

29.31.- Los límites expresados en unidades formadoras de colonias (UFC) recomendados para el monitoreo microbiológico ambiental en operación se incluyen en la Tabla N° 2.

Tabla N° 2

Límites recomendados para la contaminación microbiológica en operación (1)				
Grado	Muestra de aire ufc/m ³	Placas expuestas (diámetro 90 mm) ufc/ 4 horas (2)	Placas de contacto (diámetro 55 mm) ufc/placa	Impresión de guantes, 5 dedos ufc/guante (3)
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Nota 1.- Estos valores son promedios puntuales, según las estaciones fijas de muestreo establecidas por el fabricante.

Nota 2 - Las placas individuales pueden ser expuestas no menos de 4 horas.

Nota 3.- El monitoreo se debe realizar después de la ejecución de operaciones críticas.

Personal.-

29.32.- En las áreas limpias sólo debe estar presente el número mínimo de personal, especialmente durante el proceso aséptico. Las inspecciones y controles, siempre que sea posible, deben realizarse desde el exterior de las áreas limpias donde se desarrollen operaciones críticas, por ejemplo, llenado.

29.33.- Se deben establecer programas de capacitación adicional para todo el personal empleado, incluyendo el de limpieza, sanitización y mantenimiento, en disciplinas relacionadas para productos estériles, higiene, aspectos básicos de microbiología y técnicas de asepsia. Se debe comprobar sistemáticamente que el personal conozca, comprenda y desempeñe satisfactoriamente los procedimientos y debe contarse con evidencias escritas y/o imágenes grabadas de la capacitación y evaluación del desempeño actualizados. En caso que sea necesario el ingreso a dichas áreas de personas que no hayan recibido esta formación, deben ser supervisadas cuidadosamente.

29.34.- El personal involucrado en la manufactura de los productos estériles debe recibir instrucciones sobre la obligación de informar sobre cualquier situación que pueda causar contaminación. Se deben establecer verificaciones médicas periódicas para detectar tales situaciones. Una persona calificada designada debe ser la responsable de decidir acerca de las medidas que deben adoptarse con respecto al personal que pudiera causar situaciones anormales de peligro microbiológico.

29.35.- El cambio de uniforme y aseo personal debe realizarse según procedimiento de eficacia comprobada, diseñado para minimizar la contaminación del área limpia o el arrastre de contaminantes hacia las mismas.



29.36.- El personal que acceda a las áreas limpias debe cumplir las siguientes medidas que deben ser supervisadas por el personal designado:

- a) El acceso a las áreas limpias clasificadas debe realizarse de manera controlada, limitándose al personal autorizado en cada caso.
- b) No debe permitirse la entrada de personal que pueda causar contaminación.

29.37.- Se debe seguir el procedimiento establecido de higiene antes de proceder a vestir el uniforme limpio y/o estéril de las áreas limpias.

29.38.- Luego de colocarse los guantes sólo deben manipularse objetos y materiales requeridos para el proceso que se está efectuando, en caso contrario se debe proceder al cambio de guantes.

29.39.- La salida eventual de personal de las áreas limpias debe autorizarse solamente en caso imprescindible.

Uniformes.-

29.40.- El tipo y la calidad del uniforme usado en áreas limpias clasificadas debe estar acorde al tipo de proceso de producción y clasificación del área de trabajo:

Área, zona Grado D: El cabello, así como la barba y/o bigote deben cubrirse. Se deben usar uniformes de protección y calzados o cubre calzados adecuados y limpios. Se deben adoptar medidas apropiadas a fin de evitar la contaminación proveniente del exterior de las áreas limpias.

Área, zona Grado C: El cabello, así como la barba y/o bigote se deben cubrir. Se deben usar trajes de una pieza, cerrados en las muñecas y con cuello alto, y calzados o cubre calzados adecuados. El uniforme debe estar limpio y no debe liberar fibras o partículas que alteren la clasificación del área. En caso de producción aséptica, el uniforme adicionalmente debe ser estéril.

Área, zona Grado A/B: Se debe minimizar el ingreso de personal a zonas grado A. El cabello, así como la barba y/o bigote, deben quedar cubiertos completamente por un tocado o escafandra que se debe introducir en el cuello del traje. El traje debe ser de una sola pieza, ceñido a las muñecas y con cuello alto y una máscara facial para evitar que la cara desprenda gotas de sudor. Se deben usar guantes, adecuadamente esterilizados de material apropiado que no estén recubiertos de talco y calzado esterilizado o sanitizado. La parte inferior de los pantalones se deben introducir dentro del calzado y las mangas dentro de los guantes. El uniforme protector no debe liberar partícula alguna que altere la clasificación del área y debe retener las emitidas por el cuerpo. El uniforme debe ser limpio y esterilizado.

29.41.- Se debe proporcionar a todo el personal empleado del área clase A / B uniforme para cada sesión de trabajo o al menos una vez al día si los resultados del monitoreo lo justifican. Los guantes deben sanitizarse regularmente durante las operaciones y cambiarlos en cada sesión de trabajo al igual que las máscaras. El uso de uniforme desechable es aceptable.

29.42.- El lavado o limpieza del uniforme utilizado en las áreas limpias debe efectuarse de forma tal que no se le adhieran partículas contaminantes que posteriormente puedan desprenderse de las mismas, para ello debe contarse con procedimientos que establezcan una distinción (identificación) entre el uniforme según la clasificación del área y la forma en que se va a proceder a limpiar, evitando la contaminación cruzada.



E.CÓRDOVA E

29.43.- Es deseable contar con instalaciones separadas para el lavado de estos uniformes que garanticen que durante el mismo no exista contaminación cruzada.

29.44.- Las operaciones de lavado, sanitización y/o esterilización deben efectuarse de conformidad con lo recomendado por el fabricante. Se debe evitar el deterioro del uniforme debido al lavado inadecuado.

29.45.- Se debe efectuar un control sistemático de las condiciones de conservación del uniforme para su reutilización.

29.46.- Si durante el proceso se ocasiona la contaminación por microorganismos infecciosos debe contarse con procedimientos para la descontaminación que sean eficaces.

Instalaciones para la producción.-

29.47.- Las instalaciones deben diseñarse de forma tal que se evite el ingreso innecesario de personal de supervisión y control. El diseño de las áreas de grado A / B debe permitir que todas las operaciones puedan ser observadas desde el exterior.

29.48.- En las áreas limpias todas las superficies expuestas deben ser lisas, impermeables y sin ranuras ni fisuras, con el fin de minimizar la liberación o acumulación de partículas o microorganismos y permitir la aplicación repetidas de agentes de limpieza y sanitización.

29.49.- Para evitar la acumulación de polvo y garantizar la limpieza y sanitización eficaz, la relación de dimensiones de áreas y equipos debe diseñarse adecuadamente, evitando que existan lugares de difícil acceso. Además, se debe habilitar un número mínimo de repisas, estantes y armarios. Las puertas se deben diseñar evitando lugares difíciles de limpiar y sanitizar, por esta razón no es adecuado el uso de puertas corredizas. El sentido de apertura de las puertas, debe ser hacia el área de mayor presión.

29.50.- En caso de existir techos falsos, deben ser integrales y sellados herméticamente para prevenir la contaminación del exterior.

29.51.- En la instalación de tuberías y conductos no deben quedar huecos ni espacios que dificulten la limpieza y sanitización eficaz y en su diseño el trazado debe garantizar que su recorrido sea, fundamentalmente por el exterior de las áreas limpias.

29.52.- Se debe evitar la instalación de sumideros y drenajes, excluyéndolos de las áreas grado A y B donde se realizan operaciones asépticas. Donde haya necesidad de instalarlos, deben diseñarse, ubicar y mantener de manera que se reduzca al mínimo el riesgo de contaminación microbiana; deben contar con trampas para evitar el reflujos.

29.53.- Las salas destinadas al cambio de uniforme deben diseñarse como esclusas de aire, para proporcionar la separación física de las diferentes etapas de cambio y minimizar la posibilidad de contaminación microbiana y por partículas del uniforme. La esclusa final de las salas de cambio debe contar en condiciones de reposo con la misma clase que la siguiente sala de acceso. No debe haber un cambio de más de un grado entre las esclusas o pasillos y los vestidores, es decir, un pasillo de Clase D puede conducir a una esclusa de Clase C, que conduce a su vez, a un vestidor de Clase B, que conduce a un cuarto limpio de Clase B. Los vestidores deben ser de un tamaño suficiente para permitir que el cambio se haga con facilidad y estar provistos de espejos para que el personal pueda confirmar el ajuste correcto de las prendas antes de salir del vestuario. Las instalaciones para el lavado y secado de manos deben ubicarse solamente en la primera esclusa de la sala de cambio que por diseño, deben ser sanitarias.

29.54.- Las esclusas de aire no deben abrirse simultáneamente. Se debe disponer de un sistema de cierre ínter bloqueado con un sistema de alarma visual y/o auditiva para prevenir la apertura de más de una puerta a la vez.

29.55.- Se debe mantener un suministro de aire filtrado de presión positiva y un flujo de aire respecto a las áreas adyacentes de menor clase bajo todas las condiciones de operación. Las áreas adyacentes de diferente clase deben tener una diferencia de presión mínima de 10 a 15 Pa (valor referencial) con las puertas cerradas. Cuando se realice la apertura de las puertas el flujo de aire hacia el exterior se debe garantizar la introducción mínima de contaminantes.

29.56.- Se debe prestar atención particular a la protección de la zona de mayor riesgo, o sea, el ambiente inmediato al que está expuesto el producto y los componentes limpios que entran en contacto con el producto. Todas las indicaciones relativas a los cambios de aire y diferencias de presión se deben modificar en los casos en que sea necesario manipular materiales o productos patógenos altamente tóxicos, radioactivos, víricos o bacterianos vivos. Algunas operaciones pueden exigir la instalación de equipo para la descontaminación y tratamiento del aire que sale del área limpia.

29.57.- Para la temperatura y humedad relativa deben establecerse especificaciones de funcionamiento del sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado en dependencia del proceso tecnológico. Se deben tener en cuenta aquellas condiciones que garanticen el control del ambiente y el confort del personal.

29.58.- Se debe demostrar que los patrones de flujo de aire no presentan riesgos de contaminación, comprobándose que el flujo de aire no distribuya partículas generadas por el personal, las operaciones o los equipos hacia las áreas de mayor riesgo para el producto.

29.59.- Se debe contar con un sistema de monitoreo de los parámetros de operación del sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado que detecte rápidamente los cambios atípicos que puedan comprometer el ambiente de la instalación, de forma tal que este habilitado de: alarmas para detectar fallas en el suministro de aire o problemas de baja presión para evitar el ingreso de aire no clasificado a zonas clasificadas, y de aire menos limpio hacia las áreas de proceso aséptico. Se deben instalar indicadores de presiones diferenciales fundamentalmente entre las áreas donde esta diferencia de presión sea crítica. Estas diferencias de presión deben ser monitoreadas continuamente y se deben registrar las desviaciones de los límites establecidos y actuar según corresponda.

29.60.- Las condiciones de operación de los parámetros del sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado establecidos mediante estudios de validación deben alcanzarse luego de una perturbación antes de llegar al límite de acción.

29.61.- Se debe restringir el acceso a las áreas donde se realicen operaciones de llenado aséptico, grados A/B, donde se deben colocar barreras para tal efecto.

Equipos.-

29.62.- No debe permitirse que una cinta transportadora pase a través de una separación colocada entre un área grado A o B y un área de proceso de más baja limpieza del aire, salvo que la cinta sea esterilizada continuamente (por ejemplo, túnel de esterilización/despirogenización).

29.63.- Se deben seleccionar equipos que puedan ser limpiados eficazmente y esterilizados por medio de vapor, calor seco u otros métodos de los cuales se demuestre su eficacia mediante la validación.

29.64.- Los equipos, accesorios y sistemas de apoyo deben diseñarse e instalarse siempre que sea posible de forma que las operaciones, el mantenimiento y las reparaciones, puedan realizarse desde el exterior del área limpia. Si fuese necesario esterilizar, esta operación debe efectuarse, siempre que sea posible, luego del montaje completo del equipo.

29.65.- Cuando las operaciones de mantenimiento se realicen dentro del área limpia, ésta debe limpiarse y sanitizarse, según proceda, antes de reiniciar el proceso.

29.66.- Cuando las operaciones de mantenimiento se realicen dentro del área limpia deben emplearse herramientas estériles. No se deben introducir en las áreas limpias materiales o herramientas que puedan desprender contaminantes.

29.67.- Todos los equipos y sistemas deben ser sometidos a un programa de mantenimiento, calibración y verificación planeado. Se debe registrar la autorización de uso otorgada después del mantenimiento de los mismos.

29.68.- El diseño y operación de los sistemas críticos deben garantizar la manufactura consistente de un producto terminado de calidad estéril.

29.69.- Las instalaciones de tratamiento, purificación, almacenamiento y distribución de agua de uso farmacéutico, deben diseñarse, construirse y mantenerse de tal forma que se asegure la producción consistente de agua de la calidad requerida según su uso. En su funcionamiento dichas plantas no deben exceder la capacidad para la que fueron diseñadas y en la producción, almacenamiento y distribución debe impedirse el crecimiento microbiano, por ejemplo, mediante la circulación constante a una temperatura superior a 70°C o no mayor de 4°C.

29.70.- Las especificaciones para el agua de uso farmacéutico deben establecerse de acuerdo con los requisitos actualizados en las farmacopeas reconocidas en el país. Se deben mantener registros de los controles de los parámetros críticos del sistema, registros de los análisis realizados en la vigilancia del sistema y de las acciones correctivas y preventivas adoptadas.

Limpieza y sanitización.-

29.71.- La luz ultravioleta no debe usarse en sustitución de la esterilización o de la sanitización química.

29.72.- Los agentes de limpieza y sanitización deben controlarse para detectar su posible contaminación microbiana, las diluciones deben mantenerse en recipientes limpios e identificados y no se deben almacenar a menos que sean esterilizados. Los agentes de limpieza y sanitización utilizados en las áreas de grados A y B deben esterilizarse antes de su uso.

29.73.- Los materiales y/o utensilios utilizados para realizar la limpieza y/o sanitización deben esterilizarse antes de su uso para evitar una recontaminación durante la limpieza y/o sanitización.

29.74.- Los agentes de limpieza y de sanitización deben ser evaluados, utilizando métodos de control para su selección y aplicación. Los agentes de sanitización deben incluir también un agente esporicida ya que muchos desinfectantes comunes son ineficaces contra las esporas.

Tecnología de Aisladores y Sistemas de Barrera de Acceso Restringido (SBAR).-



29.75.- La clasificación del aire requerida para el ambiente que rodea el aislador o al SBAR debe depender del diseño del mismo y su aplicación. Éste debe ser controlado y para el proceso aséptico debe ser como mínimo grado D.

29.76.- Esta tecnología debe ser introducida sólo después de una validación adecuada, la cual debe tener en cuenta: la calidad del aire dentro y fuera del aislador o SBAR, la limpieza y sanitización del mismo, así como la garantía en los procesos de transferencia e integridad del aislador o SBAR.

29.77.- El monitoreo ambiental debe realizarse rutinariamente y debe incluir el análisis frecuente de fugas o hermeticidad del aislador o SBAR y del sistema guante / manga según corresponda.

Tecnología de Conformar o Soplar / Llenar / Sellar.-

29.78.- Cuando se desarrolle una producción aséptica el diseño del equipo debe estar instalado en un ambiente que provee un sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado eficaz grado A y debe instalarse al menos en un entorno de grado C.

29.79.- Se debe proveer al personal de uniforme de protección para los grados A/B.

29.80.- El ambiente debe cumplir con los límites de partículas viables y no viables en reposo, y con los límites de partículas viables sólo en operación.

29.81.- Si la tecnología es utilizada para la manufactura de productos esterilizados al final del proceso, debe instalarse al menos en un entorno de grado D.

29.82.- El uso de este tipo de tecnología debe estar validado.

Control de la producción.-

A. Productos esterilizados en su envase final.-

29.83.- La preparación de materiales (lavado, acondicionamiento y carga a esterilización) debe realizarse, al menos en un área grado D, a fin de garantizar una baja biocarga antes de la filtración y esterilización.

29.84.- Las soluciones pueden prepararse en ambientes de grado D, siempre que se tomen medidas adicionales para reducir al mínimo la contaminación, como por ejemplo el uso de recipientes cerrados.

29.85.- El llenado de productos parenterales con esterilización en su envase final debe realizarse como mínimo en un área grado C. Cuando existe un riesgo inusual para el producto, por ejemplo porque la operación de llenado es lenta, los recipientes son de cuello ancho o el producto está necesariamente expuesto durante más de unos pocos segundos antes del sellado, el llenado se debe hacer en un área grado A con al menos un entorno grado C.

29.86.- La preparación y llenado de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones debe realizarse en un área grado C como mínimo antes de la esterilización en su envase final.

B. Productos producidos asépticamente.-

29.87.- Los materiales y envases primarios después de limpios deben manipularse en un área grado D como mínimo.

29.88.- La preparación en sistema cerrado que va a ser esterilizado por filtración debe efectuarse en un área grado C como mínimo.



29.89.- La manipulación de materias primas estériles y todo proceso posterior que no puedan ser sometidos al menos a una filtración esterilizante debe realizarse en un área grado A rodeado de un área grado B.

29.90.- El llenado se debe realizar en un área grado A rodeado de un área grado B.

29.91.- La transferencia de envases parcialmente cerrados, como ocurre en el proceso de liofilización, debe realizarse en un área grado A rodeado de un área grado B, antes de completar el sellado, o en bandejas selladas de transferencia en un área grado B.

29.92.- La preparación y llenado de pomadas, cremas, suspensiones, y emulsiones debe realizarse en un área grado A con un entorno grado B, cuando el producto esté expuesto al área y no sea posteriormente filtrado.

Proceso aséptico.-

29.93.- Durante todas las etapas del proceso se deben tomar las precauciones para reducir al mínimo la contaminación, incluso durante las etapas anteriores a la esterilización.

29.94.- En el diseño del proceso aséptico (área crítica) debe garantizarse:

- a) El tiempo de exposición mínimo de los insumos y productos estériles en condiciones de operación;
- b) Que se evite la entrada de aire menos limpio que el grado A;
- c) Que se optimicen los flujos de insumos y personal para prevenir operaciones innecesarias en la zona crítica. Se debe limitar la frecuencia de entradas y salidas;
- d) Que el diseño del equipo y su ubicación permitan el confort y los movimientos del personal.

29.95.- No deben producirse productos que contengan organismos microbiológicos vivos en áreas usadas para el proceso de otros productos farmacéuticos, sin embargo, las vacunas de organismos muertos o de los extractos bacterianos pueden ser llenados, luego de su inactivación en las mismas áreas que otros productos farmacéuticos estériles previa validación de los procedimientos de inactivación, limpieza y esterilización de equipos y de toda superficie donde la contaminación pueda migrar.

29.96.- Se debe garantizar que se realicen los estudios de calificación y validación necesarios.

29.97.- La validación del proceso de llenado aséptico debe incluir la simulación del proceso, usando medios de cultivo aptos para la promoción de crecimiento. Se deben simular todas las operaciones de rutina en las etapas de esterilización de soluciones y almacenamiento del producto hasta el llenado.

29.98.- Se deben simular lo más fielmente posible las operaciones reales y se debe incorporar actividades e intervenciones que suelen ocurrir durante la producción normal, así como la situación del peor caso, teniendo en cuenta factores tales como:

- a) Complejidad de las operaciones;
- b) Tamaño de lotes;
- c) Número de empleados que están trabajando;
- d) Sistema de envase primario y cierre (dimensiones, tipo y compatibilidad con el equipo);
- e) Ensamblajes, conexiones y desconexiones asépticas en el comienzo y durante el proceso;
- f) Tiempo de duración, velocidad y configuraciones de la línea;
- g) Fatiga del personal;

- h) Condiciones extremas de los parámetros críticos ambientales (temperatura, humedad, presiones diferenciales y nivel de partículas);
- i) Tipo de intervenciones normales, atípicas, eventos no programados, por ejemplo, mantenimiento, muestreos, cambios de turno, ajustes del equipo y transferencias (liofilización), entre otros.

29.99.- Los medios de cultivo seleccionados deben permitir el cultivo de un amplio espectro de microorganismos, incluyendo aquellos que se esperaría encontrar en el ambiente donde se efectúe el llenado.

29.100.- Las pruebas de simulación de procesos se deben realizar como parte de la validación ejecutando tres pruebas de simulación consecutivas y satisfactorias. Estos ensayos se deben repetir a intervalos definidos y después de cualquier modificación significativa al sistema, equipo o proceso de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC).

29.101.- El número de envases utilizados para la prueba debe ser suficiente para permitir una evaluación válida. Para lotes pequeños el número de envases para llenado aséptico simulado debe al menos igualar el tamaño de lote del producto. Los criterios de aceptación son los siguientes:

- Cuando se llenan menos de 5000 unidades ninguna unidad debe presentar contaminación.
- Cuando se llenan de 5000 a 10000 unidades:
 - Una unidad contaminada debe conducir a una investigación, incluyendo la consideración de repetir la prueba.
 - Dos unidades contaminadas se considera causa de revalidación del proceso después de una investigación
- Cuando se llenan más de 10000 unidades:
 - Una unidad contaminada debe conducir a una investigación
 - Dos unidades contaminadas se considera causa de revalidación del proceso después de una investigación

29.102.- Cuando se efectúe la simulación de las operaciones de liofilización, debe evitarse que los envases primarios sean expuestos a factores que inhiban el crecimiento microbiano.

29.103.- Se deben tener criterios establecidos de manejo de muestras, incubación y de aceptación.

29.104.- La simulación del proceso debe repetirse a intervalos definidos de forma tal que se asegure que el proceso aséptico se encuentra bajo control y luego de cualquier modificación significativa del equipo, del personal y del proceso.

29.105.- Se deben tomar los cuidados necesarios para evitar que las comprobaciones o validación no incidan negativamente sobre el proceso.

29.106.- Solamente un número mínimo de personal requerido debe estar presente en las áreas limpias. Esta particularidad es importante durante las actividades de las operaciones asépticas. Asimismo, el movimiento del personal debe realizarse de forma controlada y metódica, para evitar la liberación excesiva de partículas y microorganismos debido a los movimientos bruscos.

29.107.- Los recipientes y materiales propensos a generar partículas deben excluirse de las áreas limpias.



29.108.- Después de efectuarse los procesos de limpieza y esterilización, la manipulación y conservación de los envases primarios, recipientes de productos a granel y equipos se deben realizar en un ambiente que asegure que los mismos no se vuelvan a contaminar. Los procesos, así como los envases primarios, recipientes de productos a granel y equipos deben ser debidamente identificados.

29.109.- El intervalo entre el lavado, secado y la esterilización de envases primarios, recipientes de productos y equipos, así como el intervalo entre la esterilización y el uso, debe ser lo más breve posible y debe establecerse mediante la validación.

29.110.- El tiempo transcurrido entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización por filtración debe ser lo más breve posible. Se debe establecer tiempo máximo a partir de los resultados de un estudio de validación para cada producto, teniendo en cuenta su composición y el método de almacenamiento empleado.

29.111.- Todo gas utilizado durante la fabricación de un producto estéril se debe filtrar a través de un filtro esterilizante en el punto de uso.

29.112.- La contaminación microbiológica de los productos (biocarga) debe ser la mínima posible antes de la esterilización. Se debe establecer el límite funcional al que pueda llegar la contaminación antes de la esterilización, el cual debe estar relacionado con la eficacia del método a ser empleado y con el riesgo de sustancias pirogénicas.

29.113.- Todas las soluciones especialmente los parenterales de gran volumen, se deben pasar por un filtro que retenga los microorganismos, de ser posible inmediatamente antes del proceso de llenado. Cuando se trata de soluciones acuosas en recipientes cerrados herméticamente, se deben proteger todos los orificios de salida de presión, como por ejemplo con filtros microbianos hidrofóbicos.

29.114.- Todos los materiales, envases primarios, cierres (tapones), recipientes de productos a granel y cualquier otro material que sea necesario, en las áreas limpias donde se efectúan trabajos asépticos, se deben esterilizar y de ser posible, se deben introducir a dichas áreas a través de esterilizadores de doble puerta situados en la pared o mediante un procedimiento que proporcione el mismo resultado de no introducir contaminantes.

29.115.- Se debe validar la eficacia de cualquier proceso nuevo y la validación deberá repetirse a intervalos regulares o cuando se haya realizado un cambio importante en el proceso o en los equipos utilizados.

Esterilización.-

29.116.- Todos los procedimientos de esterilización deben ser validados. Se debe prestar especial atención cuando el método de esterilización adoptado no se encuentra en las normas oficiales de referencia o bien cuando se emplea una preparación que no sea una simple solución acuosa o aceitosa, por ejemplo soluciones coloidales. Cuando no es posible realizar la esterilización terminal por calentamiento, debido a la inestabilidad de la formulación o a la incompatibilidad del tipo de envase necesario para la administración del producto (por ejemplo, los frascos goteros de plástico para ojos), se debe tomar la decisión de emplear un método alternativo a la esterilización terminal, filtración esterilizante y/o procesamiento aséptico.

29.117.- Antes de que se adopte un proceso de esterilización, debe demostrarse su idoneidad para el producto y su eficacia para lograr las condiciones deseadas de esterilización en todas las partes de cualquier tipo de carga que se someta a dicho proceso, mediante mediciones físicas o por el uso de indicadores biológicos, cuando sea apropiado.



29.118.- La validez del proceso debe verificarse a intervalos periódicos, como mínimo anualmente o siempre que se hayan introducido modificaciones importantes en el equipo y/o cambios en la configuración de las cargas en la cámara. Se deben registrar los resultados y los cambios efectuados.

29.119.- Durante la validación debe tenerse en cuenta los estudios de distribución de la temperatura en la cámara vacía (mapeo de la temperatura) y de penetración del calor considerando entre otros, las propiedades físicas y químicas del material a esterilizar (condiciones de reto).

29.120.- Para lograr una esterilización eficaz, todo el material debe someterse al tratamiento necesario y el proceso debe diseñarse para garantizar que se alcance este objetivo. Se debe prestar atención especial a la distribución que se realice de las cargas.

29.121.- La carga microbiológica de los materiales de partida debe ser mínima, debiendo ser monitoreada antes de la esterilización y encontrarse dentro de las especificaciones establecidas.

29.122.- Durante la preparación del material a esterilizar, todos los recipientes y paquetes deben ser cerrados y cubiertos de manera que el aire que entre sea adecuadamente filtrado. No deben emplearse materiales que desprendan partículas, impidan la penetración del agente esterilizante o propicien la contaminación del material estéril. Se debe garantizar que no quede aire atrapado entre los materiales que se esterilizarán por calor húmedo.

29.123.- Se deben establecer para todos los procesos de esterilización, cargas estandarizadas y deben estar validadas. Estas cargas deben estar definidas en procedimientos.

29.124.- Los indicadores químicos y biológicos se deben considerar sólo como un método adicional de control de la esterilización. Deben ser usados y almacenados de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

29.125.- Los indicadores químicos sólo deben utilizarse para identificar los materiales que han pasado por el proceso de esterilización.

29.126.- Los indicadores biológicos deben ser conservados y empleados de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Su calidad debe ser verificada a través de controles positivos y se deben tomar precauciones para evitar la contaminación microbiana causada por ellos.

29.127.- Se debe contar con un medio inequívoco para distinguir los productos que han sido esterilizados de los que no lo están. Cada canasta, bandeja u otro contenedor de productos o materiales debe estar identificado en forma segura con el nombre del material, el número de lote, fecha de esterilizado y una indicación inequívoca de que ha sido sometido al proceso de esterilización (cinta de autoclave).

29.128.- Los registros de esterilización deben estar disponibles para cada corrida de esterilización. Deben ser incluidos como parte del procedimiento de liberación de lotes.

29.129.- La aplicación del método de esterilización por filtración, debe establecerse sólo si no es posible utilizar la esterilización por calor.

A. Esterilización por calor.-

29.130.- Cada ciclo de esterilización por calor debe registrarse en una tabla o gráfico señalando temperatura y tiempo con una escala de tamaño adecuado.

29.131.- La temperatura debe registrarse mediante una sonda colocada en el punto más frío de la carga o de la cámara cargada, de acuerdo a los resultados de los estudios de validación.

29.132.- La tabla o gráfico de temperatura y tiempo, o bien, una fotocopia de la misma debe formar parte del registro de lote. Pueden emplearse también indicadores químicos y biológicos pero estos no deben reemplazar a los controles efectuados por medios físicos.

29.133.- Se debe dejar transcurrir tiempo suficiente para que toda la carga alcance la temperatura requerida (precalentamiento), antes que comience la medición del período de esterilización. Para cada tipo de carga debe determinarse y establecerse dicho tiempo.

29.134.- Después de finalizada la exposición a la temperatura de esterilización deben tomarse las precauciones necesarias para evitar la contaminación de la carga esterilizada durante la etapa de enfriamiento, debe garantizarse que cualquier recipiente detectado como no hermético no debe ser aprobado para su uso.

29.135.- Cualquier fluido o gas en contacto con el producto debe ser esterilizado.

A.1 Esterilización por calor húmedo.-

29.136.- La temperatura y la presión deben ser monitoreados durante el proceso de esterilización. La instrumentación de control debe ser independiente de la instrumentación para el monitoreo y registro. Cuando se emplean sistemas automatizados de monitoreo para estos parámetros, éstos deben ser validados para garantizar que se cumplan los requisitos críticos del proceso.

29.137.- Si se trata de esterilizadores que tienen un drenaje en el fondo de la cámara, debe ser necesario registrar la temperatura en esta posición durante todo el período de esterilización. Cuando una fase de vacío es parte del ciclo, deben efectuarse controles regulares para verificar si la cámara pierde hermeticidad.

29.138.- Los productos a ser esterilizados, siempre que no se trate de recipientes herméticamente cerrados, se deben envolver en un material que permita la eliminación del aire y la penetración del vapor, pero que impida a su vez la recontaminación después de la esterilización. También se pueden utilizar recipientes de acero inoxidable especialmente diseñados para ser autoclavados, que permiten que el vapor ingrese y salga al aire.

29.139.- Todas las partes de la carga deben estar en contacto con el agua o vapor saturado a la temperatura requerida por el tiempo requerido.

29.140.- Se debe garantizar que el vapor utilizado para la esterilización sea de calidad adecuada mediante análisis químicos, microbiológicos y análisis de endotoxinas del condensado de vapor.

29.141.- El vapor utilizado no debe contener aditivos que puedan ser causa de contaminación del producto o de los equipos.

A.2 Esterilización por calor seco.-

29.142.- Cuando se emplea el proceso de esterilización por calor seco, el aire debe circular dentro de la cámara manteniéndose una presión positiva, para impedir la entrada de aire no estéril.

29.143.- El aire suministrado debe pasar por un filtro esterilizante. Si el proceso de esterilización con calor seco tiene además como objetivo la eliminación de pirógenos, durante los estudios de validación deben realizarse pruebas de desafío empleando endotoxinas.



E.CÓRDOVA E

29.144.- Para la despirogenización de los materiales, la exposición durante la fase de esterilización debe garantizar que en el punto más frío de la carga o del contenedor ocurra la reducción en 3 logaritmos o más de la concentración de endotoxinas empleada como desafío durante los estudios de validación.

29.145.- Para efectuar la aplicación y establecimiento de cualquier otro proceso que sea diseñado para lograr la despirogenización de materiales y equipos, entre otros, se debe demostrar que el mismo garantiza la reducción de 3 logaritmos o más de la concentración de endotoxinas empleada como desafío durante los estudios de validación.

A.3 Esterilización por radiación.-

29.146.- La esterilización por radiación se usa principalmente para la esterilización de materiales y productos sensibles al calor.

29.147.- Debido a que muchos productos farmacéuticos y materiales de envase son sensibles a la radiación, se permite emplear este método cuando la ausencia de efectos nocivos sobre el producto sea demostrada adecuadamente.

29.148.- No se acepta la radiación ultravioleta como método de esterilización terminal.

29.149.- La dosis de radiación será medida durante el proceso. Con este fin utilizarán indicadores dosimétricos que indiquen cuantitativamente la dosis recibida por el producto mismo. Los dosímetros se incluirán en la carga en un número y distancia suficiente como para garantizar que siempre haya un dosímetro dentro de la cámara. Cuando se trate de dosímetros plásticos se deben emplear dentro del tiempo límite fijado después de su calibración. Se debe verificar las absorbancias de los dosímetros transcurrido un período de tiempo corto después de su exposición a la radiación.

29.150.- La calibración de cada lote de dosímetro debe ser trazable al estándar nacional y/o internacional. Se establecerá un periodo de validez adecuadamente fundamentado.

29.151.- Dependiendo del tipo de dosímetro usado, deben tenerse en cuenta las posibles causas de inexactitud, incluyendo: cambios en el contenido de humedad, cambios en la temperatura, tiempo entre la irradiación y la medición y rango de dosis.

29.152.- Se debe demostrar satisfactoriamente que la cantidad o dosis de radiación ionizante absorbida no tenga efectos perjudiciales para el producto terminado y por ende para la salud humana.

29.153.- En los procedimientos de validación, deben tenerse en cuenta los efectos de las variaciones en la densidad de los envases.

29.154.- Los procedimientos de manipulación de materiales deberán evitar cualquier confusión de materiales irradiados y no irradiados. Cada recipiente o envase contará con un sensor de radiación que muestre que ha sido sometido a tratamiento de radiación.

29.155.- Los discos de color sensibles a la radiación podrán utilizarse para diferenciar los envases que han sido sometidos a la radiación de los que no han sido sometidos a este proceso; estos discos no son indicadores de una esterilización completa. La información obtenida debe incluirse en el registro de lote.

29.156.- La dosis total de radiación debe administrarse dentro de un período de tiempo preestablecido.

29.157.- Si la esterilización por radiación se encarga a un contratista independiente, el fabricante debe asegurar que se cumplan los requisitos anteriores y que el proceso de la

esterilización sea validado. Se deben especificar las responsabilidades del personal de la planta de radiación para emplear la dosis correcta.

A.4 Esterilización con óxido de etileno.-

29.158.- Debido a su gran toxicidad y al ser un compuesto explosivo en algunas proporciones con el aire, deben establecerse requisitos de seguridad para la manipulación del óxido de etileno.

29.159.- Este método sólo podrá utilizarse cuando no exista ningún otro método posible de aplicar. Durante la validación del proceso debe demostrarse que no se produce ninguna alteración del producto y que las condiciones y el tiempo asignado a la desgasificación son suficientes para reducir el gas residual y los productos de reacción, hasta límites aceptables definidos para el tipo de producto o material. Dichos límites se deben incorporar a las especificaciones del producto.

29.160.- Es esencial el contacto directo entre el gas y los microorganismos. Se deben tomar precauciones para evitar la presencia de organismos tales como cristales o proteína seca que puedan encontrarse envueltos en los materiales de envase. La naturaleza y cantidad de dichos materiales pueden influir significativamente en el proceso.

29.161.- Antes de la exposición al gas los materiales deben encontrarse en equilibrio con la humedad y la temperatura requeridas para el proceso, a fin de minimizar el tiempo de espera antes de la esterilización.

29.162.- Cada ciclo de esterilización debe ser controlado mediante indicadores biológicos, utilizando un número adecuado de prueba distribuidos en toda la carga. La información obtenida por este medio debe formar parte del registro del lote.

29.163.- Los indicadores biológicos deben ser almacenados y usados de acuerdo a las instrucciones del fabricante y su desempeño debe ser verificado con controles positivos.

29.164.- Para cada ciclo de esterilización, los registros deben ser hechos en el tiempo que lleva terminar el ciclo de la presión, temperatura y humedad dentro de la cámara durante el proceso y la concentración del gas. La temperatura y presión deben registrarse en una gráfica durante todo el ciclo. Todos los registros deben formar parte del registro de lote.

29.165.- Después de la esterilización, la carga debe ser almacenada de forma controlada y con la debida ventilación para permitir que el gas residual y los productos de reacción disminuyan hasta el nivel definido. Este proceso se debe comprobar mediante estudios de validación.

A.5 Esterilización por filtración.-

29.166.- Durante el proceso aséptico para asegurar la esterilidad de los envases primarios y el producto, se debe prestar una atención especial al ambiente, personal, superficies críticas, procesos de esterilización y transferencia de los envases primarios, tiempo máximo de almacenamiento del producto antes del llenado y al proceso de esterilización, ensamblaje e integridad del filtro.

29.167.- Ciertas soluciones y líquidos que no pueden ser esterilizados en el envase final, pueden ser esterilizados a través de un filtro de 0.22 μm o menos. Mediante tales filtros podrán eliminarse bacterias y hongos, pero no todos los virus y micoplasmas. Se debe tener en cuenta la posibilidad de complementar el proceso de filtración con algún grado de tratamiento térmico.

29.168.- Debido a los riesgos potenciales que podría significar el empleo del método de filtración, a diferencia de otros métodos de esterilización, es aconsejable emplear un filtro

de doble capa de filtración o efectuarse una segunda filtración con otro filtro retenedor de microorganismos inmediatamente antes del llenado. La filtración final estéril se debe llevar a cabo lo más cerca posible al punto de llenado, entendiéndose la cercanía tanto en distancia como en tiempo.

29.169.- No se deben emplear filtros que desprendan fibras. El uso de filtros que contienen asbesto se debe descartar totalmente.

29.170.- Se debe controlar la integridad del filtro empleando un método apropiado, tal como la prueba de punto de burbuja inmediatamente después de cada uso (también es recomendable verificar el filtro de esta manera antes del uso). El tiempo requerido para filtrar un volumen conocido de solución a granel y la diferencia de presión a ser empleada a lo largo de la filtración se debe determinar durante la validación, y si existen diferencias significativas estas deben consignarse en el registro de lote y deben ser investigadas. La integridad de los filtros para gases críticos y filtros de venteo debe ser verificada después de su uso. La integridad de otros filtros debe ser confirmada a intervalos adecuados.

29.171.- No se debe utilizar el mismo filtro durante más de un día de trabajo, a menos que se compruebe la inocuidad del uso adicional, mediante la validación.

29.172.- Los filtros se deben seleccionar de acuerdo a su compatibilidad con el producto y a las características del proceso como: volumen del producto filtrado, rango de flujo, presión diferencial, temperatura y características químicas del producto.

29.173.- El método seleccionado para realizar la prueba de integridad y los criterios de aceptación deben ser validados y se deben correlacionar con la retención de microorganismos.

29.174.- Se debe disponer de documentación del fabricante del filtro sobre la capacidad de retención microbiológica del filtro esterilizante empleado.

29.175.- El filtro debe ser de naturaleza tal que no afecte el producto eliminando alguno de sus ingredientes o agregándole sustancias.

29.176.- El fabricante debe demostrar la eliminación microbiológica completa de cada producto o familia de productos usando un microorganismo de reto representativo del proceso, donde se debe tener en cuenta el tamaño de lote o volumen de filtrado, tiempo de duración, rango de flujo, temperatura, presión diferencial, características físico-químicas entre otros.

29.177.- Los análisis para el reto microbiológico realizado al filtro por el fabricante del mismo y por la organización no son intercambiables, esto es, deben ser validados independientemente.

Requisitos adicionales según etapa del proceso.-

29.178.- Los viales con producto liofilizado parcialmente cerrados deben mantenerse bajo condiciones de grado A en todo momento, hasta que el vial sea completamente cerrado. Se deben monitorear los parámetros de temperatura, tiempo y vacío durante el proceso de liofilización.

29.179.- El sistema de cierre de los envases primarios debe ser validado, los envases cerrados mediante fusión, por ejemplo, ampulas de vidrio o plásticas deben estar sujetos a un análisis de integridad del 100 %. Se debe comprobar la integridad de otros envases empleando procedimientos adecuados.

29.180.- El sistema de cierre para viales llenados asépticamente no es completamente integral hasta que la tapa o capucha de aluminio haya sido colocada en el vial taponado. La colocación de la tapa de aluminio se debe realizar tan pronto como sea posible una vez que el vial cuente con el tapón inicial.

29.181.- El equipo para colocar la tapa de aluminio puede generar grandes cantidades de partículas no viables, por lo que debe estar localizado en una estación separada equipado con extracción de aire adecuada.

29.182.- La colocación de la tapa de aluminio puede ser llevada a cabo como un proceso aséptico empleando tapas esterilizadas o como un proceso limpio, fuera del área crítica. En este último caso, los viales deben ser protegidos por condiciones de grado A hasta el momento de dejar el área crítica (entre el llenado y transporte al liofilizador) y posteriormente deben ser protegidos por un suministro de aire grado A hasta que la tapa haya sido colocada (del liofilizador al cierre con la tapa de aluminio). El término "suministro de aire grado A" significa que el aire debe pasar por filtros HEPA al menos y cumplir condiciones de clasificación de grado A en reposo.

29.183.- Los viales con tapones faltantes deben ser rechazados antes de colocar la tapa de aluminio. En las áreas donde se requiera la intervención de personal se debe contar con la tecnología apropiada para prevenir el contacto directo con los viales y minimizar la contaminación.

29.184.- Los envases primarios cerrados herméticamente al vacío se deben verificar mediante el control de muestras de los mismos para establecer si el vacío se ha mantenido después de transcurrido un tiempo predeterminado.

29.185.- Los envases llenos de productos parenterales se deben inspeccionar individualmente. La revisión visual se debe efectuar bajo condiciones adecuadas y controladas de iluminación. El personal de revisión se debe someter a controles regulares de la vista, con anteojos puestos si los usan normalmente, y durante la revisión visual se deben someter a descansos debidamente fundamentados. Si se utilizan otros métodos de revisión estos se deben comprobar y el equipo empleado debe ser controlado a intervalos regulares. Todos los métodos empleados deben ser validados.

Control de Calidad.-

29.186.- En la prueba de esterilidad se deben incluir no sólo muestras representativas de todo el lote, sino también muestras tomadas de las partes del lote más expuestas al riesgo de contaminación, como por ejemplo:

- a) En el caso de productos que han sido llenados asépticamente, entre las muestras se deben incluir las provenientes de recipientes llenados al inicio y al final del lote y luego de alguna interrupción importante en el proceso;
- b) Si se trata de productos que son esterilizados en sus recipientes finales, se deben obtener muestras de la parte que potencialmente sea la más fría de la carga.

29.187.- La prueba de esterilidad a la que se somete el producto final debe ser considerada sólo como la última de una serie de medidas de control mediante las cuales se asegura la esterilidad.

29.188.- Los lotes que no pasan la prueba inicial de esterilidad, no deben ser aprobados sobre la base de una segunda prueba a menos que se demuestre que las condiciones ambientales y los materiales usados durante la prueba no cumplen las especificaciones establecidas y esta pueda ser invalidada.



29.189.- Se debe proceder a liberar un producto cuando además de pasar la prueba de esterilidad, cumpla con las condiciones establecidas durante la manufactura para el aseguramiento de la esterilidad.

29.190.- Para productos parenterales, el agua para inyección, productos intermedios y terminados deben ser monitoreados para endotoxinas usando un método establecido por farmacopeas reconocidas en el país que haya sido verificado para cada tipo de producto. Para parenterales de gran volumen, el monitoreo del agua y productos intermedios se debe realizar siempre además de cualquier análisis establecido por la monografía oficial aprobada para el producto final. Cuando una muestra no pase el análisis, se debe investigar la causa de la falla y se deben tomar las acciones necesarias.

29.191.- La esterilidad de un producto terminado se debe asegurar mediante la validación del ciclo de esterilización para el caso de los productos esterilizados en su envase final y mediante la validación del llenado con medio en el caso de los productos manufacturados asépticamente. Se deben examinar los registros de lote y registros del monitoreo ambiental en conjunto con los resultados de la prueba de esterilidad.

29.192.- Se debe verificar la prueba de esterilidad para cada producto.

SECCIÓN XXX: RADIOFÁRMACOS

Alcances.-

30.1.- Esta sección es aplicable a los procedimientos de manufactura empleados a nivel de la industria farmacéutica considerando:

- a) Radiofármaco listo para su uso.
- b) Precursor de radiofármaco.
- c) Componente para radiofármaco.
- d) Generador de radionucléidos.

En los casos descritos en los literales a), b) y c) precedentes, aplica la síntesis química.

Organización y personal.-

30.2.- Los jefes de las áreas de Producción, Control de calidad, Aseguramiento de la calidad y Dirección Técnica deben estar capacitados, calificados y entrenados en procesos radioquímicos, radiofarmacia, toxicología, protección radiológica y otras ciencias afines.

30.3.- Adicionalmente a los cargos establecidos, debe existir un Responsable de Protección Radiológica, que tiene como funciones principales velar por la seguridad de la instalación, supervisar el cumplimiento de las normas, aplicar programas de protección radiológica y el plan de emergencia entre otras actividades que requieran los trabajos con radiaciones ionizantes en correspondencia con las regulaciones nacionales vigentes.

30.4.- Todo el personal involucrado debe estar capacitado en temas de protección radiológica, manejo de productos radioactivos, manejo de desechos, fuentes de contaminación, blindajes entre otros, y además entrenado y re-entrenado en los procedimientos a seguir en caso que ocurran accidentes. Deben mantener los registros de la capacitación y realizar una evaluación de la eficacia del programa de entrenamiento.

30.5.- El personal debe conocer normas de comportamiento en las áreas donde se maneje radiactividad. Asimismo, debe trabajar con vestimenta que asegure su protección.



30.6.- Deben contar con procedimientos generales de emergencia aprobados que indiquen las medidas a seguir en caso de incidentes previstos y accidentes relacionados con la contaminación de sustancias radiactivas y el manejo de desechos.

30.7.- La movilización del personal entre áreas radiactivas y no radiactivas sólo debe realizarse si son respetadas estrictamente las normas de seguridad de radioprotección.

30.8.- Todo personal involucrado en actividades de manufactura, almacenamiento y control de calidad de productos radiactivos debe seguir estrictamente las normas establecidas para el manejo de estos productos y debe ser monitoreado por las posibles exposiciones a radiaciones y/o contaminación.

30.9.- El personal no debe tocar ningún objeto del área con los mismos guantes con los que ha manipulado el material radioactivo.

Instalaciones.-

30.10.- El diseño de las áreas deben cumplir con las Buenas Prácticas Manufactura, protección y seguridad radiológica considerando la protección al personal de las radiaciones y al producto de la contaminación generada por el personal y por el medio ambiente. Los materiales utilizados en las instalaciones deben ser ignífugos.

30.11.- La producción debe realizarse en áreas autocontenidas. Se deben efectuar estudios de administración del riesgo para fundamentar el nivel de clasificación de área establecida.

30.12.- Se debe poner énfasis especial a los niveles de radiactividad al manipular sustancias radiactivas, autorizados por la entidad competente y a las características específicas de cada producto. En las áreas para el manejo de sustancias radiactivas se debe establecer una presión negativa con relación al medio ambiente exterior para evitar su dispersión.

30.13.- De acuerdo al riesgo radiológico, deben establecer criterios para el acceso, a las áreas controladas, áreas supervisadas y de libre circulación.

30.14.- Todas las instalaciones deben encontrarse limpias, en condiciones sanitarias y libres de contaminación radiactiva.

30.15.- Se debe prestar atención especial, al monitoreo de radiaciones y control radiológico, sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado de modo que aseguren el confort del personal. No se debe recircular el aire extraído de las áreas en las que se manipulan sustancias radiactivas. Las salidas de aire se deben diseñar de forma que se evite la posible contaminación ambiental por partículas y gases radiactivos.

30.16.- Se recomienda almacenar el material radiactivo, según las características del radionucleido, utilizando blindaje adicional al empleado en su transporte.

30.17.- Debe disponerse de áreas separadas para la recepción de sustancias radioactivas.

30.18.- En las áreas donde se trabaje con sustancias radiactivas, se debe colocar el símbolo de radiactividad y la señalización del tipo de zona. Se debe establecer por razones de higiene y de protección radiológica, el acceso a las áreas de producción de radiofármacos solamente a las personas involucradas en este trabajo.

30.19.- Deben existir exclusas con separación adecuada para realizar el cambio de uniforme y barreras para colocarse el cubre-calzados. Se debe contar con duchas y lavamanos con dispositivos de grifos que no se manipulen directamente con las manos para la descontaminación en caso necesario.



30.20.- Los materiales de las superficies de las áreas de producción, deben tener propiedades tales que no emitan o absorban partículas o microorganismos y que no absorban la radiactividad. Además, no se deben deteriorar a la repetición del tratamiento con agua, agentes de limpieza y sanitización y en algunos casos a los rayos ultravioleta.

30.21.- El mobiliario en las áreas de producción se debe reducir al mínimo. Se debe instalar en las áreas un sistema de comunicación, que preferiblemente para contestar no sea necesario tocar ningún botón.

30.22.- Los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado, tanto el correspondiente a las áreas radiactivas como a las no radiactivas, deben estar provistos de alarmas que permitan advertir al personal sobre posibles fallas del sistema.

30.23.- Las áreas de producción deben contar con blindajes y visores blindados.

30.24.- A fin de prevenir riesgos por contaminación cruzada, deben adoptarse todas o alguna de las siguientes medidas:

- a) Manufactura en áreas separadas;
- b) Evitar la producción simultánea de más de un producto radiactivo en el mismo puesto de trabajo excepto que se encuentren separados;
- c) Transferencia de material a través de esclusas, extracción de aire, cambio de uniforme, lavado y descontaminación cuidadosa del equipo;
- d) Protección contra riesgos de contaminación por recirculación de aire no tratado o por reingreso accidental de aire extraído;
- e) Utilización de sistemas cerrados;
- f) Prevención de formación de aerosoles;
- g) Utilización de recipientes esterilizados.

30.25.- Se debe disponer de unidades de manejo de aire independientes para las áreas radiactivas y áreas no radiactivas. El aire proveniente de las áreas donde hayan sido manipulados materiales radiactivos debe ser eliminado a través de filtros apropiados, verificando su desempeño periódicamente.

30.26.- La manufactura de radiofármacos estériles debe considerar también lo dispuesto en la Sección-XXIX.

30.27.- Las instalaciones donde se manipule radiactividad deben ser autorizadas por la entidad nacional competente.

Equipos e Instrumentos.-

30.28.- Deben existir programas de mantenimiento preventivo, calificación y calibración, que garanticen que todos los locales y equipos empleados en la fabricación de radiofármacos son adecuados y están calificados. Estas actividades serán realizadas por personal competente y se mantendrán los registros y anotaciones de las mismas. Se debe poder emplear una fuente de control de un radionucléido de vida útil larga, para verificaciones diarias de instrumentos. Tales calibraciones se deben repetir en caso de reparación y a intervalos que se deben definir en dependencia del tipo de instrumento.

30.29.- Los equipos han de construirse de manera que las superficies en contacto con los productos no reaccionen con los mismos, ni absorban o añadan sustancias, que puedan alterar la calidad de los radiofármacos.

30.30.- Cuando en una autoclave se esterilizan diferentes productos (con diferentes radionucléidos) deben tomarse medidas para prevenir la contaminación cruzada con otros radionucléidos y estar provista de la protección adecuada a fin de minimizar la exposición

del personal a la radiación. Inmediatamente después de su utilización, debe verificarse la ausencia de contaminación en la misma.

30.31.- Las cajas de guantes u otros medios técnicos se deben limpiar y/o sanitizar frecuentemente para evitar la contaminación externa de los frascos. Los guantes se deben limpiar y sanitizar periódicamente también por la parte interna.

30.32.- Los blindajes de plomo (protección entre la persona y el material radiactivo), ya sea en forma de recipientes o de ladrillos de plomo (en áreas de manufactura), deben mantenerse pintados y limpios. A mayor blindaje mayor exposición.

30.33.- Deben contar con celdas blindadas que eviten la irradiación del personal, módulos automáticos de dispensación, cabinas de flujo laminar y cámaras de ionización.

30.34.- Se debe identificar las zonas en donde se encuentren ubicados los instrumentos y equipos de dosimetría, tales como: sondas de detección de tasas de dosis, controladores de tasas de dosis, detectores de manos-pies (este último para comprobar que el personal no presenta contaminación antes de salir al exterior).

30.35.- Los controles de calidad para la determinación de la pureza química y radioquímica deben contar con doble sistema de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con radiocromatógrafos y para determinar la medida del espectro gamma de los productos radiofarmacéuticos con analizadores multicanal.

Manufactura.-

30.36.- La fabricación y la manipulación de los radiofármacos son potencialmente peligrosas. El nivel de riesgo depende del tipo de radiación, de la energía de la radiación y del periodo de semidesintegración de los isótopos radiactivos. Hay que prestar especial atención a la prevención de la contaminación cruzada, a la retención de los contaminantes de radionucleidos y a la eliminación de los residuos.

30.37.- En la preparación del radiofármaco cuando se utilicen técnicas cromatográficas para la preparación y purificación de productos debe evitarse la contaminación cruzada radioactiva, por lo general mediante el uso de equipos dedicados a uno o varios productos marcados con el mismo radionucleido. Debe estar definido el período de vida útil de las columnas.

30.38.- Debido a la exposición a la radiación, se acepta que la mayor parte del etiquetado del envase primario se realice antes de la fabricación. Las etiquetas de los viales estériles vacíos y cerrados pueden contener información parcial antes del llenado, siempre que esto no comprometa la esterilidad o impida el control visual del vial una vez lleno.

30.39.- Con el fin de minimizar el riesgo de contaminación cruzada radioactiva o de mezcla, debe evitarse la producción de distintos productos radioactivos en la misma área de trabajo al mismo tiempo.

30.40.- El rotulado debe contener la información dispuesta en la legislación vigente

30.41.- Los radiofármacos estériles pueden obtenerse mediante fabricación aséptica o por esterilización terminal. En todo caso, las instalaciones deben mantener un nivel de limpieza ambiental adecuado al tipo de actividad que se lleve a cabo.

30.42.- En el caso de los productos de llenado aséptico debe llevarse a cabo el ensayo de integridad del filtro de membrana, teniendo en cuenta la necesidad de una protección contra la radiación y del mantenimiento de la esterilidad del filtro.



30.43.- En la fabricación de medicamentos estériles, las zonas de trabajo donde el producto o los envases estén expuestos al ambiente, las exigencias en cuanto a la limpieza del ambiente deben cumplir lo dispuesto en la Sección XXIX del presente Manual.

30.44.- En la fabricación de radiofármacos se puede realizar una evaluación del riesgo para determinar cuáles son las diferencias de presión pertinentes, así como la dirección del flujo del aire y la calidad del aire.

30.45.- En el caso de utilizar sistemas cerrados y automáticos (síntesis química, purificación, filtración esterilizante en línea), un ambiente de grado C (normalmente "celdas calientes") se considerará adecuado. Las celdas calientes deben disponer de un nivel elevado de limpieza del aire, con aire de alimentación filtrado, cuando estén cerradas. Las actividades de producción aséptica deben llevarse a cabo en un área de grado A.

30.46.- Antes de empezar a fabricar, el montaje del equipo esterilizado y de sus piezas (tubos, filtros esterilizados, viales estériles cerrados y sellados para líneas de transmisión de fluidos selladas) debe realizarse en condiciones asépticas.

Control de Calidad.-

30.47.- En caso específico de radiofármacos que tienen que ser liberados para su uso antes de que se concluyan todos los análisis de control de calidad, el proceso de fabricación debe estar validado y el sistema de aseguramiento de la calidad debe garantizar todo el proceso de manufactura, control de calidad, almacenamiento y distribución.

30.48.- Se deben cumplir las especificaciones requeridas en las farmacopeas reconocidas en el país.

30.49.- En los radiofármacos listos para usar, el control de calidad debe incluir la comprobación de la identidad, dosis y fecha de calibración. Periódicamente se debe comprobar la actividad y pureza radionucléidica, entre otros.

30.50.- Para los radiofármacos preparados de generadores, en el control se debe incluir el rendimiento de la elución, la pureza radionucléidica, pureza radioquímica, ausencia de aluminio, partículas, pH, entre otros.

30.51.- La distribución de radiofármacos de vida media muy corta, liberados previo a la finalización de todos los controles, no sustituye la decisión del personal asignado de tomar la decisión sobre la conformidad del lote, debiendo quedar ésta formalmente registrada.

30.52.- En el caso indicado en el numeral anterior, debe disponerse de procedimientos que describan todos los aspectos relacionados a la manufactura y que deben ser considerados, examinados y evaluados previo a la liberación del lote. Asimismo debe existir un procedimiento en el que se encuentren establecidas las acciones a tomar en caso de obtener resultados no satisfactorios una vez finalizados los controles de calidad.

30.53.- Toda documentación de identificación de un lote en particular debe incluir la radioactividad por unidad de dosis.

30.54.- Los radiofármacos que contengan radionucleidos con periodo de semidesintegración largo deben ser analizados para demostrar que cumplen todos los criterios de aceptación relevantes antes de su liberación y certificación por parte de la persona calificada.

30.55.- Antes de realizar los ensayos, las muestras pueden almacenarse para permitir que la radioactividad decaiga lo suficiente. Todos los ensayos, incluido el ensayo de esterilidad, deben realizarse lo antes posible.

30.56.- Debe establecerse un procedimiento escrito que describa la valoración de los datos de producción y de análisis que debe considerarse antes del despacho de los lotes.

30.57.- Los productos que no cumplan los criterios de aceptación deben rechazarse. Si se reprocesa el material, deben seguirse procedimientos previamente establecidos y el producto terminado debe cumplir los criterios de aceptación antes de su liberación. Los productos devueltos no pueden reprocesarse y deben almacenarse como residuos radioactivos.

30.58.- Debe existir un sistema que permita verificar la calidad de los materiales de partida. La aprobación de los proveedores debe incluir una evaluación que garantice de forma adecuada que el material cumple, sistemáticamente, las especificaciones. Los materiales de partida, los materiales de acondicionamiento y los elementos auxiliares de procesos críticos deben adquirirse de proveedores aprobados.

30.59.- Las muestras de retención deben ser conservadas por períodos apropiados conforme al período de semidesintegración del componente radiactivo involucrado, no siendo esto aplicable para radiofármacos de vida media muy corta.

30.60.- Se deben conservar las muestras de retención en cantidad suficiente y en condiciones de almacenamiento establecidas a fin de permitir repetir el análisis o verificación del lote en caso sea necesario.

Tratamiento de residuos y desechos.-

30.61.- La organización debe contar con las instalaciones correspondientes para el tratamiento de los desechos radiactivos y no-radiactivos, que cumpla con las regulaciones vigentes para el almacenamiento de acuerdo a sus características.

30.62.- Deben tomarse las precauciones necesarias para evitar contaminación del sistema de drenaje con efluentes radiactivos.

30.63.- Se deben tener medidas para evitar la contaminación o exposición del personal a desechos radiactivos tanto dentro como fuera de las instalaciones.

SECCIÓN XXXI: Productos biológicos

Alcance.-

31.1.- Los productos biológicos contienen una sustancia biológica, la cual se produce o se extrae a partir de una fuente biológica y que necesita, para su caracterización y determinación de su calidad, una combinación de ensayos físico-químicos y biológicos junto con el proceso de producción y su control.

31.2.- Los productos biológicos que se encuentran dentro del alcance del presente Manual incluyen:

- a) Inmunológicos: vacunas, sueros y alérgenos
- b) Productos obtenidos por procedimientos biotecnológicos (productos biotecnológicos)
- c) Otros productos biológicos que la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) determine tales como: heparina, enoxaparina, toxina botulínica entre otros.

31.3.- Los procedimientos de obtención de productos biotecnológicos incluyen:



E.CÓRDOVA E

- a) Técnica del ADN recombinante;
- b) Técnicas de anticuerpos monoclonales e hibridoma;
- c) Otros métodos que la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) determine de acuerdo al avance de la ciencia.

Organización y personal.-

31.4.- Todo el personal involucrado en la manufactura, incluyendo control de calidad, aseguramiento de la calidad y mantenimiento debe recibir capacitación específica relativa a los productos que se fabrican en su área y en microbiología.

31.5.- El personal responsable de la producción, control de calidad y aseguramiento de la calidad, deben tener dominio en las técnicas de fabricación y control de calidad de productos biológicos y experiencia práctica en áreas específicas tales como bacteriología, biología, química, medicina, farmacología, virología, inmunología u otras relativas a los productos que se fabrican en el laboratorio.

31.6.- Para mantener la seguridad del producto debe tenerse en cuenta el estado inmunológico del personal. Cuando corresponda, todo el personal involucrado en manufactura, incluyendo control de calidad y aseguramiento de la calidad, mantenimiento, cuidado de animales y ensayos in vivo, debe ser vacunado con las vacunas específicas que se requieran por la naturaleza de los procesos que se realizan y someterse a controles médicos periódicos. Cuando tengan que entrar a las áreas de producción auditores, inspectores y visitantes, deben también ser vacunados.

31.7.- Se debe evitar el riesgo de contaminación de un lote de manufactura con agentes infecciosos y la exposición del personal a agentes infecciosos, toxinas o alérgenos potentes.

31.8.- Debe evitarse en las áreas de producción, cualquier cambio en el estado de salud del personal que pueda afectar en forma adversa la calidad del producto.

31.9.- El personal involucrado en la fabricación de vacunas deberá estar inmunizado y ser monitoreado de acuerdo a la naturaleza del agente biológico utilizado. El personal involucrado en la fabricación de vacuna BCG deberá estar sujeto a control médico periódico incluyendo pruebas de tuberculosis activa y placas radiográficas de tórax.

31.10.- En el transcurso de un día de trabajo, el personal no debe pasar desde áreas donde pueda estar expuesto a micro organismos vivos hacia áreas donde se manipulan otros productos o diferentes organismos. Si este pasaje es inevitable, el personal involucrado en tal producción debe seguir procedimientos claramente definidos de descontaminación incluyendo cambio de uniforme considerando también calzado y de ser necesario ducha.

Instalaciones y equipos.-

31.11.- Las instalaciones se clasifican por niveles de bioseguridad como:

- a) Nivel de bioseguridad 1 (básico);
- b) Nivel de bioseguridad 2 (básico);
- c) Nivel de bioseguridad 3 (contención);
- d) Nivel de bioseguridad 4 (contención máxima).

31.12.- Las designaciones del nivel de bioseguridad se deben basar en una combinación de las características de diseño, construcción, medios de contención, equipo, prácticas y procedimientos de operación necesarios para trabajar con agentes de los distintos grupos



de riesgo. Los niveles de bioseguridad se relacionan, no se equiparan con los grupos de riesgo.

31.13.- La asignación de un nivel de bioseguridad debe basarse en un estudio de administración del riesgo. Este estudio debe tener en cuenta el grupo de riesgo, además de otros factores, con el fin de determinar el nivel de bioseguridad más apropiado. Por ejemplo, un agente asignado al grupo de riesgo 2 en general debe requerir instalaciones, equipo, prácticas y procedimientos del nivel de bioseguridad 2 para trabajar sin riesgo. No obstante, si determinadas actividades entrañan la generación de aerosoles con elevadas concentraciones, quizá sea más apropiado el nivel de bioseguridad 3 para proporcionar el grado necesario de seguridad, pues garantiza una mayor contención de los aerosoles en el entorno de trabajo. Por consiguiente, el nivel de bioseguridad asignado a un trabajo concreto debe depender del juicio profesional basado en el estudio de administración del riesgo, y no en la asignación automática de un nivel de bioseguridad con arreglo al grupo de riesgo particular al que pertenezca el agente con el que se va a trabajar, ya que como se ha indicado, se relacionan, no se equiparan.

31.14.- En el siguiente cuadro se resumen los requisitos de las instalaciones en los cuatro niveles de bioseguridad:

Tabla 3.- Niveles de bioseguridad

Requisito	Nivel de bioseguridad			
	1	2	3	4
Aislamiento ambiental y funcional de las áreas generales	No	No	Si	Si
Flujo de aire hacia el interior	No	Conveniente	Si	Si
Sistema de aire controlado	No	Conveniente	Si	Si
Salida de aire con filtro HEPA	No	No	Si / No según localización de la salida de aire	Si
Entrada de doble puerta	No	No	Si	Si
Cámara de cierre hermético	No	No	No	Si
Cámara de cierre hermético con ducha	No	No	No	Si
Antesala	No	No	Si	-
Antesala con ducha	No	No	Si / No dependiendo de agentes empleados	No
Tratamiento de efluentes	No	No	Si	Si
Autoclave en el área de trabajo	No	No	Conveniente	Si
Autoclave de doble puerta	No	No	Conveniente	Si
Cámara de seguridad biológica	No	Conveniente	Si	Si
Capacidad de vigilancia de la seguridad del personal (por ejemplo ventana, sistema de televisión en circuito cerrado)	No	No	Conveniente	Si

31.15.- Para favorecer el establecimiento de un nivel de bioseguridad adecuado, adicional al grupo de riesgo, se debe considerar:

- a) La patogenicidad del agente y la dosis infectiva;
- b) El resultado potencial de la exposición;
- c) La vía natural de infección;
- d) Otras vías de infección, derivadas de manipulaciones (parenteral, aérea, por ingestión);
- e) La estabilidad del agente en el ambiente;
- f) La concentración del agente y el volumen del material concentrado que va a manipularse;
- g) La presencia de un huésped apropiado (personas o animales);
- h) La información disponible procedente de estudios en animales y de notificaciones de infecciones adquiridas en la organización, otras organizaciones, bibliografía disponible o de informes clínicos;
- i) La actividad prevista (tratamiento con ultrasonidos, producción de aerosoles, centrifugación, entre otras);
- j) Toda manipulación genética del microorganismo que pueda ampliar su gama de huéspedes o su sensibilidad a los regímenes terapéuticos eficaces conocidos;
- k) Disponibilidad local de intervenciones profilácticas o terapéuticas eficaces.

31.16.- Sobre la base de la información obtenida durante el estudio de administración del riesgo, se debe en conjunto asignar un nivel de bioseguridad al trabajo previsto, seleccionar el equipo de protección apropiado para el personal, y elaborar procedimientos que incorporen otras intervenciones de seguridad con el fin de velar por la máxima seguridad en la realización del trabajo.

31.17.- La manufactura se debe llevar a cabo en áreas autocontenidas. No se debe permitir la manufactura simultánea, excepto si se trabaja con sistemas cerrados en biofermentación. Por la naturaleza de los productos biológicos, se deben tener niveles de bioseguridad 3 ó 4, cualquier excepción debe tener fundamento técnico por escrito.

31.18.- Los pasos de producción posteriores a la cosecha o recuperación pueden ser llevados a cabo simultáneamente en la misma área de producción si se demuestra que se toman las medidas necesarias para prevenir la contaminación cruzada. Para vacunas inactivadas y toxoides, tal procesamiento en paralelo solo debe realizarse después de la inactivación del cultivo o después de la detoxificación.

31.19.- Deben usarse áreas con presión positiva para procesar productos estériles, pero por razones de contención puede aceptarse presión negativa en áreas específicas donde se procesan patógenos.

31.20.- Las unidades de manejo de aire deben ser específicas para el área de proceso involucrada y no se debe permitir la recirculación del aire proveniente de áreas donde se manejan organismos patógenos vivos.

31.21.- Dependiendo del nivel de riesgo, debe priorizarse el uso de sistemas de limpieza "in situ" y esterilización "in situ". Las válvulas de los vasos de fermentación o cultivo deben ser totalmente esterilizables por vapor. Los filtros de venteo deben ser hidrofóbicos y debe establecerse y validarse la duración de los mismos.

31.22.- Los recipientes para contención de líquidos deben diseñarse y controlarse de forma tal, para demostrar que no hay riesgo de pérdidas de material.

31.23.- El símbolo y signo internacional de peligro biológico debe colocarse en las puertas de las áreas donde se manipulen microorganismos del grupo de riesgo 2 o superior.



31.24.- Deben existir métodos para distinguir claramente entre los productos terminados o productos intermedios que han sido sometidos a un proceso de eliminación o inactivación viral de los que no lo han sido.

31.25.- La validación de los métodos utilizados para la eliminación o inactivación viral no debe efectuarse en instalaciones de producción para evitar cualquier riesgo de contaminación de la manufactura habitual con los virus utilizados para la validación.

31.26.- Los efluentes que pueden contener microorganismos patógenos, deben ser descontaminados en forma adecuada.

31.27.- Las áreas para el proceso de materiales de tejido animal y para la ejecución de pruebas que involucren animales y microorganismos deben estar separadas de las áreas de manufactura, con sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado, independientes.

31.28.- El acceso a las áreas donde se encuentran los bancos celulares y los lotes semilla debe ser restringido a personal autorizado y las áreas deben estar separadas de lugares indicados para otros materiales.

31.29.- El equipo usado para la manipulación de organismos vivos debe diseñarse para mantener los cultivos en estado puro y no contaminados por fuentes externas durante el proceso.

Banco celular maestro y Banco de células de trabajo.-

31.30.- La producción para aquellos productos obtenidos de cultivos microbianos y, cultivos celulares debe basarse en el sistema de banco celular maestro y banco celular de trabajo, para prevenir los cambios no buscados de las propiedades bioquímicas que se producen con subcultivos repetidos o generaciones múltiples.

31.31.- El número de generaciones (duplicaciones o pasajes) entre el Banco celular de trabajo y el producto final debe ser consistente con lo presentado en la documentación de Registro Sanitario del producto. El escalamiento de los procesos no debe cambiar esta relación.

31.32.- El banco celular maestro y el de trabajo deben estar caracterizados adecuadamente y probados para contaminantes. Debe demostrarse la aptitud para su uso a través de la consistencia de las características y calidad de los lotes sucesivos del producto. Los lotes semilla y bancos de células deben ser constituidos, usados y mantenidos de forma de minimizar el riesgo de contaminación o alteración.

31.33.- La preparación del banco celular maestro y del banco de células de trabajo debe realizarse en un ambiente controlado adecuadamente para proteger ambos materiales y de ser necesario al personal que los manipula.

31.34.- Durante la constitución de un banco celular maestro y un banco de células de trabajo, no deben manipularse simultáneamente otros agentes vivos o material infeccioso (por ejemplo, virus, líneas celulares) en la misma área o por el mismo personal.

31.35.- Se deben mantener registros de la evidencia de aptitud y recuperación de los bancos. Los recipientes de almacenamiento deben estar cerrados herméticamente, identificados claramente y mantenidos a las condiciones ambientales adecuadas.

31.36.- Las temperaturas de almacenamiento de los congeladores y tanques de nitrógeno líquido deben ser registradas en forma continua.

31.37.- Los diferentes bancos de células deben ser mantenidos de forma tal, a fin de evitar confusión o contaminación cruzada, manteniendo las correspondientes alícuotas en diferentes lugares para minimizar el riesgo de pérdida total.

31.38.- Todos los contenedores de células maestro o de trabajo deben ser tratados de forma idéntica durante el almacenamiento. Una vez removidos del almacenamiento, los contenedores no deben retornar al stock.

Animales usados en la producción.-

31.39.- Para la manufactura se pueden utilizar algunos animales como por ejemplo monos, caballos, cabras y ratones. Además se utilizan animales como ratones, conejos y cobayos para el control de calidad de la mayoría de los sueros y vacunas, por lo que en el caso de manejo de animales se deben seguir los lineamientos indicados en las Secciones III y XIX según corresponda.

31.40.- Debe monitorearse y mantenerse los registros correspondientes al estado de salud tanto de los animales que van a ser usados en producción como los que van a ser usados en control de calidad. Los animales detectados como enfermos no deben usarse hasta que su recuperación sea completa y demostrada. Debe proveerse al personal que trabaja en estas áreas el uniforme especial y áreas específicas para el cambio del mismo.

31.41.- Ningún animal puede emplearse excepto haya sido sometido a un proceso de cuarentena preliminar y que se haya demostrado que es apto para su participación, conforme con la legislación del país.

31.42.- Si se emplean monos como fuente de tejido, deben ser mantenidos en cuarentena por al menos seis semanas antes de su uso.

31.43.- Caballos y otros animales susceptibles al tétanos deben ser tratados adecuadamente para mantener su inmunidad.

31.44.- Toxinas y otros antígenos no viables administrados en la inmunización, deben ser estériles.

31.45.- Cuando se utilicen antígenos viables, deben ser libres de contaminantes de acuerdo a pruebas específicas aplicadas por su naturaleza antes de su uso.

31.46.- Los animales deben ser analizados en la necropsia por personal calificado para evaluar si no hay indicadores de enfermedades, por ejemplo tuberculosis, herpes o conjuntivitis.

Control de la producción.-

31.47.- Deben demostrarse las propiedades de promoción del crecimiento para todos los medios de cultivo.

31.48.- La adición de materiales o cultivos a los fermentadores y otros recipientes y la toma de muestras debe realizarse bajo condiciones controladas para asegurar que se mantiene la ausencia de contaminación. Deben aplicarse cuidados especiales para asegurar que los recipientes están conectados correctamente.

31.49.- Los procesos de centrifugación y mezclado de materiales pueden llevar a la formación de aerosoles, por esto es necesario la contención de estas actividades para prevenir la transferencia de microorganismos.

31.50.- De ser posible, los medios de crecimiento deben ser esterilizados "in situ". Cuando se pueda deben usarse filtros esterilizantes en línea para la adición de gases, medios, ácidos, álcalis, entre otros, a los fermentadores o bioreactores.

31.51.- Cuando se realice un paso de inactivación o eliminación viral durante el proceso de manufactura, se deben tomar medidas para evitar la recontaminación del material tratado con material no inactivado.

31.52.- Para la cromatografía se utiliza una amplia variedad de equipos. El equipo debe ser dedicado a la purificación de un producto y debe ser esterilizado o sanitizado entre lotes distintos. Debe evitarse el uso del mismo equipo en diferentes pasos de producción. Deben definirse los criterios de aceptación, vida media, métodos de sanitización y esterilización de las columnas cromatográficas.

31.53.- Los productos biológicos estériles deben cumplir, además, con lo establecido en la Sección XXIX del presente Manual.

Control de Calidad.-

31.54.- El control de los productos biológicos casi siempre implica el empleo de técnicas biológicas que tienen una variabilidad mayor que las determinaciones fisicoquímicas. El control durante el proceso debe tener gran importancia en la manufactura de productos biológicos porque ciertas deficiencias tal vez no sean reveladas por las pruebas del producto final.

31.55.- Los controles en proceso tienen un rol especialmente importante para asegurar la consistencia de la calidad de los productos. Aquellos controles que son cruciales para la calidad (por ejemplo, eliminación viral) pero que no pueden ser llevados a cabo sobre el producto final, deben llevarse a cabo en los pasos de manufactura apropiados.

SECCIÓN XXXII: Gases medicinales

Instalaciones.-

A. Áreas de almacenamiento.-

32.1.- Las áreas deben estar debidamente identificadas. La disposición de las áreas de almacenamiento debe permitir la separación física entre los gases medicinales y los gases industriales.

32.2.- Durante el almacenamiento, los contenedores deben estar protegidos del deterioro externo. El nivel de protección debe incluir el almacenamiento bajo techo, la protección de los dispositivos de embalaje de cilindros y la protección del cilindro individual.

32.3.- Deben existir las siguientes áreas de almacenamiento debidamente delimitadas para:

- a) Materiales de empaque (etiquetas);
- b) Clasificación de contenedores vacíos;
- c) Contenedores vacíos aptos para el llenado;
- d) Contenedores llenos en cuarentena;
- e) Productos terminados aprobados;

B. Áreas de manufactura.-



E.CÓRDOVA E

32.4.- La manufactura de gases medicinales generalmente se realiza en equipos o sistemas cerrados, por lo tanto, las instalaciones deben estar diseñadas y construidas de tal forma que faciliten la limpieza y/o sanitización y que evite los riesgos de contaminación (o contaminación cruzada con otros gases) que pueden aparecer, en particular debido a la reutilización de los contenedores.

32.5.- Las instalaciones proporcionarán espacio suficiente para las operaciones de producción, control y almacenamiento de forma que se evite el riesgo de mezcla, debiendo considerarse lo siguiente:

- a) Deben diseñarse de acuerdo a los diferentes tipos de gases.
- b) Identificación y segregación claras de los cilindros o tanques criogénicos móviles en distintas fases del proceso.

32.6.- El método utilizado para conseguir estos diferentes niveles de segregación dependen de la naturaleza, magnitud y complejidad de toda la operación en su conjunto, pero se pueden usar marcas en el suelo, separaciones, letreros, etiquetas, u otros medios adecuados.

32.7.- Para los gases medicinales se deben utilizar tuberías de material adecuado, las cuales pueden ser rígidas y/o flexibles según las especificaciones y dimensiones requeridas.

32.8.- Los cables de electricidad y las mangueras que forman parte de los equipos en general, deben ubicarse de manera tal que no dificulten el paso del personal.

32.9.- La provisión de electricidad y las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser tales que no influyan negativamente, ya sea directa o indirectamente, en los gases medicinales durante su manufactura, incluyendo el almacenamiento o el funcionamiento apropiado de los equipos.

Equipos.-

32.10.- Todas las tuberías, ducterías y otros dispositivos de servicios deben identificarse debidamente y, cuando se trata de gases y líquidos, debe prestarse atención especial para que se empleen conexiones o adaptadores que no sean intercambiables entre sí.

32.11.- Los manifolds o rampas de llenado y contenedores deben estar provistos de conexiones específicas de llenado para los diferentes gases medicinales, a fin de evitar la confusión.

32.12.- Deben documentarse las especificaciones técnicas de las válvulas de conexión para los diferentes gases medicinales y estar a disposición del personal en las áreas donde se requieran.

32.13.- Las válvulas que se usen dentro de los sistemas de manufactura y distribución, deben ser evaluadas antes y durante su uso y se deben registrar tanto los controles como las revisiones. Dichas válvulas deben ser consideradas dentro de los estudios de validación para garantizar que mantienen las especificaciones establecidas.

32.14.- Se debe realizar la prueba hidrostática a las líneas de abastecimiento, tuberías y conexiones, y periódicamente se debe verificar la hermeticidad de las mismas.

32.15.- Los tanques de almacenamiento y tanques de entrega móviles deben ser dedicados para un gas.

32.16.- Todos los accesorios y componentes empleados en la manufactura de gases medicinales deben ser protegidos de fuentes de contaminación, incluyendo mangueras o tuberías de llenado antes y durante su uso.

32.17.- Las operaciones de reparación y mantenimiento (incluyendo la limpieza y el purgado) de los equipos, no deben afectar negativamente a la calidad del gas medicinal. Los procedimientos deben describir las medidas a tomar después de reparaciones y operaciones de mantenimiento que supongan un peligro para la integridad del sistema. Antes de la liberación del producto debe demostrarse que éste está libre de toda contaminación que pudiera afectar negativamente su calidad. Deben mantenerse registros.

Contenedores.-

32.18.- Los gases medicinales generalmente son envasados en una amplia gama de contenedores, tales como:

- a) Cilindros para gases comprimidos;
- b) Cilindros para gases licuados;
- c) Cisternas o Recipientes criogénicos móviles;
- d) Cisternas o Recipientes criogénicos fijos

No se deben usar contenedores de gases industriales para el llenado de gases medicinales.

32.19.- Para la identificación de los contenedores de gases medicinales, debe seguirse el código de colores establecido en la legislación sanitaria vigente. Deben tomarse en cuenta también los códigos de referencia manejados por los proveedores, capacidad y material, particularmente en el caso de cilindros. El cumplimiento del código de color no debe actuar como prueba única de identificación.

32.20.- Para cada envase, se debe conocer la capacidad del agua del contenedor, la cantidad de producto liberado y el peso del producto almacenado.

32.21.- En sistemas complejos como los envases criogénicos, se debe contar con diagramas que muestren las válvulas y accesorios que forman parte del sistema contenedor-cierre.

32.22.- El mecanismo de seguridad relacionado con la presión en exceso debe estar especificado (por ejemplo, válvulas o discos de ruptura).

32.23.- Debe estar especificado el tipo de válvula y de conexión.

32.24.- En el caso de cilindros con reguladores de presión incluidos, se debe especificar el número y posiciones de la válvula del flujómetro. Deben realizarse pruebas específicas para este tipo de cilindros, tales como: de compatibilidad con el gas, de seguridad de la válvula, de precisión de salida.

32.25.- Para oxígeno y aire medicinal, se debe realizar una prueba de olor para detectar la presencia de algún olor extraño. En caso de detectarse un olor no característico, se debe enviar el contenedor a mantenimiento.

32.26.- Cada actividad de mantenimiento a un contenedor debe quedar registrada.

32.27.- Se debe realizar una prueba de sonido como indicador de la corrosión interna de los cilindros. Un cilindro en condiciones adecuadas debe causar un sonido como una campana.



32.28.- Deben establecerse procedimientos para realizar la prueba de presión hidrostática y se debe verificar la vigencia de la misma en cada cilindro antes de su uso. Dicha verificación debe registrarse. El agua empleada en la prueba hidrostática debe ser como mínimo agua potable y cumplir especificaciones de calidad, incluyendo monitoreos microbiológicos.

Pruebas de ultrasonido en cilindros de acero de alta presión pueden ser realizadas en lugar de la prueba hidrostática e inspección interna.

32.29.- En los contenedores y válvulas asociadas usadas para gases medicinales debe establecerse especificaciones para realizar las siguientes inspecciones en la recepción y antes de ser llenados y debe quedar registrada como señal de aprobación o rechazo de los cilindros inspeccionados:

- a) Inspección externa del contenedor para detectar daños, observando abolladuras, quemaduras de arco, golpes, presencia de aceite, grasa u otros signos de daño, incluido fuego o daño térmico que pueden causar que un cilindro no sea aceptable o sea inseguro para su uso;
- b) Inspección de todos los dispositivos como válvulas y conexiones de entrada y salida, verificación de hilos de rosca dañados en la válvula, estado de la manija y del vástago, observación de signos visibles de desgaste, corrosión o daños causados por excesivo calor o fuego;
- c) Verificación que la válvula y las conexiones sean las correctas para cada tipo de gas;
- d) Revisión del cumplimiento de la prueba hidrostática;
- e) Determinación de la presión residual, los contenedores sin presión residual deben separarse para tomar medidas adicionales y asegurar que no han sido contaminados con agua u otros contaminantes;
- f) El uso de acoples de adaptación en las conexiones no es permitido;
- g) Inspección del rotulado de los contenedores según aplique: etiquetas de identificación del gas, marcas permanentes con el nombre del gas contenido. Todos los contenedores deben tener el nombre del gas cerca de las conexiones de ingreso y salida;
- h) Las etiquetas deben ser de material lavable, seguro y fácilmente legible;
- i) Todas las etiquetas dañadas deben ser removidas;

32.30.- Todos los aditamentos o accesorios para los contenedores de oxígeno y demás gases oxidantes deben conservarse sin grasa o aceite.

32.31.- En todo contenedor se debe consignar de forma indeleble y fácilmente visible la clase de gas, presión máxima de carga permitida, peso de cilindro vacío, capacidad máxima del gas y nombre del envasador. No se deben remover, cambiar o alterar marcas o números de identificación de los contenedores.

Manufactura.-

32.32.- Los trasvases y controles de gases criogénicos o licuados, deben hacerse de acuerdo con procedimientos validados diseñados para evitar la posible contaminación.

32.33.- Las líneas de trasvase deben estar equipadas con válvulas anti-retorno u otro tipo de alternativas adecuadas. Las conexiones flexibles, mangueras de conexión y conectores deben purgarse con el gas correspondiente, antes de su uso.

32.34.- Las mangueras de trasvase usadas para llenar los depósitos y las cisternas deben equiparse con conexiones específicas por producto.

32.35.- Puede ser posible que en mezcla de gases, un gas actúe como ingrediente farmacéutico activo y el otro como excipiente.

32.36.- Un gas puede ser adicionado a un tanque de almacenamiento que contenga el mismo gas de una entrega previa. El resultado de la muestra debe mostrar que la calidad del gas es aceptable. La muestra debe ser tomada del gas existente en el tanque antes de la adición y posteriormente de la adición del siguiente y habiendo realizado el mezclado.

32.37.- Se deben establecer procedimientos y controles apropiados para asegurar que los contenedores han sido llenados correctamente en cuanto a cantidad y calidad.

32.38.- Los cilindros de gases medicinales deben llenarse de acuerdo a un procedimiento, en el que se incluyan al menos las siguientes operaciones:

- a) Evacuar el gas remanente contenido en el cilindro por medio de vacío o por procedimiento de purga y venteo, antes de proceder al llenado del cilindro;
- b) Verificar el incremento de temperatura sobre la superficie de cada cilindro del lote durante el llenado;
- c) Realizar la prueba de fugas en cilindros;
- d) Comprobar la presión final de llenado y llevar un registro de este proceso.

32.39.- Los datos incluidos en los registros de producción deben permitir efectuar en cualquier momento del proceso el seguimiento y la identificación de aspectos significativos en las operaciones de llenado, debiendo ser incluidos como mínimo los siguientes datos:

- a) Nombre comercial;
- b) Fecha y la hora de las operaciones de llenado;
- c) Registros de la inspección a los cilindros de alta presión y recipientes criogénicos;
- d) Referencia de la estación de llenado y de los equipos usados;
- e) Nombre del gas y número de lote asignado;
- f) Desarrollo de las operaciones previas al llenado;
- g) Número de serie y tamaño y cantidad de los cilindros que van a ser llenados;
- h) Registros de temperatura y presión resultantes del llenado;
- i) Firmas de identificación del personal para cada etapa significativa;
- j) Resultados de las pruebas de control de calidad;
- k) Para un instrumento de análisis es necesario registrar la fecha de la última calibración, la especificación del gas de referencia y los resultados de la calibración;
- l) Una muestra de la etiqueta que tenga impreso el número de lote.

32.40.- Cada recipiente se debe rotular, con una etiqueta de identificación del producto de acuerdo a las disposiciones vigentes para productos farmacéuticos.

32.41.- Las conexiones de salida de las válvulas de los envases deben estar dotadas de un sello de seguridad que garantice la integridad del contenido.

32.42.- El llenado por peso del cilindro y su comparación de la media, desviación estándar y coeficiente de variación deben ser tomados en cuenta durante el proceso de validación.

32.43.- La asignación del número de lote, debe considerar que haya presencia de las mismas condiciones de operación y homogeneidad. No se debe aceptar que se asigne un solo número de lote por todo un día de manufactura, si no se demuestra mantenimiento de las mismas condiciones, incluyendo mismo personal. Cambios de turno, interrupciones de llenado, llenado de contenedores criogénicos o tanques de almacenamiento, deben ser considerados como nuevos lotes y tener un número de lote independiente.

32.44.- Se recomienda que cada contenedor criogénico de alto volumen que contenga oxígeno líquido, sea portable o móvil o montado permanentemente en el transporte, sea considerado como un lote con su número de lote correspondiente en cada llenado.

32.45.- Para los gases comprimidos, la temperatura y tiempo de estabilización de la presión dependen de la capacidad, naturaleza del cilindro, intercambio térmico,

temperatura ambiente, velocidad de llenado. Estos parámetros deben estar especificados o justificados si no son tomados en cuenta.

32.46.- La temperatura y presión deben ser registrados en el registro de lote. Un gas medicinal en un contenedor de alta presión incrementa su presión conforme la temperatura del gas aumenta. Los contenedores sobrellenados pueden alcanzar altas presiones y ser peligrosos aun expuestos a temperatura ambiente.

32.47.- Se deben llevar a cabo pruebas para demostrar que no hay fugas en las válvulas durante el llenado. Esta prueba se realiza mientras el contenedor esta bajo presión con la válvula abierta. La solución para detección de fugas debe ser rociada alrededor del ensamble total de la válvula. Se recomienda que la solución sea compatible con el oxígeno y no contenga hidrocarburos.

32.48.- Para contenedores de alta presión, después de terminar el llenado y con las válvulas cerradas, se debe repetir la prueba de fuga. El realizar estas pruebas reduce la posibilidad de fuga durante el almacenamiento y distribución.

32.49.- La organización, apoyada en estudios de validación, debe tener establecidos los rangos de rendimiento esperado durante el proceso.

32.50.- El registro de lote debe contener evidencia entre otros, de: inspección de la fecha de la prueba hidrostática, análisis externo del cilindro, purga y venteo, prueba de olor prueba del martillo, inspección de válvulas, inspección del código de color, inspección de la etiqueta, eliminación del gas residual.

Control de Calidad.-

32.51.- Los gases medicinales deben cumplir con las especificaciones de las farmacopeas oficiales en el país y las establecidas internamente en la organización.

32.52.- El gas que se use como materia prima debe ser aprobado y liberado antes de su utilización en un próximo llenado.

32.53.- Antes de ser llenado, el producto debe ser analizado y aprobado.

32.54.- Debe emitirse un protocolo analítico por cada lote del producto y su entrega debe estar respaldada por el mencionado documento.

32.55.- Para el caso de los cilindros, el protocolo analítico debe indicar:

- a) El número de lote;
- b) La composición del lote y tamaño;
- c) El número del cilindro controlado;
- d) La capacidad del cilindro controlado;
- e) El valor por la carga del cilindro controlado comparado con su carga teórica para indicar si el análisis fue realizado al inicio, en medio o al final del uso del cilindro expresado como presión (gas comprimido) o peso (gas licuado);
- f) La fase analizada;
- g) Las especificaciones, límites de aceptación y resultados;
- h) La fecha de análisis;

- i) La fecha de manufactura;
- j) Lugar de la manufactura;
- k) Firma de la persona responsable.

32.56.- En el caso de que un solo gas medicinal sea llenado a través de un manifold multicilindro, debe realizarse la prueba de identidad y contenido como mínimo a un cilindro



de cada manifold y si es necesario, contenido de agua cada vez que el cilindro es cambiado al manifold.

32.57.- En el caso de un gas medicinal llenado en cilindros, uno al mismo tiempo por operaciones de llenado individuales, al menos un cilindro de cada ciclo de llenado ininterrumpido debe ser analizado para identidad y contenido. Por ejemplo, un ciclo de llenado ininterrumpido es un turno de producción usando el mismo personal, equipo, lote y gas a ser llenado.

32.58.- Si se trata de un gas medicinal producido por la mezcla de dos o más gases en un mismo cilindro, desde la misma válvula distribuidora múltiple (manifold), se comprobará la identidad y la pureza de cada uno de los gases componentes de la mezcla. Para los excipientes, si hay alguno, la identidad puede comprobarse en un solo cilindro de cada ciclo de llenado por válvula distribuidora múltiple (o por ciclo ininterrumpido de llenado por válvula distribuidora en el caso de cilindros que se llenan uno a uno). Pueden comprobarse menos cilindros en el caso de un sistema automático de llenado validado.

32.59.- Cuando los gases son mezclados en línea antes del llenado, se debe realizar un análisis continuo de la mezcla que está siendo llenada.

32.60.- Cuando un cilindro es llenado con más de un gas, el proceso de llenado debe asegurar que los gases están mezclados correctamente en cada cilindro y que son completamente homogéneos.

32.61.- El contenido de cada carro-tanque criogénico utilizado en el transporte de gases medicinales licuados, debe ser analizado en cuanto a su identidad y pureza antes y después de ser llenado. De este análisis se debe emitir el protocolo analítico.

32.62.- Los gases que se utilizan como patrones en la calibración o ajuste de equipos de análisis, deben mantenerse identificados en forma adecuada y deben tener su protocolo analítico correspondiente de acuerdo con las especificaciones indicadas.

32.63.- Los productos rechazados, deben airearse y destruirse conforme a procedimientos y en condiciones ambientalmente seguras. Esta actividad debe ser aprobada por el Director técnico.

32.64.- Todos los contenedores de gases medicinales devueltos al fabricante sin sellos de seguridad, deben ser identificados como productos rechazados y airear su contenido. Esta actividad debe ser aprobada por el Director Técnico.

32.65.- Como caso excepcional, para gases medicinales, no se requieren muestras de retención.

Estudios de estabilidad.-

32.66.- Deben existir estudios de estabilidad que soporten el tiempo de vida útil de los gases medicinales y procedimientos específicos para la asignación de la misma a cada lote. Cualquier excepción debe ser demostrada y justificada.

32.67.- Las condiciones del estudio deben ser establecidas por el fabricante, si se justifica que no le son aplicables las existentes en las normas correspondientes.

32.68.- Para el caso de gases licuados debe tomarse en consideración la distribución de impurezas entre las fases líquida y gaseosa.

32.69.- Adicionalmente, en el caso de mezclas, los estudios de estabilidad deben incluir:



- a) Análisis de impurezas;
- b) Temperatura de separación de la mezcla por influencia de temperaturas extremas o cambios de temperatura;

32.70.- En el caso de gases muy estables y contando con soporte científico fundamentado, pueden solo sustentarse los estudios bibliográficamente con referencias técnicas y científicas confiables y reconocidas.

Distribución.-

32.71.- Los contenedores deben ser protegidos de las condiciones adversas del ambiente durante la distribución.

32.72.- En los transportes para la distribución de contenedores se debe evitar la confusión entre contenedores vacíos y llenos. Se recomienda el uso de etiquetas que identifiquen el contenedor en 360° para disminuir las posibilidades de confusión y que minimicen la necesidad de una separación física.

32.73.- Los transportes empleados para la distribución de gases medicinales deben cumplir con los requisitos de identificación y adecuación establecidos en las normatividad vigente para estos fines.

SECCIÓN XXXIII: Productos en investigación clínica

33.1.- Adicionalmente al cumplimiento de las disposiciones establecidas en la presente Sección, se debe cumplir con las demás disposiciones vigentes aplicables para productos en investigación.

33.2.- Se debe asegurar que se incluya información suficiente sobre el producto en investigación, desde los datos preclínicos que aporten los elementos necesarios sobre su perfil farmacológico hasta los resultados de ensayos clínicos anteriores que se hayan realizado y que apoyen la vía de administración, dosis y duración del tratamiento, así como las características de la población en que se realizará el estudio

33.3.- La organización debe asegurar que el producto en investigación tiene las características apropiadas para la fase de desarrollo del producto y está diseñado acorde con el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. Para esto debe emitir un Certificado de Calidad del producto en investigación, que indique:

- a) Nombre genérico del producto y código (si procede);
- b) Forma farmacéutica;
- c) Vía de administración;
- d) Contenido de ingrediente farmacéutico activo por unidad;
- e) Número de lote o código de identificación en caso de cegamiento;
- f) Índices de calidad relativos a la pureza: sustancias relacionadas y productos de degradación;
- g) Modo de conservación;
- h) Fecha de vencimiento;
- i) Precauciones especiales;
- j) Cantidad del producto;
- k) Nombre y firma del responsable que entrega y del que recibe.

33.4.- Se debe determinar e informar a las partes involucradas en el estudio, la temperatura adecuada, condiciones y tiempo de almacenamiento, reconstitución de los productos, procedimientos e instrumentos adicionales necesarios para la aplicación o administración del (los) producto(s) en investigación, según se requiera.

33.5.- Se debe contar con las medidas pertinentes para garantizar que el (los) producto(s) en investigación, sea(n) estable(s) durante el periodo de uso en el ensayo.

33.6.- Se deben mantener los registros actualizados del control cuantitativo y cualitativo de los lotes de productos entregados para la ejecución del ensayo.

33.7.- Se debe dar respuesta rápida, a la Organización de Investigación por Contrato o al Investigador Principal, en caso de presentarse dificultades en la calidad, o deficiencias en el material de envase y empaque y/o suministro del (los) producto(s) en investigación, para tomar decisiones acerca de la continuación o detención del mismo.

33.8.- Se deben mantener cantidades suficientes del (los) producto(s) en investigación utilizado(s) en los ensayos clínicos, para en caso necesario, reconfirmar especificaciones, así como mantener registros de las muestras de los lotes y análisis.

33.9.- Se debe garantizar la recuperación del (los) producto(s) en investigación no utilizados durante el ensayo, al finalizar éste y ejecutar el retiro o destrucción del mismo, según procedimientos establecidos para estos casos. Deben anexarse al protocolo de investigación, los procedimientos referidos a estas operaciones.

33.10.- Se debe garantizar que se cumpla la codificación y contenido del rotulado adecuado del (los) producto(s) en investigación, para el cumplimiento del cegamiento, en el caso que corresponda, con el diseño del estudio. En estos casos el sistema de codificación debe incluir un mecanismo que permita la identificación rápida del (los) producto(s) en investigación, en caso de emergencia médica, pero que no permita roturas indetectables del cegamiento.

33.11.- Se debe garantizar que se entregue al distribuidor el (los) producto(s) en investigación en bultos sellados, claramente rotulados e identificados, cumpliendo las normas de conservación y distribución establecidas.

33.12.- Se debe contar con procedimientos para:

- a) La recepción del producto;
- b) El inventario en el lugar del ensayo;
- c) El uso realizado por cada sujeto; y
- d) La devolución al patrocinador de los productos no utilizados.

33.13.- Se deben manejar con estricto cuidado todos los productos farmacéuticos que contengan "sustancias controladas" tales como: estupefacientes, y psicotrópicos.

33.14.- El personal encargado del desarrollo del producto, adicional al que interviene tanto en la manufactura como en el control de calidad y aseguramiento de la calidad, debe estar instruido en los requisitos específicos establecidos para los productos en investigación.

33.15.- El sistema de aseguramiento de la calidad diseñado, establecido y verificado por el fabricante, se debe describir en procedimientos disponibles al patrocinador, teniendo en cuenta los principios de las Buenas Prácticas de Manufactura, aplicados a los productos en investigación.

33.16.- El sistema de aseguramiento de la calidad debe incluir las relaciones entre el lugar de la manufactura y del ensayo clínico (por ejemplo, distribución, almacenamiento, rotulado adicional).

33.17.- El sistema de codificación debe permitir la identificación adecuada de los productos "enmascarados". El código, junto con el listado de aleatorización debe garantizar la identificación adecuada del producto, incluyendo las referencias necesarias a los códigos y el número de lote del producto antes de la operación de enmascaramiento.

33.18.- El código debe permitir determinar sin demora, en una situación de urgencia o emergencia médica, la identidad del producto de tratamiento real recibido por cada sujeto de investigación.

33.19.- En los estudios en los que un producto en investigación se compara con un producto comercializado, se deben tomar medidas para velar por la integridad y la calidad de los productos de referencia (forma farmacéutica definitiva, materiales de envase, condiciones de almacenamiento, entre otros).

33.20.- Se exime del cumplimiento de la revisión periódica de producto.

Instalaciones y equipos.-

33.21.- Teniendo en cuenta que la toxicidad, potencia y sensibilidad potencial de los productos en investigación no se conoce en su totalidad, es necesario que se refuercen las medidas con el fin de minimizar los riesgos de contaminación cruzada. El diseño de los equipos e instalaciones, métodos de inspección y análisis y los límites de aceptación de la limpieza y sanitización deben reflejar la naturaleza de estos riesgos.

33.22.- Para la manufactura de determinados productos, sobre todo considerados de alto riesgo, el principio de manufactura en campaña podrá ser aceptable si no se dispone de instalaciones reservadas exclusivamente para la manufactura de estos productos. Como es posible que no se conozca totalmente la toxicidad de los insumos y productos manejados, dado la etapa clínica en que se encuentran, las operaciones de limpieza y sanitización deben cobrar particular importancia; se debe tener en cuenta la solubilidad del producto y de los excipientes en los diversos agentes de limpieza y sanitización y haber realizado un estudio de administración del riesgo.

Documentación.-

33.23.- La experiencia que se va adquiriendo durante el desarrollo de un producto en investigación puede obligar frecuentemente a cambiar las especificaciones, las fórmulas maestras y las instrucciones de manufactura. Cada nueva versión debe tener en cuenta los datos más recientes, la tecnología actual utilizada, los requisitos regulatorios vigentes y farmacopeas más actualizadas y debe incluir una referencia a la versión precedente a fin de dar seguimiento a los cambios.

33.24.- Las órdenes e instrucciones de producción, empaque y/o distribución deben ser proporcionadas por el patrocinador al fabricante del producto en investigación.

33.25.- Al preparar las especificaciones (por ejemplo, de las materias primas, materiales de envase, productos intermedios, a granel y productos terminados), se debe prestar atención especial a las características que influyen en la eficacia y seguridad de los productos farmacéuticos, a saber:

- a) La exactitud de la dosis;
- b) La liberación de los ingredientes farmacéuticos activos según la forma farmacéutica: tiempo de disolución, entre otros;
- c) La estabilidad estimada, si es necesario, en condiciones aceleradas, las condiciones preliminares de almacenamiento y el período de validez del producto.

33.26.- Las especificaciones se deben revisar sistemáticamente, con una frecuencia tal que garantice la actualización oportuna de sus requisitos, en correspondencia con el grado de desarrollo del producto.

33.27.- Los registros de lote se deben conservar al menos dos años después de terminado o interrumpido el ensayo clínico, o después del Registro o autorización de comercialización.



E.CÓRDOVA E

Manufactura.-

33.28.- Cuando se trate de un ensayo clínico controlado con placebo, el contenedor o material de envase primario en contacto directo con el producto en estudio, debe ser el mismo para ambos.

33.29.- Los productos que se van a usar en ensayos clínicos (estudios de la fase II tardía y la fase III) se deben manufacturar en una organización que cuente con la autorización correspondiente.

33.30.- La calidad de las formas farmacéuticas utilizadas en los estudios clínicos de la Fase III se debe garantizar al mismo nivel que la de los productos fabricados con autorización de comercialización.

33.31.- Durante la fase de desarrollo se deben identificar los atributos críticos de calidad y parámetros críticos de proceso, así como metodología que se debe utilizar para controlarlos durante el proceso. Los atributos críticos de calidad y parámetros críticos de proceso generalmente pueden ser deducidos de la experiencia previa, incluyendo la adquirida en las tempranas etapas de desarrollo y con productos análogos. Estos aspectos deben ser cuidadosamente considerados por el personal clave a fin de formular las instrucciones necesarias y adaptarlas continuamente de acuerdo con la experiencia que se vaya obteniendo en la manufactura.

33.32.- Donde sea aplicable, se debe demostrar la inactivación/eliminación viral y/o de otras impurezas de origen biológico para asegurar la seguridad de los productos que se obtengan.

33.33.- Cuando el llenado y el cierre se realice de forma manual o semiautomática se debe prestar una atención mayor al monitoreo del ambiente y del personal.

33.34.- Es probable que el rotulado de los productos en investigación, cuando se utilizan etiquetas "enmascaradas" (para el cegamiento), sea más complejo y esté más expuesto a errores (los que además, son más difíciles de detectar), en comparación con los productos autorizados. En consecuencia, se deben reforzar los métodos de vigilancia, como la comprobación del número de etiquetas utilizadas, el control de la cadena de empaque y las verificaciones independientes por las unidades de aseguramiento de calidad y/o control de calidad, según aplique.

33.35.- Los rótulos o etiquetas, del (los) producto(s) en investigación deben tener el texto en español.

33.36.- Cada embalaje debe estar identificado y se debe rotular incluyendo como mínimo los siguientes aspectos:

- a) Nombre y/o código del producto;
- b) Forma farmacéutica;
- c) Número de lote;
- d) Número de unidades;
- e) Fecha de vencimiento del producto;
- f) Destinatario;
- g) Precauciones de manipulación.
- h) Condiciones de conservación y almacenamiento.

Validación.-

33.37.- En el proceso de manufactura de un producto en investigación, que no ha recibido autorización para comercialización, como mínimo las instalaciones, sistemas críticos y equipos deben estar calificados.



33.38.- Para los productos estériles, la validación de los procesos de esterilización debe tener el mismo estándar que para los productos autorizados para comercialización, de acuerdo a la Sección XXIX del presente Manual.

33.39.- Cualquier excepción en un estudio de validación debe estar justificado por escrito.

33.40.- La validación de los procesos asépticos plantea problemas especiales cuando el lote es de tamaño reducido, ya que el número de unidades que se llenan tal vez no sea suficiente para efectuar la validación. En estos casos el número de unidades llenadas debe ser el máximo de unidades llenadas en producción. De ser posible, se deben llenar un mayor número de unidades con medio de cultivo para proveer una mayor confianza en los resultados que se obtengan.

33.41.- El llenado y cierre manual o semiautomático representan un riesgo para la esterilidad de los productos, por lo que se debe prestar atención especial a la calificación del personal y a la validación de las técnicas asépticas del personal.

Distribución.-

33.42.- Los productos deben manipularse y distribuirse de acuerdo con las indicaciones establecidas en el rotulado y se debe contar con los formatos de recepción y entrega, para el (los) producto(s) en investigación.

33.43.- Los productos en investigación se deben distribuir de acuerdo a las instrucciones dictadas por el patrocinador.

33.44.- El transporte se debe efectuar en las mismas condiciones que las indicadas para el almacenamiento. Cuando se requiera, se debe utilizar un vehículo climatizado o elementos necesarios para asegurar la cadena fría.

33.45.- Al efectuar la distribución a un investigador se debe seguir el siguiente procedimiento de expedición en dos etapas:

- a) La expedición (montaje, embalaje y distribución de productos farmacéuticos que han sido solicitados para su uso en ensayos clínicos) del producto después del control de calidad (aprobación técnica);
- b) La autorización para usar el producto, dada por el patrocinador (aprobación reglamentaria)

33.46.- Ambas aprobaciones deben quedar registradas.

33.47.- Se debe evitar siempre que sea posible la transferencia de un producto entre un centro de investigación y otro, y en caso de realizarse, deben hacerse siguiendo los procedimientos establecidos y el proceso de transferencia debe revisarse como parte del proceso de liberación de lote.

Control de Calidad.-

33.48.- Los análisis de control de calidad son muy importantes para asegurar que cada producto cumpla con sus especificaciones.

33.49.- Se deben conservar muestras de retención de cada lote de producto en investigación, incluyendo de productos enmascarados, en el recipiente primario usado para el estudio o en un recipiente adecuado para productos a granel, durante por lo menos dos años después de que el ensayo clínico correspondiente haya finalizado o se haya interrumpido. Si la muestra no se almacena en el envase usado para el estudio se deben

aportar datos de estabilidad para justificar el período de conservación en el envase utilizado.

33.50.- En caso necesario, se debe recurrir al control de calidad para verificar la semejanza del aspecto y otras características físicas, el olor y el sabor de los productos en investigación "enmascarados".

7.3 .-DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS

SECCIÓN XXXIV: Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA)

Alcance.-

34.1.- El presente Manual es aplicable en la manufactura de ingredientes farmacéuticos activos (IFA):

- a) Utilizados en la manufactura de productos farmacéuticos de uso humano;
- b) Obtenidos por síntesis química, extracción, cultivo celular / fermentación, a partir de fuentes naturales (animal y/o vegetal) o de alguna combinación de estos procesos;
- c) Producidos a partir de plasma o sangre como materia prima, excepto los derivados de plasma humano.

34.2.- Las etapas de producción a partir de los cuales deben aplicarse las disposiciones establecidas en el presente Manual, se señalan en gris en la tabla siguiente:

Tabla 4.- Alcance de la Sección XXXIV

Tipo de producción	Pasos o etapas en los que se aplica esta regulación				
	Producción de un material de partida	Introducción del material de partida como IFA	Producción de intermedios	Aislamiento y purificación	Proceso físico y empaque
Síntesis química					
IFA extraído de fuentes vegetales	Colección de plantas	Corte y extracciones iniciales	Introducción del material de partida como IFA	Aislamiento y purificación	Proceso físico y empaque
IFA derivado de fuentes animales	Colección de órganos, tejidos y fluidos	Corte, extracciones iniciales, mezcla	Introducción del material de partida como IFA	Aislamiento y purificación	Proceso físico y empaque
IFA obtenido de extractos herbarios	Colección de plantas	Corte y extracciones iniciales		Extracción final	Proceso físico y empaque
IFA constituido por hierbas molidas o pulverizadas	Colección de plantas y/o cultivo y cosecha	Corte / molienda			Proceso físico y empaque
Bioteología: fermentación / cultivo de células	Establecimiento del Banco celular maestro y Banco celular de trabajo	Mantenimiento del Banco celular de Trabajo	Cultivo de células y/o fermentación	Aislamiento y purificación	Proceso físico y empaque

Tipo de producción	Pasos o etapas en los que se aplica esta regulación				
Fermentación "clásica" para producir un IFA	Establecimiento del Banco celular maestro y Banco celular de trabajo	Mantenimiento del Banco celular de trabajo	Introducción de las células en la fermentación	Aislamiento y purificación	Proceso físico y empaque

Instalaciones y Equipos.-

34.3.- Deben usarse áreas auto contenidas para IFAs altamente sensibilizantes. En este caso se deben seguir los lineamientos indicados en la Sección XXVIII del presente Manual.

34.4.- Se deben usar preferentemente equipos cerrados o contenidos. En caso contrario, se deben tomar precauciones para minimizar el riesgo de contaminación proveniente del ambiente.

34.5.- Los equipos asignados a una producción continua o una producción en campaña de lotes sucesivos del mismo producto intermedio o IFA se deben limpiar y/o sanitizar a intervalos establecidos, para prevenir acumulación o arrastre de contaminantes.

Insumos.-

34.6.- Cuando el insumo sea altamente tóxico y su manipulación sea peligrosa, se puede aceptar que no se realicen todas las pruebas, siempre y cuando se tenga evidencia del protocolo analítico del fabricante y se realice un estudio de administración del riesgo.

34.7.- Si un producto intermedio o en cualquier etapa antes de ser envasado, es entregado a tanques no dedicados, debe existir evidencia de que no hay contaminación cruzada.

Manufactura.-

34.8.- La recuperación (por ejemplo, de aguas o líquidos madres o filtrados) de reactivos, o IFAs es considerada aceptable, siempre que se utilicen procedimientos aprobados y cumplan con las especificaciones establecidas para el uso previsto.

34.9.- Los disolventes deben ser recuperados y reutilizados en el mismo proceso o en diferentes procesos, siempre que los procedimientos de recuperación sean controlados y monitoreados para asegurar que los disolventes cumplen con los estándares apropiados antes de ser utilizados o mezclados con otros materiales aprobados.

34.10.- Los disolventes y reactivos frescos y recuperados deben combinarse si son analizados para demostrar su idoneidad para todos los procesos de manufactura en los cuales ellos deben ser usados.

34.11.- El uso de disolventes recuperados, líquidos madres y otros materiales recuperados se debe documentar adecuadamente.

34.12.- Todos los registros de manufactura, control, aseguramiento de la calidad y distribución deben ser conservados como mínimo un año después de la fecha de vencimiento del lote. Para los IFAs con fechas de reanálisis, los registros se deben conservar como mínimo tres años después de la distribución completa del lote.

34.13.- Las etiquetas ubicadas sobre recipientes o contenedores deben indicar:
a) El nombre o código de referencia (código de identificación);



- b) El número del lote del producto;
- c) Condiciones de almacenamiento;
- d) Fecha de vencimiento o de reanálisis si procede;
- e) Alguna advertencia o condición especial;
- f) Nombre del fabricante y del proveedor (en caso que el producto intermedio o IFA es transferido fuera del control del fabricante).

34.14.- Los productos intermedios o IFAs que son transportados fuera del control del fabricante deben sellarse de manera tal que, si el sello es violado o extraviado, el destinatario quede alertado sobre la posibilidad de que su contenido haya sido alterado.

Buenas Prácticas de Control de Calidad.-

34.15.- Debe establecerse el perfil de impurezas que describa la impureza identificada presentada en un lote típico que ha sido producida por un proceso de producción específico controlado. El perfil de impurezas debe incluir la identidad o alguna designación cualitativa analítica (por ejemplo, tiempo de retención), el rango para cada impureza y la clasificación de las mismas (por ejemplo, inorgánica, orgánica, disolvente).

34.16.- El perfil de impurezas debe ser comparado a intervalos apropiados contra el perfil de impurezas declarado oficialmente para el producto farmacéutico, o con los datos históricos, con el propósito de detectar cambios como resultado de modificaciones en las materias primas, parámetros de operación de equipos o proceso productivo.

34.17.- Después de un reproceso, retrabajo y recuperación que por su naturaleza lo ameriten, se debe realizar un perfil de impurezas para verificar cumplimiento.

34.18.- Cuando un producto intermedio se transfiera fuera del control del fabricante para continuar sus etapas del proceso, el mismo debe ir acompañado de toda la información que avale su estado de conformidad, incluyendo su vigencia.

34.19.- Se deben retener muestras de cada lote de IFA, debidamente identificadas, por el período de un año después de la fecha de vencimiento del lote asignada por el fabricante. Para IFAs con fechas de reanálisis se retienen muestras por tres años después que el lote haya sido completamente distribuido por el fabricante.

34.20.- Las muestras de retención deben almacenarse con el sistema de envase y empaque empleado en la comercialización. Se consideran válidos contenedores más pequeños para las muestras de retención y para estudios de estabilidad, siempre y cuando se conserve la misma calidad del material de empaque, geometría y tipo de sello y que no haya diferencias que afecten el resultado según justificación documentada.

Distribuidores, intermediarios, brokers o agentes, re-empacadores y comercializadores.-

34.21.- Los distribuidores, intermediarios, brokers o agentes, re-empacadores (incluyendo aquellos que re-etiquetan) y comercializadores deben mantener una trazabilidad completa de los IFAs y productos intermedios que ellos distribuyan. Se deben retener y estar disponibles documentos que incluyan:

- a) Identificación del fabricante original;
- b) Dirección del fabricante original;
- c) Órdenes de compra;
- d) Facturas del embarque (documentos de transportación);



- e) Documentos de recepción;
- f) Nombre o designación del IFA o producto intermedio;
- g) Número de lote asignado por el fabricante;
- h) Protocolos analíticos, incluyendo los del fabricante original;
- i) Fecha de vencimiento o reanálisis.

34.22.- Además, deben establecer, documentar e implementar un sistema de aseguramiento de la calidad.

34.23.- Cuando se realice cualquier reproceso o retrabajo (incluyendo reempaque), se debe seguir lo indicado en la Sección XIX.

34.24.- Se deben realizar estudios de estabilidad que justifiquen las fechas de vencimiento o reanálisis del IFA o producto intermedio re-empacado en un contenedor diferente al usado o recomendado por el fabricante.

34.25.- Los distribuidores, intermediarios, brokers o agentes, corredores, re-empacadores (incluyendo aquellos que re-etiquetan) y comercializadores deben transferir al cliente toda la información de calidad o regulatoria recibida del fabricante sobre el IFA o producto intermedio, así como del cliente al fabricante.

34.26.- Los distribuidores, intermediarios, brokers o agentes, re-empacadores (incluyendo aquellos que re-etiquetan) y comercializadores que suministran el IFA o producto intermedio al cliente deben proveer el nombre del fabricante original del IFA o producto intermedio y el(los) número(s) de lote(s) suministrado(s).

34.27.- Los distribuidores, intermediarios, brokers o agentes, re-empacadores (incluyendo aquellos que re-etiquetan) y comercializadores deben proporcionar la información sobre el fabricante solicitada por la ANM.

34.28.- Los protocolos analíticos deben cumplir los aspectos específicos establecidos en la Sección XXII del presente Manual.

Requisitos específicos para productos manufacturados por cultivo de células/ fermentación.-

34.29.- En dependencia de la fuente, método de preparación y el uso previsto del producto intermedio o IFA debe ser necesario el control de la carga microbiológica, contaminación viral y/o de endotoxinas durante el proceso, así como el monitoreo de las etapas del proceso.

34.30.- En general, los controles de proceso que se deben tener en cuenta son:

- a) Mantenimiento del banco celular de trabajo;
- b) Inoculación y expansión del cultivo;
- c) Control de los parámetros críticos de proceso durante la fermentación o el cultivo de células;
- d) Monitoreo del proceso de crecimiento celular, viabilidad (para la mayoría de los procesos de cultivo celular) y, donde proceda, productividad;
- e) Cosecha o recuperación y procedimientos de purificación que remuevan las células, debris celular y componentes del medio al mismo tiempo que protegen al intermedio o IFA de la contaminación (particularmente de naturaleza microbiana) o de la pérdida de calidad;
- f) Monitoreo de la biocarga y, donde proceda, de los niveles de endotoxinas en las etapas de producción;
- g) Seguridad viral.



34.31.- Se debe demostrar, donde proceda, la eliminación de los componentes del medio, proteínas de la célula hospedera y de otras impurezas o contaminantes relacionadas con el proceso o con el producto.

34.32.- Se deben usar, siempre que sea posible, sistemas contenidos o cerrados para la adición aséptica de sustratos celulares, medios de cultivo, soluciones amortiguadoras y, cuando proceda, gases. Si la inoculación del fermentador inicial y las transferencias o adiciones subsiguientes tienen lugar en sistemas abiertos, deben existir controles y procedimientos en el lugar que minimicen los riesgos de contaminación.

34.33.- Para los IFAs estériles o con baja biocarga, las operaciones en sistemas abiertos se deben desarrollar en una cabina de bioseguridad o en un ambiente similarmente controlado.

34.34.- Debe seguirse según proceda lo indicado en las Secciones XXX, XXXI, XXXII, XXXIII del presente Manual según la naturaleza de uso del ingrediente farmacéutico activo.

VIII. RESPONSABILIDADES

- 8.1** El Ministerio de Salud, a través de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), como ANM es responsable de verificar en los laboratorios de productos farmacéuticos el cumplimiento de las disposiciones contenidas en el presente Manual.
- 8.2** Los laboratorios de productos farmacéuticos son responsables de la aplicación del presente Manual en lo que les corresponda.

