

Buenas Prácticas Farmacéuticas Sistema Regulador en Cuba

Segunda Edición



Ministerio de Salud Pública

**Centro para el Control Estatal de Medicamentos,
Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED)**

Ministerio de Salud Pública

**Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos
Médicos
(CECMED)**

**Buenas Prácticas Farmacéuticas
Sistema Regulador en Cuba**

Segunda Edición

La Habana, 2017

Director General, CECMED: Dr. Rafael B. Pérez Cristiá
Calle 5ta A entre 60 y 62, Reparto Miramar, Playa, La Habana, Cuba
Teléfonos: (+53 7) 2164100, 2164147, 2164148
Web: www.cecmed.cu

Esta publicación ha sido realizada en colaboración con la Organización Panamericana de la Salud (OPS), a través de su Representación en La Habana, CUBA.

Colectivo de autores de las disposiciones reguladoras compendiadas en esta edición:

MSc. Biorkys Yáñez Chamizo
MSc. Yanelis Martínez Pi
MSc. Yoleisi González Cabeza
Lic. Roberto Figueroa Pérez
MSc. Joel Pérez Gutiérrez
Ing. Juan Alberto Hechavarría Milá
Ing. Nadia de la Caridad Hernández Vital
Lic. Manuel Ariel Águila Cedeño
MSc. Ana Lara Sterling
MSc. Liana Figueras Ferradás
MSc. Maydelín Blanco Rodríguez
Lic. Antonio Eugenio Cantero Martínez
Lic. Yaitse Cruz Landeiro

Colaboradores:

DrC. Celeste Aurora Sánchez González
MSc. Rodrigo Omar Pérez Massippe
MSc. Yanet Hechavarría Núñez
MSc. Mario Landys Chovel Cuervo
Ing. Rolando Martell Aedo
MSc. Lisette Pérez Ojeda
Dra. Santa Deybis Orta Hernández
Lic. Digna Elena Fernández Cerdido
MSc. Francisco Debesa García
MSc. Raúl Yáñez Vega
MSc. Isac Quiñones Maya
Lic. Estrella María Suárez Reyes

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	11
REGULACIÓN No. 16-2012 DIRECTRICES SOBRE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS	12
1 Generalidades	12
2 Definiciones	13
3 Sistema de gestión de la calidad	19
4 Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos (BPF)	21
5 Personal	22
6 Instalaciones.....	27
7 Equipos.....	33
8 Materiales	36
9 Documentación.....	42
10 Limpieza e higiene	53
11 Producción.....	53
12 Control de la calidad	58
13 Contratación	64
14 Calificación y validación.....	67
15 Gestión de cambios	69
16 Liberación de lotes.....	69
17 Manejo de no conformidades y productos no conformes	71
18 Distribución.....	71
19 Quejas / reclamaciones	72
20 Retiro de productos.....	73
21 Autoinspección y auditorías de calidad	74
22 Acciones correctivas y preventivas	77
23 Revisión de la calidad del producto.....	77
24 Seguridad integral.....	79
25 Bibliografía.....	80
BUENAS PRÁCTICAS PARA LA FABRICACIÓN DE AEROSOL PRESURIZADOS DE DOSIS METRADAS PARA INHALACIÓN	82
1 Generalidades	82
2 Definiciones	83
3 Componentes	83
4 Locales y equipamiento	84
5 Producción.....	84
6 Control de la calidad	85
7 Bibliografía.....	85
BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE FORMAS SÓLIDAS	86
1 Generalidades	86
2 Definiciones	86
3 Instalaciones.....	87
4 Equipos.....	88
5 Producción.....	89
6 Controles de proceso.....	90
7 Bibliografía.....	91

**BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS
HERBARIOS92**

1	Generalidades	92
2	Definiciones	92
3	Aseguramiento de la calidad	94
4	Control de la calidad	94
5	Documentación	95
6	Instalaciones	98
7	Materiales	99
8	Producción	100
9	Bibliografía	100

**BUENAS PRÁCTICAS PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS
ESTÉRILES..... 102**

1	Generalidades	102
2	Definiciones	103
3	Requisitos generales	106
4	Clasificación y monitoreo de áreas limpias y dispositivos de aire limpio	108
5	Tecnología de aisladores	113
6	Tecnología de soplado / llenado / sellado	114
7	Fabricación de productos estériles.....	114
8	Personal	116
9	Instalaciones y locales	118
10	Equipamiento	121
11	Limpieza e higienización	122
12	Procesamiento	124
13	Esterilización terminal	128
14	Acabado de productos estériles	137
15	Control de la calidad	138
16	Validación	140
17	Bibliografía	141

BUENAS PRÁCTICAS DE PRODUCCIÓN DE RADIOFÁRMACOS..... 143

1	Generalidades	143
2	Definiciones	144
3	Personal	147
4	Instalaciones	148
5	Equipamiento	150
6	Documentación	151
7	Producción	153
8	Control de la calidad	156
9	Monitoreo	159
10	Validación	159
11	Etiquetado y envase	159
12	Distribución	160
13	Quejas	161
14	Retiro	162
15	Desechos	162
16	Bibliografía	162

**BUENAS PRÁCTICAS INGENIERAS PARA LA PRODUCCIÓN DE AGUAS
DE USO FARMACÉUTICO Y VAPOR LIMPIO..... 164**

1	Generalidades	164
2	Definiciones	164

3	Suministro y almacenamiento de agua potable.....	165
4	Organización.....	166
5	Operación de los sistemas.....	166
6	Locales.....	167
7	Diseño e instalación de los sistemas.....	167
8	Producción, aseguramiento y control de la calidad.....	171
9	Muestreo.....	173
10	Mantenimiento y metrología.....	175
11	Limpieza e higienización.....	175
12	Usos.....	176
13	Validación.....	178
14	Sistema de vapor limpio.....	180
15	Bibliografía.....	180

BUENAS PRÁCTICAS PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN INVESTIGACIÓN183

1	Generalidades.....	183
2	Definiciones.....	184
3	Dirección de la calidad.....	186
4	Validación.....	186
5	Personal.....	187
6	Documentación.....	187
7	Locales y equipos.....	191
8	Materiales.....	191
9	Producción.....	192
10	Control de la calidad.....	194
11	Liberación de lotes.....	194
12	Contratos de producción, análisis y servicios.....	195
13	Quejas.....	195
14	Retiros.....	196
15	Distribución, devoluciones y destrucción.....	196
16	Bibliografía.....	197

BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE LÍQUIDOS Y SEMISÓLIDOS199

1	Generalidades.....	199
2	Definiciones.....	199
3	Instalaciones y equipos.....	200
4	Producción.....	201
5	Validación.....	202
6	Control de la calidad.....	203
7	Almacenamiento.....	203
8	Bibliografía.....	203

BUENAS PRÁCTICAS PARA LA FABRICACIÓN DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS.....204

1	Generalidades.....	204
2	Definiciones.....	206
3	Revisión anual de producto.....	207
4	Instalaciones.....	208
5	Equipos.....	209
6	Documentación y registros.....	212
7	Materiales.....	215
8	Producción y controles de proceso.....	215

9	Envase de los productos intermedios e IFA.....	217
10	Laboratorios de control de la calidad.....	218
11	Validación.....	220
12	Rechazo y reproceso.....	221
13	Quejas y reclamaciones.....	222
14	Distribuidores, reenvasadores y reetiquetadores.....	223
15	Guía específica para productos fabricados por cultivo de células / fermentación 225	
16	Referencias.....	228

BUENAS PRÁCTICAS PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS.....229

1	Generalidades.....	229
2	Definiciones.....	230
3	Personal.....	233
4	Instalaciones y equipos.....	234
5	Instalaciones para los animales y cuidado de estos.....	238
6	Producción.....	240
7	Control de la calidad.....	246
8	Documentación.....	247
9	Bibliografía.....	249

BUENAS PRÁCTICAS DE LIMPIEZA EN LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS E INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS.....250

1	Generalidades.....	250
2	Definiciones.....	251
3	Requisitos generales.....	253
4	Documentación.....	254
5	Personal.....	255
6	Instalaciones y locales.....	255
7	Equipos.....	257
8	Materiales de limpieza.....	258
9	Proceso de limpieza.....	259
10	Consideraciones microbiológicas.....	260
11	Agentes de limpieza.....	260
12	Métodos analíticos.....	261
13	Muestreos.....	261
14	Límites de aceptación.....	262
15	Validación.....	264
16	Gestión de cambio.....	266
17	Revalidación.....	266
18	Bibliografía.....	266

GUÍA DE ADMINISTRACIÓN DE RIESGO A LA CALIDAD.....267

1	Generalidades.....	267
2	Definiciones.....	268
3	Requisitos generales.....	270
4	Responsabilidades.....	271
5	Personal.....	272
6	Documentación.....	272
7	Metodología para la administración de riesgo a la calidad.....	273
8	Herramientas para la administración de riesgo a la calidad.....	278
9	Bibliografía.....	279

REGULACIÓN No. 11-2012 DIRECTRICES SOBRE BUENAS PRÁCTICAS DE DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y MATERIALES

.....**284**

1	Generalidades	284
2	Definiciones	285
3	Dirección y organización	290
4	Personal	290
5	Seguridad integral.....	292
6	Sistema de calidad	294
7	Documentación	295
8	Instalaciones, condiciones de almacenamiento	299
9	Recepción.....	303
10	Despacho	307
11	Rotación y control de las existencias	307
12	Envase y etiquetado del envase	308
13	Reenvase y reetiquetado	309
14	Vehículos y equipamiento.....	309
15	Transportación y productos en tránsito	311
16	Quejas	314
17	Retiro de productos.....	315
18	Rechazo y devoluciones de productos.....	317
19	Falsificaciones	318
20	Importación.....	318
21	Contratos	319
22	Autoinspecciones y auditorías de calidad	320
23	Bibliografía.....	321

REGULACIÓN No. 37-2012 BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO PARA EL CONTROL DE MEDICAMENTOS

323

1	Generalidades	323
2	Definiciones	323
3	Organización y gestión.....	328
4	Sistema de gestión de la calidad	329
5	Personal	332
6	Instalaciones y locales	333
7	Documentación y control de documentos	338
8	Registros	339
9	Equipos procesadores de datos.....	340
10	Equipos e instrumentos de medición	340
11	Trazabilidad	342
12	Contratos	342
13	Reactivos, soluciones, medios de cultivo, suspensiones celulares y animales de experimentación	343
14	Muestras de ensayo.....	346
15	Materiales de referencia.....	348
16	Métodos de ensayo.....	351
17	Validación de métodos analíticos.....	352
18	Evaluación de los métodos de ensayos	354
19	Registro de ensayo analítico	355
20	Selección de las especificaciones de calidad.....	356
21	Informe de los resultados.....	356
22	Certificado de análisis.....	357
23	Seguridad integral.....	358
24	Bibliografía.....	359

VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.....	360
1 Generalidades	360
2 Definiciones	360
3 Organización del proceso de validación.....	364
4 Desarrollo del proceso de validación. Evaluación de los parámetros	371
5 Validación de los parámetros intrínsecos del ensayo de disolución	379
6 Documentación de los resultados de la validación.....	380
7 Aseguramiento de los resultados y monitoreo de los ensayos validados	381
8 Bibliografía.....	382

GUÍA M 71-14 CLASIFICACIÓN DE NO CONFORMIDADES DETECTADAS EN INSPECCIONES ESTATALES DE BUENAS PRÁCTICAS A OPERACIONES CON MEDICAMENTOS.....389

Generalidades	389
Términos y definiciones.....	390
Procedimiento	391
Ejemplos de no conformidades	392
Bibliografía	404

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos constituyen uno de los productos de más alto impacto a nivel internacional, y una de las áreas estratégicas en la provisión de los servicios de salud de cualquier país. La producción de fármacos a escala industrial es un proceso largo, científica y técnicamente muy complejo, que requiere del cumplimiento de los más altos estándares, que aseguren la calidad del resultado final: el medicamento que será utilizado por el hombre. Una vez producido, debe garantizarse, además, su adecuado almacenamiento y distribución, así como la vigilancia de su comportamiento en las condiciones de uso.

A lo largo de esta cadena es necesario supervisar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, responsabilidad que concierne a las Autoridades Reguladoras Nacionales, quienes establecen las normas, directrices y reglamentaciones que deben ser cumplidas por todos los actores que intervienen en los diferentes procesos. El fortalecimiento de la capacidad normativa es, sin duda, una prioridad necesaria de cualquier política pública en salud, que tenga un interés genuino en garantizar el acceso a productos sanitarios con la efectividad y calidad requerida.

Una buena práctica es considerada como una experiencia que se guía por principios, objetivos y procedimientos apropiados o pautas aconsejables que se adecuan a una determinada perspectiva normativa o a un parámetro consensuado, en otras palabras, se refiere a la forma óptima de ejecutar un proceso demostrando su eficacia y utilidad en un contexto concreto. En el ámbito de los medicamentos de uso humano existe un grupo de buenas prácticas encaminadas a garantizar que estos sean desarrollados, producidos, controlados y distribuidos de acuerdo con estándares de calidad que permitan asegurar su seguridad, eficacia y calidad.

El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) Autoridad Reguladora Nacional de Cuba, desde su creación en 1989, ha desarrollado las regulaciones nacionales relativas a la producción, control de la calidad, almacenamiento y distribución de medicamentos, un conjunto de “Buenas Prácticas”, que han ido creciendo y perfeccionándose en la misma medida en que lo ha hecho la industria nacional y los estándares internacionales de referencia.

En esta segunda edición de las Buenas Prácticas Farmacéuticas del sistema regulador en Cuba, ponemos a disposición del sector regulado, el Sistema Nacional de Salud, académicos y especialistas en general un compendio actualizado de las normativas de Buenas Prácticas vigentes publicadas entre 2002 y 2015.

MSc. Lisette Pérez Ojeda
Editor Ejecutivo
Comité Editorial
CECMED

REGULACIÓN NO. 16-2012 DIRECTRICES SOBRE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

1 Generalidades

- 1.1 La producción de medicamentos requiere de una exigente política de calidad que tenga por objetivo salvaguardar los intereses del paciente, la sociedad y el Estado. Las Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos, al igual que otros documentos complementarios (Buenas Prácticas para la fabricación de productos estériles, Buenas Prácticas de productos biológicos, entre otros) forman partes esenciales del Sistema de Gestión de la Calidad que es necesario establecer para obtener medicamentos con la adecuada calidad, seguridad y eficacia, al cual se incorpora como parte integral la administración de riesgo a la calidad (en lo adelante ARC). Ellas garantizan que los productos sean consistentemente producidos y controlados, de acuerdo con los estándares de calidad adecuados al uso que se les pretende dar y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.
- 1.2 El objetivo de esta regulación es establecer los requisitos que el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (en lo adelante CECMED) considera necesarios para que los medicamentos se produzcan, controlen, liberen y almacenen de acuerdo con los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación vigentes en el país. Este documento es aplicable para las operaciones de fabricación de productos farmacéuticos, incluyendo los procesos en gran escala empleados en los hospitales y la preparación de suministros para uso en ensayos clínicos.
- 1.3 Aunque esta regulación incluye aspectos de seguridad para el personal involucrado en la fabricación o de protección del medio ambiente, los mismos no son abordados con profundidad por regularse de forma específica en otros documentos emitidos en el país. El fabricante, no obstante, es responsable de garantizar la seguridad de los trabajadores y de que se tomen todas las medidas necesarias para prevenir la contaminación del medio ambiente.
- 1.4 Este documento constituye una actualización de la Regulación No. 16-2006, el cual se complementa con pautas de apoyo que proporcionarán información sobre áreas específicas de actividades que pueden no referirse necesariamente a todos los fabricantes de medicamentos, como por ejemplo, las referentes a las producciones estériles, productos biológicos y otros.
- 1.5 La presente regulación ha sido actualizada acorde a los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) aplicables a la fabricación de productos farmacéuticos y sobre la base de aspectos establecidos en documentos del CECMED; al

mismo tiempo que se han considerado las Buenas Prácticas vigentes de la Unión Europea, Estados Unidos, Australia, Canadá y de países de Latinoamérica. Finalmente, ha sido enriquecido con la experiencia acumulada en las inspecciones farmacéuticas estatales efectuadas a la industria nacional y los criterios de los fabricantes. Todos estos elementos han sido convenientemente adaptados, considerando el estado actual de la ciencia y la tecnología en Cuba, así como las exigencias del mercado internacional para los medicamentos.

2 Definiciones

Las definiciones dadas a continuación se aplican a los términos empleados en esta regulación. Es posible que tengan significados diferentes en otros contextos.

- 2.1 *Acción correctiva*: Acción tomada para eliminar la causa de una no conformidad detectada u otra situación indeseable.

Nota 1: Puede haber más de una causa para una no conformidad.

Nota 2: La acción correctiva se toma para prevenir que algo vuelva a producirse, mientras que la acción preventiva se toma para prevenir que algo suceda.

- 2.2 *Acción preventiva*: Acción tomada para eliminar la causa de una no conformidad potencial u otra situación potencialmente indeseable.

Nota 1: Puede haber más de una causa para una no conformidad potencial.

Nota 2: La acción preventiva se toma para prevenir que algo suceda, mientras que la acción correctiva se toma para prevenir que vuelva a sucederse.

- 2.3 *Administración de riesgo a la calidad (ARC)*: Proceso sistemático para la evaluación, control, comunicación y revisión de los riesgos asociados a la calidad de los productos farmacéuticos a través de su ciclo de vida.

Nota: Puede aplicarse tanto de forma retrospectiva como proactiva.

- 2.4 *Área autocontenida*: Locales que proveen una separación total y completa de todos los aspectos de una operación, incluyendo el movimiento del personal y los equipos, con procedimientos, controles y monitoreos muy bien establecidos. Esto incluye barreras físicas y unidades manejadoras de aire independientes, pero no implica necesariamente dos edificios separados y distintos.

- 2.5 *Área limpia*: Área que cuenta con un control definido del ambiente respecto a la contaminación microbiana o por partículas, con instalaciones construidas y usadas de tal manera que se reduzca la introducción, generación y retención de contaminantes dentro del área.

- 2.6 *Aseguramiento de la calidad*: Parte de la gestión de la calidad orientada a proporcionar confianza en que se cumplirán los requisitos de la calidad.

Nota: El concepto de Aseguramiento de la calidad abarca todos los aspectos que individual o colectivamente influyen en la calidad de un producto e incorpora no solo las

Buenas Prácticas de Fabricación, sino también otros factores o elementos que van más allá del alcance de esta regulación, tales como el diseño y desarrollo de los productos.

- 2.7 *Auditoría*: Proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias de la auditoría y evaluarlas de manera objetiva con el fin de determinar la extensión en que se cumplen los criterios de auditoría.
- 2.8 *Buenas Prácticas de Fabricación*: Conjunto de requisitos y actividades relacionadas entre sí que aseguran que los productos sean consistentemente producidos y controlados de acuerdo con los estándares de calidad adecuados al uso que se les pretende dar y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.
- 2.9 *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 medida material y los correspondientes valores conocidos de un patrón de referencia. Es preciso establecer los límites de aceptación de los resultados de las mediciones.
- 2.10 *Calidad*: Grado en que un conjunto de características inherentes cumple con los requisitos.
- 2.11 *Calificación*: Acción documentada que demuestra que cualquier instalación, sistema o parte del equipamiento opera correctamente y brinda realmente los resultados esperados.
- 2.12 *Contaminación cruzada*: Contaminación de una materia prima, producto intermedio o terminado con otra materia prima, material o producto durante la producción.
- 2.13 *Contaminación*: Introducción no deseada de impurezas de naturaleza química o microbiológica o de otro material dentro o sobre una materia prima, producto intermedio o terminado durante su producción, muestreo, envasado, almacenamiento o transportación.
- 2.14 *Control de la calidad*: Parte de la gestión de la calidad orientada al cumplimiento de los requisitos de la calidad.
- 2.15 *Control de proceso*: Control efectuado durante la producción con el fin de monitorear y, si fuere necesario, ajustar el proceso para asegurar que el producto cumpla con sus especificaciones. El control del ambiente o del equipo puede considerarse parte del control de proceso.
- 2.16 *Cuarentena*: Estado de las materias primas, materiales de envase, productos intermedios, a granel o terminados aislados físicamente, o por otros medios efectivos, mientras se espera una decisión acerca de su liberación, rechazo o reprocesamiento.

- 2.17 *Desarrollo farmacéutico*: Proceso mediante el cual se diseña un producto con sus atributos de calidad y su método de fabricación para producirlo consistentemente.
- 2.18 *Desviación*: Alteración no prevista, resultado de variaciones accidentales negligentes o aleatorias que afecta o puede afectar potencialmente la calidad de un producto o proceso.
- 2.19 *Documento*: Información y su medio de soporte.
Ejemplo: Registro, especificación, procedimiento documentado, plano, informe, norma.
Nota 1: El medio de soporte puede ser papel, disco magnético, óptico o electrónico, fotografía o muestra patrón o una combinación de estos.
Nota 2: Con frecuencia, un conjunto de documentos, por ejemplo, especificaciones y registros se denominan "documentación".
- 2.20 *Envasado*: Todas las operaciones, incluyendo las de llenado y etiquetado, a las que tiene que ser sometido un producto a granel para que se convierta en un producto terminado. El llenado de un producto estéril en condiciones asépticas o de un producto que va ser esterilizado en su envase final normalmente no se considera como parte del envasado.
- 2.21 *Envío*: Cantidad de materia prima o de producto farmacéutico, preparada por un fabricante y que se suministra de una sola vez en respuesta a una determinada demanda o pedido. Un envío puede comprender uno o más envases o contenedores y puede incluir material proveniente de más de un lote.
- 2.22 *Esclusa de aire*: Espacio cerrado, con dos o más puertas, que se interpone entre dos o más habitaciones que sean, por ejemplo, de diferentes grados de limpieza, que tiene por objeto controlar el flujo de aire entre dichas habitaciones cuando se precisa ingresar a ellas. Una esclusa de aire está destinada a ser utilizada por personas, materiales y/o equipos.
- 2.23 *Especificación*: Lista detallada de requisitos con los cuales los productos o materiales usados u obtenidos deben estar conformes y sirven como base para la evaluación de la calidad de los mismos.
- 2.24 *Establecer*: Acción que implica definir, documentar e implementar.
- 2.25 *Estudio de estabilidad*: Serie de ensayos que permiten obtener información para establecer el período de validez de un medicamento en su envase original y en las condiciones de almacenamiento especificadas.
- 2.26 *Expediente Maestro*: Conjunto de documentos que establece toda la información relacionada con la fabricación de un producto farmacéutico.

- 2.27 *Fabricación*: Todas las operaciones que incluyan la adquisición de materiales y productos, producción, control de la calidad, liberación, almacenamiento y distribución de productos farmacéuticos y los controles relacionados con estas operaciones.
- 2.28 *Fabricante*: Entidad que lleva a cabo operaciones de producción, envasado, etiquetado y/o reetiquetado de productos farmacéuticos.
- 2.29 *Fórmula maestra*: Documento (o conjunto de documentos) que especifica las materias primas con sus cantidades y materiales de envase, junto con una descripción de los procedimientos y precauciones requeridos para producir una cantidad específica de un producto terminado, como también las instrucciones de producción y controles de proceso.
- 2.30 *Gestión de cambio*: Proceso sistemático para la proposición, evaluación, aprobación, implementación y revisión de los cambios. Los cambios pueden abarcar las instalaciones, materiales, sistemas, equipos y/o procesos usados en la fabricación, envasado o ensayo de un producto farmacéutico o que puede afectar la operación del sistema de gestión de la calidad o de apoyo. Su objetivo es garantizar que el sistema se mantiene en un estado validado.
- 2.31 *Ingrediente farmacéutico activo*: Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinada a ser usada en la fabricación de un producto farmacéutico y que, cuando se use, constituye el ingrediente activo del mismo. Tales sustancias están destinadas a ejercer una actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades o a afectar la estructura y función del organismo.
- 2.32 *Inspección*: Actividades de examen, medición y ensayo de una o varias características de un medicamento (así como de las materias primas y materiales, procesos, procedimientos, equipos, actividades o sistemas que intervienen en su fabricación) y comparación de los resultados con los requisitos especificados para determinar si se obtiene la conformidad para cada una de las características.
- 2.33 *Lote*: Cantidad definida de materia prima, material de envase o producto elaborado en un solo proceso o en una serie de procesos, de tal manera que pueda esperarse que sea homogéneo.
Nota 1: En algunas ocasiones es preciso dividir un lote en una serie de sublotes, que más tarde son unidos nuevamente para formar un lote final homogéneo.
Nota 2: En el caso de los productos esterilizados en su envase final (terminalmente) el lote está determinado por la capacidad del autoclave.
Nota 3: En procesos continuos de fabricación, el lote corresponde a una fracción definida de la producción, caracterizada por su homogeneidad.
- 2.34 *Materia prima*: Cualquier sustancia activa o inactiva, de calidad definida, usada en la producción de un producto farmacéutico, pero excluyendo los materiales de envase.
Nota: Las materias primas pueden permanecer inalteradas, experimentar modificaciones o ser eliminadas durante el proceso de fabricación.

- 2.35 *Material de envase*: Cualquier material, incluyendo el material impreso, empleado en el envasado de un producto farmacéutico, pero excluyendo todo envase exterior utilizado para el transporte o embarque.
- 2.36 *Material de envase primario*: Elemento(s) del sistema de envase que está(n) en contacto directo con el medicamento.
- 2.37 *Material de envase secundario*: Elemento del sistema de envase que contiene al envase primario y no está en contacto directo con el medicamento.
- 2.38 *Medicamento*: Sustancia o mezcla de sustancias destinada a su administración en el hombre con fines de curación, alivio, tratamiento, prevención y diagnóstico de las enfermedades o de sus síntomas.
- 2.39 *Muestra de retención (o testigo)*: Muestra de cada lote de producto terminado, materia prima u otro material destinada a ser conservada por un tiempo establecido para cualquier referencia futura o ensayo que sobre ella determine realizarse.
- 2.40 *No conformidad*: Incumplimiento de un requisito.
- 2.41 *Número de lote*: Combinación bien definida de números, letras y/o símbolos que identifica inequívocamente un lote en las etiquetas, registros de lotes, certificados de análisis, etc. y que permite determinar la historia completa de su producción.
- 2.42 *Paso crítico*: Operación dentro del proceso de producción que puede causar variación en la calidad del producto farmacéutico.
- 2.43 *Período de validez*: Período de tiempo durante el cual un medicamento, si se almacena correctamente, cumple con las especificaciones establecidas y que se determina mediante el correspondiente estudio de estabilidad.
- 2.44 *Persona autorizada*: Persona reconocida por la Autoridad Reguladora Nacional, CECMED, responsable de asegurar que cada lote de producto terminado haya sido producido, ensayado y aprobado en correspondencia con las leyes y regulaciones vigentes en el país.
- 2.45 *Procedimiento normalizado de operación (PNO)*: Procedimiento escrito autorizado que contiene instrucciones para realizar operaciones que no necesariamente son específicas para un producto o material determinado (por ejemplo, manejo, mantenimiento y limpieza de equipos, validación, limpieza de instalaciones, control ambiental, muestreo e inspección).

Nota: Algunos procedimientos pueden utilizarse como complemento de la documentación específica para un producto, sea ésta una documentación maestra o referente a la producción de lotes.

- 2.46 *Producción*: Todas las operaciones involucradas en la preparación de un producto farmacéutico, desde la recepción de los materiales, el procesado y el envasado, etiquetado y reetiquetado, hasta llegar al producto terminado.
- 2.47 *Producto a granel*: Producto que ha completado todas las etapas de producción, excluyendo el envase final.
- 2.48 *Producto farmacéutico*: Cualquier medicamento destinado a su uso en humanos presentado en su forma farmacéutica definitiva o como una materia prima destinada para ser usada en dicha forma farmacéutica.
- 2.49 *Producto intermedio*: Material parcialmente procesado que debe someterse a otras etapas de la fabricación antes de que se convierta en producto a granel.
- 2.50 *Producto terminado*: Forma de dosis terminada que ha sido sometida a todas las etapas de producción, incluyendo el envasado en su contenedor final y el etiquetado.
- 2.51 *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.
Nota 1: Un proveedor puede ser interno o externo a la organización.
Nota 2: En una situación contractual un proveedor puede denominarse "contratista".
- 2.52 *Reconciliación (o conciliación)*: Comparación entre la cantidad teórica y la cantidad real.
- 2.53 *Recuperación*: Introducción de todo o parte de un lote (o de solventes redestilados y productos similares) con la calidad exigida dentro de otro lote, en una etapa definida del proceso de producción. Esto incluye la remoción de impurezas en un desecho o desperdicio para obtener una sustancia pura o la recuperación de materiales usados para un uso diferente.
- 2.54 *Reensayo*: Análisis realizado a una materia prima, previamente analizada y aprobada, para confirmar el mantenimiento de las especificaciones establecidas por el fabricante, dentro de su período de validez.
- 2.55 *Registro*: Documento que presenta resultados obtenidos o proporciona evidencias de las actividades desempeñadas.
Nota: Los registros pueden utilizarse, por ejemplo, para documentar la trazabilidad y para proporcionar evidencias de verificaciones, acciones preventivas y acciones correctivas.

- 2.56 *Registro maestro*: Documento o conjunto de documentos que sirven como base para la documentación del lote (registro de lote en blanco).
- 2.57 *Registros de lote*: Todos los documentos relacionados con la fabricación de un lote de producto a granel o producto terminado. Estos documentos contienen la historia de cada lote del producto y las circunstancias pertinentes a la calidad del producto final.
- 2.58 *Registro Sanitario*: Autorización oficial emitida por el CECMED mediante la cual se aprueba la comercialización de los medicamentos, tanto de producción nacional como de importación, una vez evaluada como satisfactoria su calidad, seguridad y eficacia, así como las características de su fabricante.
- 2.59 *Reproceso*: Someter todo o parte de un lote de un producto intermedio, a granel o terminado, que no cumple con las especificaciones establecidas, a una etapa definida del proceso de producción, de forma que esa calidad pueda hacerse aceptable mediante una o más operaciones adicionales.
Nota: Los reprocesos son aprobados como parte del Registro Sanitario.
- 2.60 *Sistema de gestión de la calidad*: Sistema de gestión para dirigir y controlar una organización con respecto a la calidad.
- 2.61 *Unidad(es) de Calidad*: Unidad organizativa independiente de producción que asume las actividades de Aseguramiento de la calidad (AC) y Control de la calidad (CC). Estas responsabilidades se pueden cumplimentar estableciendo unidades separadas de AC y CC o como una única unidad, dependiendo del tamaño y estructura de la organización.
- 2.62 *Validación*: Acción documentada que demuestra, de acuerdo con los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación, que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema realmente brinda los resultados esperados.

3 Sistema de gestión de la calidad

- 3.1 El fabricante establecerá y mantendrá un Sistema de Gestión de la Calidad basado en los requisitos vigentes de la ISO, el que será plenamente documentado y su eficacia monitoreada y donde se incluirán como parte integral los requisitos específicos de la regulación sobre las Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos vigente y sus documentos complementarios, así como la administración de riesgo a la calidad.
- 3.2 El sistema de gestión de la calidad garantizará que:
- a) los productos farmacéuticos sean diseñados y desarrollados sujetos a este sistema y de tal forma que se tengan en cuenta los requerimientos de las Buenas Prácticas de Fabricación y

- otros códigos relacionados, tales como la Buenas Prácticas de Laboratorio y las Buenas Prácticas Clínicas;
- b) las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito y se adopten en ellas los requisitos de las Buenas Prácticas de Fabricación;
 - c) las responsabilidades del personal de dirección estén claramente especificadas en las descripciones de los puestos de trabajo;
 - d) se tomen las medidas necesarias para la fabricación, suministro y uso de las materias primas y materiales de envase adecuados;
 - e) se efectúen todos los controles necesarios de las materias primas, productos intermedios y productos a granel, así como los controles de proceso, inspecciones, calibraciones y validaciones, según lo reflejado en el Expediente de Registro vigente y en cualquier otra documentación regulatoria aprobada;
 - f) el producto terminado sea procesado y controlado adecuadamente, de acuerdo con los procedimientos definidos, registrando toda la información obtenida en el registro de producción del lote;
 - g) los productos farmacéuticos no sean vendidos ni suministrados antes de que la(s) persona(s) autorizada(s) y, cuando proceda, la Autoridad Reguladora Nacional, haya(n) certificado que cada lote de producción ha sido producido y controlado de acuerdo con su Registro Sanitario y con otras reglamentaciones pertinentes a la producción, control y liberación de los productos farmacéuticos;
 - h) se hayan tomado medidas necesarias para asegurar, en todo lo posible, que los productos farmacéuticos sean almacenados por el fabricante, distribuidos y manejados de tal forma que su calidad se mantenga durante todo el período de validez;
 - i) se establezca un procedimiento de autoinspección y/o de auditoría de la calidad, mediante el cual se evalúe regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de gestión de la calidad;
 - j) las desviaciones sean reportadas, investigadas y registradas;
 - k) exista un sistema para la gestión de los cambios que puedan tener impacto sobre la calidad del producto;
 - l) 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.
 - m) se evalúen los riesgos durante todo el ciclo de vida de los productos farmacéuticos mediante la aplicación de la ARC.

3.3 El fabricante asumirá la responsabilidad de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos, cumplimentando las Buenas Prácticas aplicables y gestionando los riesgos que puedan afectar la salud del paciente, con vistas a asegurar que sean apropiados para el uso previsto y reúnan los requisitos de sus Registros Sanitarios.

- 3.4 Todas las partes del sistema de gestión de la calidad serán atendidas por personal competente, y es necesario que se disponga de áreas, equipos e instalaciones adecuados.
- 3.5 La administración de riesgo a la calidad asegurará que:
- la evaluación de los riesgos esté basada en conocimientos científicos y esté dirigida a la protección de los pacientes;
 - el nivel de esfuerzo, detalle y el volumen de documentación que suponga el proceso esté relacionado con el nivel del riesgo;
 - el proceso sea dinámico e interactivo, que responda a los cambios y garantice la mejora continua.
- 3.6 La aplicación de la ARC tendrá como principal objetivo facilitar, pero no eximir, a las entidades del cumplimiento de las BPF, direccionando los esfuerzos y recursos disponibles hacia los aspectos que representen un mayor riesgo.

4 Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos (BPF)

- 4.1 Las BPF tienen por objeto principal disminuir los riesgos inherentes en cualquier producción farmacéutica. Tales riesgos son esencialmente de dos tipos: contaminación cruzada (en particular, por contaminantes no esperados o imprevistos) y mezcla (confusión) causada, por ejemplo, por la colocación de etiquetas equivocadas en los envases. Los requerimientos básicos de las BPF son:
- a) todos los procesos de fabricación serán claramente definidos, sistemáticamente revisados a la luz de la experiencia y mostrarán que son capaces de brindar consistentemente productos farmacéuticos de la calidad requerida y que cumplen con sus especificaciones;
 - b) los pasos críticos del proceso de fabricación y los cambios significativos al proceso serán validados;
 - c) se dispondrán de todos los recursos necesarios, incluyendo:
 - personal calificado y capacitado apropiadamente;
 - instalaciones y locales adecuados;
 - equipos y servicios adecuados;
 - materiales, envases y etiquetas correctos;
 - procedimientos e instrucciones aprobados;
 - almacenamiento y transporte apropiados; y
 - personal, laboratorios, y equipos adecuados para efectuar los controles de proceso;
 - d) las instrucciones y procedimientos se redactarán en un lenguaje claro, sin ambigüedades y serán aplicables a los medios de producción disponibles;
 - e) los operadores estarán capacitados para ejecutar correctamente los procedimientos;
 - f) se mantendrán registros (manualmente y/o con instrumentos registradores) durante la fabricación, que demuestren que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones

- han sido en realidad efectuadas y que la cantidad y calidad del producto son las previstas; cualquier desviación significativa será completamente registrada e investigada;
- g) los registros de producción, control y distribución permitirán conocer la historia completa de un lote, de manera tal que se garantice la trazabilidad del producto, los que serán archivados de forma accesible y comprensible;
 - h) se tomarán medidas durante el almacenamiento y distribución de los productos con vistas a minimizar cualquier riesgo que incida sobre la calidad;
 - i) se dispondrá de un sistema que permita la retirada, de la venta o suministro, de cualquier lote de producto;
 - j) se examinarán las quejas / reclamaciones de los productos comercializados, se investigarán las causas de los defectos de calidad y no conformidades y se adoptarán las acciones pertinentes para prevenir que los defectos se repitan.

5 Personal

- 5.1 El fabricante contará con un número suficiente de empleados que posean la experiencia práctica y las calificaciones necesarias. Las responsabilidades encargadas a cada persona no serán tan numerosas como para constituir un riesgo para la calidad.
- 5.2 El fabricante contará con un organigrama detallado de toda la organización.
- 5.3 Las tareas y responsabilidades específicas de cada individuo serán comprendidas por las personas involucradas y definidas por escrito en las descripciones del puesto de trabajo.
- 5.4 El personal contará con la autoridad necesaria para cumplir las tareas y responsabilidades asignadas. Las respectivas tareas pueden ser delegadas a personas idóneas y con un adecuado nivel de calificación. No existirán vacíos ni superposiciones en las responsabilidades del personal en lo que respecta al cumplimiento de las BPF.
- 5.5 El personal conocerá, comprenderá y aplicará los principios que rigen las BPF y la ARC relacionadas con su trabajo y recibirán capacitación inicial y periódica, incluyendo instrucciones de seguridad e higiene, de acuerdo con sus necesidades. Todo el personal será motivado para que se esfuerce en alcanzar y mantener altos estándares de calidad.
- 5.6 Se adoptarán las medidas necesarias para impedir el ingreso de personas no autorizadas a las áreas de producción, almacenamiento y control de la calidad.

Personal clave

- 5.7 El personal clave incluye al jefe de producción, al (a los) jefe(s) de la(s) unidad(es) de calidad y la(s) persona(s) autorizada(s).
- 5.8 Los puestos claves serán ocupados por personas que trabajen a tiempo completo en la entidad.
- 5.9 Los jefes de producción serán independientes de los jefes de la(s) unidad(es) de calidad. En entidades muy grandes, tal vez sea necesario delegar algunas de las funciones, pero la responsabilidad no puede ser delegada.
- 5.10 Las unidades de calidad y producción podrán compartir algunas funciones con otras direcciones, siempre que no existan conflictos de intereses.
- 5.11 El personal clave poseerá la educación científica y la experiencia práctica requerida por la legislación nacional. Su educación incluirá el estudio de una combinación adecuada de las siguientes ciencias:
- a) química (analítica u orgánica) o bioquímica;
 - b) ingeniería química;
 - c) microbiología;
 - d) ciencias y tecnología farmacéuticas;
 - e) farmacología y toxicología;
 - f) fisiología;
 - g) otras ciencias afines.
- 5.12 El personal poseerá también una adecuada experiencia práctica en la fabricación y aseguramiento de la calidad de los productos farmacéuticos. A fin de obtener esa experiencia, puede ser necesario un período preparatorio, durante el cual ejerzan sus responsabilidades bajo la orientación de un experto.
- 5.13 La educación científica y práctica de los expertos serán tales que les permitan tener criterio profesional independiente, basado en la aplicación de principios científicos a los problemas prácticos que se planteen en la fabricación y control de la calidad de los productos farmacéuticos.
- 5.14 Los jefes de producción y de la(s) unidad(es) de calidad generalmente podrán compartir las siguientes responsabilidades relacionadas con la calidad:
- a) autorización de procedimientos escritos u otros documentos, incluyendo modificaciones;
 - b) vigilancia y control del ambiente de fabricación;
 - c) higiene de la planta;
 - d) validación del proceso y calibración de los instrumentos de análisis;
 - e) capacitación, incluyendo los principios del sistema de gestión de la calidad y su aplicación;

- f) aprobación y vigilancia de proveedores de materiales;
- g) aprobación y vigilancia de los fabricantes contratados;
- h) establecimiento y vigilancia de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos;
- i) retención de registros;
- j) vigilancia del cumplimiento de las exigencias de las BPF;
- k) inspección, investigación y obtención de muestras, con el fin de controlar los factores que pudieran influir en la calidad de los productos.

5.15 El jefe de producción tiene generalmente las siguientes responsabilidades:

- a) asegurar que los productos sean producidos y almacenados en concordancia con la documentación apropiada, a fin de obtener la calidad exigida;
- b) aprobar las instrucciones relacionadas con las operaciones de fabricación, incluyendo los controles de proceso, y asegurar su estricta implementación;
- c) asegurar que los registros de producción sean evaluados y firmados por una persona designada;
- d) chequear el mantenimiento de instalaciones y equipos;
- e) asegurar que se lleven a cabo las calificaciones de sistemas y equipos, las validaciones de procesos y calibraciones de los equipos de control, que tales actividades sean registradas y que los informes correspondientes estén disponibles;
- f) asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y periódica del personal de producción y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.

5.16 El jefe de la(s) unidad(es) de calidad por lo general tiene las siguientes responsabilidades:

- a) establecer, implementar y mantener el sistema de calidad;
- b) aprobar o rechazar las materias primas, materiales de envase, intermedios, a granel y productos terminados en correspondencia con sus especificaciones;
- c) evaluar los registros de los lotes;
- d) asegurar que se lleven a cabo todos los ensayos necesarios;
- e) aprobar las instrucciones de muestreo, las especificaciones, los métodos de ensayo y otros procedimientos de control de la calidad;
- f) aprobar y controlar los análisis llevados a cabo bajo contrato;
- g) chequear el mantenimiento de instalaciones y equipos;
- h) asegurar que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo de los procedimientos analíticos, así como las calibraciones de los equipos de control;
- i) asegurar que se realice la capacitación inicial y continua del personal y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.
- j) supervisar el programa de auditorías internas y autoinspecciones;
- k) participar en las auditorías externas;
- l) participar en los programas de validación.

- 5.17 La función de aprobar la liberación de un lote o producto terminado puede ser delegada en una persona designada con suficiente calificación y experiencia, la que liberará el producto en correspondencia con un procedimiento escrito.
- 5.18 La persona autorizada para aprobar la liberación de un lote asegurará que siempre se cumplan los siguientes requerimientos:
- a) los requisitos definidos para el producto en el Registro Sanitario sean cumplidos por el lote en cuestión;
 - b) se sigan los principios y requerimientos de las BPF;
 - c) los procesos de producción y ensayo hayan sido validados;
 - d) se desarrollen todos los controles y ensayos necesarios y tenidos en cuenta en los registros de producción;
 - e) cualquier cambio planificado o desviación en la producción o control de la calidad haya sido notificado en correspondencia con un sistema de reporte bien definido antes de que cualquier producto sea liberado. Tales cambios requieren ser notificados y aprobados en algunos casos, por la Autoridad Reguladora Nacional;
 - f) cualquier muestreo adicional, inspección, ensayo o control haya sido llevado a cabo o iniciado, según corresponda, para cubrir cualquier cambio planificado o desviación;
 - g) toda la documentación necesaria de producción y control de la calidad haya sido completada y endosada por los supervisores entrenados en las disciplinas apropiadas;
 - h) las inspecciones y controles hayan sido desarrollados por personas experimentadas y capacitadas;
 - i) las aprobaciones hayan sido dadas por las personas autorizadas;
 - j) todos los factores relevantes hayan sido considerados, incluyendo los no específicamente relacionados con el lote objeto de revisión (por ejemplo, subdivisión de un lote en fracciones, factores asociados con corridas de producción continuas);
 - k) sean consideradas, sobre la base de una evaluación de riesgos, las no conformidades presentes en el lote.

Capacitación

- 5.19 El fabricante definirá y documentará los requisitos de calificación para todo el personal, de acuerdo con la actividad que desempeña y su impacto en la calidad del producto.
- 5.20 El fabricante desarrollará la capacitación del personal de acuerdo con un programa escrito, preparado para todos los empleados cuyas responsabilidades incluyen el ingreso a las áreas de producción o los laboratorios de control (incluyendo el personal técnico, de mantenimiento y de limpieza), y para todo el personal que así lo requiera.

- 5.21 Además de la capacitación básica acerca de la teoría y práctica de las BPF, el personal nuevo recibirá capacitación adecuada a las funciones y responsabilidades que se le han sido asignadas.
- 5.22 La capacitación será continua y periódicamente se evaluará su efectividad, quedando constancia escrita en un expediente que se habilitará para cada trabajador.
- 5.23 Los programas aprobados estarán disponibles y se mantendrán registros de su cumplimiento.
- 5.24 Existirán programas de capacitación específicos para el personal que trabaja en áreas donde existe peligro de contaminación, como por ejemplo, áreas limpias o áreas donde se manipulan materiales altamente activos, tóxicos, infecciosos o sensibilizantes.
- 5.25 Durante las sesiones de capacitación se discutirá sobre el concepto de gestión de la calidad, así como sobre todas aquellas medidas que puedan elevar la comprensión e implementación de dicho concepto.
- 5.26 Es preferible que a los visitantes y al personal no capacitado no se les permita el ingreso a las áreas de producción y de control de la calidad. Si ello es inevitable, esas personas serán bien informadas de antemano, especialmente acerca de las exigencias de higiene y de uso de ropas adecuadas. Además, dicho ingreso se supervisará cuidadosamente.
- 5.27 Los consultantes y personal contratado estarán calificados para los servicios que los mismos proveen. Las evidencias correspondientes serán incluidas en los registros de capacitación.
- 5.28 El fabricante establecerá y mantendrá procedimientos apropiados para asegurar que el personal que cambia de puesto de trabajo dentro de la empresa, reciba el adiestramiento necesario antes de comenzar a desempeñar el nuevo cargo.

Higiene del personal

- 5.29 El fabricante establecerá y mantendrá requisitos de salud, higiene y vestuario para todo el personal, dirigidos a garantizar la calidad de los productos farmacéuticos.
- 5.30 Todo el personal, antes de ser contratado y durante el tiempo de empleo, según sea apropiado, será sometido a exámenes médicos. El personal que realice inspecciones visuales se someterá a exámenes oculares periódicos.
- 5.31 Todos los empleados serán capacitados en las prácticas de la higiene personal. Todas las personas involucradas en el proceso de fabricación deben observar un alto nivel de higiene personal. En

especial, se instruirá al personal sobre el lavado de las manos antes de ingresar a las áreas de producción. Se colocarán carteles alusivos a esa obligación y dichas instrucciones se cumplirán.

- 5.32 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 permitirá manipular materias primas, de envase, en proceso y terminados, hasta que se compruebe que la condición ha desaparecido o no constituye un riesgo.
- 5.33 Todos los empleados serán instruidos y motivados 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.
- 5.34 Se evitará el contacto de las manos del operario con las materias primas, materiales de envase primarios, productos intermedios y a granel, así como con cualquier parte del equipamiento que entre en contacto directo con dichos productos.
- 5.35 Para asegurar la protección del producto contra la contaminación, el personal vestirá ropas adecuadas a las labores que realiza, incluyendo cobertores para la cabeza. Los uniformes usados, si son reutilizables, se colocarán en contenedores separados y cerrados hasta que sean lavados y, si fuera necesario, desinfectados o esterilizados.
- 5.36 Estará prohibido fumar, comer, beber, mantener plantas, alimentos, bebidas, elementos de fumar y medicamentos personales en las áreas de producción, laboratorio y almacenamiento o en cualquier otra área donde esas actividades puedan influir negativamente en la calidad de los productos.
- 5.37 Los procedimientos relacionados con la higiene personal, incluyendo el uso de ropas protectoras, se aplicarán a todas las personas que ingresan a las áreas de producción, ya se trate de empleados temporales o permanentes o no empleados, como por ejemplo empleados de contratistas, visitantes, personal de dirección e inspectores.

6 Instalaciones

- 6.1 Las instalaciones estarán localizadas, diseñadas, construidas, adaptadas y mantenidas sobre la base del conocimiento de los productos y procesos, de tal forma que sean apropiadas para las operaciones que se realizarán en ellas.
- 6.2 La ubicación y el diseño de las instalaciones reducirán al mínimo el riesgo de errores y permitirán una limpieza efectiva y mantenimiento del orden, a fin de evitar la contaminación cruzada, la acumulación

de polvo o suciedad y, en general, cualquier efecto que constituya un riesgo sobre la calidad de los productos.

- 6.3 Los alrededores de las instalaciones estarán libres de elementos insalubres o que puedan influir negativamente en la calidad de los productos en cualquier forma.
- 6.4 Se definirá y controlará el acceso a las áreas y la utilización de cada local, de forma que se impida el ingreso y el tránsito de personas no autorizadas.
- 6.5 En las operaciones que generen polvo (por ejemplo, durante el muestreo, pesada, mezclado y operaciones de procesamiento y envasado de polvos o productos secos) se tomarán medidas para evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza.
- 6.6 Las instalaciones estarán situadas en un ambiente tal, que junto a las medidas que se tomen para proteger las operaciones de fabricación, presenten el mínimo riesgo de causar cualquier contaminación de los materiales o productos.
- 6.7 Las instalaciones usadas para la fabricación de productos farmacéuticos estarán diseñadas y construidas de forma tal que garanticen una limpieza efectiva.
- 6.8 Las instalaciones se mantendrán en buen estado de conservación y asegurarán que las operaciones de mantenimiento y reparación no representen ningún peligro para la calidad de los productos.
- 6.9 Las instalaciones serán limpiadas y, donde sea aplicable, desinfectadas de acuerdo con procedimientos detallados por escrito. Se mantendrán registros de estas operaciones.
- 6.10 El suministro eléctrico de las instalaciones, así como la iluminación, temperatura, humedad y ventilación serán adecuados, de forma tal que no afecten adversamente, ya sea directa o indirectamente, a los productos farmacéuticos durante su fabricación y almacenamiento, o en el funcionamiento de los equipos.
- 6.11 Las instalaciones estarán diseñadas y equipadas de tal forma que ofrezcan la máxima protección contra la entrada de insectos y otros animales. Existirá un procedimiento para el control de roedores y plagas.
- 6.12 Las instalaciones estarán diseñadas para asegurar el flujo lógico de los materiales y personal.
- 6.13 Los flujos de personal, material (limpio y sucio), procesos y desechos estarán definidos y documentados.

- 6.14 Los locales estarán bien drenados, sin peligro de formación de acumulaciones.
- 6.15 Se tomarán medidas para prevenir la entrada de personal no autorizado a las instalaciones. Las áreas de producción, almacenamiento y control de la calidad no serán utilizadas como un pasillo de tránsito por el personal que no trabaja en las mismas.
- 6.16 Todas las áreas y locales estarán identificados.
- 6.17 Los sistemas de apoyo (por ejemplo, agua de uso farmacéutico, vapor, aire comprimido, sistema de calefacción, ventilación y acondicionamiento del aire, gases) se calificarán y monitorearán periódicamente con el fin de verificar que se encuentran dentro de los límites especificados. Se tomarán acciones siempre que no se cumplan los límites establecidos.
- 6.18 Los sistemas de agua de uso farmacéutico se revisarán a intervalos regulares. El equipo de revisión incluirá representantes de las áreas de ingeniería, calidad, operaciones y mantenimiento. La revisión considerará aspectos tales como:
- a) documentación actualizada de la instalación,
 - b) cambios realizados desde la última revisión (incluyendo los efectuados en la instalación),
 - c) desempeño del sistema,
 - d) fiabilidad,
 - e) tendencias de calidad,
 - f) resultados fuera de especificación obtenidos durante el monitoreo,
 - g) fallas u ocurrencias,
 - h) investigaciones,
 - i) acciones correctivas y acciones preventivas,
 - j) registros asociados a los sistemas,
 - k) estado de la lista actual de procedimientos normalizados de operación.

Áreas auxiliares

- 6.19 Las áreas de comedor y descanso estarán separadas de las instalaciones de producción y control.
- 6.20 Las instalaciones para el cambio y la conservación de la ropa, así como los servicios sanitarios, serán fácilmente accesibles y en correspondencia con el número de usuarios o trabajadores.
- 6.21 Los servicios sanitarios no se comunicarán directamente con las áreas de producción o almacenamiento y se proveerán de materiales para el lavado, desinfección y secado de las manos.
- 6.22 Los locales de mantenimiento y talleres estarán separados de las áreas de producción. Las herramientas, partes de equipos y

repuestos que se almacenen en áreas de producción, se mantendrán en cuartos separados o en armarios reservados exclusivamente para este uso.

- 6.23 Los lugares destinados a los animales estarán bien aislados de las demás áreas, contarán con unidades manejadoras de aire independientes, entradas separadas para los animales (o sea, con accesos exclusivos para los mismos) y facilidades para su manipulación.
- 6.24 Entre las áreas destinadas para la atención de animales se contemplarán locales para:
- Recepción de animales.
 - Cuarentena.
 - Ensayos.
 - Animales, por especie.
 - Manejo de cadáveres.
 - Áreas de apoyo (fregado, esterilización, almacenamiento y otras).

Áreas de almacenamiento

- 6.25 Las áreas de almacenamiento poseerán la capacidad suficiente para el almacenamiento ordenado de las diversas categorías de materiales y productos, con la separación y segregación requeridas: materias primas y materiales de envase, productos intermedios, a granel y terminados, productos en cuarentena, aprobados, rechazados, devueltos o retirados.
- 6.26 Las áreas de almacenamiento estarán diseñadas, construidas o adaptadas para asegurar las buenas condiciones de almacenamiento. En particular, ellas se mantendrán limpias, secas, suficientemente iluminadas y dentro de los límites de temperatura aceptables. En los casos donde se requieran condiciones especiales de almacenamiento (por ejemplo, de temperatura y/o humedad), las mismas serán garantizadas de forma continua, monitoreadas y registradas.
- 6.27 Las áreas de recepción y despacho estarán separadas y protegerán a los productos y materiales de las inclemencias del tiempo. Las áreas de recepción se diseñarán y equiparán de tal forma que los contenedores de los materiales recepcionados puedan ser limpiados, si fuera necesario, antes del almacenamiento.
- 6.28 Cuando el estado de cuarentena se asegure por el almacenamiento en áreas separadas, éstas estarán claramente señalizadas y su acceso quedará restringido a personal autorizado. Cualquier sistema que reemplace o sustituya la separación física del área de cuarentena ofrecerá condiciones equivalentes de seguridad. Se podrán utilizar sistemas computarizados siempre que estén validados para demostrar la seguridad del acceso.

- 6.29 Se garantizará el almacenamiento segregado de los materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos; las áreas previstas para el almacenamiento de los mismos estarán debidamente señalizadas. El acceso al almacenamiento de estos materiales estará limitado solamente al personal autorizado.
- 6.30 Los materiales sumamente activos, radioactivos, narcóticos y otros fármacos peligrosos, así como las sustancias que presentan riesgos especiales por su uso indebido, incendio o explosión, serán almacenados en áreas seguras y bien protegidas.
- 6.31 Los materiales de envase impresos son considerados críticos respecto a la concordancia de los productos farmacéuticos con sus respectivas etiquetas, por lo que se prestará especial atención al muestreo y almacenamiento seguro y bien protegido de dichos materiales. El acceso al área de almacenamiento de estos materiales estará limitado solamente al personal autorizado.
- 6.32 Existirá un área, separada de las demás, para el muestreo de las materias primas y materiales. Si el muestreo se efectúa en el área de almacenamiento, éste se ejecutará de tal forma que prevenga la contaminación o contaminación cruzada.
- 6.33 Las materias primas, materiales de envase, productos intermedios y terminados se almacenarán sobre tarimas o anaqueles, evitando que se encuentren directamente sobre el piso.
- 6.34 El área de almacenamiento de muestras de retención de materias primas y de productos terminados podrá estar físicamente en cualquier área de la empresa, pero su acceso estará restringido solamente al personal autorizado de la(s) Unidad(es) de Calidad.
- 6.35 No se permitirá el almacenamiento de productos alimenticios en las áreas destinadas al almacenamiento de materias primas, materiales de envase, productos intermedios, a granel y terminados.

Áreas de pesada

- 6.36 La pesada de las materias primas y la estimación del rendimiento mediante esa operación se realizará en áreas separadas, diseñadas para este uso, por ejemplo, con dispositivos o equipos especiales para el control y/o extracción del polvo. Estas áreas podrán ser parte de las áreas de almacenamiento o de producción.

Áreas de producción

- 6.37 Sobre la base de una evaluación de riesgo y con el objetivo de reducir al mínimo el peligro que puede causar a la salud una contaminación cruzada, existirán instalaciones dedicadas y autocontenidas para la fabricación de ciertos productos

farmacéuticos, tales como los materiales altamente sensibilizantes (por ejemplo, penicilánicos) o preparaciones biológicas (por ejemplo, vacunas vivas). La producción de algunos otros productos altamente activos, como algunos antibióticos, hormonas, sustancias citotóxicas y de los productos no farmacéuticos, no se efectuará en las mismas instalaciones. En casos excepcionales, el principio del trabajo "en campaña" en las mismas instalaciones podrá ser aceptado, siempre que sean tomadas las precauciones específicas requeridas y se realicen las validaciones necesarias, incluyendo la validación de la limpieza. No se permite la fabricación de venenos técnicos, tales como pesticidas y herbicidas, en las instalaciones empleadas en la fabricación de productos farmacéuticos.

- 6.38 Los locales estarán preferiblemente dispuestos de tal forma que la producción se realice en áreas conectadas en un orden lógico, en correspondencia con la secuencia de las operaciones y los requisitos de limpieza.
- 6.39 La adecuación del espacio de trabajo y almacenamiento de los productos en proceso permitirá la ubicación lógica y ordenada de los equipos y materiales, 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 producción o control.
- 6.40 Donde las materias primas, materiales de envase primarios, productos intermedios o a granel estén expuestos al ambiente, las superficies interiores (paredes, pisos y techos) serán lisas, no poseerán grietas, aberturas ni hendiduras y no desprenderán partículas. Además, dichas superficies permitirán una fácil y efectiva limpieza y, si es necesario, desinfección.
- 6.41 Las tuberías, conductos, luminarias, interruptores de luz, puntos de ventilación y otros servicios estarán diseñados y ubicados de tal forma que se evite la presencia de recovecos o desniveles difíciles de limpiar. Siempre que sea posible, por razones de reparación y mantenimiento, se tendrá acceso a los mismos desde el exterior de las áreas de producción.
- 6.42 Los drenajes serán de tamaño adecuado y estarán diseñados y equipados para prevenir contracorrientes o reflujos. Se evitará la presencia de canales abiertos y, en caso de ser necesarios, serán de poca profundidad o superficiales para facilitar la limpieza y la desinfección.
- 6.43 Las áreas de producción estarán efectivamente ventiladas, con instalaciones de control de aire adecuadas para 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 la contaminación y contaminación cruzada, el control de la

temperatura y, donde sea aplicable, de la humedad). Dichas áreas serán regularmente monitoreadas, tanto durante los períodos de producción como en los de no producción, con el fin de asegurar el cumplimiento con sus especificaciones de diseño.

- 6.44 Las instalaciones para el envasado de los productos farmacéuticos estarán diseñadas y ubicadas de tal forma que se eviten mezclas o contaminaciones cruzadas.
- 6.45 Las áreas de producción estarán bien iluminadas, especialmente donde se efectúen los controles visuales en línea.

Áreas de Control de la calidad

- 6.46 Los laboratorios de Control de la calidad estarán separados de las áreas de producción. A su vez, las áreas donde se ejecuten ensayos biológicos, microbiológicos o con radioisótopos, estarán separadas entre sí.
- 6.47 Los laboratorios de control se diseñarán de conformidad con las operaciones que en ellos se efectuarán. Contarán con suficiente espacio para evitar mezclas y contaminación cruzada. Existirá suficiente espacio para el almacenamiento de muestras, materiales de referencia (si fuere necesario, con refrigeración), solventes, reactivos y registros.
- 6.48 El diseño y las dimensiones de los laboratorios permitirán la instalación de los equipos e instrumentos que se requieran, dejando espacio suficiente entre uno y otro, a fin de que el personal trabaje cómodamente y se puedan llevar a cabo con facilidad los servicios de mantenimiento, calibración y limpieza.
- 6.49 El diseño del laboratorio tendrá en cuenta el empleo adecuado de materiales de construcción, preverá una ventilación apropiada y permitirá la extracción o eliminación de vapores nocivos. El suministro de aire a los laboratorios y áreas de producción será independiente. Para los laboratorios biológicos, microbiológicos y de radioisótopos serán necesarias Unidades Manejadoras de Aire separadas, así como otras provisiones.
- 6.50 Se requerirá un cuarto separado para ciertos instrumentos, a fin de protegerlos de las interferencias eléctricas, vibraciones, contacto con humedad excesiva y otros factores externos o, donde sea necesario, aislar a los mismos.

7 Equipos

- 7.1 Los equipos estarán diseñados, construidos, ubicados, adaptados y mantenidos sobre la base del conocimiento de los productos y procesos, de conformidad a las operaciones que se habrán de realizar en los mismos.

- 7.2 El diseño y ubicación de los equipos será tal que se reduzca al mínimo el riesgo de errores y permita una limpieza y mantenimiento efectivos, a fin de evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo y suciedad y, en general, cualquier efecto adverso sobre calidad de los productos.
- 7.3 Los equipos se instalarán de forma tal que se minimice cualquier riesgo de error o de contaminación.
- 7.4 Las tuberías estarán claramente identificadas respecto a su contenido (preferiblemente utilizando el código internacional de colores) y, donde sea aplicable, la dirección del flujo.
- 7.5 Todas las tuberías (tanto fijas como flexibles) y servicios ingenieros estarán adecuadamente marcados y, cuando se trate de gases y líquidos peligrosos, se prestará especial atención a la utilización de conexiones o adaptadores no intercambiables entre sí.
- 7.6 El equipamiento de producción será fácil y completamente limpiado, sobre la base de un programa establecido.
- 7.7 Se establecerán, mantendrán y controlarán programas efectivos de mantenimiento de los equipos, el cual podrá estar basado en una evaluación de riesgo.
- 7.8 Se utilizarán solamente equipos que hayan sido lavados, limpiados y secados previamente y que no constituyan una fuente de contaminación.
- 7.9 Los equipos de producción no representarán ningún riesgo para los productos. Las partes de los equipos que entren en contacto con el producto no serán reactivas, adherentes ni absorbentes, a tal punto que puedan afectar la calidad del mismo.
- 7.10 Las partes de los equipos que entren en contacto directo con el producto serán fácilmente accesibles para la limpieza o removibles.
- 7.11 Los equipos defectuosos o que debido a cambios en la tecnología de producción o en los métodos de ensayo, ya no se utilizan, serán removidos de las áreas de producción y control de la calidad. Si esto no fuera posible, estarán claramente identificados como defectuosos para prevenir su uso.
- 7.12 Siempre que sea apropiado se usarán equipos o sistemas cerrados de producción. Cuando se utilicen sistemas o equipos abiertos, o sea necesaria su apertura, se tomarán las precauciones requeridas para minimizar la contaminación.

- 7.13 El equipamiento no dedicado se limpiará entre las producciones de los diferentes productos farmacéuticos, siguiendo procedimientos de limpieza validados, con vistas a prevenir la contaminación cruzada.
- 7.14 Se seleccionarán instrumentos de limpieza y lavado que no constituyan fuente de contaminación.
- 7.15 Se mantendrán planos actualizados del equipamiento crítico y sistemas de apoyo.
- 7.16 Los accesorios como tanques y tolvas estarán dotados de cubiertas apropiadas y los engranajes y partes móviles, debidamente protegidos.
- 7.17 La manipulación de los equipos estará restringida al personal capacitado y autorizado para ello.
- 7.18 Los equipos y accesorios se conservarán limpios, secos y debidamente protegidos.

Equipos de medición y ensayo

- 7.19 El fabricante identificará todos los equipos de medición y ensayo, incluyendo los instrumentos y la cristalería.
- 7.20 El fabricante dispondrá, para las operaciones de producción y control, de balanzas y otros equipos de medición de rango y precisión adecuados, calibrados sobre la base de un programa establecido.
- 7.21 Los equipos e instrumentos del laboratorio serán adecuados para realizar los procedimientos de ensayo previstos.
- 7.22 El fabricante garantizará que los equipos e instrumentos de medición sean utilizados solamente dentro del rango de operación calibrado y/o calificado.
- 7.23 El fabricante asegurará que los equipos estén identificados con respecto al estado de la calibración.
- 7.24 La calibración se realizará utilizando materiales de referencia trazables respecto a calibradores nacionales o internacionales; de no existir los mismos el fabricante documentará sobre qué bases se efectuó la calibración.
- 7.25 El fabricante conservará los certificados de calibración emitidos por las autoridades metrológicas con la información pertinente actualizada.

- 7.26 Los registros de la calibración de los medios de medición se mantendrán fácilmente disponibles para el personal que los utiliza y para las personas responsables de la calibración de los mismos.

8 Materiales

- 8.1 Los materiales usados en las operaciones de limpieza, lubricación del equipamiento y control de vectores no entrarán en contacto directo con el producto. Donde sea posible, tales materiales serán de un grado adecuado para minimizar los riesgos a la salud.
- 8.2 Todos los materiales que ingresen a la entidad y los productos terminados serán sometidos a cuarentena inmediatamente después de su recepción o procesamiento, hasta que sean liberados para su uso o distribución.
- 8.3 Todos los materiales y productos se almacenarán en condiciones apropiadas establecidas por el fabricante y en un orden tal que pueda efectuarse la segregación de los lotes y la rotación de las existencias, según la regla de que los primeros que expiran son los primeros que salen.
- 8.4 Las materias primas y materiales de envase que hayan sido expuestos a condiciones de almacenamiento diferentes a las establecidas no serán utilizados en la fabricación de medicamentos, a menos que antes de su uso sean reensayados o reexaminados, según proceda, y se verifique que los mismos cumplen con sus especificaciones.
- 8.5 El agua usada en la fabricación de productos farmacéuticos será adecuada según el uso previsto.
- 8.6 Sólo se utilizarán en la fabricación, materiales que estén correctamente rotulados, conformes a sus especificaciones e identificados con respecto a su estado de inspección.
- 8.7 Todo material no conforme con las especificaciones será claramente identificado y segregado 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.

Materias primas

- 8.8 La adquisición de las materias primas involucrará a personal que posea conocimientos generales y específicos acerca de los productos y sus proveedores.
- 8.9 Las materias primas serán adquiridas solamente de los proveedores aprobados y, siempre que sea posible, directamente del fabricante. Se recomienda que las especificaciones para las materias primas, establecidas por el fabricante, sean discutidas con los proveedores.

Todos los aspectos críticos de la producción y el control de las materias primas, incluyendo la manipulación, etiquetado, requisitos de envasado, así como los procedimientos a seguir en caso de queja / reclamación o rechazo, serán acordados contractualmente entre el fabricante y el proveedor.

- 8.10 El cambio de la fuente de suministro de las materias primas que pueda afectar la calidad del producto o la consistencia del proceso será tratado de acuerdo con el apartado 15 "Gestión de cambios".
- 8.11 En cada envío los contenedores serán chequeados, como mínimo, respecto a la integridad y sellado de los envases y se revisará la correspondencia entre la orden o pedido, la nota de envío y las etiquetas del proveedor.
- 8.12 Todos los materiales recibidos serán revisados o chequeados para asegurar que el envío corresponda al pedido. Los contenedores se limpiarán y, si se requiere, etiquetarán con la información establecida. Donde etiquetas adicionales sean colocadas a los contenedores, la información original no se perderá y permanecerá visible.
- 8.13 Cualquier daño en los contenedores u otro problema que pueda afectar adversamente la calidad de un producto se registrará e informará a la(s) Unidad(es) de Calidad para su investigación.
- 8.14 Si un envío de materiales está compuesto por diferentes lotes, cada uno se considerará por separado para el muestreo, ensayo y liberación; para el caso de un mismo lote que sea recibido en diferentes envíos, cada envío también se considerará por separado.
- 8.15 Las materias primas en el área de almacenamiento serán etiquetados apropiadamente. Las etiquetas contendrán la siguiente información, como mínimo:
 - a) nombre con que ha sido designado el producto 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 el fabricante, de forma que se asegure la trazabilidad;
 - c) estado o condición del contenido (por ejemplo, en cuarentena, en ensayo, liberado, rechazado, devuelto o retirado);
 - d) cuando corresponda, fecha de vencimiento o de reensayo.

En caso de que se utilicen sistemas informatizados validados, para controlar los productos almacenados, no es necesario que toda la información mencionada figure en forma legible sobre la etiqueta.

- 8.16 Se adoptarán medidas o procedimientos apropiados para asegurar la identidad del contenido de cada recipiente o contenedor de material prima. Se identificarán los recipientes de los materiales a granel de los cuales se han tomado muestras.

- 8.17 Se utilizarán exclusivamente materias primas liberadas por la(s) Unidad(es) de Calidad y que no hayan sobrepasado su fecha de vencimiento, o cuando proceda, de reensayo.
- 8.18 Las materias primas serán expedidas o dispensadas solamente por las personas designadas, de conformidad con un procedimiento escrito, para asegurar que sean exactamente pesadas, medidas y colocadas en envases limpios y adecuadamente etiquetados.
- 8.19 Cada material dispensado será independientemente chequeado, por ejemplo, su peso o volumen; dicha actividad será registrada.
- 8.20 Los materiales dispensados para cada lote de producto final se mantendrán juntos y estarán visiblemente etiquetados como tales.

Materiales de envase

- 8.21 La adquisición, manipulación y control de los materiales de envase primarios e impresos se efectuará de la misma manera que en el caso de las materias primas.
- 8.22 Se prestará especial atención a los materiales de envase impresos; estos se almacenarán en condiciones seguras, a fin de impedir que personas no autorizadas tengan acceso a ellos. Siempre que sea posible se utilizarán etiquetas dispensadas en rollos o bobinas. Las etiquetas y otros materiales impresos sueltos serán almacenados y transportados en contenedores cerrados independientes, a fin de evitar mezclas y confusiones.
- 8.23 Los materiales de envase se expedirán para su uso solamente a las personas designadas, conforme a un procedimiento aprobado y documentado.
- 8.24 A cada envío o lote de material impreso o de material de envase primario se le asignará un número de referencia o marca de identificación.
- 8.25 Todo material de envase primario o impreso desactualizado u obsoleto será destruido y dicha actividad será registrada.
- 8.26 Todos los productos y materiales de envase a ser usados serán chequeados antes de su envío al departamento de envase, respecto a su cantidad, identidad y conformidad con las instrucciones de envasado.

Productos intermedios y a granel

- 8.27 Los productos intermedios y a granel serán mantenidos en las condiciones definidas para cada producto.

- 8.28 Los productos intermedios y a granel, adquiridos como tales, serán manipulados y recepcionados como si fueran materias primas.

Productos terminados

- 8.29 Los productos terminados se mantendrán en cuarentena hasta su liberación final, después de lo cual serán almacenados como existencia utilizable, en las condiciones establecidas por el fabricante.
- 8.30 La evaluación de los productos terminados y la documentación necesaria para la liberación de estos productos para su venta se describen en el apartado 16 "Liberación de lotes".

Materiales rechazados, recuperados y reprocesados

- 8.31 Los materiales y productos rechazados serán claramente identificados y almacenados separadamente en áreas restringidas.
- 8.32 Los materiales y productos rechazados serán devueltos a los proveedores o, cuando sea apropiado, reprocesados o destruidos en el menor tiempo posible. Cualquiera que sea la determinación adoptada, ésta será aprobada por la persona autorizada y debidamente registrada.
- 8.33 Sólo en casos excepcionales los productos rechazados o que no cumplan sus especificaciones serán reprocesados.
- 8.34 El reproceso se permitirá solamente si:
- a) estudios de validación demuestran que la calidad del producto terminado no se verá afectada;
 - b) todos los riesgos han sido evaluados;
 - c) se efectúa de conformidad con un procedimiento bien definido y aprobado;
 - d) se mantiene un registro completo del reproceso;
 - e) se asigna un nuevo número al lote reprocesado, de modo que se garantice la trazabilidad del mismo.
- 8.35 El lote después de reprocesado solo será liberado si cumple con sus especificaciones.
- 8.36 La introducción total o parcial de lotes que reúnan las condiciones de calidad exigidas, en otro lote del mismo producto, en una etapa determinada de la fabricación, requiere de una autorización previa. La recuperación se realizará en correspondencia con un procedimiento definido, luego de la evaluación de los riesgos involucrados, incluyendo cualquier posible efecto sobre su período de vigencia. Todas las acciones ejecutadas como parte de este proceso serán registradas.

- 8.37 La(s) Unidad(es) de Calidad considerará la posibilidad de llevar a cabo pruebas adicionales de cualquier producto que haya sido reprocesado o incorporado dentro de otro lote para su recuperación.

Productos retirados

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

Productos devueltos

- 8.39 Los productos devueltos, provenientes del mercado, serán eliminados a menos que se tenga la certeza de que su calidad es satisfactoria y hayan sido evaluados críticamente por la(s) Unidad(es) de Calidad, en correspondencia con un procedimiento escrito y considerando la naturaleza del producto, las condiciones en que se encuentra, fundamentalmente si requiere condiciones especiales de almacenamiento, su historia y el tiempo transcurrido desde su expedición; en tales casos podrá considerarse su reetiquetado, redistribución, o acción alternativa. Si existiera alguna duda respecto a la calidad del producto, no podrá considerarse apto para un nuevo uso. Todas las acciones efectuadas serán registradas apropiadamente.

Reactivos y medios de cultivo

- 8.40 Existirán registros para la recepción y preparación de los reactivos y medios de cultivo.
- 8.41 Los reactivos serán preparados y etiquetados apropiadamente, de conformidad con procedimientos escritos. La etiqueta indicará la concentración, el factor de normalización, el período de vigencia, la fecha en que debe efectuarse la renormalización y las condiciones de almacenamiento. La etiqueta será firmada y fechada por la persona que haya preparado el reactivo.
- 8.42 Los medios de cultivo serán preparados, esterilizados, identificados y conservados según los procedimientos propios para cada uno de ellos.
- 8.43 Se aplicarán 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 será apropiado para la sensibilidad requerida.

Patrones o materiales de referencia

- 8.44 Se utilizarán, siempre que existan, materiales de referencia oficiales.

- 8.45 Los materiales de referencia oficiales serán usados solamente para el propósito descrito en la monografía correspondiente.
- 8.46 Los materiales de referencia preparados por el fabricante serán analizados, autorizados y almacenados de igual forma que los materiales de referencia oficiales. Estos se mantendrán en un área segura bajo la responsabilidad de una persona designada al efecto.
- 8.47 Podrán establecerse materiales de referencia secundarios o de trabajo mediante la aplicación de pruebas y controles adecuados, a intervalos regulares, para garantizar su estandarización.
- 8.48 Para los materiales de referencia, la etiqueta y/o documento adjunto indicarán la siguiente información:
- a) nombre del material;
 - b) nombre y dirección del productor del material de referencia;
 - c) número de lote o control;
 - d) fecha de preparación;
 - e) período de vigencia;
 - f) potencia o concentración;
 - g) fecha en que el cierre se abre por primera vez;
 - h) condiciones de almacenamiento.
- 8.49 Todos los materiales de referencia preparados por el fabricante serán estandarizados contra un material de referencia oficial, cuando esté disponible, inicialmente y a intervalos periódicos.
- 8.50** Todos los materiales de referencia serán almacenados y usados de tal forma que no se vea afectada adversamente su calidad.

Cepas de trabajo

- 8.51 Las cepas de trabajo serán identificadas, conservadas, manipuladas y utilizadas según los procedimientos establecidos. La calidad de las mismas será controlada periódicamente.

Animales de experimentación

- 8.52 Los animales empleados para ensayar componentes, materiales o productos se mantendrán en cuarentena antes de su utilización.
- 8.53 Los animales se mantendrán y controlarán de forma que quede garantizada su idoneidad para el uso previsto.
- 8.54 Los animales se identificarán inequívocamente y se llevarán registros adecuados que muestren la trazabilidad de todas las actividades con ellos realizadas.

Materiales de desecho

- 8.55 Se adoptarán las medidas necesarias para el almacenamiento apropiado y seguro de los materiales de desecho a ser eliminados. Las sustancias tóxicas y los materiales inflamables serán almacenados en contenedores de adecuado diseño, identificados, separados y cerrados, de conformidad a la legislación nacional.
- 8.56 No se permite la acumulación de los materiales de desecho; estos serán colectados en receptáculos adecuados para su remoción o traslado a los puntos de colección fuera de los edificios y serán dispuestos o eliminados en forma segura y sanitaria, a intervalos regulares y frecuentes.

Misceláneas

- 8.57 No se permite que los rodenticidas, insecticidas, agentes de fumigación, materiales de limpieza e higienización contaminen los equipos, materias primas, materiales de envase, materiales en proceso o productos terminados.

9 Documentación

- 9.1 Los documentos serán diseñados, preparados, revisados y distribuidos cuidadosamente; el contenido de los mismos estará en correspondencia con los Registros Sanitarios.
- 9.2 El fabricante garantizará la trazabilidad de todos los documentos relacionados con cualquiera de las etapas de la fabricación del medicamento.
- 9.3 El fabricante contará con un sistema que establezca los procedimientos y registros para la elaboración, revisión, modificación, reproducción, control, conservación, distribución y derogación de la documentación.
- 9.4 Los documentos presentarán un formato uniforme y serán aprobados, firmados y fechados por las personas designadas, en un lugar fácilmente identificable del documento. Ningún documento se modificará sin autorización y aprobación.
- 9.5 Los documentos no contendrán expresiones ambiguas; el título, la naturaleza y el propósito se declararán claramente. Se redactarán en forma ordenada y serán fáciles de verificar o chequear.
- 9.6 Se aplicarán las reglas y recomendaciones del Sistema Internacional de Unidades, siempre que sea procedente.
- 9.7 Los documentos reproducidos serán claros y legibles. La reproducción de los documentos de trabajo a partir de los originales

no permitirá la introducción de ningún error durante el proceso de reproducción.

- 9.8 El fabricante garantizará 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.
- 9.9 Los documentos serán regularmente revisados y se mantendrán actualizados. Existirá un sistema que prevenga o impida el uso accidental de las versiones no vigentes de los documentos. La documentación no válida u obsoleta será retirada de inmediato de todos los puestos de trabajo donde haya sido distribuida y, cuando proceda, sustituida por la vigente. Un original de cada documento obsoleto será retenido por un período de tiempo específico, el resto será destruido de inmediato; esta acción será supervisada y se conservará la evidencia documentada de su ejecución.
- 9.10 Cuando en un documento deban ingresarse datos, estos serán claros, legibles e indelebles. Se proveerá suficiente espacio para el ingreso de todos los datos solicitados, los que serán registrados inmediatamente después de ejecutar la actividad. En todo momento será posible identificar y/o reconocer la persona que reflejó cada dato en el registro. Se prohíbe el uso de comillas.
- 9.11 Cualquier modificación realizada a un documento será firmada y fechada; ésta se efectuará de modo que pueda leerse la información original que ha sido modificada. Cuando se apropiado, se registrará la razón de la modificación.
- 9.12 Se mantendrán registros de todas las acciones efectuadas o completadas, de tal forma que todas las actividades importantes relacionadas con la fabricación de los productos farmacéuticos sean trazables. Los registros serán retenidos hasta un año después de la fecha de vencimiento del producto terminado.
- 9.13 Los registros de producción y de envasado de lotes se conservarán bajo la custodia de Aseguramiento de la calidad.
- 9.14 La documentación se archivará de forma segura, de fácil y rápido acceso cuando se requiera para inspecciones autorizadas, investigaciones o con cualquier otro fin.
- 9.15 El registro de datos y su almacenamiento podrá establecerse mediante sistemas electrónicos de procesamiento de datos, por sistemas fotográficos u otros medios confiables. Las fórmulas maestras y los procedimientos normalizados de operación que se refieran al sistema en uso estarán disponibles y se verificará la fidelidad de los registros.

- 9.16 Sólo se utilizarán sistemas automatizados para el registro y procesamiento de datos relacionados con el proceso de producción, que hayan sido previamente validados por el fabricante.
- 9.17 Si la documentación se maneja por métodos electrónicos de procesamiento de datos, sólo las personas autorizadas podrán ingresar nuevos datos a la computadora o modificar los existentes y existirá un registro de las modificaciones y supresiones; el acceso al sistema se restringirá mediante la utilización de palabras claves, contraseñas u otros medios y la entrada de los datos críticos se verificará independientemente.
- 9.18 Los registros de lotes conservados electrónicamente serán protegidos mediante una grabación de reserva en cinta magnética, microfilm, documentos impresos u otros medios. Es particularmente importante que, durante todo el período de retención, los datos estén fácilmente disponibles y de forma legible.

Documentos legales y reguladores

- 9.19 El fabricante contará, al menos, con los siguientes documentos legales y reguladores:
- a) Las versiones vigentes de las leyes, resoluciones, reglamentos, regulaciones del CECMED, normas cubanas y otras disposiciones aplicables a la actividad específica que realice el fabricante.
 - b) Las versiones actualizadas y aprobadas de los Reglamentos de carácter interno, el organigrama de la empresa, la línea de sucesión de mando, la relación de firmas autorizadas, la descripción y los requisitos de calificación de los puestos de trabajo.
 - c) Nombramiento oficial del director y del personal clave.
 - d) Los planos oficiales y los flujos de personal y de los procesos en las áreas.
 - e) Los certificados y licencias otorgados por las autoridades pertinentes nacionales, extranjeras o internacionales, así como los informes de inspecciones y auditorías efectuados por las mismas.
 - f) El Expediente Maestro de la Instalación y los Expedientes de Registro de los productos.
 - g) Los contratos de cualquier índole.

Etiquetas

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

- 9.21 Todos los productos terminados serán debidamente rotulados, conforme con lo exigido por la legislación sanitaria vigente.

Especificaciones y procedimientos de ensayo

- 9.22 Los procedimientos de ensayo serán validados en el contexto de las instalaciones y equipos disponibles, antes de que ellos sean adoptados para los ensayos de rutina.
- 9.23 Se establecerán especificaciones adecuadamente autorizadas y fechadas, las que incluirán ensayos de identidad, contenido, pureza y calidad, tanto para las materias primas y materiales de envase como para los productos terminados; cuando sea apropiado, se establecerán también especificaciones para los productos intermedios o a granel. Se incluirán especificaciones para el agua, solventes y reactivos (por ejemplo, ácidos y bases) usados en producción.
- 9.24 Cada especificación será aprobada, firmada, fechada y mantenida por Aseguramiento de la calidad.
- 9.25 Se efectuarán revisiones periódicas a las especificaciones, de acuerdo con las nuevas ediciones de las farmacopeas u otros compendios oficiales.
- 9.26 Las farmacopeas, materiales de referencia y espectros de referencia estarán fácilmente disponibles en el laboratorio de control de la calidad.

Especificaciones para las materias primas

- 9.27 Las especificaciones de cada materia prima, utilizada como ingrediente farmacéutico activo o no, incluirán como mínimo la siguiente información:
- a) nombre designado (la denominación común internacional, cuando corresponda);
 - b) código interno de referencia;
 - c) nombre químico y descripción;
 - d) proveedor(es) aprobado(s) y, de ser posible, fabricante(s) original(es) de los productos;
 - e) referencia, si la hubiese, a la monografía de la farmacopea;
 - f) instrucciones para el muestreo y los ensayos, o una referencia a los procedimientos;
 - g) requerimientos de calidad y cantidad, con los límites de aceptación;
 - h) condiciones de almacenamiento;
 - i) precauciones para su manipulación;
 - j) tiempo máximo de almacenamiento permitido antes de un nuevo examen.

- 9.28 Los documentos que describen los procedimientos de ensayos indicarán la frecuencia exigida para el reensayo de cada una de las materias primas, según lo determine su estabilidad.

Especificaciones para los materiales de envase

- 9.29 Las especificaciones para los materiales de envase primarios e impresos contendrán, 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) y, de ser posible, fabricante(s) original(es) de los productos;
 - e) referencia, si la hubiese, a una monografía de la farmacopea;
 - f) instrucciones para el muestreo y los ensayos, o una referencia a los procedimientos;
 - g) requerimientos 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 examen.
- 9.30 Los materiales de envase estarán conformes a las especificaciones aprobadas y serán compatibles con los productos farmacéuticos y/o materiales que contendrán.

Especificaciones para productos intermedios y a granel

- 9.31 Existirán especificaciones para los productos intermedios y a granel; las que contemplarán los mismos aspectos que las especificaciones de las materias primas o productos terminados, según corresponda.

Especificaciones para productos terminados

- 9.32 Las especificaciones para los productos terminados incluirán:
- a) nombre comercial, genérico y fortaleza;
 - b) código de referencia, donde sea aplicable;
 - c) nombre(s) designado(s) del(los) ingrediente(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;
 - f) instrucciones para efectuar el muestreo y los ensayos, o una referencia a los procedimientos;
 - g) requerimientos de calidad y cantidad, con los límites de aceptación;
 - h) condiciones de almacenamiento;

- i) precauciones para su manipulación, donde sea aplicable;
- j) período de validez.

Fórmula maestra

9.33 Existirá una fórmula maestra oficialmente autorizada para cada uno de los productos y tamaños de lotes a ser fabricados.

9.34 La fórmula maestra incluirá:

- a) nombre comercial y genérico del producto, con un código de referencia que lo relacione con su especificación;
- b) descripción de la forma farmacéutica, fortaleza del producto y tamaño del lote;
- c) una lista 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) indicación del rendimiento final esperado con los límites de aceptación y, donde sea pertinente, los rendimientos intermedios pertinentes;
- e) indicación de las instalaciones donde tienen lugar los procesos (incluyendo el almacenamiento) y los principales equipos a ser usados;
- f) los procedimientos, o referencia a los mismos, a ser usados en la preparación y operación de los equipos críticos, por ejemplo, limpieza (especialmente después de un cambio de producto), ensamblaje, calibración, esterilización, uso;
- g) instrucciones detalladas de los pasos a seguir en los diferentes procesos (por ejemplo, inspección de los materiales, tratamientos previos, secuencia en que se adicionan los materiales, tiempos de mezclado, temperaturas); puede hacerse referencia a los procedimientos;
- h) instrucciones referentes a los controles realizados en proceso y sus límites;
- i) requerimientos para el almacenamiento de los productos, incluyendo tipo de contenedor, el etiquetado, condiciones especiales de temperatura y/o humedad y período de validez;
- j) precauciones especiales que deben adoptarse.

Instrucciones de envasado

9.35 Existirán instrucciones de envasado, oficialmente autorizadas para cada producto, tamaño y tipo de envase. Estas instrucciones incluirán, o harán referencia a:

- a) nombre comercial y genérico del producto;
- b) descripción de su forma farmacéutica, fortaleza y vía de administración;

- c) tamaño del lote expresado en términos del número, peso o volumen del producto en su envase final;
- d) lista completa de todos los materiales de envase requeridos para un lote de tamaño normal, incluyendo cantidades, tamaños y tipos, con el código o número de referencia que los relacione con las especificaciones de cada material de envase;
- e) cuando sea aplicable, ejemplo o copia de los materiales de envase 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 cuidadoso examen del área de envasado y del equipamiento, a fin de cerciorarse de que la línea esté en condiciones antes y después de las operaciones de envasado;
- g) descripción de la operación de envasado, incluyendo cualquiera de las operaciones secundarias o adicionales, equipos a ser usados, métodos para la reconciliación de las cantidades (declarando las tolerancias permisibles), precauciones y medidas de seguridad;
- h) detalles acerca de los controles de proceso, con las instrucciones para el muestreo (que incluyan número y tipo de muestras), atributos a chequear, descripción de los ensayos y chequeos a realizar (con su frecuencia) y límites de aceptación.

Registro de producción de lotes

- 9.36 Se mantendrá un registro de producción de lote para cada lote procesado. El mismo estará basado en las especificaciones vigentes aprobadas. El método de preparación de tales registros se diseñará de forma tal que se eviten errores. Se recomienda el uso de programas computarizados o de copia validados y se evitará la transcripción a partir de documentos aprobados.
- 9.37 Antes de que cualquier proceso comience, se verificará que el equipamiento y la estación de trabajo estén libres del producto anterior, documentos o materiales no requeridos para el proceso planificado y que el equipamiento esté limpio y listo para su uso. Dicha verificación será registrada.
- 9.38 Durante del procesamiento la siguiente información será registrada en el momento en que se lleve a cabo cada acción y una vez completado, el registro será fechado y firmado por la persona responsable de las operaciones de producción:
- a) nombre del producto;
 - b) número del lote que está siendo procesado;
 - c) fechas y horas del inicio, de las etapas intermedias cuando sean relevantes y del completamiento de la producción;
 - d) nombre y firma de la persona responsable de cada etapa de producción;
 - e) nombre y firma del (de los) operador(es) de las etapas de producción y, donde sea aplicable, de la(s) persona(s) que verificó cada una de estas (por ejemplo, control del peso);

- f) número de lote y/o número de control analítico y la cantidad de cada materia prima pesada (incluyendo el número de lote y la cantidad de cualquier material recuperado o reprocesado añadido);
- g) cualquier operación u evento relevante del proceso y el equipamiento principal usado;
- h) controles de proceso desarrollados, firma o identificación de la persona que los efectuó y los resultados obtenidos;
- i) cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas de la fabricación (rendimiento) junto con los comentarios o explicaciones de las desviaciones significativas del rendimiento esperado;
- j) notas detalladas acerca de problemas especiales, incluyendo la autorización firmada de cualquier desviación de la fórmula maestra.

Registro de envasado de lotes

- 9.39 Se mantendrá un registro de envasado para cada lote o parte de lote procesado. El mismo estará basado en las partes pertinentes de las instrucciones de envasado aprobadas y el método de preparación de tales registros se diseñará de forma tal que se eviten errores. Se recomienda el uso de programas computarizados o de copia validados y se evitará la transcripción a partir de documentos aprobados.
- 9.40 Antes de que cualquier operación de envasado comience, se verificará que el equipamiento y la estación de trabajo estén libres del producto anterior, documentos o materiales no requeridos para el proceso planificado y que el equipamiento esté limpio y listo para su uso. Dicha verificación será registrada.
- 9.41 La siguiente información será registrada en el momento en que se lleve a cabo cada acción, incluyendo la fecha e identificación de la persona responsable mediante una firma o contraseña electrónica:
- a) nombre del producto, número de lote y la cantidad de producto a granel a ser envasada, así como el número de lote y la cantidad planificada de producto terminado a ser obtenida, la cantidad realmente obtenida y la conciliación;
 - b) fecha(s) y hora(s) de las operaciones de envasado;
 - c) nombre y firma de la persona responsable que efectúa la operación de envasado;
 - d) nombre y firma de los operadores de las diferentes etapas relevantes;
 - e) controles efectuados para verificar la identidad y conformidad con las instrucciones de envasado, incluyendo los resultados de los controles realizados durante el proceso;
 - f) detalles de las operaciones de envasado desarrolladas, incluyendo referencias a los equipos y líneas de envasado usadas y, cuando sea necesario, las instrucciones para

- mantener el producto sin envasar o el registro de devolución del producto que no se haya envasado al área de almacenamiento;
- g) materiales de envase impresos usados, incluyendo muestras con el número de lote, fecha de vencimiento y cualquier otro dato sobreimpreso, para el caso de las etiquetas, las muestras se incluirán al inicio del proceso y cada vez que se cambie de rollo (bobina);
 - h) notas acerca de cualquier problema especial, incluyendo detalles de cualquier desviación de las instrucciones de envasado, con la autorización escrita de la persona responsable;
 - i) cantidades y número de referencia o identificación de todos los materiales de envase impresos y producto a granel expedidos, usados, destruidos o devueltos al inventario y las cantidades de productos obtenidos con el fin de permitir una adecuada conciliación.

Expedientes Maestros

- 9.42 Cada producto contará con un Expediente Maestro, oficialmente aprobado, el cual contendrá como mínimo:
- a) tabla de contenido;
 - b) fórmula maestra;
 - c) instrucciones de envasado;
 - d) diagrama de flujo del proceso, indicando las operaciones o pasos críticos del mismo;
 - e) copia de la orden de producción y del registro maestro de producción de lotes;
 - f) copia de la orden de envasado y del registro maestro de envasado de lotes;

Procedimientos normalizados de operación y registros

- 9.43 El fabricante establecerá y mantendrá los procedimientos normalizados de operación, los registros asociados y, cuando proceda, las conclusiones obtenidas en las diferentes actividades de la organización, como por ejemplo:
- a) ensamblaje del equipamiento y validación;
 - b) equipos analíticos y validación;
 - c) mantenimiento, limpieza e higienización;
 - d) actividades relacionadas con el personal, incluyendo calificación, entrenamiento, vestuario e higiene;
 - e) monitoreo ambiental;
 - f) control de vectores;
 - g) quejas / reclamaciones;
 - h) retiros;
 - i) devoluciones.
- 9.44 Existirán procedimientos normalizados de operación y registros para la recepción de cada envío de materia prima y material de envase primario e impreso.

- 9.45 Los registros de recepción incluirán:
- a) nombre del material que consta en la nota de envío y los contenedores;
 - b) nombre y/o código asignado al material en el lugar donde se recibe, si es diferente al del inciso anterior;
 - c) fecha de recepción;
 - d) nombre del proveedor y, si es posible, del fabricante;
 - 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).
- 9.46 Existirán procedimientos normalizados de operación para el etiquetado interno, puesta en cuarentena y almacenamiento de las materias primas, los materiales de envase y otros materiales que así lo requieran.
- 9.47 Se establecerán procedimientos normalizados de operación para cada instrumento, equipamiento o parte de éste (por ejemplo, uso, calibración, limpieza, mantenimiento), los que estarán ubicados próximos al equipamiento.
- 9.48 Existirán procedimientos normalizados de operación para el muestreo, los que especificarán la(s) persona(s) autorizada(s) para tomar muestras.
- 9.49 El procedimiento de muestreo aprobado incluirá:
- a) el método y el plan de muestreo;
 - b) el equipamiento a ser empleado;
 - c) las precauciones que deben tomarse para evitar cualquier contaminación del material 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 materiales estériles o nocivos;
 - h) las condiciones de almacenamiento;
 - i) los métodos de limpieza, desinfección (si es necesario) y almacenamiento de los equipos de muestreo;
 - j) el tiempo de vigencia de las muestras tomadas.
- 9.50 Se establecerá un procedimiento normalizado 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.

- 9.51 Los procedimientos normalizados de operación aplicados para la numeración de los lotes en la etapa de producción y en la etapa respectiva de envasado estarán relacionados entre sí.
- 9.52 El procedimiento normalizado de operación para la numeración de los lotes asegurará que no se repitan los números de lotes, lo cual será aplicable también al reprocesado.
- 9.53 La asignación del número de lote será inmediatamente registrada. El registro incluirá, como mínimo, la fecha en que se define el número de lote, la identidad del producto y el tamaño del lote.
- 9.54 Se establecerán procedimientos escritos para el ensayo de los materiales y productos en las diferentes etapas de fabricación, describiendo los métodos y equipos a ser usados. Los ensayos desarrollados serán registrados.
- 9.55 Los registros de análisis incluirán, como mínimo, la siguiente información:
- a) nombre del material o producto y, donde sea aplicable, forma farmacéutica;
 - b) número de lote y, donde sea apropiado, el fabricante y/o suministrador;
 - c) referencia a las especificaciones y procedimientos de ensayo correspondientes;
 - d) resultados de los ensayos, incluyendo observaciones, cálculos y referencia a las especificaciones (límites);
 - e) fecha y número de referencia del ensayo;
 - f) fecha, así como la identificación o firma de la persona que verificó los ensayos y, donde sea apropiado, los cálculos;
 - g) clara indicación de la liberación o rechazo (u otra disposición sobre la condición del material o producto), fecha y firma de la persona responsable designada.
- 9.56 Existirán procedimientos escritos para la liberación y rechazo de los materiales y productos, y en particular para la liberación para la venta de los productos terminados por una persona autorizada.
- 9.57 Se mantendrán registros de la distribución de cada lote de producto a fin de facilitar, por ejemplo, la retirada de un producto en caso de que fuese necesario. Dichos registros contendrán información suficiente para asegurar una adecuada trazabilidad.
- 9.58 Se mantendrán registros del equipamiento crítico y mayor y, según proceda, de las validaciones, calibraciones, mantenimiento, limpieza, uso, operaciones de reparación, e incluirán la fecha, hora (cuando corresponda) e identidad de las personas que llevan a cabo estas operaciones.
- 9.59 Se establecerán procedimientos escritos por los cuales se asigne la responsabilidad para la limpieza e higienización, describiendo en

detalle los horarios de limpieza, métodos, equipos y materiales a ser usados, así como instalaciones y equipos a limpiar.

10 Limpieza e higiene

- 10.1 Cada etapa de la fabricación de los productos farmacéuticos requerirá de un elevado nivel de limpieza e higiene, definido sobre la base de una evaluación de riesgos y cuyo alcance abarcará al personal, instalaciones, equipos, utensilios, materiales y envases para la producción, productos para la limpieza y desinfección y todo aquello que puede ser fuente de contaminación del producto.
- 10.2 Todas las posibles fuentes de contaminación serán eliminadas a través de un programa detallado de limpieza e higiene.
- 10.3 El programa de limpieza e higiene describirá, entre otros, los siguientes aspectos:
- a) los procedimientos para la limpieza de todas las áreas de producción, haciendo referencia a aquellas que requieran de una atención especial;
 - b) los agentes de limpieza, su concentración y el equipamiento utilizado para la limpieza;
 - c) los desinfectantes y la rotación adecuada de los mismos para garantizar su máxima efectividad;
 - d) los procedimientos para la limpieza del equipamiento requerido;
 - e) la periodicidad de la limpieza;
 - f) el control de los vectores y verificación de la eficacia de dichos procedimientos.

11 Producción

- 11.1 Las operaciones de producción se establecerán considerando la etapa de desarrollo farmacéutico y seguirán procedimientos claramente definidos, de conformidad con su Registro Sanitario, con el objeto de obtener productos que reúnan los requisitos de calidad exigidos.
- 11.2 Todas las operaciones relacionadas con el manejo de materiales y productos, tales como recepción y limpieza, cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, despacho, procesado, envasado y distribución se efectuarán de conformidad con procedimientos o instrucciones escritas y, cuando proceda, serán registradas.
- 11.3 Siempre que sea posible, se evitará cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos. Si ocurriese alguna desviación, esta se realizará de acuerdo con un procedimiento escrito. La autorización de la desviación será aprobada por escrito por la persona designada, con la participación de Aseguramiento de la calidad, cuando sea apropiado.

- 11.4 Siempre que sea aplicable, se efectuará el control de los rendimientos y la reconciliación de las cantidades para asegurar que no existan discrepancias que superen los límites aceptables.
- 11.5 No se realizarán operaciones con diferentes productos de forma simultánea o consecutivamente en el mismo local o área a menos que no haya riesgo alguno de mezcla, confusión o contaminación cruzada.
- 11.6 En todo momento durante el proceso, todos los materiales, recipientes a granel, equipos principales y, cuando sea apropiado, los locales y líneas de envase utilizados serán etiquetados o identificados respecto al producto o material que se está procesando, su fortaleza (donde sea aplicable) y número de lote. Cuando proceda, esta indicación incluirá también la etapa en que se encuentra la producción. En algunos casos puede ser útil registrar adicionalmente el nombre del producto que previamente ha sido procesado.
- 11.7 El acceso a las instalaciones de producción estará restringido solamente al personal autorizado.
- 11.8 No se fabricarán productos no medicinales en las áreas donde se fabrican productos farmacéuticos o con equipos destinados a la fabricación de estos productos.
- 11.9 Los controles de proceso serán realizados, en la medida de lo posible, dentro del área de producción. El desarrollo de tales controles no tendrá ningún efecto adverso sobre la calidad de otro producto (por ejemplo, mezcla o contaminación cruzada).
- 11.10 Las unidades o sistemas de agua de uso farmacéutico garantizarán una producción consistente, que cumpla con las especificaciones de acuerdo con el uso previsto y no pongan en riesgo la calidad diseñada en el producto final. Para ello el fabricante cumplirá con las Buenas Prácticas ingenieras para la obtención de agua de uso farmacéutico y vapor limpio vigentes.
- 11.11 Los Registros de Producción de Lotes se revisarán como parte del proceso de aprobación para la liberación de los lotes, antes de ser transferidos a la persona autorizada para liberarlos. Cualquier discrepancia o incumplimiento de las especificaciones del lote serán profundamente investigadas. Esta investigación, si es necesario, se extenderá a otros lotes del mismo producto y de otros productos que pudieran estar asociados con la discrepancia o el incumplimiento específico. Se mantendrán registros de dicha investigación, los cuales incluirán las conclusiones y acciones a seguir.

Prevención de la contaminación cruzada y microbiológica en la producción

- 11.12 Se tomarán precauciones especiales cuando se utilicen materiales y productos secos, a fin de prevenir la generación y diseminación de polvo. Se tomarán las provisiones necesarias para el adecuado control del aire (por ejemplo, suministro y extracción de aire de calidad requerida).
- 11.13 Se evitará la contaminación de una materia prima o producto por otro material o producto. Este riesgo de contaminación cruzada accidental surge de la generación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles u organismos provenientes de materiales y productos en proceso, de residuos que queden en los equipos, de insectos que se introducen en el lugar y provenientes de las ropas y de la piel de los operarios, etc. La importancia de dicho riesgo varía según el tipo de contaminante y el producto contaminado. Entre los contaminantes más peligrosos se encuentran los materiales altamente sensibilizantes, las preparaciones biológicas tales como microorganismos vivos, ciertas hormonas, sustancias citotóxicas y otros materiales sumamente activos. Los productos en los cuales la contaminación sea probablemente más significativa son aquellos administrados mediante inyección o aplicados en heridas abiertas, en grandes dosis y/o durante un tiempo prolongado.
- 11.14 Se evitará la contaminación cruzada mediante la adopción de medidas técnicas y administrativas apropiadas, por ejemplo:
- a) garantizando en las instalaciones, por diseño, un flujo unidireccional del personal, materias primas, materiales y desechos;
 - b) llevando a cabo la producción en áreas dedicadas y autocontenidas (lo cual es requerido para productos tales como penicilinas, vacunas vivas, preparaciones bacterianas vivas y otras ciertas sustancias biológicas);
 - c) usando un "sistema cerrado" de producción;
 - d) ejecutando las producciones "por campaña" seguido por limpiezas apropiadas entre una y otra producción;
 - e) siguiendo procedimientos de limpieza y descontaminación validados;
 - f) empleando técnicas validadas de ensayos para detectar residuos o trazas;
 - g) indicando el estado de limpieza de los equipos mediante el uso de etiquetas u otros medios adecuados;
 - h) proveyendo esclusas de aire diseñadas apropiadamente, con diferenciales de presión y sistemas de suministro y extracción del aire;
 - i) minimizando el riesgo de contaminación causada por la recirculación o el reingreso de aire no tratado o insuficientemente tratado;
 - j) utilizando la vestimenta protectora adecuada en las áreas donde los productos o materiales son manipulados.

- 11.15 Las medidas destinadas a prevenir la contaminación cruzada y su efectividad se verificarán periódicamente, de acuerdo con procedimientos normalizados de operación.
- 11.16 Las áreas de producción donde se procesen productos susceptibles a la contaminación serán sometidas a monitoreos ambientales periódicos (por ejemplo, monitoreo microbiológico y, donde sea apropiado, por partículas).

Operaciones de producción

- 11.17 Antes de iniciar cualquier operación de producción se adoptarán las medidas necesarias para asegurar que el área de trabajo y los equipos estén limpios y libres de materiales de partida, productos, etiquetas, o documentos que no sean necesarios para la nueva operación.
- 11.18 Durante las operaciones de producción se desarrollarán y registrarán todos los controles de proceso y ambientales necesarios.
- 11.19 Se adoptarán medidas destinadas a indicar la existencia de fallas en los equipos o servicios de apoyo (por ejemplo, en la provisión de agua, vapor, gas). Los equipos defectuosos serán separados del uso hasta que el defecto haya sido corregido o rectificado. Después de su uso, los equipos de producción se limpiarán de conformidad con procedimientos detallados por escrito y los mismos se guardarán limpios y secos en un área separada o de manera que se prevenga la contaminación cruzada.
- 11.20 Se establecerá, mediante estudio, el tiempo límite entre la limpieza y el uso de los equipos y viceversa.
- 11.21 Los recipientes o envases se limpiarán antes de las operaciones de llenado. Se prestará especial atención a la prevención y remoción de contaminantes, tales como fragmentos de vidrio y partículas metálicas.
- 11.22 Se registrará e investigará cualquier desviación significativa del rendimiento esperado.
- 11.23 Se comprobará 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.
- 11.24 Las tuberías de distribución de los diferentes tipos de agua utilizadas, serán higienizadas y conservadas de conformidad con procedimientos escritos que detallen los límites de acción para la contaminación microbiológica y las medidas que deben adoptarse.

- 11.25 Los servicios de mantenimiento y calibración de los equipos e instrumentos de medición, registro y control se realizarán a intervalos predefinidos, manteniéndose registros de dichas operaciones. Para asegurar su adecuado funcionamiento, los instrumentos se revisarán diariamente o antes de su uso. Las fechas de la calibración y del mantenimiento, así como la fecha en que debe efectuarse la recalibración se indicarán claramente, preferiblemente en una etiqueta adherida a los instrumentos.
- 11.26 Las operaciones de mantenimiento y reparación no representarán ningún riesgo para la calidad de los productos.

Operaciones de envasado

- 11.27 Al establecer un programa de envase se prestará especial atención a reducir al mínimo el riesgo de contaminación cruzada, confusiones o mezcla. Las operaciones de envasado de un producto no se realizarán cerca del envasado de otro, a menos que exista una segregación física o un sistema alternativo que provea una seguridad equivalente.
- 11.28 Antes de iniciar las operaciones de envasado, se adoptarán las medidas necesarias para asegurar que el área de trabajo, las líneas de envase, las máquinas impresoras y otros equipos estén limpios y libres de productos, materiales o documentos previamente usados, que no son necesarios para la nueva operación.
- 11.29 La verificación de las líneas se desarrollará siguiendo un procedimiento y una lista de chequeo apropiados, manteniéndose un registro de esta actividad.
- 11.30 El nombre y el número del lote del producto que se esté manipulando se exhibirán en cada estación o línea de envase.
- 11.31 El etiquetado se efectuará inmediatamente después de las operaciones de llenado y cierre de los envases; si no fuera posible, se adoptarán las medidas apropiadas para asegurar que no existan mezclas o errores en el etiquetado.
- 11.32 Se comprobará y registrará la correcta realización de cualquier operación de impresión (por ejemplo, del número de lote o fecha de vencimiento) que se lleve de forma independiente o durante el envasado. Si la impresión se efectúa manualmente, ésta se verificará a intervalos regulares.
- 11.33 Se prestará especial atención cuando se utilicen etiquetas sueltas, cuando se efectúe una sobreimpresión fuera de la línea de envase y en las operaciones de envasado manual. Para evitar confusiones, es preferible utilizar las etiquetas dispensadas en rollos o bobinas, en lugar de las sueltas. Si bien la verificación por medios electrónicos automatizados de todas las etiquetas en la línea de producción

puede ser útil para evitar errores, este sistema se controlará, 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 desarrollarán controles más frecuentes durante el proceso.

- 11.34 La información impresa o estampada en los materiales de envase será clara y no se borrará o destruirá con facilidad.
- 11.35 El control de los productos en la línea de envase incluirá, como mínimo, la verificación de lo siguiente:
- a) Si es apropiada la apariencia general de los envases;
 - b) Si los envases están completos;
 - c) Si se han usado los productos y materiales de envase correctos;
 - d) Si la sobreimpresión se ha hecho debidamente;
 - e) Si es correcto el funcionamiento de los controles de línea.
- 11.36 Las muestras recogidas de la línea de envase no serán devueltas o reintegradas a la misma.
- 11.37 Los productos que hayan estado involucrados en algún acontecimiento inusual durante el envasado se reintroducirán al proceso solamente después de que hayan sido inspeccionados, investigados y aprobados por personal autorizado. Se mantendrá un registro detallado de esta operación.
- 11.38 Se establecerán procedimientos escritos para la reconciliación de las etiquetas emitidas, utilizadas y devueltas. Se investigará y registrará cualquier discrepancia significativa o inusual observada durante la reconciliación de la cantidad de producto a granel, los materiales de envase impresos y la cantidad de unidades producidas; solamente se autorizará la expedición de los productos que tengan alguna explicación satisfactoria.
- 11.39 Una vez completada la operación de envasado, todos los materiales de envase sobrantes y que hayan sido loteados serán eliminados; dicha destrucción será registrada. Se seguirá un procedimiento escrito para la devolución al almacén de los materiales impresos no loteados, el cual incluirá los chequeos o controles requeridos.

12 Control de la calidad

- 12.1 El control de la calidad no se limitará a las operaciones de laboratorio, sino que estará presente en todas las decisiones que comprometan la calidad del producto.
- 12.2 Se considera fundamental que el control de la calidad sea independiente de la producción.

- 12.3 Cada fabricante (o titular de la autorización de fabricación) contará con la función de Control de la calidad. Dicha función será independiente de otros departamentos y estará bajo la responsabilidad de una persona con la calificación y experiencia adecuada, la que tendrá a su disposición uno o más laboratorios.
- 12.4 Estarán disponibles los recursos necesarios para asegurar que todos los acuerdos de control de la calidad sean efectiva y adecuadamente llevados a cabo.
- 12.5 Los requerimientos básicos para el control de la calidad son los siguientes:
- a) el fabricante dispondrá de adecuadas instalaciones, personal capacitado y procedimientos aprobados para el muestreo, inspección y ensayo de las materias primas, materiales de envase, productos intermedios, a granel y terminados y, cuando sea apropiado, para el control de las condiciones ambientales en relación con las Buenas Prácticas de Fabricación;
 - b) las muestras de las materias primas, materiales de envase, productos intermedios, a granel y terminados serán colectadas por métodos y personal aprobados por control de la calidad;
 - c) los equipos serán calificados y los métodos de ensayo validados;
 - d) los registros elaborados (manualmente y/o por instrumentos registradores) demostrarán que se han llevado a cabo los procedimientos de muestreo, inspección y ensayo y que cualquier desviación ha sido completamente registrada e investigada;
 - e) los productos terminados contendrán los ingredientes declarados en el Registro Sanitario; los cuales tendrán la pureza requerida, los envases apropiados y las etiquetas correspondientes;
 - f) se registrarán los resultados de las inspecciones y ensayos de los materiales, productos intermedios, a granel y terminados, para verificar si se cumplen las especificaciones; el examen del producto incluirá una revisión y evaluación de la documentación de producción pertinente y un estudio de las desviaciones de los procedimientos especificados;
 - g) se retendrán muestras suficientes de materias primas y productos para posibilitar su análisis en el futuro, si fuera necesario; los productos retenidos se conservarán en su envase final, a menos que el mismo sea excepcionalmente grande o voluminoso.
- 12.6 Control de la calidad tendrá otras responsabilidades tales como establecer y validar todos los procedimientos de control de la calidad, evaluar, mantener y almacenar los materiales de referencia, asegurar el correcto etiquetado de los envases de materiales y productos, asegurar que se monitoree la estabilidad de los ingredientes farmacéuticos activos y productos, participar en la investigación de las quejas / reclamaciones relacionadas con la

calidad del producto y participar en el monitoreo ambiental. Todas estas operaciones serán efectuadas de acuerdo con procedimientos escritos y, en los casos en que sea necesario, registradas.

- 12.7 El personal de control de la calidad tendrá acceso a las áreas de producción para llevar a cabo, cuando sea necesario, las actividades de muestreo e investigación.
- 12.8 Los registros de control de la calidad se revisarán como parte del proceso de aprobación para la liberación de los lotes, antes de ser transferidos a la persona autorizada para liberarlos. Cualquier discrepancia o incumplimiento de las especificaciones del lote serán profundamente investigadas. Esta investigación, si es necesario, se extenderá a otros lotes del mismo producto y de otros productos que pudieran estar asociados con la discrepancia o el incumplimiento específico. Se mantendrán registros de dicha investigación, los cuales incluirán las conclusiones y acciones a seguir.

Control de materias primas, productos intermedios, a granel y terminados

- 12.9 En todos los ensayos se seguirán las instrucciones dadas en los procedimientos escritos para cada material o producto. El resultado será verificado por el supervisor antes de que el material o producto sea liberado o rechazado.
- 12.10 Las muestras serán representativas de los lotes de materiales de los cuales han sido recogidas, de conformidad con el procedimiento escrito aprobado.
- 12.11 El muestreo se llevará 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 envases muestreados serán identificados como tales y cuidadosamente resellados después del muestreo.
- 12.12 Durante el muestreo se tendrá especial cuidado en evitar la contaminación o mezcla de, o por, los materiales sometidos al muestreo. Todos los instrumentos y equipos de muestreo que entren en contacto con los materiales estarán limpios. Se tomarán precauciones especiales con los materiales excepcionalmente peligrosos o potentes.
- 12.13 Los instrumentos y equipos empleados en el muestreo serán limpiados y, de ser necesario, esterilizados antes y después de cada uso, y se almacenarán separadamente de otros equipos del laboratorio.
- 12.14 Cada contenedor de muestra poseerá una etiqueta que indique:
 - a) el nombre del material muestreado;
 - b) el número del lote;

- c) el número del contenedor de donde se ha recogido la muestra;
- d) la firma de la persona que ha recogido la muestra; y
- e) la fecha del muestreo.

12.15 Los resultados fuera de especificaciones obtenidos durante los ensayos de los materiales o productos serán investigados de acuerdo con un procedimiento aprobado. Se mantendrán registros de dicha actividad.

Requisitos de los ensayos

Materias primas y materiales de envase

12.16 Antes de liberar una materia prima o material de envase para su uso, se garantizará y supervisará que los mismos reúnen sus especificaciones respecto a identidad, actividad, pureza y otros parámetros de calidad.

12.17 Una muestra proveniente de cada contenedor o envase de materia prima se someterá al ensayo de identidad. Cuando se establezcan procedimientos validados que aseguren que ningún recipiente recibido está incorrectamente etiquetado, se muestreará sólo una porción de los envases recepcionados. Dicha validación considerará, como mínimo, los siguientes aspectos:

- a) la naturaleza y condición del fabricante y proveedor de la materia prima y su cumplimiento de las BPF;
- b) el sistema de gestión de la calidad del fabricante de la materia prima;
- c) las condiciones de fabricación bajo las cuales se produce y controla la materia prima;
- d) la naturaleza de la materia prima y de los productos farmacéuticos en los cuales se usará.

La validación antes mencionada será posible y/o aceptada cuando:

- a) las materias primas provengan de un solo fabricante o planta productora;
- b) las materias primas se reciban directamente del fabricante o en recipientes sellados de éste, exista una historia de confiabilidad en el uso de las mismas y se realicen auditorías regulares al sistema de gestión de la calidad del fabricante.

Es obligatorio realizar el ensayo de identidad a cada contenedor de materia prima cuando:

- a) las materias primas sean suministradas por intermediarios, donde la fuente de fabricación es desconocida y/o no auditada;
- b) las materias primas sean usadas en productos parenterales.

Se usarán, siempre que existan, ensayos de identidad específicos.

12.18 Cada lote de materiales de envase impresos será examinado inmediatamente después de su recepción.

- 12.19 En reemplazo de los ensayos efectuados por el fabricante, podrá aceptarse un certificado de análisis suministrado por el proveedor, siempre que el fabricante asuma la confiabilidad de dichos análisis mediante una comprobación periódica de los resultados de las pruebas efectuadas por el proveedor y someta a auditoría la capacidad del mismo.
- 12.20 Cuando sea implementado un programa de evaluación de proveedores, se realizará una comprobación completa de todos los ensayos establecidos en la especificación del producto, en al menos un lote al año para cada proveedor.
- 12.21 Los certificados o informes de análisis serán originales (no fotocopias), a menos que estén autenticadas fehacientemente. Los certificados contendrán, como mínimo, la siguiente información:
- identificación (nombre y dirección) del proveedor;
 - firma del funcionario competente y declaración de su calificación;
 - nombre del material ensayado;
 - número de lote del material ensayado;
 - fecha de fabricación y vencimiento del lote;
 - especificaciones y métodos empleados;
 - resultados obtenidos en los ensayos;
 - fecha de los ensayos;
 - fecha de emisión del certificado.

Controles de proceso

- 12.22 Se mantendrán registros de los controles de proceso efectuados, los cuales formarán parte de los registros de los lotes.

Productos terminados

- 12.23 Antes de la liberación de cada lote de producto farmacéutico terminado, se determinará debidamente en el laboratorio que el mismo cumple las especificaciones establecidas.
- 12.24 Los productos que no reúnan las especificaciones establecidas o los criterios de calidad pertinentes serán rechazados.

Muestras de retención

- 12.25 Las muestras de retención recogidas de cada lote de producto terminado serán conservadas por un mínimo de un año después de la fecha de vencimiento. Las mismas se mantendrán en su envase final y se almacenarán en las condiciones recomendadas. Si se producen envases excepcionalmente grandes, podrán conservarse muestras más pequeñas en recipientes apropiados.

- 12.26 Las muestras de los ingredientes farmacéuticos activos se retendrán como mínimo un año después de la fecha de vencimiento del correspondiente producto terminado. Siempre que su estabilidad lo permita, se retendrán otras materias primas (salvo los solventes, gases y agua) por un mínimo de dos años.
- 12.27 La cantidad de las muestras de materiales y productos retenidos permitirá, como mínimo, dos repeticiones completas de todos los ensayos.

Estudios de estabilidad

- 12.28 Control de la calidad evaluará la calidad y estabilidad de los productos farmacéuticos terminados y, cuando sea necesario, de las materias primas y productos intermedios.
- 12.29 Antes de la comercialización y sobre la base de ensayos de estabilidad Control de la calidad propondrá fechas de vencimiento y/o especificaciones en cuanto al tiempo de conservación.
- 12.30 Si se presentara algún cambio significativo después del Registro Sanitario del producto, como por ejemplo, modificaciones de los procesos, equipos, materiales de envase, etc., se verificará la estabilidad. El fabricante cumplirá con las regulaciones vigentes, establecidas por el CECMED, para los estudios de estabilidad.

Estabilidad continua

- 12.31 Luego del otorgamiento del Registro Sanitario a un producto farmacéutico, se desarrollará e implementará un programa continuo de estabilidad que permita la detección de cualquier problema de estabilidad (por ejemplo, nivel de impurezas, perfil de disolución, etc.) asociado con la formulación en su envase.
- 12.32 Aun cuando los estudios continuos de estabilidad se aplican principalmente a los productos farmacéuticos provistos en su envase final, se puede considerar según la relevancia, la estabilidad del producto después de reconstituido, para el caso de que se requiera una reconstitución antes de la administración; de igual forma para los productos a granel, por ejemplo, cuando el granel es almacenado por cierto tiempo antes de que sea envasado, se estudiará el impacto sobre la estabilidad del producto envasado durante su período de vigencia.
- 12.33 Se establecerá y mantendrá un programa continuo de estabilidad para cada producto farmacéutico autorizado a comercializar. Dicho programa se extenderá hasta el final del período de vigencia e incluirá, pero no estará limitado a, los siguientes elementos:
- a) descripción completa del medicamento involucrado en el estudio;

- b) inclusión de un número suficiente de lotes por fortaleza y, donde sea aplicable, tamaño de lote diferente;
- c) índices de calidad, métodos de ensayo para determinarlos y criterios de aceptación;
- d) referencia a los métodos de ensayo;
- e) descripción del sistema envase - cierre;
- f) cronograma o intervalos para los ensayos (tiempos);
- g) descripción de las condiciones de almacenamiento de las muestras a utilizar en el estudio;
- h) cualquier detalle relevante acerca del manejo de las muestras entre el tiempo que se extraen de la cámara de estabilidad y que son analizadas;
- i) otros parámetros específicos aplicables al producto farmacéutico.

12.34 La cantidad de lotes y la frecuencia de los ensayos proveerá una cantidad de datos suficientes como para permitir un análisis de tendencia. Al menos un lote de cada producto terminado por fortaleza y tipo de envase primario utilizado será incluido en el programa de estabilidad cada año.

12.35 Se justificará cualquier diferencia entre el protocolo definido para el estudio continuo de estabilidad y el protocolo para el estudio inicial de estabilidad, tal y como aparece en el Registro Sanitario.

12.36 El fabricante elaborará y mantendrá un informe con los resultados obtenidos en el estudio continuo de estabilidad, incluyendo la evaluación de los datos y las conclusiones. Dicho informe estará disponible para su revisión por las autoridades competentes.

12.37 El fabricante considerará el desarrollo de estudios continuos de estabilidad como parte de la validación de cualquier operación de recuperación o reproceso.

13 Contratación

13.1 La producción y el análisis por contrato serán debidamente definidos, acordados y controlados, con el fin de evitar malentendidos que puedan dar como resultado que un producto, trabajo o análisis sea de calidad insuficiente.

13.2 Todos los acuerdos relacionados con la producción y análisis por contrato, incluyendo cualquier cambio propuesto en las disposiciones técnicas o de otra índole, estarán conformes con el Registro Sanitario para el producto en cuestión.

13.3 El contrato permitirá que el contratante someta a auditoría las instalaciones del contratista.

- 13.4 En el caso del análisis por contrato, la persona autorizada es la responsable de la aprobación final antes de que se autorice la circulación del producto.
- 13.5 El fabricante establecerá y mantendrá procedimientos y registros actualizados para la concertación y revisión de contratos y la coordinación de las actividades relacionadas con estos.

El contratante

- 13.6 El contratante es responsable de evaluar si el contratista es suficientemente competente para efectuar debidamente el trabajo o los ensayos requeridos y de asegurar, por medio del contrato, que se cumplan las BPF descritas en esta regulación.
- 13.7 El contratante facilitará al contratista toda la información necesaria para llevar a cabo correctamente todas las operaciones previstas en el contrato, conforme al Registro Sanitario y cualesquiera otros requisitos legales.
- 13.8 El contratante se asegurará de que el contratista tiene pleno conocimiento de todos los aspectos relacionados con el producto, el trabajo o los ensayos que pudieren poner en peligro las instalaciones, equipos, personal, otros materiales u otros productos.
- 13.9 El contratante asegurará que los productos procesados y los materiales entregados por el contratista estén conformes con las especificaciones correspondientes o que el producto haya sido liberado para su comercialización por la(s) persona(s) autorizada(s).

El contratista

- 13.10 El contratista contará con instalaciones, equipos, conocimientos y experiencia suficientes para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo que le asigne el contratante.
- 13.11 La producción por contrato solamente podrá ser llevada a cabo por un fabricante que posea la autorización de fabricación correspondiente.
- 13.12 El contratista no podrá 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 un tercero se asegurará que éste tenga acceso a la misma información que el contratante, en lo que respecta a la fabricación o análisis de productos.
- 13.13 El contratista se abstendrá de realizar cualquier actividad que pueda disminuir la calidad del producto fabricado y/o analizado para el contratante.

El contrato

- 13.14 Existirá un contrato escrito entre el contratante y el contratista, el cual establecerá claramente las responsabilidades de cada una de las partes.
- 13.15 Los contratos podrán referirse a productos o servicios de cualquier índole que vayan a ser suministrados o recibidos por el fabricante.
- 13.16 En el contrato establecerá claramente la forma en que la persona autorizada para liberar cada lote de producto para su comercialización o de expedir el certificado de análisis, ejercerá su responsabilidad y asegurará que cada lote haya sido fabricado conforme con las exigencias del Registro Sanitario y que ello ha sido comprobado.
- 13.17 Los aspectos técnicos del contrato serán redactados por personas competentes que tengan conocimientos suficientes en tecnología y análisis farmacéuticos y en las BPF.
- 13.18 Todos los acuerdos para la producción y los análisis estarán en correspondencia con el Registro Sanitario y lo convenido por ambas partes.
- 13.19 El contrato describirá claramente quién es el responsable de la adquisición, ensayo y liberación de los materiales, de desarrollar la producción y los controles de calidad, incluyendo los controles de proceso, así como del muestreo y análisis. En el caso del contrato de análisis, el contrato establecerá si el contratista habrá de obtener muestras dentro de las instalaciones del fabricante.
- 13.20 Los registros de fabricación, análisis y distribución, así como las muestras de referencia, serán conservados por el contratante o estarán a su disposición.
- 13.21 En caso que se reciban quejas / reclamaciones o se sospeche que existen defectos en el producto, todo registro que guarde relación con la evaluación de la calidad del producto estará especificado en los procedimientos del contratante relacionados con el retiro del producto del mercado por defectos de fabricación, el cual permanecerá accesible para las partes contratantes.
- 13.22 El contrato describirá la manipulación de las materias primas, productos a granel, intermedios 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.
- 13.23 El contrato se ajustará a las disposiciones legales y regulatorias vigentes.

14 Calificación y validación

- 14.1 En correspondencia con las BPF y sobre la base de una evaluación de riesgos, cada fabricante identificará los trabajos de calificación y validación requeridos, que demuestren que los aspectos críticos de sus operaciones están controlados, así como los objetivos y la extensión de estos trabajos.
- 14.2 Los elementos claves del programa de calificación y validación serán claramente definidos y documentados en un plan maestro de validación.
- 14.3 El plan maestro de validación contendrá, como mínimo:
- Política de validación / revalidación.
 - Estructura organizativa de las actividades de validación.
 - Resumen de instalaciones, sistemas, equipos y procesos que se deben validar o calificar, según corresponda.
 - Formato de la documentación: el formato que se emplea para los protocolos e informes.
 - Planificación y cronograma.
 - Control de cambios.
 - Referencia a documentos anteriores.
- 14.4 La calificación y validación establecerá y proveerá evidencias documentadas que:
- Las instalaciones, sistemas de apoyo, equipos y procesos hayan sido diseñados en correspondencia con los requerimientos de las Buenas Prácticas (calificación del diseño, CDi)
 - Las instalaciones, sistemas de apoyo, equipos y procesos hayan sido construidos e instalados en correspondencia con sus especificaciones de diseño (calificación de la instalación, CI)
 - Las instalaciones, sistemas de apoyo, equipos y procesos operen en correspondencia con sus especificaciones de diseño (calificación de la operación, CO)
 - Un proceso específico produzca consistentemente un producto que reúna sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados (validación del proceso, también denominado calificación del desempeño o CD)
- 14.5 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, será calificado y/o validado.
- 14.6 La calificación y la validación no se consideran como ejercicios aislados. Se seguirán programas permanentes desde su implementación inicial, los que serán revisados como mínimo anualmente.

- 14.7 Se establecerá el compromiso de mantener el estado de validación de forma continua en la documentación, ya sea en el manual de calidad o en el plan maestro de validación.
- 14.8 Se definirá claramente la responsabilidad de la ejecución de la validación.
- 14.9 Los estudios de validación constituyen una parte esencial de las BPF y los mismos serán conducidos de acuerdo con protocolos predefinidos, formalmente revisados y aprobados.
- 14.10 Los protocolos incluirán, pero no se limitarán a, los siguientes aspectos:
- a) el objetivo del estudio,
 - b) una descripción completa de los procedimientos a seguir,
 - c) los parámetros que se medirán,
 - d) cómo se analizarán los resultados,
 - e) los criterios de aceptación determinados con anterioridad para extraer las conclusiones.
- 14.11 Una vez llevada a cabo una calificación satisfactoria, se efectuará una aprobación formal (por escrito) para continuar con la siguiente fase de la calificación y/o validación.
- 14.12 Cualquier desviación del protocolo de validación se documentará y justificará.
- 14.13 Para validar la reproducibilidad y consistencia de un proceso, el proceso definido completo se llevará a cabo utilizando equipos calificados, de conformidad con el procedimiento establecido, por lo general tres veces como mínimo de forma consecutiva.
- 14.14 Los lotes realizados para la validación del proceso serán del mismo tamaño que los lotes previstos a escala industrial.
- 14.15 Se preparará y conservará un informe escrito, debidamente firmado y fechado por las personas designadas, que resuma los resultados y las conclusiones obtenidos durante la validación / calificación. Los resultados serán evaluados, analizados y comparados contra los criterios de aceptación definidos en el protocolo; dichos criterios serán cumplidos para considerar aprobado el estudio realizado.
- 14.16 Los procesos y procedimientos se establecerán sobre la base de los resultados de la validación ejecutada.
- 14.17 Se le prestará una especial atención a la validación de los métodos analíticos, sistemas automatizados y procedimientos de limpieza.
- 14.18 El personal que participe en las tareas de validación habrá recibido la formación apropiada.

Revalidación

- 14.19 Las instalaciones, sistemas, equipos y procesos, incluida la limpieza, se evaluarán periódicamente para confirmar que siguen siendo válidos. La periodicidad, así como los aspectos a considerar en la revalidación, se basarán en una evaluación de riesgos.
- 14.20 Cuando no se hayan producido cambios significativos respecto al estado validado, esta necesidad de revalidación se cubrirá con una revisión que demuestre que las instalaciones, sistemas, equipos y procesos cumplen los requisitos exigidos.

15 Gestión de cambios

- 15.1 Existirán procedimientos escritos para describir las acciones que deben seguirse si se propone un cambio de una materia prima, el componente de un producto, un equipo del proceso, el entorno, (o la instalación) de fabricación, el método de producción o de ensayo, o cualquier otro cambio que pueda afectar la calidad del producto o a la consistencia del proceso.
- 15.2 Los procedimientos de control de cambios garantizarán 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.
- 15.3 El sistema de control de cambios asegurará que todos los cambios que puedan influir en la calidad o consistencia del proceso se notifiquen, investiguen, documenten y aprueben antes de su implementación; para esto deben considerarse las regulaciones nacionales vigentes.
- 15.4 De acuerdo a la magnitud del cambio originado, se llevará a cabo una evaluación de riesgo de los posibles efectos que pudiera tener sobre el producto. Se determinará la necesidad de una nueva calificación y revalidación y la extensión de las mismas.
- 15.5 Los productos fabricados mediante un proceso sujeto a cambio no serán liberados para su comercialización sin haberse aprobado previamente este cambio.

16 Liberación de lotes

- 16.1 El fabricante establecerá procedimientos y registros apropiados para efectuar la liberación de los lotes de productos terminados y definirá la persona autorizada para aprobar los lotes; este proceso considerará los principios de ARC.
- 16.2 El producto terminado sólo será liberado para su distribución y comercialización después que haya sido aprobado formalmente por la persona autorizada para ello.

- 16.3 Los registros de producción y control serán revisados como parte del proceso de liberación de lotes.
- 16.4 Durante la revisión de la documentación del lote se verificará, además de los aspectos descritos en 5.18, lo siguiente:
- a) que el código asignado al lote esté acorde al procedimiento establecido;
 - b) la conformidad y conciliación de los materiales;
 - c) la aptitud de las instalaciones y equipos;
 - d) los resultados de la inspección y los ensayos en cada etapa;
 - e) la conformidad y conciliación del producto terminado;
 - f) que se ha cumplido el flujo establecido para el proceso;
 - g) la concordancia y trazabilidad de los datos;
 - h) que los registros han sido firmados por las personas autorizadas;
 - i) otros aspectos particulares, según el producto.
- 16.5 La conformidad con los aspectos mencionados en el apartado anterior se reflejará en el certificado de calidad, el cual contendrá como mínimo la siguiente información:
- a) Número del certificado.
 - b) Nombre completo del producto.
 - c) Número de inscripción en el Registro Sanitario de medicamentos vigente.
 - d) Presentación.
 - e) Código y tamaño del lote.
 - f) Condiciones de almacenamiento y fecha de vencimiento.
 - g) Número de la licencia sanitaria de fabricación vigente.
 - h) Declaración explícita de que:
 - Se ha aplicado lo establecido en los procedimientos relacionados con la liberación de lotes. Opcionalmente puede incluirse el código del procedimiento correspondiente.
 - El lote del producto terminado referido está conforme con las especificaciones vigentes.
 - Se aprueba su liberación para la comercialización.
 - La información contenida en el certificado es correcta.
 - j) Nombre, cargo, y firma de la persona autorizada para aprobar el lote.
 - k) Fecha de emisión del certificado.
 - l) Anexo o adjunto con el informe de análisis correspondiente.
- 16.6 El fabricante asegurará que se cumplan las regulaciones vigentes del CECMED relacionadas con los requisitos especiales que deben cumplir algunos productos para su liberación. Estos se mantendrán claramente identificados y no serán distribuidos hasta que sea autorizado por el CECMED, mediante el certificado emitido al efecto.

- 16.7 Los productos que no cumplan con las especificaciones vigentes serán tratados según lo establecido en esta regulación para los productos no conformes.

17 Manejo de no conformidades y productos no conformes

- 17.1 El fabricante establecerá y mantendrá procedimientos y registros actualizados, adecuados para describir y documentar el manejo de las no conformidades y productos no conformes, así como las responsabilidades y autoridades relacionadas con su tratamiento. La complejidad de cada evaluación dependerá del nivel de la no conformidad.
- 17.2 El manejo de las no conformidades y productos no conformes incluirá la identificación, documentación, investigación de las causas, evaluación, segregación, tratamiento de los mismos y la notificación a las áreas involucradas. El grado de esfuerzo, profundidad de la evaluación y el volumen de la documentación que requiera este proceso estarán acordes al nivel de la no conformidad, considerando los principios de la ARC.
- 17.3 La investigación de las causas se basará, entre otras herramientas, en una evaluación de riesgos; se documentarán las conclusiones de la misma y las acciones de seguimiento.
- 17.4 Si se detecta una no conformidad en un lote, o si se sospecha que la misma existe, se tendrá en cuenta la posibilidad de que otros lotes también hayan sido afectados y que, por lo tanto, deban ser investigados.
- 17.5 Aseguramiento de la calidad es responsable de coordinar el tratamiento de las no conformidades y de aprobar las decisiones propuestas.
- 17.6 En el caso que la decisión sea destruir el producto no conforme, quedará evidencia documentada de esta acción.

18 Distribución

- 18.1 La distribución solamente será realizada después de verificar que el producto ha sido revisado y liberado por Aseguramiento de la calidad.
- 18.2 Cada lote de producto que se distribuya irá acompañado de su certificado de calidad.
- 18.3 La distribución de los medicamentos estará previamente establecida mediante procedimientos escritos que incluyan:
- a) La adecuada rotación de los lotes de productos garantizando que el primero que se produzca y apruebe sea el primero que se distribuya.

- b) Un sistema que permita que cada lote de producto pueda ser rápidamente localizado para facilitar su recogida, si fuera necesario.
- 18.4 Durante la distribución se tomarán las precauciones necesarias para preservar la integridad de los envases.
- 18.5 Si el medicamento requiere de condiciones especiales de almacenamiento, éstas serán mantenidas durante la distribución y transportación a fin de que no se exponga a condiciones desfavorables que pudieran afectarlo.
- 18.6 Los registros de distribución se mantendrán hasta un año después de la fecha de vencimiento de los productos.
- 18.7 Los productos terminados que lleguen a su fecha de vencimiento en los almacenes del fabricante, serán tratados como productos no conformes.
- 18.8 El fabricante contará con procedimientos y registros apropiados para evaluar a sus distribuidores.
- 18.9 El fabricante asegurará que las entidades responsables de la transportación, almacenamiento y distribución conozcan las condiciones de conservación establecidas para cada uno de sus productos.

19 Quejas / reclamaciones

- 19.1 Todas las quejas / reclamaciones y otras informaciones relacionadas con productos potencialmente defectuosos serán cuidadosamente revisadas, de conformidad con procedimientos escritos y como resultado se tomarán las acciones correctivas necesarias.
- 19.2 Se designará una persona que se responsabilice de atender todas las quejas / reclamaciones y de decidir qué medidas deben adoptarse, así como personal suficiente para asistirle en esa tarea. Si la designación recae en una persona diferente a la "persona autorizada", entonces ésta será informada acerca de toda queja / reclamación, investigación o retiro de productos.
- 19.3 Cuando la queja / reclamación se relacione de alguna manera con la efectividad terapéutica del producto o con reacciones adversas, se pondrá en conocimiento del CECMED directamente o a través del sistema establecido para la información sobre reacciones adversas. Se informará también si el fabricante tiene intenciones de adoptar alguna medida como resultado de un defecto del producto, de su deterioro o de cualquier otro problema serio de calidad.
- 19.4 Existirán procedimientos escritos que describan las medidas a adoptar, incluyendo la necesidad de considerar el retiro de

productos, en caso de una queja / reclamación concerniente a posibles defectos del mismo.

- 19.5 Se prestará especial atención a establecer cómo se procederá si la queja / reclamación es debida a un medicamento fraudulento.
- 19.6 Cualquier queja / reclamación relacionada con el defecto en un producto será registrada, con los detalles originales, e investigada minuciosamente. La persona responsable de Aseguramiento de la calidad participará permanentemente en tales investigaciones.
- 19.7 Si se descubre un defecto en un lote o si se sospecha que un defecto existe, se tendrá en consideración el control de otros lotes para determinar si también están afectados por dicho defecto. En particular, se investigarán otros lotes que podrían contener productos reprocesados provenientes del lote defectuoso.
- 19.8 Luego de la investigación y evaluación de la queja / reclamación, cuando proceda, se tomarán las acciones de seguimiento necesarias, incluyendo el posible retiro del producto.
- 19.9 Se registrarán todas las decisiones y medidas adoptadas como resultado de una queja / reclamación, las que se referenciarán en los correspondientes registros de lotes.
- 19.10 Los registros de las quejas / reclamaciones serán regularmente revisados, con el fin de buscar indicios de problemas específicos o recurrentes que requieran una atención especial y puedan justificar el retiro de productos del mercado.
- 19.11 Se informará a las autoridades competentes si un fabricante tiene intenciones de adoptar alguna medida como resultado de una posible falla durante la fabricación, deterioro de un producto, falsificación o cualquier otro problema serio de calidad con un producto.

20 Retiro de productos

- 20.1 Existirá un sistema para retirar productos del mercado, de forma rápida y efectiva, cuando se conozca o sospeche que los mismos están defectuosos.
- 20.2 La persona autorizada será responsable de la ejecución y coordinación de los retiros del mercado. Dicha persona tendrá a su disposición el personal suficiente para manejar todos los aspectos de las retiradas, con la debida celeridad.
- 20.3 Se establecerán procedimientos escritos para la organización de cualquier actividad de retirada, los que estarán acordes con la legislación vigente y serán revisados y actualizados periódicamente.

- 20.4 El tiempo de acción, la profundidad y las acciones a seguir durante las operaciones de retirada estarán acorde a los riesgos asociados a cada situación en particular. Las operaciones se iniciarán lo más pronto posible al menos al nivel de hospitales y farmacias.
- 20.5 Los procedimientos escritos incluirán la instrucción de almacenar los productos retirados en un área segura y segregada, hasta que se decida su destino final.
- 20.6 Se notificará inmediatamente a las autoridades competentes de todos los países en los que pudo haber sido distribuido un producto que ha sido retirado del mercado por tener un defecto real o sospechado.
- 20.7 Para que el retiro del producto sea efectivo, los registros de distribución estarán disponibles a la persona autorizada, los cuales contendrán información suficiente sobre los clientes mayoristas y los destinatarios directos de la distribución (incluyendo, en el caso de los productos exportados, los destinatarios que han recibido muestras para ensayos clínicos y muestras médicas).
- 20.8 El desarrollo del proceso de retiro será monitoreado y registrado. Los registros incluirán la disposición o decisión tomada respecto al producto.
- 20.9 Se emitirá un informe final sobre el proceso de retiro, el que incluirá una reconciliación entre las cantidades de productos distribuidos y retirados.
- 20.10 Periódicamente se efectuará una revisión y evaluación de la eficacia del sistema de retiro.

21 Autoinspección y auditorías de calidad

Autoinspección

- 21.1 Se diseñará un programa de autoinspección, de tal forma que sirva para detectar cualquier deficiencia en el cumplimiento de las BPF y recomendar las acciones necesarias.
- 21.2 La frecuencia, el alcance y las prioridades de la autoinspección se determinarán sobre la base de una evaluación de riesgo, dependiendo de los requerimientos de cada entidad y considerando su realización como mínimo una vez al año. Estos aspectos se establecerán documentalmente.
- 21.3 Las autoinspecciones serán efectuadas además en ocasiones especiales; por ejemplo, cuando un producto sea retirado del mercado o sea rechazado repetidas veces, o bien cuando las autoridades sanitarias han anunciado una inspección.

- 21.4 Se designará un equipo de autoinspección formado por expertos en sus respectivos campos y familiarizadas con las BPF. Pueden integrar dicho equipo personas de la entidad o ajenas a ella.
- 21.5 En el grupo encargado de las autoinspecciones se incluirán personas que puedan evaluar el cumplimiento de las BPF objetivamente.
- 21.6 Se establecerán procedimientos escritos referentes a la autoinspección, que provean un mínimo de normas y requisitos uniformes que abarquen al menos los siguientes puntos:
- a) personal;
 - b) instalaciones, incluyendo las destinadas al personal;
 - c) mantenimiento de instalaciones y equipos;
 - d) almacenamiento de materias primas y productos terminados;
 - e) equipos;
 - f) producción y controles de proceso;
 - g) control de la calidad;
 - h) documentación;
 - i) limpieza e higiene;
 - j) programas de validación y revalidación;
 - k) calibración de instrumentos o sistemas de medición;
 - l) procedimientos de retiro de productos del mercado;
 - m) manejo de quejas / reclamaciones;
 - n) control de etiquetas;
 - o) resultados de las autoinspecciones anteriores y medidas correctivas adoptadas.
- 21.7 Una vez terminada la autoinspección se preparará un informe sobre la misma, el cual incluirá:
- a) resultados de la autoinspección;
 - b) evaluación y conclusiones;
 - c) acciones correctivas recomendadas.
- 21.8 Las acciones correctivas serán implementadas.
- 21.9 Existirá un programa efectivo de seguimiento. La Unidad de Aseguramiento de la calidad evaluará tanto el informe de la autoinspección como las acciones correctivas y/o preventivas necesarias.

Auditoría de calidad

- 21.10 Las autoinspecciones se complementarán con una auditoría de calidad, la que consiste en un examen y evaluación de todo o parte del sistema de gestión de la calidad, con el propósito específico de mejorarlo.
- 21.11 El fabricante planificará y ejecutará auditorías internas, para lo cual establecerá y mantendrá actualizados procedimientos y registros

donde se definan los criterios de auditoría y la metodología a seguir para asegurar la objetividad e imparcialidad de las mismas.

- 21.12 Se establecerá un programa de auditorías internas sobre la base de una evaluación de riesgo y que abarque todas las actividades de la empresa, tomando en consideración el estado y la importancia de los procesos y las áreas a auditar, así como los resultados de auditorías previas.
- 21.13 Las auditorías internas serán coordinadas y lideradas por personal de Aseguramiento de la calidad que haya sido previamente calificado como auditor por una organización externa facultada para ello.
- 21.14 El equipo auditor podrá ser conformado con personal de diferentes áreas, siempre que los auditores no auditen su propia actividad.
- 21.15 Sólo podrá realizar auditorías el personal que haya sido previamente calificado como auditor, aunque esta calificación se haya obtenido mediante adiestramiento y evaluación en la propia empresa.
- 21.16 El fabricante conservará registros actualizados de los auditores calificados de la empresa.
- 21.17 El equipo auditor elaborará el informe final de la auditoría, donde se incluirán los resultados y las conclusiones de la misma.
- 21.18 La dirección responsable del área auditada se asegurará de que se tomen acciones inmediatas para eliminar las no conformidades detectadas y sus causas.
- 21.19 Las actividades de seguimiento incluirán la verificación de las acciones tomadas y el informe de los resultados de la verificación.
- 21.20 Las auditorías pueden extenderse también a los proveedores y contratistas (véase el apartado 13 “Contratación”).

Auditorías y aprobación de los proveedores

- 21.21 Aseguramiento de la calidad tendrá la responsabilidad, junto con los otros departamentos involucrados en la fabricación, de aprobar los proveedores que suministrarán las materias primas y materiales de envase según las especificaciones establecidas.
- 21.22 Los proveedores serán evaluados periódicamente, considerando los criterios de ARC, antes de que sean incluidos en la lista aprobada de los suministradores. En esta evaluación se tendrán en cuenta los antecedentes del proveedor y la naturaleza de los materiales a ser suministrados. Si es necesaria una auditoría, en ella se determinará la capacidad del proveedor de cumplir con los estándares de las BPF.

22 Acciones correctivas y preventivas

- 22.1 El fabricante establecerá y mantendrá actualizados procedimientos y registros para la implementación de acciones correctivas y preventivas, así como la verificación de la efectividad de las mismas.

Acciones correctivas

- 22.2 El fabricante adoptará acciones para eliminar la causa de las no conformidades con el objetivo de prevenir su recurrencia. Las acciones correctivas deben ser apropiadas a los efectos de las no conformidades encontradas.
- 22.3 El procedimiento para las acciones correctivas considerará, como mínimo:
- a) revisar las no conformidades (incluyendo las quejas / reclamaciones de los clientes),
 - b) determinar las causas de las no conformidades,
 - c) evaluar la necesidad de adoptar acciones para asegurarse de que las no conformidades no vuelvan a ocurrir,
 - d) determinar e implementar las acciones necesarias,
 - e) registrar los resultados de las acciones tomadas, y
 - f) revisar las acciones correctivas tomadas.

Acciones preventivas

- 22.4 El fabricante adoptará acciones 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 los problemas potenciales.
- 22.5 El procedimiento para las acciones preventivas considerará, como mínimo:
- a) determinar las no conformidades potenciales y sus causas,
 - b) evaluar la necesidad de actuar para prevenir la ocurrencia de no conformidades,
 - c) determinar e implementar las acciones necesarias,
 - d) registrar los resultados de las acciones tomadas, y
 - e) revisar las acciones preventivas tomadas.

23 Revisión de la calidad del producto

- 23.1 Se conducirán revisiones regulares de la calidad de todos los productos farmacéuticos con el objetivo de verificar la consistencia del proceso de producción, que las especificaciones vigentes de los materiales, materias primas y productos terminados son adecuadas, para resaltar cualquier tendencia e identificar acciones de mejora, tanto para el producto como para los procesos. Tales revisiones se realizarán y documentarán al menos anualmente e incluirán, como mínimo, lo siguiente:

- a) una revisión de las materias primas y materiales de envase usados en el producto, principalmente aquellas de nuevas fuentes;
- b) una revisión de los controles de proceso críticos y los resultados del producto terminado;
- c) una revisión de todos los lotes que no cumplieron con las especificaciones establecidas y su investigación;
- d) una revisión de todas las desviaciones críticas, no conformidades e investigaciones relacionadas, así como la verificación de la efectividad de las acciones correctivas y preventivas tomadas;
- e) una revisión de todos los cambios realizados en los procesos o métodos analíticos;
- f) una revisión de las modificaciones presentadas / aprobadas / rechazadas al Registro Sanitario;
- g) una revisión de los resultados del monitoreo del programa de estabilidad;
- h) una revisión de todas las devoluciones por problemas de calidad, quejas / reclamaciones y retiradas;
- i) una revisión de la adecuación de las acciones correctivas y preventivas anteriores;
- j) una revisión de las actividades de post-comercialización;
- k) una revisión de los sistemas, equipos y procesos calificados / validados y su estrategia de revalidación;
- l) una revisión de los acuerdos técnicos.

23.2 Si se establece una frecuencia anual para ejecutar la revisión, al menos deben haberse fabricado en el período 5 lotes. Si el número de lotes fuera inferior, se pueden considerar frecuencias mayores a un año, sin sobrepasar los 3 años, o agrupar razonablemente con otros productos fabricados en la institución.

23.3 Como parte de la revisión y haciendo uso de la ARC, se seleccionarán, evaluarán e interpretarán los resultados relativos a las tendencias de los datos, con el objetivo de establecer las estrategias de control y así facilitar la mejora continua de los procesos a lo largo del ciclo de vida del producto. En esta evaluación se considerarán, además, los resultados de revisiones anteriores. El período que se establezca para desarrollar esta revisión y emitir las conclusiones debe ser oportuno.

23.4 El fabricante y el titular del Registro Sanitario, cuando difieran, evaluarán los resultados de esta revisión y valorarán si debe emprenderse cualquier acción correctiva, acción preventiva o revalidación. Las razones para tales acciones correctivas serán documentadas. Las acciones correctivas y preventivas acordadas se completarán o ejecutarán de una manera oportuna y eficaz. Existirán procedimientos para el seguimiento y la revisión de las acciones tomadas; la eficacia de estos procedimientos será verificada durante las autoinspecciones.

- 23.5 Las revisiones de calidad pueden agruparse, donde sea apropiado y con la debida justificación científica, por el tipo del producto, por ejemplo, formas farmacéuticas sólidas, líquidos, productos estériles, etc.
- 23.6 Cuando el titular del Registro Sanitario no sea el fabricante, existirá un acuerdo técnico que defina las responsabilidades de cada una de las partes respecto a esta revisión, incluyendo su autorización final. La persona autorizada, de conjunto con el titular del Registro Sanitario, asegurarán que la revisión se realice de forma oportuna y precisa.

24 Seguridad integral

- 24.1 El fabricante establecerá o adoptará un reglamento de seguridad integral basado en los principios generales de esta disciplina y en su aplicación a las características propias de cada empresa.
- 24.2 El fabricante designará la estructura y el responsable de la Seguridad Integral, el cual se ocupará de hacer cumplir lo establecido en el reglamento correspondiente.
- 24.3 El responsable de la seguridad integral poseerá una formación apropiada al desempeño de esa actividad.
- 24.4 El fabricante dispondrá de los procedimientos, los medios de protección y los recursos necesarios para garantizar el cumplimiento del Reglamento de Seguridad Integral.
- 24.5 Los incidentes, accidentes y enfermedades que se detecten serán registrados e investigados. Los resultados de las investigaciones serán analizados con el personal del área involucrada.
- 24.6 El fabricante garantizará la inmunización del personal vinculado con la atención, cuidado y manipulación de animales o de materiales obtenidos de estos y mantendrá actualizados los registros de vacunación correspondientes.

Tratamiento de desechos y residuales

- 24.7 Se establecerán y mantendrán actualizados procedimientos y registros apropiados que aseguren que los desechos y residuales generados durante la fabricación 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.
- 24.8 No se permitirá la acumulación de desechos; en caso de no poder eliminarlos de inmediato, se adoptarán las medidas necesarias para el almacenamiento adecuado y seguro de los mismos.

- 24.9 El fabricante asegurará que los desechos tóxicos y/o inflamables sean almacenados en contenedores de diseño apropiado, separados y cerrados, conforme a la legislación vigente.
- 24.10 El fabricante cumplirá las normas y regulaciones vigentes en el país para la protección del medio ambiente, establecidas por la autoridad rectora de dicha actividad.

25 Bibliografía

- 25.1 PNO 07.001 Procedimiento Normalizado de Operación. Metodología para el Proceso de Reglamentación, contenido y revisión de las disposiciones reguladoras. CECMED. Cuba, 2009.
- 25.2 Regulación No. 16-2006 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos". CECMED. Cuba, 2006.
- 25.3 Anexo No. 04 "Buenas Prácticas para la fabricación de productos estériles" de la Regulación No. 16-2006. CECMED. Cuba, 2011.
- 25.4 Anexo "Buenas Prácticas para los procedimientos de limpieza en la fabricación de productos farmacéuticos y de los Ingredientes Farmacéuticos Activos" de la Regulación No. 16-2006: Anteproyecto. CECMED, Cuba, 2011.
- 25.5 Regulación 22-2012 "Materiales de referencia para Medicamentos". CECMED. Cuba, 2012.
- 25.6 Resolución No. 4 / 07 "Reglamento para la vigilancia de medicamentos de uso humano durante la comercialización". BRPSP, Cuba, 2007.
- 25.7 WHO. Annex 3 WHO good manufacturing practices: main principles for pharmaceutical products. Technical Report Series 961. Forty-fifth report. Geneva, 2011.
- 25.8 WHO. Guideline on Quality Risk Management: draft. Geneva, 2011.
- 25.9 WHO. Technical Report Series 957. Forty-fourth Report. Annex 3. Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products containing hazardous substances. 2010.
- 25.10 ICH Q9 Quality Risk Management. 2005.
- 25.11 ICH Q8 Pharmaceutical Development. (R2) 2009.
- 25.12 ICH Q10 Pharmaceutical Quality Systems. 2008.
- 25.13 ICH Q11 Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological / biological entities). Draft. 2011.
- 25.14 ISO. ISO 31000 Risk management - Principles and guidelines. 2009.
- 25.15 PDA. Technical Report No. 44 Quality Risk Management for Aseptic Processes. 2008.
- 25.16 FDA. Guidance for Industry. Quality Systems Approach to Pharmaceutical Cgmp Regulation. U.S, 2006.
- 25.17 FDA. Process Validation: General Principles and Practices. U.S, 2011.
- 25.18 EMA. EudraLex. Volume 4. Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Part I. Chapter 1 Quality Management. European Union, 2008.
- 25.19 EMA. Part III Quality Risk Management (ICH Q9). European Union, 2011.

- 25.20 EMA. Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practice. Current Good Manufacturing Practice. European Union, 2011.
- 25.21 EMA EudraLex. Volume 4. Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 11. Computerised Systems. European Union, 2010.
- 25.22 EMA EudraLex. Volume 4. Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 14. Manufacture of Medicinal Products Derived from Human Blood or Plasma. European Union, 2010.
- 25.23 PIC / S. Guide to Good Manufacturing Practice For Medicinal Products Part I. 2009.
- 25.24 PIC / S. Annex 20 Quality Risk Management. Annexes. 2009.
- 25.25 PIC / S. Annex 3 Manufacture of radiopharmaceuticals. 2009.
- 25.26 PIC / S. Annex 15 Qualification and validation. 2009.
- 25.27 Health Products and Food Branch Inspectorate. GUI-0001 Good Manufacturing Practice (GMP). Guidelines. Canada, 2009.
- 25.28 TGA. Code of Good Manufacturing Practice for medicinal products. Annex 15. Qualification and validation. Australian, 2002
- 25.29 COFEPRIS. NOM-059-SSA1. México, 2006.
- 25.30 ANVISA. Resolución RDC No. 17. Brasil, 2010.
- 25.31 ANMAT. Disposición 2819 / 2004. Argentina, 2004.
- 25.32 ANMAT. Disposición 2819 / 2004. Anexo 2. Calificación y validación. Argentina, 2004.

BUENAS PRÁCTICAS PARA LA FABRICACIÓN DE AEROSOL PRESURIZADOS DE DOSIS METRADAS PARA INHALACIÓN.

(Anexo No. 01 de la Regulación No. 16-2012)

1 Generalidades

Como ya ha sido reconocido en documentos reguladores precedentes, la producción de aerosoles presurizados de dosis metradas para inhalación, requiere disposiciones especiales debido a la naturaleza particular de esta forma farmacéutica y deben producirse bajo condiciones que minimicen la contaminación microbiana y por partículas. Tiene también una importancia especial la calidad de los componentes de la válvula dosificadora y en el caso de suspensiones, la uniformidad de la mezcla.

- 1.1 Actualmente existen dos métodos de producción y llenado, que son los siguientes:
 - a) Método de llenado a presión: El ingrediente farmacéutico activo es suspendido o disuelto en un propelente de elevado punto de ebullición, se introduce la dosis en el recipiente, se ajusta la válvula y se inyecta, a través del vástago de ésta, un propelente de menor punto de ebullición que el primero para completar el producto terminado. La suspensión del ingrediente farmacéutico activo en el propelente se mantiene fría para reducir las pérdidas por evaporación.
 - b) Método de llenado en frío: Se suspende o disuelve el ingrediente farmacéutico activo en una mezcla de propelentes y se mantiene a alta presión o a baja temperatura. A continuación se llena directamente el recipiente con la formulación de una sola vez.
- 1.2 La fabricación de aerosoles presurizados de dosis metradas para inhalación cumplirá de forma general con lo establecido en la regulación vigente sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos y con el presente anexo como complemento, en el cual se establecen los requerimientos especiales para estos productos.
- 1.3 Aunque la forma farmacéutica no es estéril, dada la vía de administración y la rápida biodisponibilidad que tiene el producto dentro del organismo, la presente regulación establece determinados requisitos que aparecen en el Anexo vigente de las "Buenas Prácticas para la Fabricación de productos estériles".
- 1.4 En este documento se han actualizado algunos aspectos recogidos en el Anexo 10 del Esquema de Cooperación para la Inspección Farmacéutica, recientes prácticas de la Unión Europea, la experiencia acumulada en las inspecciones farmacéuticas estatales efectuadas a la industria nacional y los criterios de los fabricantes. Todos estos elementos han sido convenientemente adaptados,

considerando el estado actual de la ciencia y la tecnología en Cuba, así como las exigencias y tendencias del mercado internacional.

- 1.5 Esta regulación es aplicable a los aerosoles presurizados de dosis metradas, para inhalación que sean fabricados en Cuba o por empresas extranjeras, con el fin de ser comercializados en el territorio nacional.

2 Definiciones

- 2.1 *Aerosol presurizado de dosis metradas para inhalación*: A los efectos de esta regulación, medicamento que contiene un (o varios) principio(s) activo(s), con actividad sobre las mucosas de las vías respiratorias o sobre los músculos bronquiales, envasado(s) a presión junto a un propelente que posee un elevado punto de ebullición.

- 2.2 *Propelente de aerosol*: Gas a presión contenido en un recipiente que, mediante descompresión a través de una válvula, expulsa las sustancias contenidas en la mezcla presurizada.

Nota: Cuando se abre la válvula que posee el recipiente, el medicamento es liberado en una cantidad exacta en forma de solución o suspensión finamente dispersada.

3 Componentes

- 3.1 Los recipientes que se utilicen para el envase de los aerosoles garantizarán 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.
- 3.2 Las especificaciones de las válvulas dosificadoras incluirán requisitos de hermeticidad y funcionamiento exacto de las mismas, lo cual implica que al dejar de presionar el tapón-válvula del recipiente, de forma automática, vuelva a quedar herméticamente cerrado.
- 3.3 El material y las juntas de estanqueidad y cierre de las válvulas serán químicamente inertes respecto al contenido del envase o formulación.
- 3.4 Los componentes plásticos de las válvulas no poseerán rupturas o deformaciones tales como ablandamientos, elongaciones o distorsiones, las cuales pueden provocar pérdidas del contenido del frasco, dosificación inexacta o descomposición del ingrediente farmacéutico activo.
- 3.5 Los aerosoles de dosis metradas para inhalación contarán de un actuador o boquilla actuadora de plástico responsable de liberar el producto con el patrón de atomizado deseado y proteger a la válvula contra deterioros.

- 3.6 Los propelentes serán inertes en relación con el resto de los componentes de la formulación y con los materiales que conforman el recipiente y la válvula.

4 Locales y equipamiento

- 4.1 La elaboración y llenado se realizará, siempre que sea posible, en un sistema cerrado.
- 4.2 Cuando los productos o los componentes limpios estén expuestos, el área se ventilará con aire filtrado; la misma cumplirá, como mínimo, con los requisitos de un área limpia de al menos grado D y se entrará a ella a través de esclusas de aire, prestando especial atención al control de la humedad ambiental del local y circundante al equipo.

5 Producción

- 5.1 Las válvulas dosificadoras de los aerosoles son un dispositivo de ingeniería más complejo que la mayoría de los componentes farmacéuticos. Las especificaciones, la toma de muestras y los ensayos tendrán esta consideración presente. Es de especial importancia la auditoría del sistema de gestión de la calidad del fabricante de la válvula.
- 5.2 Todos los fluidos (por ejemplo, propelentes líquidos o gaseosos) se filtrarán para remover las partículas mayores de 0,2 μm . Es recomendable una filtración adicional similar, siempre que sea posible, inmediatamente antes del llenado.
- 5.3 Los recipientes y las válvulas se limpiarán utilizando un procedimiento validado y adecuado al uso del producto, a fin de garantizar la ausencia de cualquier contaminante, como los adyuvantes de fabricación (por ejemplo, lubricantes), o contaminantes microbianos.
- 5.4 Después de la limpieza, las válvulas se mantendrán en recipientes limpios y cerrados y se tomarán precauciones para que no se contaminen durante su posterior manipulación, por ejemplo, durante el muestreo.
- 5.5 Los recipientes alimentarán la línea de llenado en condiciones limpias y libres de humedad o se limpiarán en la línea inmediatamente antes del llenado.
- 5.6 En el caso de las suspensiones se asegurará su uniformidad en el punto de llenado y a lo largo de todo el proceso de llenado.
- 5.7 Cuando se utilice el método de llenado a presión se garantizará que ambas fases tengan el peso suficiente para conseguir la composición correcta. Para ello, en cada etapa del proceso se chequeará el 100 % del peso de los recipientes llenados.

- 5.8 Para disminuir o evitar los peligros de combustión o explosión de los envases, se tomarán medidas de seguridad relativas al almacenamiento y transportación.
- 5.9 Los recipientes sometidos a presión no se calentarán por encima de 50 °C, no se abrirán violentamente ni se aplastarán, deberán protegerse contra la radiación solar directa, no serán aproximados al fuego ni se expelerá su contenido sobre las llamas o superficies calientes.

6 Control de la calidad

- 6.1 Los controles después del llenado asegurarán la ausencia de fugas indebidas. Cualquier prueba para la detección de fugas se efectuará de forma que se evite la contaminación microbiana o la humedad residual.
- 6.2 Se especificará y controlará la calidad microbiológica de estas preparaciones farmacéuticas.

7 Bibliografía

- 7.1 Buró Regulatorio para la Protección de la Salud. Resolución No. 189 / 2012. Regulación CECMED No. 16-2012 “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos”. 2012.
- 7.2 Buró Regulatorio para la Protección de la Salud. Resolución No. 48 / 2011 del 01 / 11 / 2011. Buenas Prácticas para la Fabricación de productos estériles. Anexo No. 04 de la Regulación CECMED No. 16-2006 “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos”. 2011.
- 7.3 EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, European Union Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 10: Manufacture of pressurised metered dose aerosol preparations for inhalation. European commission. 2008.
- 7.4 Pharmaceutical Inspection Convention. Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC / S). Guide to Manufacturing Practice for Medicinal Products. Annex 10 Manufacture of pressurised dose aerosol preparations for inhalation. March 2014.
- 7.5 CECMED. PNO 07.001 “Procedimiento Normalizado de Operación. Metodología para el Proceso de Reglamentación”. Ed. 04. 2013.
- 7.6 CECMED. PNO 07.003 “Procedimiento Normalizado de Operación. Forma y contenido de las disposiciones reguladoras”. Ed. 01. 2013.
- 7.7 Buró Regulatorio para la Protección de la Salud. Resolución No. 03 / 2002 del 19 / 06 / 2002. Buenas Prácticas para la Fabricación de Aerosoles Presurizados de Dosis Metradas para Inhalación. Anexo No. 01 de la Regulación CECMED No. 16-2000 “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos”. 2002.

BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE FORMAS SÓLIDAS

(Anexo No. 02 de la Regulación No. 16-2012)

1 Generalidades

- 1.1 La Regulación No. 16-2012 “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos” establece los requisitos para que los medicamentos se produzcan, controlen, liberen y almacenen de acuerdo con los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación vigentes en el país, haciéndose necesario profundizar en algunos aspectos adicionales concernientes a determinados tipos de producciones de forma independiente.
- 1.2 La emisión incontrolada de polvos, productos en proceso y residuos de la maquinaria y de la ropa de los operarios que puede producirse durante el proceso productivo cuando en éste se emplean materiales secos, puede conllevar a riesgos de contaminación cruzada accidental que varía según el tipo de contaminante y el producto contaminado, los cuales deben evitarse tomando en cuenta algunas medidas técnicas.
- 1.3 El desarrollo científico en el ámbito farmacéutico, la utilización de nuevas tecnologías y el desarrollo de la producción de formas sólidas han originado la necesidad de adicionar algunas especificaciones al Anexo 02 Buenas Prácticas de Fabricación de Formas Sólidas, incluido en la Regulación No. 16-2012 “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos”.
- 1.4 Este Anexo complementa a la regulación No. 16-2012 y actualiza el Anexo No. 02 Buenas prácticas de fabricación de formas sólidas que aparece en la Resolución No. 39 de fecha 17 de mayo de 2004 del BRPS, al establecerse los requisitos particulares que deben ser considerados como guías generales a aplicar por cada organización que fabrique estas formas sólidas.

2 Definiciones

- 2.1 *Cápsulas:* Formas farmacéuticas sólidas en las que el ingrediente farmacéutico activo (IFA) y los excipientes están contenidos dentro de un receptáculo o cubierta soluble adecuada. Las cubiertas pueden estar compuestas por dos piezas, un cuerpo y una tapa, o por una sola pieza.
- 2.2 *Compresión:* Proceso de aplicar presión a un material. Cuando se trata de la compresión de tabletas este proceso se basa en someter a una masa de partículas sólidas a fuerzas mecánicas externas, produciéndose una reducción del volumen inicial y la consolidación de un cuerpo sólido el cual recibe el nombre de pieza prensada o tableta.

- 2.3 *Contaminante*: Cualquier otra sustancia ajena a los ingredientes de la formulación que se encuentre presente en el producto final.
- 2.4 *Excipiente*: Ingrediente de una forma farmacéutica distinto al IFA; es sinónimo de ingrediente inactivo.
- 2.5 *Fuerza de ruptura*: Medida de la integridad mecánica de las tabletas, que es la fuerza requerida para que se fracturen (es decir, se rompan) en un plano específico.
- 2.6 *Humedad residual*: Ensayo de control de proceso que determina la humedad existente en el granulado, mediante la evaporación del líquido remanente en él.
- 2.7 *Lecho fluidizado*: Equipo que permite realizar de forma continua la mezcla, aglutinación y secado de la masa sólida. Es un sistema de gran eficiencia de secado. El granulado se mueve en una cámara de expansión, suspendido en una corriente de aire caliente, que evapora el solvente utilizado en la operación.
- 2.8 *Reenvasado*: Acto de retirar una preparación de su envase primario original y colocarlo en otro envase primario, generalmente más pequeño.
- 2.9 *Tabletas*: Formas farmacéuticas sólidas en las que el IFA se mezcla con excipientes y se comprime para formar la dosis final. Las prensas para tabletas emplean punzones y matrices de acero, para preparar tabletas compactadas, mediante la aplicación de altas presiones a las mezclas de polvos o granulados.
- 2.10 *Tiempo de desintegración*: Ensayo de control de proceso que determina el tiempo que demora la tableta en desintegrarse completamente en una solución prefijada.

3 Instalaciones

- 3.1 Las áreas destinadas a la producción de formas sólidas, se mantendrán cerradas y estarán dotadas de extractores de polvo.
- 3.2 Las áreas de pesada, mezclado, tamizado, granulación, secado y compresión tendrán que ser segregadas, con sistema de tratamiento de aire dedicado.
- 3.3 Se limpiarán cuidadosa y periódicamente los suelos, techos, paredes de las áreas de trabajo entre producciones de diferentes productos, de acuerdo con un programa detallado de limpieza e higiene.
- 3.4 Se evitará el uso de maderas o materiales porosos en las puertas y utensilios de limpieza dentro de las áreas de producción.

- 3.5 Se deberán establecer, controlar y registrar las condiciones ambientales de temperatura y humedad relativa durante todos los procesos, para asegurar que no se afecten los productos farmacéuticos durante la operación.
- 3.6 Se registrarán la temperatura y humedad relativa de los locales de almacenamiento de los productos intermedios, las tabletas y los materiales plásticos usados en el envasado.

4 Equipos

- 4.1 Los equipos para las operaciones de mezclado, tamizado y cualquier otra operación que genere polvo estarán provistos de un sistema de extracción eficiente.
- 4.2 Los equipos, tanques, recipientes, líneas de conducción y bombas serán diseñados, construidos e instalados de forma tal que se facilite su limpieza y mantenimiento.
- 4.3 Las líneas de conducción por las que se transfieren materias primas o productos serán de un material inerte.
- 4.4 Las superficies interiores de los equipos que estén en contacto con los componentes o preparaciones no serán reactivas, aditivas o absorbentes.
- 4.5 Se evitará el contacto con los componentes o las preparaciones, de todas las sustancias necesarias para el funcionamiento del equipo, tales como lubricantes o refrigerantes.
- 4.6 Los equipos y los utensilios se limpiarán, mantendrán e higienizarán a intervalos adecuados para evitar el funcionamiento defectuoso o la contaminación.
- 4.7 Las mangas de los lechos fluidizados, utilizadas para recoger el polvo que se genera durante el proceso, se limpiarán y secarán entre un producto y otro; estas serán dedicadas, al menos, por grupo farmacológico.
- 4.8 Existirán medidas especiales implantadas para la limpieza de los filtros y las mangas de los lechos fluidizados. Estas medidas se seguirán a través de procedimientos establecidos y sus registros respectivos.
- 4.9 Los equipos se limpiarán al final de cada lote o a intervalos adecuados, siguiendo procedimientos de limpieza.
- 4.10 Se mantendrán registros de los parámetros críticos de cada proceso.
- 4.11 Se llevará un registro de roturas y mantenimiento de punzones y troqueles.

4.12 En la operación de compresión se usará un desempolvador.

5 Producción

- 5.1 Se tomarán precauciones durante la preparación y uso de las soluciones empleadas en el proceso de granulación para evitar riesgos de contaminación o de crecimiento microbiano.
- 5.2 Las tabletas tomadas del proceso de compresión para análisis u otros fines no se regresarán al lote de producción.
- 5.3 Las cápsulas y tabletas serán colectadas en recipientes limpios, secos y etiquetados o identificados respecto al producto o material que se está procesando, su fortaleza (donde sea aplicable) y número de lote.
- 5.4 Las tabletas rechazadas serán colocadas en recipientes claramente identificados y sus cantidades serán registradas en los registros de producción de lotes.
- 5.5 Se tomarán precauciones durante la preparación y uso de las soluciones de revestimiento para evitar riesgo de contaminación cruzada o de crecimiento microbiano, es decir, al ambiente al que está expuesto la solución y al tiempo en que esta podrá conservarse antes de su uso.
- 5.6 Cuando el producto no se envase inmediatamente después de su troquelación o encapsulación, se especificarán las condiciones y el período máximo de almacenamiento.
- 5.7 Se filtrará el aire utilizado en el secado de las tabletas revestidas, a través de un filtro estéril de 40 micras (o menos), para eliminar la presencia de partículas visibles.
- 5.8 Se contará con procedimientos adecuados para prevenir las confusiones de materias primas, granulado y tabletas.
- 5.9 Todos los ajustes que se realicen durante el proceso se reflejarán en el registro de producción de lotes.
- 5.10 Las operaciones de fabricación de polvos para cápsulas seguirán en general las mismas prácticas que para tabletas.
- 5.11 El proceso de mezclado será validado.
- 5.12 El reprocesamiento de un empaque secundario (por ejemplo, retirar el blíster de un paquete de cartón y colocarlo en otro paquete de cartón) estará permitido siempre que se mantenga la fecha límite de uso original y se garantice la integridad del blíster.

- 5.13 Se aumentará la frecuencia de control de los parámetros críticos del proceso de compresión de los lotes reprocesados.

6 Controles de proceso

- 6.1 Serán monitoreados y plasmados en el registro de producción de lotes los parámetros críticos de cada proceso.
- 6.2 Se realizarán controles en el proceso de elaboración con el objetivo de garantizar como mínimo la uniformidad del lote, tales como peso promedio de las tabletas, dureza, tiempo de desintegración, así como humedad residual en el proceso de granulación, que permitan asegurar que el producto se mantenga dentro de sus especificaciones. Los valores obtenidos en el proceso deben graficarse, reflejando el gráfico en el registro de producción de lotes.
- 6.3 Para tabletas con un peso unitario igual o menor a 650 mg, se tomará una muestra de tabletas enteras correspondiente lo más cercano posible a 6,5 g. Para tabletas con un peso unitario mayor de 650 mg, se tomará una muestra de 10 tabletas.
- 6.4 Con el fin de conseguir la suficiente precisión estadística para la determinación de la fuerza de ruptura promedio, se analizarán como mínimo muestras de 6 tabletas a intervalos de tiempo determinados.
- 6.5 Se llevará un registro por escrito de las condiciones de funcionamiento del equipamiento en el sistema de secado empleado.
- 6.6 Antes y después de cada proceso de molienda, se revisarán las mallas y accesorios que puedan desprender partículas de metal.
- 6.7 Se documentarán y establecerán procedimientos para garantizar que los puntos críticos cumplan los parámetros establecidos cada vez que se operen las máquinas.
- 6.8 Los parámetros críticos de la compresión serán ajustados al realizarse el arranque en las máquinas troqueladoras.
- 6.9 Se establecerán la frecuencia y la cantidad de unidades a tomar para la medición y control de los parámetros críticos durante el proceso de compresión.
- 6.10 Se realizarán controles estrictos en lo que respecta al envasado y etiquetado para evitar mezclas.
- 6.11 Durante el proceso de envase se aplicará un plan de inspección estándar para verificar que el envase es adecuado. Se realizará una inspección visual para verificar que se ha colocado el producto correcto en el envase adecuado con el etiquetado correspondiente.

Se evaluará la integridad del sellado. Se identificarán los tipos de defectos y su criticidad durante las operaciones de inspección.

7 Bibliografía

- 7.1 CECMED. Regulación 16-2000. Anexo 02 “Buenas Prácticas para la fabricación de formas sólidas”. 2004.
- 7.2 CECMED. Regulación No. 16-2012 “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos”. 2012.
- 7.3 USP 35 Farmacopea de los Estados Unidos de América. 2012.
- 7.4 WHO Technical Report Series, No. 961, 2011.
- 7.5 WHO Technical Report Series, No. 986, 2014.

BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS HERBARIOS

(Anexo No. 03 de la Regulación No. 16-2012)

1 Generalidades

- 1.1 Las Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos, es el documento aplicable en nuestro país que establece las consideraciones generales que un productor tendrá en cuenta para lograr la calidad, seguridad y eficacia deseada al producir un medicamento; en el caso de los medicamentos herbarios, existen particularidades, como son, el control de los materiales de partida, el almacenamiento y el proceso de producción en sí, que conllevan a definir determinados aspectos específicos, los cuales se tratarán independientemente y conforme a sus características propias. De este hecho se desprende la necesidad de elaborar el siguiente documento a modo de anexo, que establezca las pautas que rijan estas producciones.
- 1.2 El objetivo de esta regulación es establecer los requisitos indispensables para el cumplimiento de las condiciones exigidas para la fabricación y comercialización de los medicamentos herbarios y serán de estricto cumplimiento en todos aquellos laboratorios destinados a este fin.

2 Definiciones

- 2.1 *Denominación científica:* Nombre en latín actualizado de una droga vegetal que permite ubicarla taxonómicamente según normas internacionales reconocidas. Incluirá familia, género, especie y autor.
- 2.2 *Denominación común:* Nombres comunes con los que se conoce la especie.
- 2.3 *Excipientes:* Sustancia que, a las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, carece de actividad farmacológica, sin excluir la posibilidad de que determinados excipientes puedan causar reacciones alérgicas o efectos indeseables. Se emplean a fin de dotar a la forma farmacéutica de características que aseguren la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de uno o más sustancias activas, así como dar una forma o consistencia adecuada a la preparación.
- 2.4 *Extractos:* Preparaciones concentradas de consistencia líquida, sólida o intermedia, obtenidas normalmente a partir de material animal o vegetal desecado. Para algunas preparaciones, el material a extraer puede requerir un tratamiento previo, como por ejemplo, inactivación de enzimas, trituration o desengrasado. Los extractos se preparan por maceración, percolación o por otros métodos

validados adecuados que utilizan etanol u otro disolvente. Después de la extracción, si es necesario, se eliminan las sustancias no deseadas.

- 2.5 *Material de partida:* Sustancias activas o excipientes que se emplean para la fabricación de productos farmacéuticos, así como el envase que contiene al producto terminado.
- 2.6 *Marcadores:* Son constituyentes que forman parte de las drogas vegetales o de sus preparados y tienen interés únicamente con propósito de control, independientemente de tener actividad terapéutica o no. Si se conocen las sustancias activas de la droga vegetal, éstas serán los marcadores de elección. Puede servir para calcular la cantidad de droga vegetal o sus preparaciones en el producto final.
- 2.7 *Medicamentos herbarios:* Productos medicinales acabados y etiquetados cuyas sustancias activas están formadas por partes aéreas o subterráneas de plantas, u otro material vegetal, o combinaciones de éste, o en estado bruto o en forma de preparaciones vegetales, que se utiliza con fines terapéuticos. Pueden contener excipientes además de las sustancias activas. Cuando el material vegetal se combina con sustancias químicamente definidas o sus mezclas (aún cuando fuesen constituyentes aislados de plantas) no se consideran medicamentos herbarios.
- 2.8 *Preparado vegetal:* Droga vegetal molida o pulverizada, extractos, tinturas, aceites grasos o esenciales, jugos, bálsamos, gomas o resinas procesadas, látex, etc., preparados a partir de drogas vegetales y preparaciones cuyas producciones comprendan procesos de fraccionamiento, purificación y concentración. También pueden formar parte de los preparados otros componentes tales como solventes, diluentes y preservantes.
- 2.9 *Preparaciones oficinales:* Cualquier producto medicinal que es preparado en la farmacia de manera artesanal o semiindustrial, de acuerdo con las indicaciones de una Farmacopea o norma y que se destina directamente al paciente que es servido por esa farmacia en particular.
- 2.10 *Sustancias activas:* Sustancias o mezclas de sustancias afines dotadas de un efecto farmacológico específico, o bien, que sean profármacos que al ser administrados al organismo adquieran actividad farmacológica. La droga vegetal o preparado vegetal se consideran sustancias activas.
- 2.11 *Tinturas:* Preparaciones líquidas obtenidas generalmente a partir de materias primas vegetales o animales desecadas. En ciertos casos, las materias a extraer pueden requerir un tratamiento previo, como inactivación de enzimas, molturación o desengrasado. Las tinturas

se obtienen por maceración, percolación u otros procedimientos apropiados y validados, utilizando alcohol de graduación adecuada. Se pueden preparar igualmente por disolución o dilución de un extracto en etanol de concentración adecuada. Se obtienen generalmente utilizando 1 parte de droga y 10 partes de disolvente de extracción. Las tinturas suelen ser transparentes. En reposo pueden formar un ligero sedimento, siempre que la composición de la tintura no se modifique de modo significativo.

3 Aseguramiento de la calidad

3.1 Requisitos exigidos en las pruebas a las materias primas:

3.1.1 En reemplazo de la prueba efectuada por el fabricante, puede aceptarse un certificado de análisis suministrado por el proveedor, siempre que el fabricante establezca la confiabilidad de dicho análisis mediante una comprobación periódica de los resultados de las pruebas efectuadas por el proveedor y una auditoría *in situ* de la capacidad del proveedor. Los certificados contendrán la siguiente información:

- Identificación del proveedor, firma de funcionario competente y declaración de la idoneidad del primero.
- Nombre y número de lote del material sometido a prueba.
- Indicación de las especificaciones y métodos empleados.
- Indicación de los resultados obtenidos en las pruebas y fecha de las mismas.

4 Control de la calidad

4.1 El personal de Control de la calidad tendrá conocimientos específicos en productos medicinales herbarios de manera que sea capaz de llevar a cabo ensayos de identificación y reconocer adulteración, determinaciones de la calidad microbiológicas, no uniformidad dentro de un lote de drogas crudas.

4.2 Muestreo:

4.2.1 Dado el hecho que las drogas crudas son un agregado de plantas individuales y contienen un elemento de heterogeneidad, sus muestreos se llevarán a cabo con cuidados especiales por personal con conocimientos específicos. Cada lote será identificado con su documentación propia.

4.3 Ensayos:

4.3.1 La identidad y calidad de las preparaciones de droga vegetal y de producto terminado se ensayará como se describe a continuación:

Los ensayos de control en el producto terminado permitirán la determinación cuantitativa y cualitativa de la composición de los ingredientes activos y darán una especificación usando marcadores

si los constituyentes con actividad terapéutica son desconocidos. En el caso de drogas vegetales o preparaciones de drogas vegetales con constituyente de actividad terapéutica conocida, tendrán que ser especificados estos constituyentes y determinados cuantitativamente.

Si un medicamento herbario contiene diversas drogas vegetales o preparaciones de diversas drogas vegetales y no es posible realizar una determinación cuantitativa de cada ingrediente activo, la determinación se llevará a cabo para la mezcla.

Se justificará la necesidad de realizar este procedimiento.

4.4 Estudios de estabilidad:

4.4.1 No bastará con determinar la estabilidad únicamente de los constituyentes con actividad terapéutica conocida, puesto que los materiales vegetales o las preparaciones vegetales en su totalidad se considerarán como la sustancia activa. Hay que demostrar igualmente, hasta donde sea posible, por ejemplo, mediante la comparación de los cromatogramas, que las otras sustancias presentes son estables y que su contenido, como proporción del total, permanece constante.

4.4.2 Si un medicamento herbario contiene varios materiales vegetales o preparaciones de varios materiales vegetales y no es factible determinar la estabilidad de cada sustancia activa, la estabilidad del producto se determinará mediante métodos como la cromatografía, métodos de valoración de uso general y pruebas de sus propiedades físicas y organolépticas u otras pruebas adecuadas.

5 Documentación

5.1 Documentos:

5.5.1 La fórmula maestra es una de las partes integrantes del expediente maestro, existirá para cada producto y cada tamaño de lote que vaya a ser fabricado y además de todos los parámetros exigidos en las Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos, incluirá:

Nombre y cantidad de cada ingrediente activo por unidad de dosis o medida del producto terminado, declarando la masa o medida total de cada forma de dosis. Se especificará si la sustancia activa es un extracto, la planta molida o parte de la misma.

5.5.2 Especificaciones:

- Especificaciones de los materiales de partida. Además de las especificadas en la guía general de BPF, las especificaciones para la droga vegetal y preparado vegetal, deberán incluir:

Droga vegetal:

- Denominación científica en idioma latín (familia, género, especie, variedad y autoridad. Se recomienda la clasificación de Linneus).
- Características macroscópicas (forma, tamaño, caracteres superficiales, textura y fractura).
- Características microscópicas (corte histológico y del polvo).
- Ensayos de identificación para sustancias activas conocidas o marcadores.
- Ensayos de identificación para la mezcla de componentes donde no se conoce la sustancia activa o marcador.
- Cuantificación de (las) sustancia(s) activa(s) o marcador(es) (de ser posible).
- Ensayos para cenizas totales y cenizas insolubles en ácidos hidroalcohólicos.
- Ensayos para determinar materias extrañas y límites de aceptación.
- Contenido de agua.
- Ensayos para metales pesados y para probables contaminantes y adulterantes (si procede).
- Tamaño de partículas (si procede).
- Ensayos para determinar límites microbiológicos y aflatoxinas.
- Peso promedio.

Algún tratamiento usado para reducir contaminación por microorganismos u otras fuentes de contaminación se documentará

Preparado vegetal:

- Definición.
- Características organolépticas.
- Ensayos de identificación a los ingredientes activos conocidos o marcadores (de ser posible).
- Ensayos de identificación para la mezcla de componentes donde no se conoce la sustancia activa o marcador.
- Cuantificación de (las) sustancia(s) activa(s) o marcador(es), cuando sea posible.
- Determinación de la densidad (para soluciones).
- Determinación del contenido de agua (para sólidos).
- Determinación de solventes residuales (si procede).
- Ensayos para la determinación del índice de refracción.
- Ensayos para la determinación del contenido alcohólico.
- Ensayos para la determinación de sólidos totales.
- Determinación de pH.
- Ensayos para la determinación de la calidad microbiológica.
- Peso o volumen promedio, según sea el caso.

Requisitos cualitativos y cuantitativos:

Estos se expresarán de las siguientes formas:

1. Droga vegetal:

- a) Declarar la cantidad de droga vegetal; o bien
- b) La cantidad de droga vegetal puede indicarse como un intervalo de valores que corresponda a una cantidad definida de constituyentes de actividad terapéutica conocida.

Ejemplo:

Nombre de la sustancia activa	Cantidad
<i>Sennae folium</i>	a) 900 mg o b) 830 – 1 000 mg, que corresponden a 25 mg de glucósidos de hidroxiantraceno, calculados como senósido B

2. Preparación vegetal:

- a) Hay que declarar la cantidad equivalente o la razón entre el material vegetal y la preparación vegetal (esto no se aplica a los aceites grasos o esenciales); o bien
- b) La cantidad de la preparación vegetal se puede indicar como un intervalo de valores, que corresponda a una cantidad definida de constituyentes con actividad terapéutica conocida.

Es preciso indicar la composición de cualquier disolvente o mezcla de disolventes usados y la proporción entre el peso del material y el volumen del solvente; si es etanol se expresará su porcentaje. Se señalará el estado físico del extracto.

Si durante la fabricación de la preparación vegetal se agrega cualquier otra sustancia para ajustar el nivel de los constituyentes de actividad terapéutica conocida, o con cualquiera otra finalidad, la sustancia o sustancias agregadas se describirán como “otros ingredientes” y el extracto como la “sustancia activa”.

Ejemplo:

Nombre de la sustancia activa	Cantidad
<i>Sennae folium</i>	a) 125 mg de extracto etanólico (8:1) o 125 mg de extracto etanólico, equivalentes a 1000 mg de <i>Sennae folium</i> , o bien b) 100 - 130 mg de extracto etanólico (8:1), que corresponden a 25 mg de glucósidos de hidroxiantraceno, calculados como senósido B.

Otro ingrediente

Dextrina 20 - 50 mg

- Especificaciones del producto terminado:

Además de las exigidas en las Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos, incluirá el nombre científico de la planta de la que proceda la droga vegetal.

Las pruebas de control del producto acabado permitirán la determinación cualitativa y cuantitativa de las sustancias activas. Si se conoce la actividad terapéutica de los constituyentes, se especificará. Cuando esto no es factible, las especificaciones se basarán en la determinación de marcadores.

Si el producto acabado o la preparación contiene varias drogas vegetales y no es factible la determinación cuantitativa de cada sustancia activa, se puede determinar el contenido combinado de varios principios activos. Hay que justificar la necesidad de este tipo de procedimiento.

6 Instalaciones

6.1 Áreas de producción:

6.1.1 Las instalaciones usadas para la fabricación de productos farmacéuticos a base de recursos naturales, estarán diseñadas y construidas de tal manera que faciliten la higienización adecuada. Cuando se alterne la fabricación con medicamentos de síntesis se tendrán procedimientos de limpieza validados.

6.1.2 Condiciones especiales se tomarán durante el muestreo, pesada, mezcla y operaciones de procesamiento de drogas crudas, siempre que se genere polvo, garantizándose la limpieza y evitando la contaminación cruzada, como por ejemplo: con extracción de polvos, instalaciones segregadas, etc.

6.1.3 Áreas de secado y molinado

- El secado y molinado de la droga vegetal se realizará en áreas independientes y separadas de las demás áreas de producción.
- Esta área contará como mínimo con recolectores de polvo y extracción de aire que garantice la protección del medio ambiente.
- El personal que trabaja en estas áreas tendrá y usará los elementos de seguridad individual necesarios (por ejemplo, protectores de oídos y máscara con filtro para protegerse del polvo).

6.1.4 Área de líquidos y semisólidos no estériles

- Esta área comprende las secciones propias para la elaboración de extractos, jarabes, elixires, emulsiones, suspensiones, soluciones, ungüentos, cremas y geles.

6.1.5 Área de sólidos no estériles

- Esta área puede estar compuesta por diferentes secciones que de acuerdo con el proceso unitario, pueden ser independientes

o delimitadas por zonas: mezcla, granulación, compresión (tabletas), llenado de cápsulas y grageas.

- Se contará con la zona de lavado de materiales y equipos necesarios para el buen desarrollo del proceso.
- La limpieza de esta área entre una producción y otra, garantizará que no queden residuos del producto anterior ni microorganismos patógenos.

6.2 Área de almacenamiento:

6.2.1 Existirá un área para las drogas crudas no procesadas separada de las demás.

6.2.2 El área de almacenamiento será bien ventilada y equipada de forma tal que brinde protección contra la entrada de insectos u otros animales especialmente roedores.

6.2.3 Se tomarán medidas efectivas para prevenir que se propaguen algunos tipos de animales y microorganismos que vengan con la planta cruda y así prevenir la contaminación cruzada.

6.2.4 Los recipientes estarán bien identificados y situados de manera que se permita la circulación libre del aire.

6.2.5 Especial atención se brindará a la limpieza y buen mantenimiento de las áreas de almacenamiento particularmente cuando se genera polvo.

6.2.6 El almacenamiento de plantas, extractos, tinturas y otras preparaciones requerirá condiciones especiales de humedad, temperatura y/o protección de la luz. Estas condiciones deberán asegurarse y monitorearse.

7 Materiales

El principal objetivo de un laboratorio de productos farmacéuticos con base en recursos naturales es elaborar productos terminados, mediante una combinación de materiales (recurso natural, sustancias auxiliares y materiales de envase y rotulado). Se debe prestar atención especial a los materiales empleados.

7.1 Materias primas:

7.1.1 El cultivo de la planta medicinal cumplirá con las Normas Ramales de la Agricultura 1141 y 1142 y con los requisitos de:

- Cultivo para ser usado como planta medicinal.
- Especificaciones para la identidad del material vegetal.
- Especificaciones microbiológicas.

7.1.2 Cuando se trate de droga vegetal el fabricante exigirá al proveedor la entrega de un registro de calidad en el cual garantice la identidad,

calidad microbiológica y los demás requisitos exigidos por el comprador.

7.2 Materiales de referencia:

7.2.1 Las sustancias de referencia pueden estar disponibles en forma de sustancias de referencia oficiales, sustancias de referencia preparadas y validadas por el fabricante y como patrón de referencia herbario para usarlas en pruebas comparativas, por ejemplo, el examen visual, microscópico y la cromatografía.

7.2.2 Se mantendrán en un área segura bajo la responsabilidad de una persona designada para el efecto; esta condición es de estricto cumplimiento, cuando la sustancia de referencia es material vegetal, que ha sido clasificado previamente por un herbario reconocido internacionalmente (Herbario de la Academia de Ciencias, Herbario del INIFAT o Herbario del Jardín Botánico Nacional).

8 Producción

8.1 Instrucciones en el procesamiento o fabricación.

8.1.1 Las instrucciones en el procesamiento describirán las diferentes operaciones llevadas a cabo tanto sobre la planta cruda, como de su cosecha, tales como desecación, triturado y tamizado e incluirán tiempo de secado, temperatura y métodos usados para controlar fragmentos o tamaño de partículas

8.1.2 Describirán además medidas de seguridad en el tamizado u otros métodos para retirar materiales extraños.

8.1.3 Se incluirán los detalles de cualquier proceso, como la fumigación, usado para disminuir la contaminación microbiana, junto con los métodos para determinar el grado de tal contaminación.

8.1.4 Para la producción de una preparación vegetal, se incluirán detalles de vehículos o disolventes que pueda utilizarse, tiempo y temperatura de extracción, detalles de la concentración y método usado.

9 Bibliografía

9.1 Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 32º informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 1992: 46-54; 78-80 (OMS. Serie de Informes Técnicos. No 823).

9.2 Quality control methods for medicinal plant materials. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 1992 (documento inédito WHO / PHARM / 92. 559 / rev. 1).

9.3 Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 34º informe, Ginebra, Organización

- Mundial de la Salud. 1996: 124-129 (OMS. Serie de Informes Técnicos. No 863).
- 9.4 The rules governing medicinal products in the European Union. Eudralex. Volume 4. Pharmaceutical legislation. Medicinal products for human and veterinary use. Good manufacturing practices. Annex 7 "Manufacture of herbal medicinal products".
 - 9.5 Anexo Técnico de la Resolución por la cual se adopta el Manual de Buenas Prácticas de Manufacturas de Productos Farmacéuticos con base en Recursos Naturales Vigentes. Colombia 1998.
 - 9.6 Regulación No 16-2000 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos".
 - 9.7 Guidance for Industry. Botanical Drug Products. Draft Guidance. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). August 2000.

BUENAS PRÁCTICAS PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS ESTÉRILES

(Anexo No. 04 de la Regulación No. 16-2012)

1 Generalidades

- 1.1 La fabricación de productos estériles está sujeta a requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de pirógenos. En gran parte, depende de la habilidad, formación y actitud del personal implicado en el proceso productivo. La garantía de calidad reviste una importancia especial y esta fabricación debe seguir estrictamente métodos de preparación y procedimientos cuidadosamente establecidos y validados.
- 1.2 El objetivo de este documento es definir los requisitos de Buenas Prácticas a cumplir en la fabricación de los productos estériles destinados a circular en el territorio nacional, ya sean nacionales o de importación, con vistas a minimizar los riesgos de contaminación de tales productos, los que no pueden prevenirse mediante controles analíticos realizados al final del proceso o sobre el producto terminado.
- 1.3 El presente anexo constituye un complemento a la regulación vigente sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos y es de estricto cumplimiento para todas las entidades involucradas, total o parcialmente, en operaciones de fabricación de productos estériles.
- 1.4 Este documento es una segunda edición de la rregulación de Buenas Prácticas para la Fabricación de productos estériles. En el mismo se han actualizado numerosos aspectos recogidos en el Anexo 6 de la Serie de Informes Técnicos 961 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en línea actualmente con la norma ISO 14644-1 de la Organización Internacional de Normalización (ISO) y recientes prácticas de la Unión Europea y el Esquema de Cooperación para la Inspección Farmacéutica. Finalmente, ha sido enriquecido con la experiencia acumulada en las inspecciones farmacéuticas estatales efectuadas a la industria nacional de productos estériles y los criterios de los fabricantes. Todos estos elementos han sido convenientemente adaptados, considerando el estado actual de la ciencia y la tecnología en Cuba, así como las exigencias del mercado internacional.
- 1.5 El documento no contiene métodos detallados para determinar la limpieza microbiológica y de partículas en el aire, las superficies, etc. Para ello se hace referencia a otras guías como las recogidas en las normas ISO.
- 1.6 El análisis del cumplimiento o adherencia a los requisitos establecidos en esta regulación podría variar en determinados

casos, de acuerdo con el desarrollo de las Buenas Prácticas o avances en el diseño ingeniero.

2 Definiciones

Las definiciones dadas a continuación se aplican a los términos empleados en este documento. Es posible que tengan significados diferentes en otros contextos.

- 2.1 *Acondicionamiento*: Todas las operaciones, incluyendo el llenado y el etiquetado, al que debe someterse un producto a granel para convertirse en producto terminado. El llenado de un producto estéril bajo condiciones asépticas o un producto que va a ser esterilizado en su envase final, normalmente no se considera como parte del acondicionamiento.
- 2.2 *Aislador*: Unidad descontaminada que cumple con la Clase A y proporciona un aislamiento riguroso y continuo de su interior con el ambiente exterior.
- 2.3 *Antimicrobiano*: Agente usado para minimizar o destruir microorganismos *in vitro*; ellos incluyen a los agentes higienizantes, germicidas, desinfectantes y esterilizantes.
- 2.4 *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, tapado, sellado y cierre.
- 2.5 *Área limpia*: Área en la cual la concentración de partículas está controlada y que se construye y utiliza de forma tal que se minimice la introducción, generación y retención de partículas en su interior, en la cual otros parámetros relevantes, como la temperatura, humedad y presión pueden ser así mismo controlados.
- 2.6 *Asepsia*: Libre de microorganismos que provocan infección.
- 2.7 *Carga biológica*: Número total de microorganismos asociados a materiales, materias primas, producto en proceso y envases primarios, previo a su esterilización.
- 2.8 *Condición "en operación"*: Aquella en que la instalación está funcionando de la forma definida de trabajo con el número de personas definidas trabajando.
- 2.9 *Condición "en reposo"*: Aquella en que la instalación está completa con el equipo de producción instalado y en funcionamiento, pero sin que esté presente el personal.

- 2.10 *Desinfección*: Proceso donde se emplea un agente antimicrobiano con el objetivo de destruir microorganismos que provocan infección.
- 2.11 *Despirogenización*: Proceso que es usado para destruir o remover pirógenos, por ejemplo, endotoxinas.
- 2.12 *Endotoxinas*: Lipopolisacáridos presentes en la pared celular externa de las bacterias gramnegativas y que son liberados al medio cuando las bacterias se lisan o durante el crecimiento, muy resistentes al calor y que elevan la temperatura corporal si son administradas por vía parenteral.
- 2.13 *Esclusa*: Espacio cerrado con 2 o más puertas, interpuesto entre 2 o más áreas, por ejemplo, de distinto nivel de limpieza, con el fin de controlar la circulación de aire entre dichas áreas cuando se pasa a las mismas. Las esclusas se diseñan para su uso por personas o por materiales y equipamiento.
- 2.14 *Esterilidad*: Libre de microorganismos viables o potencialmente viables.
Nota: En la práctica, no puede demostrarse una declaración absoluta sobre la ausencia de microorganismos; ver Esterilización)
- 2.15 *Esterilización*: Proceso que se usa para obtener un producto libre de organismos viables.
Nota: En un proceso de esterilización, la tasa de muerte de los microorganismos está descrita por una función exponencial. Por consiguiente, el número de microorganismos que sobreviven un proceso de esterilización puede expresarse en términos de probabilidad. La probabilidad puede reducirse a un número muy bajo, pero nunca llegará a reducirse a cero.
- 2.16 *Esterilización terminal*: Aplicación de un agente letal a productos terminados sellados, con el propósito de lograr un nivel predeterminado de aseguramiento de la esterilidad de usualmente al menos 10^{-6} (es decir, una probabilidad de una unidad no estéril mayor que una en un millón).
- 2.17 *Filtro esterilizante*: Filtro que es capaz de remover de un fluido una cantidad definida de reto de microorganismos, bajo las condiciones establecidas del proceso de filtración (ISO 13408-2).
- 2.18 *Flujo de aire unidireccional*: Flujo de aire que se mueve en una sola dirección, de manera robusta y uniforme, con velocidad suficiente para barrer partículas desde las áreas críticas de procesamiento o ensayo.
- 2.19 *Higienización*: Proceso donde se emplea un agente antimicrobiano con el objetivo de reducir la población de microorganismos en las áreas limpias a niveles seguros.

- 2.20 *Indicadores biológicos:* Preparaciones estandarizadas de microorganismos seleccionados para comprobar la efectividad de los procesos de esterilización y/o despirogenización.
- 2.21 *Limpieza:* Grado de aceptación de residuos de productos, excipientes, productos de degradación, sustancias reaccionantes, agentes de limpieza, partículas y microorganismos no deseables, cuyo efecto sea adverso al producto o proceso.
- 2.22 *Límite de alerta:* Criterio establecido por la entidad, por ejemplo, nivel de microorganismos y/o partículas, que representa una advertencia temprana de desviación potencial de las condiciones normales de operación. Si se excede este límite no es necesario definir una acción correctiva, pero al menos debe realizarse una investigación de las posibles causas.
- 2.23 *Límite de acción:* Criterio establecido por la entidad, por ejemplo, nivel de microorganismos y/o partículas, que requiere seguimiento inmediato y acciones correctivas cuando es excedido.
- 2.24 *Pirógeno:* Sustancia que induce reacción febril en los pacientes.
- 2.25 *Producto estéril:* Producto que requiere esterilidad. El mismo puede obtenerse mediante un proceso con esterilización en el envase final o a partir de un procesamiento aséptico.
- 2.26 *Proceso de apoyo crítico:* Proceso auxiliar o de apoyo que puede incidir sobre la calidad del producto final; por ejemplo, esterilización, despirogenización, limpieza e higienización.
- 2.27 *Procesamiento aséptico:* Modo de procesar productos que entraña la esterilización por separado del producto, los envases primarios y los cierres. Se usarán técnicas de asepsia siempre que el producto se exponga al ambiente.
- 2.28 *Sistema de apoyo crítico:* Sistema ingeniero que apoya las actividades de fabricación de productos farmacéuticos y/o que entra en contacto directo con estos y que pudiera tener una incidencia directa en la calidad final de los mismos; por ejemplo, sistemas de generación y distribución de agua purificada y para inyección, de calentamiento, ventilación y aire acondicionado, de vapor limpio, de aire comprimido limpio.
- 2.29 *Sistema abierto:* Sistema que, por diseño, no restringe totalmente el intercambio con el ambiente externo.
- 2.30 *Sistema cerrado:* Sistema diseñado de forma tal que no permite el intercambio entre el ambiente externo y el producto en proceso y viceversa. Además, permite la adición, la extracción y el muestreo, garantizando la integridad.

- 2.31 *Superficie crítica*: Superficie que entra en contacto con el producto estéril, por ejemplo, equipos y/o partes, utensilios, materiales, envases primarios (ampolletas, bulbos), cierres (tapones), bandejas de liofilización, bombas de llenado, inyectoros, etc. Las mismas serán limpiadas y esterilizadas previo a su uso y se tomarán medidas que minimicen la manipulación y recontaminación de las mismas después de la esterilización.

3 Requisitos generales

- 3.1 La fabricación de productos estériles se realizará en áreas limpias; el acceso a éstas se efectuará a través de esclusas independientes para el personal y/o para los equipos y materiales. Las áreas limpias se mantendrán en el nivel de limpieza requerido y estarán dotadas de aire filtrado a través de filtros de una eficiencia apropiada.
- 3.2 Las operaciones de preparación de materiales, formulación y llenado del producto se realizarán en locales separados dentro del área limpia, ubicadas secuencialmente y de forma tal que se evite el cruce de los flujos de materiales, productos y personal.
- 3.3 Las operaciones de fabricación de productos estériles se clasifican en dos categorías:
- aquellas donde se garantiza la esterilidad del producto por la esterilización de este en su envase final y,
 - aquellas donde se alcanza un alto nivel de aseguramiento de la esterilidad mediante el empleo de técnicas de procesamiento aséptico, en todas o algunas de las fases de producción.
- 3.4 Las áreas limpias para la fabricación de productos estériles se clasificarán según las características requeridas del entorno. Cada operación de producción exige un nivel de limpieza del ambiente en condiciones de operación, con vistas a disminuir los riesgos de contaminación microbiana o de partículas del producto o de los materiales que se estén manipulando.
- 3.5 Se utilizará la norma ISO 14644-1 para la clasificación de la limpieza de las áreas, según la concentración de partículas (determinación de la cantidad de sitios de muestreo, cálculo del tamaño de la muestra y evaluación de la clasificación de los datos obtenidos). La Tabla 1 también se utilizará para definir los niveles a cumplir en el monitoreo de partículas de las áreas limpias.
- 3.6 Para la fabricación de medicamentos estériles se distinguen cuatro grados de áreas limpias:
- **Grado A**: zona local donde se realizan operaciones específicas de alto riesgo, tales como la zona de llenado, de realización de conexiones asépticas, de bandejas de tapones, de ampollas y viales abiertos. Normalmente estas condiciones se alcanzan usando una estación de trabajo de flujo de aire unidireccional. Los sistemas de flujo unidireccional proporcionarán una

velocidad homogénea del aire en un intervalo de 0,36 - 0,54 m / s (valor guía), a una distancia de 15 - 30 cm del filtro terminal o del sistema distribuidor de aire. La velocidad a nivel del sito de trabajo no será menor de 0,36 m / s. La uniformidad y efectividad del flujo de aire unidireccional se demostrará por medio de pruebas de visualización del flujo de aire.

- **Grado B:** En la formulación y llenado asépticos, es el entorno para la zona de grado A.
- **Grados C y D:** Áreas limpias para realizar fases menos críticas de la fabricación de productos estériles o desarrollar etapas donde el producto no está directamente expuesto.

Se puede utilizar un flujo de aire unidireccional y velocidades más bajas en aisladores cerrados y con guantes.

- 3.7 A fin de cumplir las condiciones “en operación”, las áreas limpias se diseñarán de forma que alcancen los niveles especificados de limpieza del aire cuando estén “en reposo”.
- 3.8 Se definirán estados “en operación” y “en reposo” para cada área limpia o zona del área limpia.
- 3.9 El sistema de calentamiento, ventilación y aire acondicionado (CVAA) estará provisto de filtros terminales de alta eficiencia (por ejemplo, filtros HEPA) para los grados A, B y C; preferiblemente también en D. El filtro será capaz de retener, como mínimo, un 99,97 % de partículas mayores de 0,3 μm de diámetro.
- 3.10 Los filtros HEPA instalados estarán sujetos a pruebas de fugas, de acuerdo con la ISO 14644-3, como mínimo 2 veces al año (cada 6 meses) en las áreas críticas. El propósito de realizar estas pruebas sobre la base de un programa regular es asegurar que el medio filtrante, el marco del filtro y el sellado estén libres de fugas. El aerosol seleccionado para la prueba de integridad del filtro HEPA no apoyará el crecimiento microbiano y estará compuesto por un número o masa suficiente de partículas de 0,3 μm de diámetro. Se permitirá la reparación del filtro HEPA siempre que el tamaño del parche y el procedimiento seguido cumpla las recomendaciones de la ISO 1822-4.
- 3.11 La determinación de la integridad de los filtros HEPA por si sola es insuficiente para monitorear el desempeño de estos. Es importante realizar monitoreos periódicos de los atributos del filtro, como la uniformidad de la velocidad del flujo de aire a través del filtro (y relacionarlo con filtros adyacentes). Los filtros HEPA deben ser reemplazados cuando se detecte que la velocidad del flujo de aire no es uniforme (± 20 % del valor fijado) o cuando los patrones de flujo puedan verse afectados.
- 3.12 Se garantizará, por diseño de la instalación, el acceso controlado del personal a las áreas limpias.

- 3.13 Con vistas a alcanzar los grados B, C y D, el número de cambios de aire se establecerá en dependencia de las dimensiones del local, el equipamiento y número de personal que labora en el mismo y el tipo de operación que se lleva a cabo.
- 3.14 Los requisitos y límites de partículas / m³ permitidos para el grado D en operación dependerán de la naturaleza de las operaciones que se realicen.

4 Clasificación y monitoreo de áreas limpias y dispositivos de aire limpio

4.1 Clasificación de áreas limpias y dispositivos de aire limpio

- 4.1.1 Las áreas limpias y los dispositivos de aire limpio se clasificarán en correspondencia con la ISO 14644.
- 4.1.2 La clasificación debe diferenciarse claramente del monitoreo ambiental del proceso “en operación”. En la Tabla 1 se muestra la máxima concentración de partículas en el aire permitida para cada grado.

Tabla 1. Máxima concentración de partículas permitidas en el aire para cada grado

Grado	Número máximo de partículas permitidas por m ³ , de tamaño superior o igual al indicado en la tabla			
	En reposo		En operación	
	≥ 0,5 μm	≥ 5.0 μm	≥ 0,5 μm	≥ 5.0 μm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Sin definir	Sin definir

- 4.1.3 En las zonas grado A se tomará un volumen mínimo de muestra de 1 m³, en cada punto de muestreo. Refiriéndose a la Tabla 1:
- Para el grado A, la clasificación de partículas del aire, según la clase ISO, equivale a ISO 4.8, basado en el conteo de partículas ≥ 5,0 μm
 - Para el grado B (en reposo), la clasificación de partículas del aire, según la clase ISO, equivale a ISO 5 para los dos tamaños de partículas considerados (0,5 y 5 μm).
 - Para el grado C (en reposo y en operación), la clasificación de partículas del aire, según la clase ISO, equivale a ISO 7 e ISO 8, respectivamente.
 - Para el grado D (en reposo), la clasificación de partículas del aire, según la clase ISO, equivale a ISO 8.

El volumen de muestra se determinará acorde con la ISO 14644-1, cláusula B.4.2. Sin embargo, para grados inferiores (grado C “en operación” y grado D “en reposo”) se tomará por punto de muestreo un volumen mínimo de 2L o no menos de un minuto.

- 4.1.4 Se usarán contadores de partículas portátiles con mangueras de muestreos cortas, o si es posible sin mangueras, debido a la alta tasa de precipitación de las partículas $\geq 5 \mu\text{m}$ en los sistemas de muestreos remotos con longitud de mangueras largos (para evitar la pérdida de partículas de tamaño $\geq 5 \mu\text{m}$). Se utilizarán sondas isocinéticas de muestreo en los sistemas de flujo de aire unidireccional.
- 4.1.5 La clasificación “en operación” puede demostrarse a través de operaciones habituales o simuladas o durante la simulación del peor caso, mediante el llenado con medios de cultivo. La norma ISO 14644-2 proporciona información sobre las pruebas que pueden realizarse para demostrar un cumplimiento continuo con la clasificación del grado de limpieza asignado.

4.2 Monitoreo de áreas limpias y dispositivos de aire limpio

- 4.2.1 Las áreas limpias y los dispositivos de aire limpio se monitorearán de forma rutinaria “en operación” y los sitios de muestreo estarán basados en un estudio formal de análisis de riesgos, considerando los resultados históricos y aquellos obtenidos durante la clasificación de las áreas.
- 4.2.2 Para las zonas de grado A, se monitorearán las partículas a lo largo de toda la duración de los procesos críticos (incluyendo el ensamblaje de los equipos), excepto cuando esté justificado por contaminantes en el proceso que pudieran dañar el contador de partículas o representen un peligro (por ejemplo, organismos vivos y radiofármacos). En tales casos, de forma previa a la exposición al riesgo, se llevará a cabo el monitoreo durante las operaciones de montaje rutinario de los equipos; también se monitorearán durante operaciones simuladas. Se monitoreará la zona de grado A con una frecuencia y un tamaño de muestra tales que permitan detectar las intervenciones, acontecimientos transitorios o cualquier deterioro del sistema y además se activen los sistemas de alarma en caso de que se excedan los límites de alerta. Se acepta que no siempre es posible demostrar niveles bajos de partículas de tamaño $\geq 5 \mu\text{m}$ en el punto de la dosificación cuando el llenado está en proceso, debido a la generación de partículas o gotas procedentes del propio producto.
- 4.2.3 Se recomienda utilizar un sistema similar de monitoreo para las zonas grado B, aunque puede reducirse la frecuencia de muestreo. El sistema de monitoreo de partículas se definirá en base a la efectividad de la separación entre la zona A y la zona B adyacente. La zona de grado B se monitoreará con una frecuencia y un tamaño de muestra tales que permitan detectar cualquier cambio en los niveles de contaminación y cualquier deterioro del sistema y se activen los sistemas de alarma en caso de que se excedan los límites de alerta.

- 4.2.4 En las zonas de grado A y B, el monitoreo de la concentración de partículas de tamaño $\geq 5 \mu\text{m}$ adquiere un significado especial, ya que es una importante herramienta de diagnóstico para la pronta detección de fallos. El conteo ocasional de partículas $\geq 5 \mu\text{m}$ puede ser debido a un falso conteo motivado por ruido electrónico, luz desviada, por coincidencia, etc. Sin embargo, conteos consecutivos o regulares de bajos niveles es un indicador de una posible contaminación y por lo tanto se investigará. Estos casos pueden indicar un fallo temprano del sistema CVAA, un fallo en el equipo de llenado, o puede ser diagnóstico de malas prácticas durante el montaje de la máquina u operaciones de rutina.
- 4.2.5 Los sistemas de monitoreo de las partículas del aire pueden consistir en contadores de partículas independientes, una red de puntos de muestreo de acceso secuencial conectada por un colector a un contador simple de partículas o la combinación de ambos. El sistema elegido será adecuado al tamaño de partícula considerado. En el caso de usar sistemas de muestreo remotos se tendrá en cuenta la longitud y el radio de cualquier curva de las mangueras a efectos de pérdida de partículas en los mismos, fundamentalmente partículas $\geq 5 \mu\text{m}$. La selección del sistema de monitorización tendrá en cuenta cualquier riesgo que presenten los materiales usados en la operación de fabricación, por ejemplo, aquellos que implican organismos vivos o radiofármacos.
- 4.2.6 El tamaño de las muestras tomadas durante el monitoreo utilizando sistemas automáticos serán de forma general una función del caudal del sistema utilizado. No es necesario que el volumen de la muestra sea el mismo que el utilizado para la clasificación formal de las salas limpias y aparatos de aire limpio.
- 4.2.7 Las condiciones de partículas dados en la Tabla 1 para el estado de "en reposo" será alcanzado tras un corto "período de limpieza" o "período de recuperación" de 15-20 minutos (valor guía), en ausencia de personal, al concluir las operaciones. Las condiciones de partículas para el grado A en condiciones de operación serán mantenidas en la zona que rodea inmediatamente al producto, siempre que el producto o el contenedor abierto estén expuestos al ambiente. La prueba de recuperación demostrará un cambio en la concentración de partículas por un factor de 100 dentro del tiempo prescrito (ISO 14644-3, cláusula B.12).
- 4.2.8 Con vistas a demostrar el control de la limpieza de las diversas áreas limpias durante las operaciones, las áreas se monitorearán respecto a la cantidad de partículas y contaminación microbiana. Adicionalmente a la clasificación "en reposo" y "en operación", las partículas se monitorearán periódicamente "en operación" en los sitios críticos. La ubicación y tamaño de las muestras se determinarán sobre la base de una evaluación del proceso y de los riesgos de contaminación.

- 4.2.9 El monitoreo de las áreas grado C y D “en operación” se desarrollará de acuerdo con los principios de gestión de riesgos para la calidad. Los requisitos y los límites de alerta y de acción dependerán de la naturaleza de las operaciones realizadas, asegurando que se alcance el “nivel de limpieza” establecido.
- 4.2.10 Otras características, tales como la temperatura y humedad relativa, dependen del producto y de la naturaleza de las operaciones llevadas a cabo. Estos parámetros no interferirán con el nivel de limpieza definido.
- 4.2.11 En la Tabla 2 se ofrecen ejemplos de operaciones que se desarrollan en los diversos grados (*véanse también los sub-apartados del 7.1.1 al 7.2.5*).

Tabla 2. Ejemplos de operaciones desarrolladas en los diferentes grados de las áreas limpias

Grado	Ejemplos de operaciones para productos esterilizados en su envase final (<i>véanse los sub-apartados del 7.1.1 al 7.1.5</i>)
A	Llenado de productos, cuando exista riesgo inusual
C	Preparación de soluciones, cuando exista riesgo inusual. Llenado de productos
D	Preparación de soluciones y componentes para su llenado posterior

Grado	Ejemplos de operaciones en producciones asépticas (<i>véanse los sub-apartados del 7.2.1 al 7.2.5</i>)
A	Formulación y llenado asépticos
C	Preparación de soluciones sin filtrar
D	Manipulación de componentes tras su lavado

- 4.2.12 Cuando se realicen operaciones asépticas y el producto esté expuesto al ambiente la vigilancia del ambiente inmediato se realizará durante las operaciones.
- 4.2.13 Cuando se desarrollen operaciones asépticas, se realizarán monitoreos periódicos utilizando los métodos tales como placas expuestas o de sedimentación, muestreos volumétricos para evaluar la calidad del aire, así como muestreos de las superficies (por ejemplo, con hisopados y/o placas de contacto). Los métodos de muestreo utilizados “en operación” no interferirán en la protección de la zona.
- 4.2.14 Se monitorearán las manos enguantadas del personal después de cada operación crítica y las superficies y uniformes una vez concluidas las operaciones.
- 4.2.15 El muestreo microbiológico del personal tendrá en cuenta zonas críticas, como los guantes y el uniforme. Los procesos de producción asépticos requieren un monitoreo del personal más intensivo (por ejemplo, zona nasobucal y pecho) que los automatizados. No se usará solución desinfectante inmediatamente

antes del muestreo de las manos enguantadas; luego del muestreo se procederá a la colocación de nuevo par de guantes.

- 4.2.16 Se establecerá un monitoreo microbiológico adicional para las operaciones que no pertenecen a la producción, por ejemplo, después de un proceso de limpieza e higienización, mantenimiento o actividades de validación.
- 4.2.17 El monitoreo ambiental de las áreas limpias se realizará siguiendo un programa escrito, aprobado por Aseguramiento de la calidad.
- 4.2.18 En la Tabla 3 se muestran los límites para el monitoreo microbiológico de las áreas limpias “en operación”, expresados en unidades formadoras de colonias (ufc). Los métodos de muestreo y los valores numéricos incluidos en la Tabla 3 no constituyen especificaciones.

Tabla 3. Límites recomendados para contaminación microbiológica de las áreas limpias “en operación” (a) (e)

Grado	Muestra de aire ufc / m ³	Placas expuestas (diámetro 90 mm) ufc / 4 horas (b)	Placas de contacto (diámetro 55 mm) ufc / placa (c)	Impresión de guantes, 5 dedos ufc / guante (d)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Notas:

(a) Estos son valores promedios; sin embargo, promediar los resultados puede enmascarar resultados inaceptables en puntos de muestreos. Por consiguiente, todos los resultados individuales cumplirán los límites recomendados. Las muestras de las áreas críticas grado A no mostrarán contaminantes microbiológicos.

(b) Las placas expuestas individuales pueden ser expuestas por menos de 4 horas

(c) La superficie muestreada con una placa de contacto estará sujeta a un apropiado procedimiento de limpieza, inmediatamente después de su uso.

(d) El monitoreo es conducido luego de las operaciones críticas.

(e) Todos los métodos de muestreo indicados son requeridos, a menos que se utilicen métodos alternativos de demostrada equivalencia.

- 4.2.19 Se establecerán límites de alerta y acción sobre la base de los estudios de validación y los resultados históricos del monitoreo ambiental microbiológico y de partículas. Si se superan los niveles de acción o una tendencia es identificada en los límites de alerta, se iniciará una investigación y tomarán las acciones correctivas correspondientes conforme un procedimiento escrito.
- 4.2.20 Los grados de las áreas especificadas en los sub-apartados del 7.1.1 al 7.2.5 serán seleccionados por el fabricante sobre la base de las operaciones de los procesos que están siendo desarrollados y las corridas de validación (por ejemplo, llenados asépticos con medios de cultivo u otros tipos de procesos simulados), serán usados para establecer los tiempos de mantenimiento de los procesos (“*processing hold times*”) y la duración máxima del llenado. La determinación del ambiente apropiado para los procesos y el

tiempo límite estarán basados en la contaminación microbiológica (carga biológica) que se encuentre.

- 4.2.21 Cuando se efectúe el llenado de polvos estériles que por su naturaleza generen elevados niveles de partículas, se prestará especial atención al control de las partículas contaminantes ajenas al producto.
- 4.2.22 Se dispondrá de un sistema para identificar las partículas que no son generadas en la operación de llenado de polvos, para lo cual servirá de línea base la certificación inicial de la clasificación del área bajo condiciones dinámicas, o sea funcionando según el procedimiento de operación definido exceptuando la operación de llenado con polvos.
- 4.2.23 Los resultados del monitoreo ambiental serán considerados como información relevante, durante la evaluación de la documentación del lote, para la liberación del producto terminado.

5 Tecnología de aisladores

- 5.1 La utilización de la tecnología de aislador para reducir las intervenciones humanas en las zonas de elaboración puede producir un descenso significativo del riesgo de contaminación microbiológica procedente del entorno en los productos de fabricación aséptica. Existen muchos diseños de aisladores y equipos de transferencia. El aislador y su entorno se diseñarán de forma que pueda alcanzarse la calidad de aire requerida en las zonas respectivas. Los aisladores se construyen de diversos materiales, más o menos resistentes a las perforaciones y a las fugas. El equipo de transferencia puede variar entre diseños de una puerta simple o doble, hasta sistemas totalmente herméticos que incorporan mecanismos de esterilización.
- 5.2 La entrada y salida de materiales de la unidad constituye una de las mayores fuentes posibles de contaminación. En general, el área del interior del aislador es el lugar donde se hacen las manipulaciones de riesgo elevado, aunque se reconoce que puede no existir flujo unidireccional en la zona de trabajo de estos equipos.
- 5.3 El ambiente interior del aislador cumplirá los requisitos de grado A.
- 5.4 La clasificación del aire requerida para el ambiente que rodea el aislador dependerá del diseño del mismo y su aplicación. Dicho ambiente se controlará y, para el procesamiento aséptico, será como mínimo grado D.
- 5.5 Los aisladores se utilizarán solo después de una adecuada validación. Esta validación tendrá en cuenta todos los factores críticos de la tecnología de los aisladores; por ejemplo: la calidad del aire del interior y del exterior (entorno de fondo) del aislador, la

limpieza e higienización del mismo, proceso de transferencia e integridad del aislador.

- 5.6 El aislador será monitoreado de forma sistemática (tanto microbiológicamente como en cuanto a partículas) e incluirá pruebas frecuentes de la ausencia de fugas del aislador y del sistema guante / manga. La integridad puede verse afectada por cortes de electricidad, fallas de válvulas, insuficiente sobrepresión, agujeros en guantes y costuras u otras fugas.
- 5.7 Los procedimientos de higienización emplearán agentes esporicidas y garantizarán la plena exposición de todas las superficies del aislador al agente químico. Se desarrollarán y validarán métodos de higienización. Los residuos resultantes del proceso de descontaminación no incidirán sobre los productos o superficies de contacto.

6 Tecnología de soplado / llenado / sellado

- 6.1 Las unidades de soplado / llenado / sellado son máquinas diseñadas específicamente para que, en una operación continua, se formen los recipientes a partir de un granulado termoplástico, se llenen y se sellen, todo en una sola máquina automática. El equipo de soplado / llenado / sellado utilizado para la producción aséptica tendrá acoplado un sistema de aire efectivo de grado A y se instalará en un entorno al menos de grado C. Se proveerá al personal de vestimenta para los grados A / B.
- 6.2 El ambiente cumplirá con los límites microbiológicos y de partículas para las condiciones de "en reposo" y solamente con el límite microbiológico cuando esté "en operación".
- 6.3 Si el equipo de soplado / llenado / sellado es utilizado para la fabricación de productos esterilizados en su envase final, éste se instalará en un entorno al menos de grado D.
- 6.4 Para el uso de esta tecnología, se prestará una especial atención al menos a los siguientes aspectos:
- diseño y calificación del equipo;
 - validación y reproducibilidad de la limpieza y la esterilización en el lugar;
 - clasificación del ambiente del área limpia donde se encuentre el equipo;
 - formación y vestimenta de los trabajadores;
 - intervenciones en la zona crítica del equipo, incluyendo cualquier montaje aséptico antes del comienzo de la operación de llenado.

7 Fabricación de productos estériles

7.1 Productos esterilizados en su envase final

- 7.1.1 La preparación de los materiales (por ejemplo, lavado, acondicionamiento y carga a esterilización) se realizará en un entorno al menos de grado D.
- 7.1.2 La formulación de los productos en sistemas cerrados se realizará en un ambiente al menos de grado D, con vistas a minimizar el riesgo de contaminación microbiana y por partículas, antes de la filtración y esterilización. Cuando exista para el producto un riesgo elevado o inusual de contaminación microbiana (por ejemplo, porque el producto favorezca activamente el crecimiento microbiano o es almacenado por un determinado período antes de la esterilización o es preciso elaborarlo necesariamente en sistemas abiertos), la formulación se realizará en un entorno de grado C.
- 7.1.3 El llenado de productos con esterilización en su envase final se realizará como mínimo en un ambiente de grado C.
- 7.1.4 Cuando para el producto exista un riesgo inusual de contaminación por el entorno (por ejemplo, debido a que la operación de llenado es lenta o los recipientes tengan cuello ancho o están necesariamente expuestos algunos segundos antes de su cierre), el llenado se realizará en una zona de grado A con un entorno al menos de grado C.
- 7.1.5 La preparación y el llenado de ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones se realizará generalmente en un ambiente de grado C antes de la esterilización en su envase final.

7.2 Productos fabricados asépticamente

- 7.2.1 Los componentes, una vez lavados, se manipularán en un ambiente al menos grado D. La manipulación de componentes y materiales de partida estériles, salvo que se sometan a esterilización o filtración (a través de un filtro que retenga los microorganismos en una fase posterior del proceso), se realizará en una zona grado A con entorno de grado B.
- 7.2.2 La preparación de soluciones que serán esterilizadas por filtración durante el proceso se efectuará en un entorno de grado C (a menos que se utilice un sistema cerrado de formulación, donde podría ser justificable un entorno D). Si las soluciones no pudieran ser sometidas al menos a una filtración esterilizante (y por consiguiente son formuladas asépticamente) la preparación de los materiales y productos se realizará en una zona grado A con entorno grado B.
- 7.2.3 La manipulación y el llenado de productos preparados asépticamente, así como la manipulación del equipamiento estéril expuesto, se realizarán en grado A con un entorno de grado B.

- 7.2.4 Antes de completar el sellado, la transferencia de envases parcialmente cerrados, como ocurre en el proceso de liofilización, se realizará en un ambiente de grado A rodeado de un ambiente de grado B, o en bandejas de transferencia selladas en un entorno de grado B.
- 7.2.5 La preparación y el llenado de ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones estériles se realizará en un ambiente de grado A, con un entorno de grado B, cuando el producto esté expuesto al ambiente y no se filtre posteriormente.

8 Personal

- 8.1 En las áreas limpias estará presente el número mínimo de personal, especialmente durante el procesamiento aséptico. Las inspecciones y controles se realizarán, siempre que sea posible, desde el exterior de las áreas limpias donde se desarrollen operaciones críticas, por ejemplo, llenado.
- 8.2 Todo el personal empleado para tales áreas (incluyendo el de limpieza y mantenimiento), recibirá formación inicial y periódica en disciplinas relativas a la correcta fabricación de productos estériles, la higiene y aspectos básicos de microbiología, técnicas de asepsia. En caso que sea necesario el ingreso a dichas áreas de personas que no hayan recibido esta formación (por ejemplo, personal contratado de construcción o mantenimiento), se le prestará especial atención a su instrucción y supervisión.
- 8.3 El personal responsabilizado de la supervisión contará con la calificación, experiencia, capacitación y entrenamiento específico que garantice el desarrollo de la actividad.
- 8.4 El fabricante garantizará que el personal que trabaja en las áreas limpias conozca, comprenda y desempeñe satisfactoriamente las técnicas de fabricación aséptica, así como los procedimientos de operación y para el cambio de vestimenta. Se establecerá un sistema que asegure la evaluación y el control sistemático de dichos requisitos. Se contará con evidencias escritas y/o imágenes grabadas de la capacitación, entrenamiento y evaluación del desempeño actualizados.
- 8.5 El personal que haya intervenido en la elaboración de materiales de tejidos animales o de cultivos de microorganismos distintos de los utilizados en el proceso de fabricación en curso, no ingresará a las áreas de producción estéril, salvo que hayan seguido procedimientos de entrada rigurosos y claramente definidos.
- 8.6 Es fundamental asegurar altos niveles de higiene personal y limpieza. El personal involucrado en la fabricación de los productos estériles recibirá instrucciones sobre la obligación de informar sobre cualquier situación que pueda causar la liberación de cantidades o

tipos anormales de contaminantes. Se establecerán chequeos médicos periódicos para detectar tales situaciones. Una persona competente designada será la responsable de decidir acerca de las medidas que se adoptarán con respecto al personal que pudiera causar situaciones anormales de peligro microbiológico.

- 8.7 El cambio de ropas y el aseo personal (por ejemplo, lavado, desinfección de las manos y antebrazos) se realizarán según un procedimiento escrito, diseñado para minimizar la contaminación del área limpia o el arrastre de contaminantes hacia las mismas. La vestimenta y su calidad serán adecuadas al proceso y al grado del área de trabajo; dicha vestimenta se usará de forma que proteja al producto de la contaminación.
- 8.8 La vestimenta de exterior no se introducirá en los cuartos de cambio que llevan a las salas de grado B y C. Cada trabajador de las áreas de grado A / B recibirá su vestimenta protectora limpia y estéril (esterilizada o adecuadamente desinfectada) en cada sesión de trabajo. Los guantes se desinfectarán periódicamente durante las operaciones. Las máscaras y los guantes se cambiarán antes y después de cada operación crítica. Los trabajadores de los grados A y B usarán gafas o escudos faciales esterilizados o debidamente higienizadas.
- 8.9 En las áreas limpias no se usarán relojes de pulsera, maquillaje ni joyas.
- 8.10 A continuación se describe la vestimenta necesaria para cada grado:
Grado D: El cabello y, cuando corresponda, la barba y/o el bigote se cubrirán. Se usarán ropas de protección y calzados o cubre calzados adecuados. Se adoptarán medidas apropiadas a fin de evitar la entrada a las áreas limpias de contaminación proveniente del exterior. Esta ropa se proveerá limpia.
Grado C: El cabello y, cuando corresponda, la barba y/o el bigote se cubrirán. Se usarán trajes de pantalón de una sola pieza, recogido en las muñecas y con cuello alto, junto con calzados o cubre calzados adecuados. Esta ropa no liberará prácticamente ninguna fibra o partícula. La misma se proveerá limpia. En caso de fabricación aséptica, se proveerá limpia y estéril.
Grado A / B: Se minimizará la entrada del personal a las áreas de grado A. El cabello y, cuando corresponda, la barba y/o el bigote, quedarán cubiertos por un tocado (verdugo) que se introducirá en el cuello del traje de una sola pieza; deberá utilizarse una máscara facial para evitar que la cara desprenda gotas de sudor. Se usarán guantes esterilizados, no empolvados y de material apropiado y se llevará calzado esterilizado o desinfectado. Las partes inferiores de los pantalones se introducirán en el calzado y las mangas en los guantes. La vestimenta protectora no liberará fibras ni partículas y retendrá las producidas por el cuerpo. La misma se proveerá limpia y esterilizada.

- 8.11 La vestimenta usada en las áreas limpias se lavará y tratará de forma que no acumule o introduzca contaminantes adicionales que se puedan liberar posteriormente. Se dispondrán de instalaciones de lavandería independientes para los uniformes de las áreas limpias. El deterioro de las fibras de la vestimenta por un inadecuado tratamiento durante su lavado y esterilización, incrementa el riesgo de liberación de partículas.
- 8.12 Las operaciones de lavado y esterilización se ajustarán a procedimientos escritos, los que estarán en correspondencia con las recomendaciones del fabricante y establecerán una distinción (identificación) entre los uniformes según la clasificación del área y la forma en que serán tratados.
- 8.13 Se efectuará un control sistemático de las veces en que han sido lavados y esterilizados los uniformes, así como de las condiciones de su conservación para su reutilización.
- 8.14 Si durante el proceso se provoca la contaminación de la vestimenta de trabajo por organismos infecciosos, se seguirán procedimientos de descontaminación de eficacia conocida previo a su introducción en las instalaciones de acondicionamiento de la ropa.
- 8.15 Luego de colocarse los guantes, el personal solamente manipulará los equipos, objetos y materiales requeridos para el proceso que se está efectuando, en caso contrario se procederá al cambio de guantes.
- 8.16 Las manos del personal que labora en las áreas limpias no se expondrán al ambiente, por lo que los cambios de guantes se realizarán siempre sobre manos enguantadas.
- 8.17 Se evitarán las salidas eventuales de las áreas limpias críticas. Si por razones de fuerza mayor es necesario salir del cuarto limpio durante el turno de trabajo, al reingreso se seguirá el procedimiento de entrada como si entrara por primera vez.

9 Instalaciones y locales

- 9.1 Las instalaciones se diseñarán de forma tal que se evite el ingreso innecesario de personal de supervisión y control. El diseño de las áreas de grado A y B permitirá que todas las operaciones puedan ser observadas desde el exterior.
- 9.2 En las áreas limpias todas las superficies expuestas serán lisas, impermeables y sin ranuras ni fisuras, con el fin de minimizar la liberación o acumulación de partículas o microorganismos y permitir la aplicación repetida de agentes de limpieza y desinfectantes, cuando se usen.

- 9.3 Para reducir la acumulación de polvo y facilitar la limpieza e higienización efectiva, la relación de dimensiones de áreas y equipos se diseñará convenientemente, no existirán recovecos difíciles de limpiar y se habilitarán de un número mínimo de repisas, estantes, armarios y equipos eléctricos y mecánicos. Las puertas se diseñarán cuidadosamente para evitar los citados recovecos difíciles de limpiar; por esta razón no es conveniente el uso de puertas corredizas o de correderas. Las mismas abrirán desde el área de mayor presión y estarán provistas de auto-cerradores.
- 9.4 En caso de existir falsos techos es necesario que sean integrales y queden sellados herméticamente para prevenir la contaminación procedente del espacio situado por encima de los mismos.
- 9.5 Las tuberías, los conductos y otros servicios de apoyo se instalarán de manera que no se creen recovecos, aberturas sin sellar y superficies que sean difíciles de limpiar. En su diseño el trazado garantizará que su recorrido sea, fundamentalmente por el exterior de las áreas limpias. Se usarán tuberías y accesorios sanitarios y se evitarán las conexiones por tuberías roscadas.
- 9.6 Siempre que sea posible se evitará la instalación de fregaderos y drenajes, excluyéndolos totalmente de las áreas grado A y B donde se realicen operaciones asépticas. Donde haya necesidad de instalarlos, se diseñarán, ubicarán y mantendrán de manera que minimicen los riesgos de contaminación microbiana; ellos estarán dotados con trampas fácilmente limpiables, efectivas y con saltos de aire (sellos de agua) para evitar el reflujos. Cualquier canal en el piso será abierto y de fácil limpieza y estará conectado a los desagües situados fuera del área, de manera que prevenga el ingreso de contaminantes microbianos.
- 9.7 Los locales destinados al cambio de ropa se diseñarán como esclusas de aire, para proporcionar la separación física de las diferentes etapas de cambio de vestimenta, así como para minimizar la posibilidad de contaminación microbiana y por partículas de la ropa protectora. Los vestidores serán barridos de forma eficaz por aire filtrado. La esclusa final de los locales de cambio en condiciones de "en reposo" tendrá el mismo grado que el área a la que conduzca. Se utilizarán vestidores separados para la entrada y la salida de las zonas limpias. En general las instalaciones para el lavado y secado de manos se ubicarán solamente en la primera esclusa del local de cambio. No existirá un cambio de más de un grado entre las esclusas de aire y vestuarios, es decir, un pasaje de grado D puede llevar a una esclusa grado C, que conduce a un vestidor grado B y éste a un área grado B. Los cuartos de cambio poseerán tamaño suficiente para permitir fácilmente los cambios de vestimenta. Dichos locales estarán equipados con espejos para que el personal pueda confirmar la correcta colocación de los uniformes antes de salir de los vestuarios. Estos locales se habilitarán,

además, de gráficas o imágenes contra las cuales pueda comprobarse el uso correcto de la vestimenta.

- 9.8 Las puertas de una esclusa de aire no se abrirán simultáneamente. Se dispondrá de un sistema de cierre interbloqueado y de un sistema de alarma visual y/o auditiva para evitar la apertura de más de una puerta al mismo tiempo (excepto en casos de emergencia).
- 9.9 La entrada de aire filtrado mantendrá una presión positiva y un flujo de aire respecto a las áreas adyacentes de menor grado en todas las condiciones de operación; ésta barrerá el área eficazmente. Las áreas adyacentes de diferentes grados tendrán un gradiente de presión de aproximadamente 10 a 15 Pa (0,10 - 0,15 cm o 0,04 - 0,06 pulgadas de agua) (valor guía) con las puertas cerradas. Cuando se realice la apertura de las puertas el flujo de aire hacia el exterior garantizará la mínima introducción de contaminantes.
- 9.10 Se prestará especial atención a la protección de la zona de mayor riesgo, es decir, al ambiente inmediato al que están expuestos el producto y los componentes limpios que entran en contacto con el producto. Todas las recomendaciones relativas a los cambios de aire y diferenciales de presión se modificarán en los casos en que sea necesario manipular ciertos materiales, por ejemplo, materiales o productos patógenos, altamente tóxicos, radioactivos, virus o bacterias vivos. Algunas operaciones pueden exigir la descontaminación de las instalaciones y el tratamiento del aire que salga del área limpia.
- 9.11 Para la temperatura y humedad relativa se establecerán especificaciones de funcionamiento del sistema de acondicionamiento de aire en dependencia del proceso tecnológico. Se tendrán en cuenta aquellas condiciones que garanticen el control microbiológico del ambiente y el confort del personal.
- 9.12 Se demostrará que los patrones de flujo de aire no presentan riesgos de contaminación, comprobándose que no distribuyen partículas generadas por las personas, las operaciones o las máquinas hacia las áreas de mayor riesgo para el producto.
- 9.13 Se contará con un sistema de vigilancia de los parámetros de operación del sistema de calentamiento, ventilación y aire acondicionado que detecte rápidamente los cambios atípicos que puedan comprometer el ambiente de la instalación. Se contará con un sistema de alarma para detectar los fallos en el suministro de aire o problemas de baja presión, para evitar el ingreso de aire de zonas no clasificadas, y de aire menos limpio hacia las áreas de procesamiento aséptico. Se instalarán indicadores de las presiones diferenciales entre las áreas donde esta diferencia de presión sea crítica. Los diferenciales de presión se monitorearán y registrarán de forma continua. Se investigarán y documentarán las desviaciones de

los límites establecidos. Es fundamental controlar el tiempo en que las puertas pueden permanecer entreabiertas.

- 9.14 Las condiciones de operación de los parámetros del sistema de calentamiento, ventilación y aire acondicionado, establecidos mediante la validación se alcanzarán luego de cualquier perturbación, antes de llegar al límite de acción.
- 9.15 Se restringirá el acceso innecesario, por medio de barreras físicas, a las áreas críticas de llenado, por ejemplo, a las zonas de llenado grado A.

10 Equipamiento

- 10.1 Todas las superficies que estén en contacto directo con materiales estériles serán estériles.
- 10.2 No se permitirá el paso de una cinta transportadora a través de una separación colocada entre un área grado A o B y un área de procesamiento de menor grado de limpieza del aire, salvo que la propia cinta sea esterilizada continuamente (por ejemplo, en un túnel de esterilización / despirogenización).
- 10.3 Siempre que sea posible se seleccionarán equipos para la producción de productos estériles que puedan ser efectivamente limpiados y esterilizados por medio de vapor, calor seco u otros métodos de eficacia demostrada mediante la validación.
- 10.4 En la medida de lo posible, los equipos, accesorios y servicios de apoyo se diseñarán e instalarán de forma que las operaciones, el mantenimiento y las reparaciones, puedan realizarse fuera del área limpia. Si fuese necesario esterilizar o higienizar, esta operación se efectuará, siempre que sea posible, luego del montaje completo del equipo.
- 10.5 Para las operaciones de mantenimiento del equipamiento dentro del área limpia, se utilizarán instrumentos y herramientas dedicados, siempre que sea posible, estas herramientas estarán esterilizadas o convenientemente higienizadas. El área se limpiará o higienizará, según sea el caso, antes de volver a iniciar el proceso, si no se han mantenido durante el trabajo de mantenimiento los niveles exigidos de limpieza y/o asepsia.
- 10.6 Los equipos que deban ser trasladados del área para su mantenimiento o reparación, se esterilizarán y de no ser posible, higienizarán, antes de su reinstalación dentro del área.
- 10.7 No se introducirán en las áreas limpias materiales o herramientas que puedan desprender partículas o gérmenes.

- 10.8 Todo el equipamiento, tales como esterilizadores, sistemas de tratamiento y filtración del aire, filtros de venteo y de gases, sistemas de tratamiento, generación, almacenamiento y distribución de agua, será objeto de mantenimiento planificado y calificación / validación. Después del mantenimiento o validación / calificación, su retorno al uso será aprobado formalmente.
- 10.9 El diseño y operación de los sistemas de apoyo crítico garantizarán la fabricación consistente de un producto terminado de calidad estéril.
- 10.10 Se prestará especial atención a las características de diseño y construcción de equipos, líneas de servicios ingenieros críticos, conductos y sistemas de calentamiento, ventilación y aire acondicionado, de forma tal que sean compatibles con la utilización de agentes de limpieza, higienización y desinfectantes nebulizados dentro de las áreas limpias.
- 10.11 Las instalaciones de tratamiento, generación, almacenamiento y distribución de agua de uso farmacéutico, se diseñarán, construirán y mantendrán de tal forma que se asegure la producción consistente de agua de la calidad requerida según su uso. Estas instalaciones no funcionarán por encima de su capacidad prevista. Se considerará la posibilidad de incluir un programa de ensayos en el mantenimiento del sistema de agua. El agua para inyección será producida, almacenada y distribuida de manera que se evite el crecimiento microbiano como, por ejemplo, mediante circulación constante a una temperatura superior a los 70° C o a no más de 4 °C.
- 10.12 El aire comprimido y los gases que entren en el contacto directo con los productos / envases primarios serán químicamente apropiados, de pureza microbiológica y particulada, libres de aceite y serán filtrados a través de un filtro esterilizante en el punto de uso.

11 Limpieza e higienización

- 11.1 La higienización de las áreas limpias es especialmente importante. Las mismas se limpiarán frecuentemente y a fondo, en correspondencia con un programa escrito aprobado, el que describirá el uso de los higienizantes a emplear. Si se utilizan higienizantes, se empleará más de un tipo.
- 11.2 Se monitorearán las áreas con vistas a detectar contaminaciones o la presencia de cepas resistentes, o sea, de microorganismos contra los cuales el procedimiento de limpieza es inefectivo. Se validarán las interacciones entre los diferentes materiales de limpieza. En la validación de la limpieza se asegurará que los agentes residuos de los higienizantes sean detectados y removidos por los procesos de limpieza.

- 11.3 El programa establecido tendrá como estrategia principal la higienización de las áreas limpias clasificadas, el equipamiento, los sistemas críticos y la ropa del personal.
- 11.4 Las entidades adoptarán la estrategia más conveniente de acuerdo con sus necesidades, donde se determine para cada proceso un límite de aceptación de residuos; por ejemplo, productos (tanto principios activos como excipientes), agentes de limpieza e higienización y sustancias de degradación.
- 11.5 Las operaciones de limpieza e higienización se realizarán según procedimientos escritos validados.
- 11.6 Los higienizantes y agentes de limpieza se controlarán para detectar su posible contaminación microbiana; las diluciones se mantendrán en recipientes e identificados, previamente limpiados, y se almacenarán por períodos definidos a menos que sean esterilizadas. Los desinfectantes y agentes de limpieza utilizados en las áreas de grados A y B serán estériles. Si un recipiente está parcialmente vacío, no se rellenará.
- 11.7 El programa de higienización incorporará también un agente esporicida, ya que la mayoría de los desinfectantes comunes son inefectivos contra esporas. Se demostrará la efectividad de los procedimientos de limpieza e higienización.
- 11.8 La fumigación de las áreas limpias puede ser útil para reducir la contaminación microbiológica de lugares inaccesibles.
- 11.9 Se utilizarán materiales y/o utensilios estériles para efectuar la limpieza y/o higienización de las áreas limpias, para evitar una recontaminación en la propia limpieza y/o higienización.
- 11.10 Los agentes de limpieza y antimicrobianos serán evaluados, para su selección y aplicación utilizando métodos adecuados de control.
- 11.11 Se establecerán registros de limpieza para las áreas y equipamiento principal que permitan la trazabilidad del proceso de limpieza.
- 11.12 Se establecerán etiquetas donde se declare, al menos, el estado de limpieza y la vigencia de la misma.
- 11.13 Se asegurará que el personal designado para ejecutar el y/o los procedimientos de limpieza esté calificado, de forma tal que conozca, comprenda y ejecute correctamente los procedimientos y se obtenga consistentemente, el grado de limpieza establecido.
- 11.14 Se establecerán procedimientos escritos de eficacia comprobada (validados) para efectuar el proceso de limpieza de áreas y superficies críticas.

11.15 La supervisión sistemática de los resultados del proceso de limpieza se realizará por personal calificado.

12 Procesamiento

12.1 Durante todas las etapas del proceso se tomarán las precauciones necesarias para minimizar la contaminación, incluidas las etapas previas a la esterilización.

12.2 En el diseño del procesamiento aséptico (área crítica) se garantizará:

- El tiempo de exposición mínimo de los materiales y productos estériles en condiciones de operación.
- Se evitará la entrada de aire menos limpio que el grado A.
- Se optimizarán los flujos de materiales y personal para prevenir operaciones innecesarias en la zona crítica.
- Se limitará la frecuencia de entradas y salidas del personal a la zona crítica.
- El diseño del equipamiento y su ubicación permitirá el confort y los movimientos del operador.

12.3 En general no se llenarán productos que contengan microorganismos vivos en áreas usadas para el procesamiento de otros productos farmacéuticos. Sin embargo, si el fabricante puede demostrar y validar una efectiva contención y descontaminación de los microorganismos vivos, el uso de instalaciones multiproductos puede ser justificable. Las vacunas de microorganismos muertos o de extractos bacterianos pueden ser dispensadas en las mismas instalaciones que las utilizadas para otros productos farmacéuticos, siempre que el procedimiento de inactivación haya sido apropiadamente validado. Cuando se usen instalaciones multiproductos para la fabricación de productos estériles que contengan microorganismos vivos y otros productos farmacéuticos, el fabricante demostrará mediante estudios de validación la efectividad de los procedimientos para la descontaminación de los microorganismos vivos, en adición a las precauciones tomadas para minimizar la contaminación.

12.4 La validación del proceso aséptico incluirá una prueba de simulación del proceso, usando medios de cultivo de propósito general (evaluados como aptos para la promoción de crecimiento). La selección del medio de cultivo utilizado se basará en la forma farmacéutica del producto y en la selectividad, claridad, concentración y la idoneidad para la esterilización del medio de cultivo.

12.5 Se garantizará la calificación de los sistemas y procesos de apoyo crítico previo al estudio de simulación del llenado aséptico.

- 12.6 Los medios de cultivo seleccionados permitirán el cultivo de un amplio espectro de microorganismos, incluyendo aquellos que se esperaría encontrar en el ambiente donde se efectúe el llenado.
- 12.7 La prueba de simulación del proceso imitará, lo más exactamente posible, el proceso de fabricación aséptica normal (excepto las actividades que pudieran conducir a cualquier contaminación microbiana).
- 12.8 La prueba de simulación del procesamiento aséptico incorporará las actividades e intervenciones conocidas que tienen lugar durante la fabricación normal, así como las situaciones que representan un "peor caso". Dicha prueba será representativa de cada turno y cambio de turno para abordar cualquier fallo operacional y relacionado con el tiempo.
- 12.9 La prueba de simulación del proceso aséptico tendrá en cuenta factores tales como:
- complejidad de las operaciones,
 - tamaño de los lotes y duración de los llenados (de forma tal que se pueda evaluar el efecto de fatiga del personal),
 - número de empleados que trabajan en el área limpia,
 - sistema de envase primario y cierre (dimensiones y diámetro de la boca, tipo y compatibilidad con el equipamiento),
 - ensambles, conexiones y desconexiones asépticas en el comienzo y durante el proceso,
 - velocidad y configuraciones de la línea,
 - condiciones extremas de los parámetros críticos ambientales (temperatura, humedad, diferenciales de presión y nivel de partículas),
 - operaciones e intervenciones normales tales como: esterilización de soluciones, almacenamiento del producto hasta el llenado, filtraciones estériles, controles de volúmenes de dispensación, mantenimiento, muestreos, cambios de turno, ajustes del equipamiento, transferencias de productos parcialmente cerrados hacia la(s) liofilizadora(s), proceso de liofilización y sellado de los viales.
- 12.10 Cuando el procesamiento aséptico emplee el llenado y retape manual, el estudio de simulación tendrá en cuenta el tiempo de duración más prolongado utilizado durante el llenado, con vistas a realizar una evaluación real de la fatiga del operador.
- 12.11 Cuando se efectúe la simulación de las operaciones de liofilización, se garantizará que los envases primarios pretapados sean expuestos a las mismas condiciones de peor caso de un proceso normal de liofilización. No se deben congelar los viales, ni someterlos a bajas presiones que provoquen su ebullición. Los protocolos de la simulación describirán claramente las condiciones a las que se someten los viales con medios de cultivos en las cámaras de liofilización.

- 12.12 La prueba de simulación del proceso aséptico se realizará, como validación inicial, con tres pruebas de simulación consecutivas satisfactorias. Se repetirá a intervalos definidos (de forma tal que se asegure que el procesamiento aséptico se encuentre bajo control) y después de cualquier modificación significativa del sistema CVAA, equipamiento, proceso, personal y número de turnos.
- 12.13 Todo el personal que participa en el procesamiento aséptico, incluyendo los técnicos y el personal de mantenimiento, participará en la prueba de simulación del proceso con medio de cultivo al menos una vez al año. Normalmente las pruebas de simulación de los llenados asépticos son repetidas dos veces al año (cada 6 meses), por turno y por proceso. Se aceptará la revalidación semestral con el mínimo de una sola corrida de simulación del llenado, siempre y cuando:
- no se hayan introducido modificaciones,
 - no se hayan excedido los límites de acción durante los monitoreos ambientales a las áreas limpias y
 - no hayan transcurrido más de 6 meses desde la última simulación.
- 12.14 El número de envases utilizados para el llenado con medio de cultivo será suficiente para que la evaluación sea válida. Para lotes pequeños, el número de envases para llenado con medio de cultivo será al menos igual al tamaño del lote del producto. El objetivo será “cero crecimiento” y se tendrá en cuenta lo siguiente:
- Cuando se llenen menos de 5 000 unidades, no debe detectarse ninguna unidad contaminada.
 - Cuando se llenen entre 5 000 y 10 000 unidades:
 - a) Si se detecta una (1) unidad contaminada, se llevará a cabo una investigación, incluyendo la consideración de repetir el llenado con medio de cultivo.
 - b) Si se detectan dos (2) unidades contaminadas, se procederá a la revalidación tras la pertinente investigación.
 - Cuando se llenen más de 10 000 unidades:
 - c) Si se detecta una (1) unidad contaminada, se llevará a cabo una investigación.
 - d) Si se detectan dos (2) unidades contaminadas, se procederá a la revalidación tras la pertinente investigación.
- 12.15 Para cualquiera de los tamaños de lotes, incidentes intermitentes de contaminación microbiológica pueden ser indicativos de un nivel bajo de contaminación que debe ser investigado. La investigación de fallos graves incluirá la evaluación del impacto potencial sobre la garantía de la esterilidad de los lotes fabricados desde el último llenado con medio de cultivo satisfactorio.

- 12.16 Los microorganismos presentes en las unidades contaminadas, así como los detectados en los monitoreos ambientales se identificarán a nivel de género y, preferiblemente, a nivel de especies con vistas a determinar las posibles fuentes de contaminación.
- 12.17 Se tomarán los cuidados necesarios para evitar que las calificaciones / validaciones comprometan o pongan en peligro los procesos.
- 12.18 Las fuentes de agua, el equipo de tratamiento de agua y el agua tratada serán monitoreados periódicamente para detectar su contaminación química y biológica y, en su caso, con endotoxinas para asegurar que el agua cumple con las especificaciones apropiadas para su uso. Se mantendrán registros de los resultados del monitoreo y de cualquier medida adoptada.
- 12.19 Las actividades en las áreas limpias, especialmente cuando se estén efectuando las operaciones asépticas, se mantendrán a un nivel mínimo y el movimiento del personal se realizará de forma controlada y metódica, para evitar la liberación excesiva de partículas y microorganismos debido a los movimientos bruscos o excesivamente enérgicos. Siempre que sea posible se excluirá al personal de las zonas grado A. La temperatura y humedad del ambiente no serán incómodamente altas, teniendo en cuenta la naturaleza de la vestimenta utilizada.
- 12.20 Los recipientes y materiales que puedan desprender fibras o propensos a generar partículas se excluirán de las áreas limpias.
- 12.21 La manipulación y conservación de los envases primarios, recipientes de productos a granel y equipos después de efectuarse los procesos de limpieza final y esterilización, se efectuarán en un ambiente que asegure que los mismos no se vuelvan a contaminar. Se identificará debidamente cada etapa del proceso, así como los recipientes de los productos a granel y el equipamiento.
- 12.22 Los intervalos entre el lavado, secado y la esterilización de envases primarios, recipientes de productos a granel y equipos, así como entre la esterilización y su utilización, serán lo más breve posible y sujeto a un límite de tiempo apropiado a las condiciones de almacenamiento validadas.
- 12.23 El tiempo transcurrido entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de filtro de retención microbiana será lo más breve posible. Se establecerá un tiempo máximo permisible para cada producto, teniendo en cuenta su composición y el método de almacenamiento previsto. Este tiempo se establecerá a través de un estudio de validación.
- 12.24 Todo gas utilizado para purgar o recubrir un producto estéril se filtrará a través de un filtro esterilizante en el punto de uso.

- 12.25 La carga biológica será monitoreada antes de la esterilización. Se establecerán límites de trabajo para la biocarga inmediatamente antes de la esterilización, los que estarán en función de la eficacia del método utilizado. El ensayo de carga biológica se realizará en cada lote, tanto para productos elaborados por llenado aséptico, como productos con esterilización terminal. En el caso de productos con esterilización terminal, si se establecen parámetros de esterilización para conseguir una sobreesterilización (*overkill*), la carga biológica podrá controlarse a intervalos regulares previamente establecidos. En los sistemas de liberación paramétrica, el ensayo de carga biológica se realizará en cada lote y se considerará como un control en proceso. Cuando sea apropiado, se controlará el nivel de endotoxinas. Todas las soluciones, especialmente los parenterales de gran volumen, pasarán a través de un filtro de retención microbiana, de ser posible situado inmediatamente antes del llenado. Cuando se trata de soluciones acuosas en recipientes cerrados herméticamente, se protegerán todos los orificios de salida de presión, como por ejemplo, con filtros hidrofóbicos.
- 12.26 Todos los materiales, envases primarios, cierres (tapones), recipientes de productos a granel, equipos y cualquier otro artículo requerido en el área limpia donde se efectúen trabajos asépticos, se esterilizarán y de ser posible, se introducirán a dichas áreas a través de esterilizadores de doble puerta situados en la pared o mediante otros procedimientos que proporcionen el mismo resultado de no introducir contaminantes.
- 12.27 Se validará la eficacia de cualquier sistema de procesamiento nuevo y la validación se repetirá a intervalos programados, en función del histórico cuando se realice algún cambio importante en el proceso o en el equipo.

13 Esterilización terminal

13.1 Aspectos generales

- 13.1.1 Siempre que sea posible los productos destinados a ser estériles se esterilizarán por calor en su envase final. Donde no sea posible llevar a cabo una esterilización terminal por calor debido a la inestabilidad de la formulación o incompatibilidad con envase (necesario para la administración del producto; por ejemplo, frascos plásticos goteros en colirios), se decidirá el uso de un método alternativo de esterilización tras la filtración y/o el procesamiento aséptico.
- 13.1.2 La esterilización puede lograrse mediante el uso de calor húmedo, calor seco, por irradiación con radiaciones ionizantes (cabe señalar que la irradiación ultravioleta no es normalmente un método aceptable de esterilización), por óxido de etileno u otros agentes gaseosos esterilizantes o por filtración, con posterior llenado

aséptico de envases estériles finales. Cada método tiene ventajas y desventajas. Siempre que sea posible y factible la esterilización por calor es el método de elección. En cualquier caso, el proceso de esterilización adoptado estará en correspondencia con la autorización de comercialización (Registro Sanitario) y de fabricación.

- 13.1.3 La contaminación microbiológica de los materiales de partida será mínima y su carga biológica será monitoreada antes de la esterilización. Las especificaciones incluirán los requisitos de la calidad microbiológica, cuando los resultados del monitoreo indiquen esta necesidad.
- 13.1.4 Todos los procesos de esterilización se validarán. Se prestará una atención especial cuando el método empleado no esté en correspondencia con estándares farmacopeicos o cuando se utilice con un producto que no sea una solución acuosa u oleosa simple; por ejemplo, suspensiones coloidales.
- 13.1.5 Antes de que se adopte un proceso de esterilización, se demostrará 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 y con indicadores biológicos, cuando sea apropiado.
- 13.1.6 La validez del proceso se verificará a intervalos periódicos, como mínimo una vez al año y siempre que se hayan realizado modificaciones importantes en el equipamiento y/o cambios en la configuración de las cargas en la cámara. Se mantendrán registros de los resultados y los cambios efectuados.
- 13.1.7 Para lograr una esterilización efectiva, todo el material se someterá al tratamiento necesario y el proceso se diseñará para garantizar que se alcance este objetivo. Se prestará atención especial a la distribución que se realice de las cargas.
- 13.1.8 Durante la preparación del material a esterilizar, todos los recipientes y paquetes serán cerrados y cubiertos de manera que el aire que entre sea convenientemente filtrado. No se emplearán materiales que desprendan partículas, impidan la penetración del agente esterilizante o propicien la recontaminación del material estéril. Se garantizará que no quede aire atrapado entre los materiales que se esterilizarán por calor húmedo.
- 13.1.9 Los indicadores biológicos y químicos serán considerados solamente como un método adicional de monitoreo de la esterilización. Estos se conservarán y utilizarán de acuerdo con las instrucciones del fabricante y su calidad se comprobará mediante controles positivos. En caso de que se utilicen indicadores

biológicos, se adoptarán precauciones estrictas para evitar cualquier transferencia de contaminación microbiana a partir de los ellos.

- 13.1.10 Existirá un medio inequívoco para diferenciar los productos que no han sido esterilizados de aquellos que sí lo han sido. Cada cesto, bandeja u otro recipiente de productos o componentes estará claramente etiquetado con el nombre del material, su número de lote y la indicación de si ha sido o no esterilizado. Indicadores químicos como las cintas de autoclaves, pueden utilizarse cuando sea apropiado, para indicar si un lote (o sub-lote) ha pasado o no por un proceso de esterilización, pero estos indicadores no aseguran de forma fiable que el lote sea estéril en realidad.
- 13.1.11 Los indicadores químicos sólo se utilizarán para identificar los materiales que han pasado por el proceso de esterilización.
- 13.1.12 Para todos los procesos de esterilización, se establecerán modelos o patrones de carga validados. Estos modelos de carga estarán definidos en procedimientos aprobados.
- 13.1.13 Los registros de esterilización estarán disponibles para cada ciclo de esterilización y formarán parte del expediente de cada lote, para su evaluación en el proceso de liberación.

13.2 Esterilización por calor

- 13.2.1 Cada ciclo de esterilización por calor se registrará por medio del equipamiento adecuado que disponga de la precisión y exactitud necesarias, por ejemplo, en un gráfico de tiempo / temperatura con una escala suficientemente amplia.
- 13.2.2 La temperatura se registrará mediante una sonda colocada en el punto más frío de la carga o de la cámara cargada, el que habrá sido fijado durante la validación; la temperatura será preferiblemente comprobada con una segunda sonda de temperatura independiente situada en el mismo lugar.
- 13.2.3 Pueden emplearse indicadores químicos y biológicos, pero estos no reemplazarán o sustituirán a las mediciones físicas.
- 13.2.4 Durante la validación se tendrán en cuenta los estudios de distribución de la temperatura en la cámara vacía (mapeo de la temperatura) y de penetración del calor, teniendo en cuenta, entre otros, las propiedades físicas y químicas del material a esterilizar (condiciones de reto).
- 13.2.5 Las autoclaves y los hornos estarán diseñados de forma tal que se asegure que la temperatura de toda la carga sea uniforme y que no comience el registro del período de esterilización hasta que no se alcance la temperatura de partida requerida. Si el diseño del autoclave u horno no cumple con este requisito será necesario

establecer el tiempo que se requiere para que la carga alcance la temperatura de partida antes de comenzar el registro del periodo de esterilización.

- 13.2.6 Después de la fase de temperatura elevada en un ciclo de esterilización por calor, se tomarán precauciones para evitar la contaminación de la carga esterilizada durante el enfriamiento. Cualquier agente refrigerante (líquido o gas) en contacto con el producto, será esterilizado, salvo que pueda demostrarse que los envases no herméticos no serán aprobados para su uso.

13.3 Esterilización por calor húmedo

- 13.3.1 Tanto la temperatura como la presión se utilizarán para monitorear el proceso de esterilización. La instrumentación de control será independiente de la instrumentación de monitoreo y registro de gráficos.
- 13.3.2 Cuando se utilicen sistemas automáticos de control y monitoreo para estas aplicaciones, estarán validados para asegurar el cumplimiento de los requisitos críticos del proceso. Las fallas del sistema y del ciclo quedarán registrados por el mismo y serán observados por el operador.
- 13.3.3 La lectura del indicador de temperatura independiente se comprobará sistemáticamente contra el registro gráfico durante el periodo de esterilización. En caso de esterilizadores provistos de un drenaje en el fondo de la cámara, será necesario registrar la temperatura en este lugar a lo largo de todo el periodo de esterilización. Se realizarán frecuentemente pruebas de fugas en la cámara de esterilización, cuando la fase de vacío forma parte del ciclo de esterilización.
- 13.3.4 Los artículos que se vayan a esterilizar, que no estén en envases cerrados, se envolverán en un material que permita la eliminación del aire y la penetración del vapor, pero que impida la recontaminación tras la esterilización. Podrán también utilizarse recipientes de acero inoxidable especialmente diseñados, que permitan la entrada del vapor y la salida del aire. Todas las partes de la carga deberán estar en contacto con el agente esterilizante (agua o vapor saturado) a la temperatura requerida durante el tiempo necesario.
- 13.3.5 Se garantizará que el vapor utilizado en la esterilización tenga la calidad adecuada (química, microbiológica, análisis de endotoxinas del condensado y examen físico del vapor, como la evaluación del contenido de humedad), el sobrecalentamiento y contenido de gases no condensables) y no contenga aditivos a un nivel que pudiera causar la contaminación del producto o del equipo. El vapor usado en la esterilización será analizado periódicamente. El condensado

del vapor, declarado como vapor puro, cumplirá la especificación del agua para inyección.

13.4 Esterilización por calor seco

- 13.4.1 La esterilización por calor seco puede ser adecuado para líquidos no acuosos y productos en polvo; también para los materiales de vidrio y metales.
- 13.4.2 El proceso de esterilización por calor seco incluirá la circulación del aire dentro de la cámara y el mantenimiento de una presión positiva, para impedir la entrada de aire no estéril. Si se suministra aire, éste pasará a través de un filtro retenedor de partículas (por ejemplo, filtro HEPA). Si el proceso de esterilización con calor seco tiene además como objetivo la eliminación de pirógenos, como parte de la validación se realizarán pruebas de desafío empleando endotoxinas.
- 13.4.3 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.
- 13.4.4 Para efectuar la aplicación y establecimiento de cualquier otro proceso que sea diseñado para lograr la despirogenización de materiales, equipos, etc., tendrá que demostrarse que el mismo garantiza la reducción de 3 logaritmos la concentración de endotoxinas.

13.5 Esterilización por radiación

- 13.5.1 La esterilización por radiación se utiliza principalmente para materiales y productos sensibles al calor. Muchos productos farmacéuticos y materiales de envase son sensibles a las radiaciones, por lo que este método se empleará cuando se haya confirmado experimentalmente la ausencia de efectos nocivos sobre el producto. La radiación ultravioleta no constituye un método aceptable de esterilización terminal.
- 13.5.2 El tratamiento por irradiación podrá llevarse a cabo por el fabricante de productos farmacéuticos o por un contratista, para lo cual ambos tendrán una autorización apropiada. Si la esterilización por radiación es realizada por un contratista independiente, el fabricante es responsable de asegurar que se cumplan los requisitos del subapartado 13.5.1 y que el proceso de la esterilización sea validado. Se especificarán las responsabilidades del operador de la planta de radiación de emplear la dosis correcta.
- 13.5.3 La dosis requerida, incluyendo límites de aceptación justificados, serán establecidos en la autorización para la comercialización del producto.

- 13.5.4 Durante el procedimiento de esterilización, se medirá la dosis de radiación. Con este fin, se utilizarán indicadores dosimétricos independientes de la tasa de radiación, que ofrezcan una medida cuantitativa de la dosis recibida por el propio producto. Los dosímetros se incluirán en la carga en número suficiente y lo bastante próximos para garantizar que siempre haya un dosímetro en la cámara o el irradiador. Cuando se utilicen dosímetros plásticos, no se excederá el período de validez fijado en su calibración. Las absorbancias de los dosímetros se leerán en un corto período de tiempo después de su exposición a la radiación.
- 13.5.5 Podrán utilizarse discos de color sensibles a la radiación para distinguir entre envases que han sido sometidos a la radiación y los que no; estos discos no son indicadores de una esterilización exitosa. La información obtenida constituirá parte del registro del lote.
- 13.5.6 Podrán utilizarse indicadores biológicos como control adicional.
- 13.5.7 La calibración de cada lote de dosímetro será trazable al estándar nacional y/o internacional. Se establecerá un período de validez debidamente fundamentado.
- 13.5.8 Dependiendo del tipo de dosímetro usado se tendrán 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.
- 13.5.9 Para este método de esterilización terminal la dosis de radiación de referencia absorbida será de 25 kGy. Se podrán escoger otras dosis, pero tendrá que ser demostrada satisfactoriamente el aseguramiento del nivel de letalidad, cuando el proceso es operado rutinariamente con un aseguramiento de la esterilidad $\geq 10^{-6}$.
- 13.5.10 Se demostrará 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.
- 13.5.11 En los procedimientos de validación se tendrán en cuenta los efectos de las variaciones en la densidad de los envases.
- 13.5.12 Los materiales se manipularán de forma que se evite la confusión o mezcla entre los que han sido irradiados y los que no. Cada paquete contará con un indicador sensible a la radiación que muestre o no si sido sometido al tratamiento con radiación.
- 13.5.13 La dosis total de radiación se administrará dentro de un período de tiempo predeterminado.

13.6 Esterilización por gases y fumigantes

- 13.6.1 La esterilización por gases y fumigantes se utilizará solamente cuando ningún otro método sea factible.
- 13.6.2 Varios gases y fumigantes pueden usarse para la esterilización (por ejemplo, óxido de etileno y vapor de peróxido de hidrógeno). El óxido de etileno se utilizará sólo cuando no sea practicable ningún otro método. Durante la validación del proceso se demostrará que el gas no produce ningún efecto nocivo sobre el 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 según el tipo de producto o material. Dichos límites se incorporarán a las especificaciones del producto.
- 13.6.3 Debido a su gran toxicidad y al ser un compuesto explosivo en algunas proporciones con el aire, se establecerán requisitos de seguridad para la manipulación del óxido de etileno. La concentración máxima que se permitirá por escape a la atmósfera será entre 10 y 25 ppm respectivamente.
- 13.6.4 Es esencial el contacto directo entre el gas y los microorganismos; se tomarán precauciones para evitar la presencia de microorganismos que puedan estar envueltos en materiales tales como cristales o proteína seca. La naturaleza y cantidad de los materiales de envase pueden afectar al proceso significativamente.
- 13.6.5 Antes de la exposición al gas se establecerá un equilibrio entre los materiales y la humedad y la temperatura requeridas para el proceso. El tiempo necesario para ello se ajustará teniendo en cuenta la necesidad de reducir el tiempo previo a la esterilización.
- 13.6.6 Cada ciclo de esterilización será controlado mediante indicadores biológicos apropiados, utilizando el número adecuado de unidades de indicadores distribuidas por toda la carga. La información obtenida se incluirá en la documentación del lote.
- 13.6.7 Los indicadores biológicos serán almacenados y usados de acuerdo con las instrucciones del fabricante y su desempeño se controlará mediante controles positivos.
- 13.6.8 En cada ciclo de esterilización se llevarán registros del tiempo empleado en completar el ciclo, de la presión, temperatura y humedad dentro de la cámara durante el proceso y de la concentración del gas, así como de la cantidad total de gas utilizada. La presión y la temperatura se registrarán a lo largo de todo el ciclo en una gráfica. Los registros serán parte del registro del lote.
- 13.6.9 Después de la esterilización, la carga se almacenará de forma controlada en condiciones de ventilación que permitan que las

concentraciones de gas residual y los productos de reacción se reduzcan hasta el nivel definido. Este proceso será validado.

13.7 Procesamiento aséptico y esterilización por filtración

- 13.7.1 El objetivo del procesamiento aséptico es mantener la esterilidad de un producto conformado por componentes que han sido esterilizados por al menos uno de los métodos anteriores.
- 13.7.2 Las condiciones de operación prevendrán la contaminación microbiana.
- 13.7.3 Con el fin de asegurar la esterilidad de los envases primarios y el producto durante el procesamiento aséptico, se prestará una atención especial a:
- el ambiente de trabajo,
 - el personal,
 - las superficies críticas,
 - los procesos de esterilización del sistema envase / cierre y los procedimientos de transferencia,
 - el período máximo de almacenamiento del producto antes del llenado y
 - la esterilización, el ensamblaje y la integridad del filtro
- 13.7.4 Ciertas soluciones y líquidos que no pueden esterilizarse en su envase final podrán filtrarse a través de un filtro estéril de 0,22 micras (o menos) de poro nominal, o con propiedades al menos equivalentes de retención de microorganismos, pasando el producto a un recipiente previamente esterilizado. Estos filtros pueden eliminar bacterias y hongos, pero no todos los virus o micoplasmas. Se considerará la posibilidad de complementar el proceso de filtración con alguna forma de tratamiento por calor. La filtración por sí sola no se considera suficiente cuando es posible realizar la esterilización en el envase final. De los métodos actualmente disponibles, la esterilización por vapor es preferible.
- 13.7.5 Debido a los riesgos potenciales adicionales del método de filtración respecto a otros procesos de esterilización, es aconsejable emplear un filtro de doble capa de filtración o efectuar una segunda filtración con otro filtro retenedor de microorganismos inmediatamente antes del llenado. La filtración final estéril se llevará a cabo lo más cerca posible al punto de llenado, entendiéndose la cercanía tanto en distancia como en tiempo.
- 13.7.6 Las características de liberación de fibras de los filtros serán mínimas (virtualmente cero). Los filtros que contengan asbesto, fibra de vidrio o vidrio poroso no serán utilizados bajo ninguna circunstancia.
- 13.7.7 Se verificará la integridad del filtro esterilizante antes de su uso y se confirmará inmediatamente después de su utilización por un método

apropiado, como la prueba de punto de burbuja, flujo de difusión o mantenimiento de la presión. 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 determinará durante la validación y cualquier diferencia significativa de estos parámetros durante la fabricación de rutina (normal) se registrarán e investigarán. Los resultados de estos controles quedarán registrados en la documentación del lote. La integridad de los filtros críticos de gases y de venteo se verificará después de su uso. La integridad de otros filtros será confirmada a intervalos apropiados. Se incrementará el monitoreo de la integridad de los filtros en los procesos que involucran condiciones severas de trabajo, por ejemplo, la circulación de aire a altas temperaturas.

- 13.7.8 Una vez instalados, se comprobará la integridad de los filtros de venteo utilizados en los equipos implicados directamente en el llenado aséptico (como tanques colectores, de incremento y líneas de transferencia). Se comprobará la integridad de los filtros de venteo antes de su instalación. Donde no sea posible la comprobación de la integridad, los filtros de venteo se sustituirán frecuentemente, siguiendo las indicaciones del fabricante de estos.
- 13.7.9 Se comprobará la integridad de los filtros de venteo utilizados en equipos fijos (como los tanques de almacenamiento del agua para inyección, equipos de esterilización, filtros de gases comprimidos) antes de su instalación y luego periódicamente.
- 13.7.10 No se utilizará el mismo filtro durante más de un día de trabajo, salvo que dicho uso haya sido validado.
- 13.7.11 El método seleccionado para realizar el ensayo de integridad y los criterios de aceptación serán validados y correlacionarán con la retención de microorganismos.
- 13.7.12 Se dispondrá de la documentación certificada (validación), realizada por el fabricante del filtro, de la capacidad de retención microbiológica del filtro esterilizante empleado.
- 13.7.13 El proceso de filtración esterilizante será validado para demostrar que:
- la esterilización del producto es efectiva en las condiciones del proceso real (por ejemplo, temperatura, presión, volumen del lote a filtrar, tiempo de filtración, viscosidad, pH);
 - el filtro no causa cambios perjudiciales en la composición del producto (absorción o liberación sustancias);
 - el producto no cambia la eficacia del filtro.

Para la validación de la filtración esterilizante se realizarán las siguientes pruebas:

- desafío microbiológico (incluyendo la viabilidad en la presencia del producto a filtrar),

- compatibilidad entre el filtro y el producto,
- adsorción de los componentes de productos,
- sustancias extractables.

13.7.14 Siempre que sea posible, se utilizarán tres lotes de filtros. Los ensayos se realizarán con el propio producto o, cuando esté justificado (por ejemplo, microorganismos no viables en presencia del producto), con un fluido sustituto adecuado. La validación podrá ejecutarse a escala reducida, siempre que se consideren los parámetros operacionales utilizados en la escala real de la producción. Dichas pruebas no deben ser realizadas en la línea de producción.

13.7.15 El microorganismo *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146), cuando es apropiadamente cultivado, cosechado y usado, es comúnmente el microorganismo de reto para los filtros esterilizantes, debido a su tamaño (0.3 μm de diámetro promedio). Por lo general es usada una concentración de desafío de por lo menos 10^7 microorganismos por cm^2 de área efectiva de filtración. El método preferido es la inoculación directa del microorganismo en la formulación, porque proporciona una valoración del efecto del producto en la matriz del filtro y sobre el microorganismo de reto (exceptuando los productos con actividad bactericida inherente contra el microorganismo o las formulaciones oleosas). Las condiciones de reto simularán las condiciones de producción que representan el "peor caso".

13.7.16 Los ensayos para el reto microbiológico realizados al filtro por el fabricante del mismo y por el usuario no son intercambiables, o sea, serán independientemente validados.

14 Acabado de productos estériles

14.1 Los envases se cerrarán mediante métodos validados. Los envases cerrados por fusión, por ejemplo, las ampulas de vidrio o plásticas, se someterán a una prueba de integridad del 100 %. Se comprobará la integridad en muestras de otros envases empleando procedimientos adecuados.

14.2 Los viales liofilizados parcialmente cerrados se mantendrán en todo momento bajo condiciones de grado A hasta que el tapón sea completamente insertado.

14.3 El sistema de cerrado para viales llenados aseptícamente no está totalmente terminado hasta que la cápsula de aluminio ha sido sellada en el tapón del vial. Por tanto, el sellado de la cápsula se realizará lo más pronto posible tras la inserción del tapón.

14.4 Dado que el equipamiento utilizado para sellar las cápsulas de aluminio puede generar grandes cantidades de partículas no viables, éste se colocará en una estación separada dotada de una adecuada extracción de aire.

- 14.5 El capsulado (retapado) de los viales puede llevarse a cabo como un proceso aséptico utilizando cápsulas esterilizadas, o como un proceso limpio fuera de la zona aséptica. Cuando se adopte este último procedimiento, los viales se protegerán por condiciones de grado A hasta que abandonen la zona aséptica, y después, los viales tapados se protegerán con un suministro de aire de grado A hasta que la cápsula haya sido sellada.
- 14.6 Los viales sin tapones o mal taponados se rechazarán antes del capsulado (retapado). Cuando en la estación de capsulado sea necesaria la intervención humana, se utilizará tecnología adecuada para prevenir el contacto directo con los viales y así minimizar la contaminación microbiana.
- 14.7 Para asegurar las condiciones requeridas y minimizar las intervenciones humanas directas en el proceso de capsulado, pueden ser beneficiosas las barreras de acceso restringido y los aisladores.
- 14.8 En los envases cerrados al vacío se comprobará el mantenimiento de este vacío tras un período predeterminado.
- 14.9 Los envases llenos de los productos parenterales se inspeccionarán individualmente para detectar la contaminación por materia extraña u otros defectos. Si la inspección es realizada visualmente, ésta se efectuará bajo condiciones adecuadas y controladas de iluminación y fondo. El personal que realice la inspección se someterá a controles regulares de agudeza visual, utilizando lentes correctores (gafas o lentes de contacto, por ejemplo) cuando sea necesario. Durante la inspección visual se someterán a descansos frecuentes, debidamente fundamentados. Cuando se utilicen otros métodos de inspección, estos se comprobarán y el equipamiento empleado será comprobado a intervalos regulares. Los resultados quedarán registrados. Todos los métodos de inspección empleados serán validados.

15 Control de la calidad

- 15.1 La prueba de esterilidad a la que se somete el producto terminado se considerará sólo como la última de una serie de medidas de control mediante las cuales se asegura la esterilidad.
- 15.2 Las instalaciones para la realización del ensayo de esterilidad cumplirán con los límites microbiológicos definidos para una producción aséptica, o sea, zona grado A en un ambiente grado B o un aislador grado A localizado en un área grado D.
- 15.3 Las muestras que se tomen para el ensayo de esterilidad serán representativas de todo el lote; en particular incluirá muestras

tomadas de las partes del lote que se consideren con mayor riesgo de contaminación, como por ejemplo:

- a) en el caso de productos que hayan sido llenados asépticamente, el muestreo se realizará a lo largo de todo el proceso, garantizando que se incluyan muestras tomadas al inicio y al final del lote y después de cualquier intervención significativa del trabajo.
- b) en el caso de productos que hayan sido esterilizados en su envase final, se obtendrán muestras procedentes de la parte potencialmente más fría de la carga. Cada carga del esterilizador será tratada como un lote independiente a los efectos del ensayo de esterilidad.

- 15.4 La esterilidad de un producto terminado se asegurará mediante la validación del ciclo de esterilización para el caso de los productos esterilizados en su envase final y mediante la simulación de llenado con medio de cultivo en el caso de los productos fabricados asépticamente. Los registros de producción de lotes y, en el caso de procesamiento aséptico, los registros del monitoreo ambiental serán examinados junto con los resultados del ensayo de esterilidad. El procedimiento del ensayo de esterilidad estará validado para cada producto. Se utilizarán los métodos farmacopeicos para la validación y evaluación del desempeño del ensayo de esterilidad. En aquellos casos donde la liberación paramétrica haya sido aprobada en lugar del ensayo de esterilidad, se prestará una especial atención a la validación y monitoreo de todo el proceso de fabricación.
- 15.5 Para productos parenterales, el agua para inyección, los productos intermedios y terminados serán monitoreados para endotoxinas usando un método establecido por Farmacopea, que haya sido validado para cada tipo de producto. Para parenterales de gran volumen, el monitoreo del agua y los productos intermedios se realizará siempre, además de cualquier ensayo establecido por la monografía oficial aprobada para el producto terminado. Cuando una muestra no pase el ensayo, se investigará la causa de tal fallo y se tomarán acciones correctivas necesarias. Se podrán utilizar métodos alternativos a los recogidos en las Farmacopeas, siempre que estos estén debidamente validados, justificados y autorizados.
- 15.6 En reemplazo a los métodos microbiológicos tradicionales podría considerarse el uso de métodos microbiológicos rápidos (con vistas a obtener de forma más temprana los resultados sobre la calidad de, por ejemplo, el agua, el medio ambiente o la carga biológica), siempre y cuando dichos métodos hayan sido debidamente validados y se desarrolle una evaluación comparativa del método rápido propuesto contra el farmacopeico.
- 15.7 Los lotes que no pasan la prueba inicial de esterilidad, no pueden 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 ésta pueda ser invalidada.

- 15.8 Se procederá a liberar un producto cuando además de pasar la prueba de esterilidad cumpla con las condiciones establecidas durante la fabricación para el aseguramiento de la esterilidad.
- 15.9 Los indicadores biológicos utilizados para el monitoreo rutinario del proceso de esterilización y en los estudios de validación / revalidación serán ensayados para verificar la exactitud del recuento de la población declarada por el suministrador.

16 Validación

- 16.1 Todos los sistemas de apoyo crítico serán validados:
- Sistema de calentamiento, ventilación y aire acondicionado de las áreas limpias
 - Agua purificada
 - Agua para inyección
 - Vapor puro
 - Aire comprimido
 - Gases en contacto con el producto
 - Vacío central
- 16.2 La calificación y recalificación periódica del sistema CVAA incluirá la evaluación de los parámetros típicos, como por ejemplo:
- Temperatura y humedad relativa
 - Conteo de partículas totales (de acuerdo con la ISO 14644-1, Anexo B)
 - Velocidad del flujo de aire y uniformidad (de acuerdo con la ISO 14644-3, Anexo B4)
 - Diferenciales de presión (de acuerdo con la ISO 14644-3, Anexo B5)
 - Integridad de los filtros HEPA (de acuerdo con la ISO 14644-3, Anexo B6)
 - Visualización de los flujos de aire (de acuerdo con la ISO 14644-3, Anexo B7)
 - Volumen del flujo de aire (de acuerdo con la ISO 14644-3, Anexo B13)
 - Período de limpieza o recuperación (de acuerdo con la ISO 14644-3, Anexo B13)
 - Sistemas de alarma, donde sea aplicable
 - Conteos microbiológicos del aire y de superficies, donde sea aplicable
- 16.3 Todas las etapas del proceso de producción serán validadas, haciendo énfasis en las etapas críticas del mismo con el objetivo de asegurar la esterilidad del lote.

- 16.4 Todos los equipos importantes que desempeñan procesos de apoyo críticos serán calificados.
- 16.5 Las validaciones de los procesos de esterilización se efectuarán sobre todos los procedimientos que tengan un efecto en la esterilidad del producto.
- 16.6 La validación de los procedimientos de limpieza especialmente en los equipamientos y materiales comunes a varios productos es indispensable, principalmente en aquellos que por su potencia o toxicidad constituyen un riesgo.

17 Bibliografía

- 17.1 Anexo No. 04 “Buenas Prácticas para la fabricación de productos estériles” de la Regulación No. 16-2006 “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos”. CECMED. 2003.
- 17.2 WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-fifth report. Geneva, World Health Organization, 2011, Annex 6 (WHO Technical Report Series, No. 961)
- 17.3 Manufacture of sterile medicinal products. In: The rules governing medicinal products in the European Union Vol. 4. EU guidelines to good manufacturing practice medicinal products for human and veterinary use. Annex 1, Brussels, 2008.
- 17.4 Manufacture of sterile medicinal products. In: PE 009-9 Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. Pharmaceutical Inspection Convention / Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme, Annex 1, 2009.
- 17.5 Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines - 2009 Edition. Health Canada / Health Products and Food Branch Inspectorate. GUI-0001, Canada, 2009.
- 17.6 FDA Guidance for Industry. Sterile drug products produced by aseptic processing — cGMP. US Food and Drug Administration, 2004.
- 17.7 Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth Report. Geneva, World Health Organization, 2006, Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 937)
- 17.8 PI 007-5 Recommendation on the Validation of Aseptic Processes. Pharmaceutical Inspection Convention / Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme, 2009.
- 17.9 ISO 14644-1. Clean rooms and associated controlled environments. Part 1: Classification of airborne particles. Geneva, International Organization for Standardization.
- 17.10 ISO 14644-2. Clean rooms and associated controlled environments. Part 2: Monitoring for continued compliance with ISO 14644-1. Geneva, International Organization for Standardization.

- 17.11 ISO 14644-3. Clean rooms and associated controlled environments. Part 3: Test methods. Geneva, International Organization for Standardization.
- 17.12 ISO 14644-4. Clean rooms and associated controlled environments. Part 4: Design, construction and start-up. Geneva, International Organization for Standardization.
- 17.13 ISO 14644-5 Clean rooms and associated controlled environments. Part 5: Cleanroom operations. Geneva, International Organization for Standardization. ISO 14644-5 Clean rooms and associated controlled environments. Part 5: Cleanroom operations. Geneva, International Organization for Standardization.
- 17.14 Good manufacturing practices for pharmaceutical products: water for pharmaceutical use. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-ninth report. Geneva, World Health Organization, 2005, Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 929)
- 17.15 Resolução - RDC nº 17, Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasil. Abril de 2010.
- 17.16 Perguntas e Respostas sobre a Resolução-RDC nº17 / 2010 Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasil. Outubro de 2010.

BUENAS PRÁCTICAS DE PRODUCCIÓN DE RADIOFÁRMACOS

(Anexo No. 05 de la Regulación No. 16-2012)

1 Generalidades

- 1.1 Los radiofármacos constituyen un grupo de productos que, preparados para ser usados con una finalidad terapéutica o diagnóstica, contiene uno o más radionúclidos y que son administrados en una concentración que no afectará los procesos bioquímicos del organismo, de manera que puede observarse su biodistribución. La fabricación y manipulación de estos productos, constituyen operaciones que implican riesgos potenciales inherentes a su naturaleza, asociados a las características de la radiación emitida, la forma de incorporación al organismo y el tiempo de semidesintegración de los isótopos radioactivos utilizados.
- 1.2 Por el corto período de semidesintegración de sus isótopos, la mayoría de los radiofármacos son liberados antes del completamiento de todos los ensayos del control de la calidad.
- 1.3 La fabricación y el control de los radiofármacos, se realizarán de conformidad con las Buenas Prácticas de Producción, cumpliendo además con lo que se estipula en las Normas Básicas de Seguridad Radiológica dictadas por la resolución conjunta del Ministerio de Salud Pública y el de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente y en consonancia con la "Guía de Seguridad para la Práctica de Medicina Nuclear", establecida por el Centro Nacional de Seguridad Nuclear (CNSN) y otras regulaciones aplicables vigentes para la protección de los trabajadores, del medio ambiente y de la población en general.
- 1.4 Los radiofármacos se clasifican en cuatro categorías:
 - a) Radiofármacos listos para el uso.
 - b) Generadores de radionúclidos.
 - c) Componentes no radiactivos ("kits fríos" o "juegos de reactivos") utilizados en la preparación de compuestos marcados con un isótopo radiactivo (generalmente eluído de un generador de radionúclidos).
 - d) Precursores utilizados en la radiomarcación de otras sustancias previo a su administración (por ejemplo, muestras de pacientes).
- 1.5 Los radiofármacos incluyen, pero no se limitan a, compuestos inorgánicos, orgánicos, péptidos, proteínas, anticuerpos monoclonales y fragmentos de estos, así como oligonucleótidos marcados con radionúclidos con una vida media desde unos pocos minutos a varios días.
- 1.6 La presente regulación es una actualización del Anexo 5 "Buenas Prácticas de Fabricación de Radiofármacos" y constituye un

complemento a la regulación vigente, “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos” y tiene como objetivo establecer los requisitos indispensables para la fabricación y comercialización de los radiofármacos, siendo de estricto cumplimiento para todas las entidades involucradas, total o parcialmente, en operaciones de fabricación de productos radiofarmacéuticos, y aplica a:

- a) La preparación de radiofármacos en centros de medicina nuclear.
- b) La producción de radiofármacos en institutos científicos.
- c) La producción de radiofármacos por la industria.

- 1.7 Los radiofármacos en la fase de investigación / desarrollo, destinados a su utilización en ensayos clínicos, se fabricarán cumpliendo lo establecido en esta regulación.
- 1.8 Las entidades que fabriquen radiofármacos estériles, cumplirán además con lo establecido en las Buenas Prácticas para la Fabricación de productos estériles, que constituyen el Anexo No. 04 de la regulación vigente, “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos”.

2 Definiciones

- 2.1 *Actividad de un material radioactivo*: Número de transformaciones nucleares por unidad de tiempo. La unidad fundamental de radioactividad, es el curio (Ci).
- 2.2 *Aislador*: Unidad descontaminada que cumple con la Clase A y proporciona un aislamiento riguroso y continuo de su interior con el ambiente exterior.
- 2.3 *Becquerel (Bq)*: En el Sistema Internacional de Unidades, (SI), es la unidad de medida de las transformaciones nucleares, y se define como una desintegración nuclear por segundo.
- 2.4 *Calibrador de dosis*: Instrumento que se utiliza para determinar la actividad del material radiactivo expresada en becquerel (Bq) o Curio (Ci).
- 2.5 *Celdas calientes*: Estaciones de trabajo blindadas protegidas para la fabricación y manipulación de materiales radioactivos. Las celdas calientes no están diseñadas necesariamente como aisladores.
- 2.6 *Curio (Ci)*: Unidad fundamental de actividad, se define como $3,7 \times 10^{10}$ desintegración nucleares por segundo. El milicurio (mCi) y el microcurio (μ Ci) son subunidades de uso común. Ambas tienen una relación estrecha en el uso con el Becquerel, siendo $1\text{mCi} = 37\text{MBq}$.

- 2.7 *Componente*: Cualquier ingrediente destinado a la producción de un radiofármaco incluidos los utilizados en las etapas iniciales y que no aparecen en el producto final.
- 2.8 *Dosis*: Actividad de un radiofármaco expresada en Bq / kg o Ci / kg para realizar un estudio diagnóstico o producir un efecto terapéutico.
- 2.9 *Estación de trabajo*: Espacio donde se realizan las operaciones. Puede ser un aislador o una celda caliente, aislados completamente del ambiente circundante, o una cabina de seguridad abierta al ambiente por su parte delantera.
- 2.10 *Excipiente o excipiente farmacéutico*: Sustancia o mezcla de sustancias que, en las cantidades presentes en una forma farmacéutica, no tiene actividad farmacológica y cuya función es asegurar la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración del (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) del medicamento.
- 2.11 *Fecha de calibración*: Fecha y hora arbitrariamente asignada para el momento en el que se calcula la actividad del producto.
- 2.12 *Fecha de vencimiento*: Fecha límite para el uso del producto. El período de vencimiento (es decir, el tiempo transcurrido entre la fecha de fabricación y la fecha de vencimiento) se basa en el conocimiento de las propiedades radioactivas del producto y los resultados de los estudios de estabilidad de la forma farmacéutica terminada.
- 2.13 *Fecha de fabricación*: Fecha en la cual se completa el ciclo de fabricación del producto terminado. Puede establecerse también como la fecha en la que se inicia el último ensayo de potencia válido.
- 2.14 *Fecha de valoración*: Fecha (y hora, si fuera aplicable) en la cual se realiza la valoración concreta de la actividad.
- 2.15 *Generador*: Sistema que permite una separación radioquímica efectiva de un radionúclido (denominado hijo), a partir de otro radionúclido precursor (denominado padre). Según las propiedades del radionúclido hijo puede emplearse directamente como radiofármaco o ser utilizado para el marcaje de otras sustancias.
- 2.16 *Impurezas radioquímicas*: En una preparación radiofarmacéutica las impurezas pueden ser el resultado de la descomposición y de procedimientos de preparación indebidos. La radiación causa la descomposición del agua, uno de los ingredientes principales de la mayoría de los preparados radiofarmacéuticos, lo cual produce átomos reactivos de hidrógeno y radicales hidroxilo entre otros, además de peróxido de hidrógeno. Este último se forma en presencia de radicales oxígeno, los cuales se originan a partir de la

descomposición radiolítica del oxígeno disuelto. La radiación también puede afectar al preparado radiofarmacéutico en sí mismo, produciendo un aumento de iones, radicales y estados excitados. Estas especies se pueden combinar entre sí o con las especies activas formadas a partir del agua.

- 2.17 *Muestras autólogas*: Son células o proteínas pertenecientes a un mismo paciente.
- 2.18 *Preparación extemporánea*: La marcación de un juego de reactivos u otro preparado hospitalario equivalente, muestras autólogas y otras biomoléculas, con un precursor radiactivo o radionúclido producido por un generador para obtener un radiofármaco listo para su uso.
- 2.19 *Precursor radiactivo*: Radionúclido producido industrialmente para ser utilizado en la preparación extemporánea de radiofármacos.
- 2.20 *Pureza radioquímica*: En una preparación radiofarmacéutica se refiere a la fracción del radionúclido declarado presente en la forma química declarada. La pureza radioquímica de los preparados radiofarmacéuticos se determina por técnicas analíticas de separación tales como; cromatografía en columna, papel o en capa delgada u otras técnicas apropiadas, según se especifique en la monografía individual correspondiente.
- 2.21 *Pureza radionuclídica*: En una preparación radiofarmacéutica se refiere a la proporción de actividad debida al radionúclido deseado en la actividad total medida. La pureza radionuclídica es importante para la estimación de la dosis de radiación recibida por el paciente cuando se le administra la preparación. Las impurezas radionuclídicas pueden surgir de impurezas en los materiales originales, diferencias en los valores de diferentes secciones cruzadas de producción competentes y funciones de excitación a la energía o energías de las partículas que bombardean durante la producción.
- 2.22 *Radiofármaco*: Medicamento especial que cuando está preparado para su uso, contiene uno o más radionúclidos (isótopos radiactivos) en su composición y se utiliza en seres humanos para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades.
- 2.23 *Período de semidesintegración*: Tiempo necesario para que se desintegren la mitad de los núcleos de una muestra inicial de un radioisótopo.
- 2.24 *Vida útil*: Período de tiempo durante el cual un medicamento, si se almacena correctamente, cumple con las especificaciones establecidas y que se determina mediante el correspondiente estudio de estabilidad. Es usada para establecer la fecha de vencimiento de cada lote.

3 Personal

- 3.1 Todas las actividades de fabricación se realizarán bajo la responsabilidad de una persona competente, con un nivel de conocimientos prácticos demostrados y experiencia en radiofarmacia y seguridad radiológica, así como en las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).
- 3.2 La liberación final de los productos se realizará solo por una persona calificada autorizada.
- 3.3 Se prestará especial atención a la selección del personal destinado a trabajar en áreas controladas y supervisadas (zonas calientes) y en áreas limpias, asegurando su compromiso con las reglamentaciones en materia de protección radiológica y las BPF.
- 3.4 Todo el personal (incluido el de mantenimiento y limpieza) que trabaje en zonas controladas y supervisadas (zonas calientes) y áreas limpias donde los productos radioactivos se fabriquen, recibirán una capacitación inicial en las BPF, los procedimientos que se aplican, el manejo seguro de materiales radiactivos y los procedimientos de seguridad radiológica, incluida la gestión de los desechos.
- 3.5 Se establecerá un sistema de capacitación continua del personal que contemple su entrenamiento en BPF, manejo seguro de materiales radiactivos y procedimientos de radio protección y que permita a su vez su acceso al conocimiento de los últimos desarrollos en los diferentes campos de interés. Se mantendrán los registros de la capacitación y se realizará una evaluación de la eficacia del sistema.
- 3.6 La evaluación del estado de salud de los trabajadores ocupacionalmente expuestos, se realizará antes de la contratación del personal y periódicamente luego de su ingreso. Ante cualquier suceso o incidente se tomarán las medidas necesarias, las cuales estarán en su mayoría previstas en el manual de seguridad radiológica de la institución y que incluye la separación del personal de las actividades que impliquen su exposición a radiaciones.
- 3.7 Todo el personal involucrado en actividades de producción, almacenamiento y control de productos radiactivos seguirán estrictamente las normas establecidas para el manejo de estos productos y serán monitoreados para identificar posibles exposiciones a radiaciones o contaminación.
- 3.8 Cuando las instalaciones de producción sean compartidas con actividades de investigación, el personal investigador, estará formado en las BPF y el responsable de gestión de la calidad revisará y aprobará las actividades que se van a realizar para

garantizar que no presentan peligro alguno para la fabricación de radiofármacos.

4 Instalaciones

- 4.1 Las instalaciones se diseñarán y construirán de conformidad con los elementos básicos establecidos en la regulación vigente, “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos”, y en los casos que procedan, en su Anexo No. 04, “Buenas Prácticas para la Fabricación de productos estériles” así como los elementos relativos a la seguridad radiológica asociada con la fabricación y manipulación de productos radiofarmacéuticos.
- 4.2 Se pondrá especial énfasis a los niveles de radioactividad a manipular, autorizados por el CNSN, y a las características específicas de cada producto.
- 4.3 Todas las etapas de la fabricación se realizarán en instalaciones dedicadas a radiofármacos, con un sistema de contención efectivo.
- 4.4 De acuerdo con el riesgo radiológico las áreas se clasificarán en controladas, supervisadas y de libre circulación, en adición a la clasificación de la limpieza establecida en la norma ISO 14644-1 y adoptada por las “Buenas Prácticas para la Fabricación de productos estériles” Anexo No. 04 de la regulación “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos” vigente. Se definirán los requisitos de acceso a cada una de ellas y estarán identificadas apropiadamente.
- 4.5 El acceso a las áreas de producción se hará a través de esclusas y será restringido al personal autorizado. Existirán esclusas con buena separación para realizar el cambio de ropa y barreras para colocarse el cubre-zapatos, donde sea necesario. Contarán con duchas y lavamanos que poseerán grifos “manos libres”, para la descontaminación en caso necesario.
- 4.6 El acceso a las áreas limpias se realizará a través de esclusas según se indica en las Buenas Prácticas para la Fabricación de productos estériles”, Anexo No. 04 de la regulación “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos” vigente.
- 4.7 Se dispondrá de sistemas específicos para la eliminación de efluentes radiactivos. Estos sistemas serán efectivos y cuidadosamente mantenidos de manera que se prevenga la contaminación o exposición del personal a desechos radiactivos, tanto dentro como fuera de las instalaciones.
- 4.8 Las instalaciones se mantendrán en buen estado de conservación y limpieza, en condiciones sanitarias y libres de contaminación

radiactiva; se dispondrá de los controles pertinentes, que permitan detectar una posible contaminación radioactiva.

- 4.9 Se implementarán programas de mantenimiento preventivo, verificación y calibración, que garanticen que todos los locales y equipos empleados en la fabricación de radiofármacos son adecuados y están certificados. Estas actividades serán realizadas por personal competente y se mantendrán los registros correspondientes.
- 4.10 Las instalaciones tendrán espacio suficiente para llevar a cabo las operaciones, permitiendo un eficiente flujo de trabajo y una comunicación y supervisión efectiva.
- 4.11 El sistema de calefacción, ventilación y acondicionamiento del aire (CVAA), asegurará la prevención de la contaminación de los productos y la exposición del personal a la radioactividad a la vez que mantendrá una temperatura y humedad relativa que garanticen el confort del personal que trabajará con vestimenta protectora.
- 4.12 El sistema de CVAA dispondrá de alarmas que permita advertir al personal sobre posibles fallas de este.
- 4.13 No se recirculará el aire extraído de lugares en los que se manipulen productos radioactivos. Se diseñarán las salidas de aire de forma que se minimice la posible contaminación ambiental por partículas y gases radioactivos, adoptándose las medidas adecuadas para proteger las áreas controladas de la contaminación microbiana y por partículas.
- 4.14 Se dispondrá de unidades manejadoras de aire (UMA) independientes para las áreas, de acuerdo a su clasificación y actividad que en ellas se realiza.
- 4.15 Se establecerán e implementarán medidas para evitar la contaminación cruzada procedente del personal, los materiales, los radionúclidos, etc. Cuando sea necesario se emplearán equipos cerrados o que dispongan de un sistema de contención, equipados con blindajes y visores blindados. En caso de que se empleen equipos abiertos o cuando los equipos cerrados se abran, se adoptarán las precauciones necesarias con el fin de minimizar el riesgo de contaminación. El nivel de limpieza ambiental requerido se establecerá mediante una evaluación de riesgo y sobre la base de las regulaciones vigentes, teniendo en cuenta el tipo de producto que se fabricará.
- 4.16 Las operaciones asépticas serán realizadas en áreas clasificadas según se establece en “Buenas Prácticas para la Fabricación de productos estériles” Anexo No. 04 de la regulación “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos” vigente.

- 4.17 La elaboración de productos radiofarmacéuticos derivados de sangre o plasma humano se realizará en áreas segregadas y con equipos dedicados.
- 4.18 La elaboración de productos radiactivos se llevará a cabo en áreas bajo presión negativa, rodeadas de un área con presión positiva, asegurando el cumplimiento de los requisitos en cuanto a la calidad del aire.
- 4.19 Los radiofármacos estériles pueden obtenerse mediante procesamiento aséptico o mediante esterilización terminal. En todo caso, las instalaciones mantendrán un nivel de limpieza ambiental adecuado al tipo de actividad que se lleve a cabo, según se establece en las Buenas Prácticas para la Fabricación de productos estériles vigentes. En el caso de utilizar sistemas cerrados automáticos (síntesis química, purificación, filtración esterilizante en línea), en una celda caliente se considera adecuado un ambiente de grado C. La alimentación del aire a las celdas calientes será con aire filtrado, garantizando un nivel de limpieza en correspondencia con su clasificación.
- 4.20 Las áreas de almacenamiento no requerirán de construcción de paredes especiales. Los productos radioactivos, que se necesite almacenar, se colocarán en recipientes blindados de plomo, tungsteno o material equivalente, que garantice la protección radiológica en correspondencia con las características del material a almacenar (tipo de radiación, período de semidesintegración y energía). Las superficies del piso y los estantes o lugares para colocar los contenedores blindados deben ser perfectamente lavables y lisas.
- 4.21 Se dispondrá de áreas separadas para la recepción del material radiactivo y materias primas, preferiblemente con entradas separadas.

5 Equipamiento

- 5.1 Los equipos, instrumentos y accesorios estarán diseñados, contruidos, ubicados, adaptados y mantenidos según establece la Regulación No. 16-2012 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos" vigente.
- 5.2 Las autoclaves utilizadas dentro de las áreas productivas de preparaciones radiofarmacéuticas estarán provistas de la protección adecuada, a fin de minimizar la exposición de los operadores a la radiación. Inmediatamente después de finalizada su utilización, se verificará que el nivel de contaminación residual esté en un rango que minimice la posibilidad de contaminación cruzada por radioactividad entre productos en los próximos ciclos de esterilización.

- 5.3 Los guantes de los aisladores y celdas calientes, así como las mangas de los manipuladores de las celdas calientes serán revisados visualmente antes de su uso. Se realizará, a intervalos regulares la prueba de fuga a las celdas calientes y aisladores.
- 5.4 El montaje del equipo esterilizado, así como de sus piezas (mangueras tubos, filtros esterilizados, viales estériles cerrados y sellados, líneas de transmisión de fluidos selladas, etc.) se realizará en condiciones asépticas.
- 5.5 Se realizará una evaluación del riesgo, para determinar dónde es necesario introducir los materiales dentro de las estaciones de trabajo, a través de una esclusa de materiales interbloqueada.
- 5.6 La calibración y verificación de los calibradores de dosis y otros instrumentos usados para las mediciones de actividad de radionúclidos, será realizada con soluciones de referencia apropiadas. Se podrá emplear una fuente de control certificada de un radionúclido de semidesintegración largo, para chequeo diario de instrumentos. La calibración de los calibradores de dosis o activímetros se llevará a cabo anualmente. Los controles de calidad se realizarán de acuerdo a la Regulación ER e-2 "Implantación del Protocolo Nacional para el Control de la calidad de la Instrumentación en Medicina Nuclear", del Centro de Control Estatal de Equipos Médicos (CCEEM), fechada el 9 de noviembre de 2004.
- 5.7 Antes del inicio de la producción diaria se comprobará que:
- a) El fondo radiactivo se encuentre dentro de los límites de aceptación establecidos para el local.
 - b) El módulo de síntesis se haya limpiado y purgado de acuerdo con los procedimientos establecidos.
 - c) Las mangueras, recipientes de reacción, columnas o cartuchos y cualquier otro material o aditamento hayan sido sustituidos e instalados adecuadamente.
 - d) Los dispositivos de monitoreo (por ejemplo, temperatura, presión, caudal) funcionen correctamente.
 - e) El sistema automatizado de control, si procede, funcione correctamente y registre los parámetros del proceso.

6 Documentación

- 6.1 El expediente maestro de los radiofármacos contendrá, además de lo establecido en la regulación "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos" vigente, lo siguiente:
- a) El nombre y fortaleza del radiofármaco, en mBq / mL o mCi / mL.
 - b) Una lista de los componentes por nombre, código de referencia.
 - c) La identificación de las partes principales de los equipos a usar en la producción.

- d) El peso o medida, en unidades del Sistema Internacional, de cada componente que se empleará.
 - e) Una declaración de los límites del rendimiento radioquímico, es decir, el mínimo porcentaje de rendimiento, más allá del cual se realiza una investigación para adoptar las medidas correctivas / preventivas apropiadas.
 - f) Una lista completa de los procedimientos de producción que serán aplicados, los procedimientos de muestreo y ensayos, las especificaciones del producto final, los componentes, así como cualquier acotación especial y las medidas de seguridad que se observarán.
 - g) La descripción del material de envase primario y secundario incluyendo muestras de las etiquetas usadas.
- 6.2 El registro de producción y control del lote producido de un radiofármaco incluirá, como mínimo la siguiente información:
- a) Nombre y fortaleza del radiofármaco, en mBq / mL o mCi / mL, medida inmediatamente después de la producción; fecha y hora en que se realizó la medición.
 - b) Número de lote u otro identificador específico del lote producido.
 - c) Pasos fundamentales del proceso productivo según se describen en el Expediente Maestro del producto aprobado.
 - d) Peso u otra medida de cantidad, así como el código de referencia de los componentes usados.
 - e) Fecha y hora de la ejecución de las etapas críticas de producción.
 - f) Identificación de las partes principales de los equipos utilizados en el proceso.
 - g) Resultados de los ensayos realizados al lote.
 - h) Etiquetas utilizadas.
 - i) Nombre y firma de la persona responsable que supervisó o chequeó cada etapa crítica del proceso.
 - j) Resultado de cualquier investigación realizada.
- 6.3 Las especificaciones de los radiofármacos, incluirán los índices de calidad al final del período de validez (por ejemplo, la concentración radioactiva, la pureza radionuclídica y radioquímica y la actividad específica).
- 6.4 Los registros de uso, limpieza, desinfección o esterilización y mantenimiento de los equipos principales incluirán el nombre del producto y número de lote, cuando proceda, así como la fecha, hora y firma de las personas implicadas en esas operaciones.
- 6.5 El registro de producción y control del lote de radiofármaco se mantendrán por un período de al menos un año posterior al vencimiento del producto.
- 6.6 Los registros de producción de lotes incluirán la historia completa de fabricación de cada lote de radiofármaco, demostrando que el

mismo ha sido elaborado, controlado, envasado y distribuido de conformidad con procedimientos escritos.

- 6.7 Se confeccionará un registro de distribución de todos los productos y un procedimiento escrito que indique las medidas a adoptar para la retirada de productos defectuosos liberados al mercado.
- 6.8 Las áreas de producción y sus equipos serán chequeados para comprobar su estado de limpieza y aptitud para el uso. Se mantendrán registros de estas operaciones.
- 6.9 Se documentarán los controles de proceso incluyendo la verificación de que todos los materiales utilizados cumplen con las especificaciones y han sido liberados para su uso.

7 Producción

- 7.1 Se establecerán suficientes controles de proceso que aseguren la consistencia del cumplimiento con las normas aplicables de identidad, fortaleza, calidad y pureza del radiofármaco.
- 7.2 Las especificaciones de las materias primas incluirán detalles de su fuente, origen y, cuando corresponda, el método de elaboración y los controles utilizados para asegurar su adecuación para el uso propuesto. En ciertos casos la liberación del producto terminado se encuentra condicionada por los resultados satisfactorios obtenidos en los ensayos de los insumos y materias primas.
- 7.3 Siempre que sea posible, los productos serán preparados usando sistemas cerrados, tales como la transferencia de un recipiente estéril sellado a otro. La punción aséptica del tapón de los viales se minimizará tanto como sea posible.
- 7.4 Se acepta que los productos que pueden ser sometidos a esterilización terminal en su envase final sean llenados en un ambiente grado C. Las etapas previas en la obtención de estos productos, como es la síntesis radioquímica, se realizará igualmente en un ambiente grado C.
- 7.5 Cualquier operación aséptica realizada en sistemas abiertos se ejecutará en un ambiente grado A. En el caso de utilizar sistemas cerrados para el llenado de un producto final en un contenedor único, para ser aplicado inmediatamente, se acepta un ambiente grado C, sustentado en una evaluación de riesgo.
- 7.6 Existirán procedimientos para la transferencia de los generadores y cualquier otro material dentro del área de preparación o estación de trabajo de forma que se minimice el riesgo de contaminación.
- 7.7 El grado requerido del ambiente donde se instalarán las estaciones de trabajo dependerá de varios factores, los que serán considerados

mediante una evaluación de riesgos documentada e incluirá el tipo de estación de trabajo empleada y el método de preparación del producto que se realizará en ella. En la siguiente tabla se muestran los estándares esperados para las operaciones dadas.

Procedimiento de preparación aplicado	Estación de trabajo abierta	Estación de trabajo cerrada (aislador, celda caliente)
Aséptico abierto	B*	D
Aséptico cerrado	C	D
Esterilización terminal abierta	D	D
Esterilización terminal cerrada	D	D

* Se admite para radiofármacos de aplicación inmediata un área grado C, sujeta a una evaluación de riesgos documentada.

Las estaciones de trabajo cerradas se refieren a los aisladores y celdas calientes. Las estaciones de trabajo abiertas se refieren a las cabinas de seguridad o de flujo de aire unidireccional parcialmente abiertas en la parte delantera.

En los procesos de producción asépticos, donde se realicen operaciones en sistemas abiertos fuera de la estación de trabajo, el ambiente será grado B.

- 7.8 La cantidad de componentes y otros materiales almacenados en las estaciones de trabajo se mantendrá al mínimo posible para evitar alteraciones del patrón de aire dentro de esta.
- 7.9 Todos los materiales utilizados en un procesamiento aséptico, tales como mangueras, filtros, etc., serán esterilizados antes de su uso, y serán utilizados solo una vez en el proceso, después de lo cual serán nuevamente fregados y esterilizados. Estos serán preensamblados antes de su esterilización de forma que se reduzcan al mínimo las conexiones asépticas a realizar antes de su uso.
- 7.10 Todos los envases que contengan preparaciones radiofarmacéuticas, independientemente de su estado dentro del proceso de fabricación, estarán correctamente identificados mediante rótulos seguros.
- 7.11 Los contenedores utilizados para la protección radiológica de los frascos o jeringas que contienen radiofármacos se limpiarán y desinfectarán antes de su ingreso en la estación de trabajo para ser reutilizados. Se prestará especial atención al retiro de todas las etiquetas usadas. Se emplearán preferiblemente contenedores de tungsteno o material similar debido a que otros, como los de plomo, desprenden partículas.
- 7.12 Si se emplean contenedores de plomo se tomarán medidas adecuadas para proteger el ambiente de las posibles partículas que se desprendan.

- 7.13 Dependiendo del riesgo microbiológico al producto, la preparación de cápsulas y otros productos no estériles se llevará a cabo en un ambiente controlado con la protección radiológica adecuada.
- 7.14 Se considera la síntesis como la primera parte de la preparación de algunos radiofármacos. Es posible el uso de la unidad de síntesis para la preparación de diferentes productos; en estos casos se tendrá en cuenta el riesgo de contaminación cruzada y se tomarán las medidas apropiadas para evitarla, como son el uso de componentes dedicados o mediante la validación de la efectividad de los procedimientos de limpieza aplicados.
- 7.15 Los procedimientos de síntesis serán controlados preferiblemente por sistemas automatizados validados. Si el proceso de síntesis se realiza de forma manual, existirán instrucciones detalladas para realizar cada paso del proceso, los que se registrarán exhaustivamente.
- 7.16 Se verificará la integridad de los filtros utilizados en los pasos de filtración esterilizante, como la prueba de punto de burbuja, flujo de difusión o mantenimiento de la presión. El tiempo requerido para filtrar un volumen conocido de solución y la diferencia de presión a ser empleada a lo largo de la filtración se determinarán durante la validación y cualquier diferencia significativa de estos parámetros durante la fabricación de rutina se registrarán e investigarán. Pudiera no ser posible realizar la prueba de integridad antes de la filtración, especialmente en los filtros de venteo, pero la prueba de integridad después de la filtración se realizará en todos los casos.
- 7.17 La limpieza de las áreas críticas, tales como las estaciones de trabajo, será realizada por el personal de producción. Las habitaciones pueden ser limpiadas por un personal auxiliar que tenga la formación adecuada en BPF y en protección radiológica.
- 7.18 Los procedimientos de higienización emplearán agentes esporicidas y garantizarán la plena exposición de todas las superficies del aislador al agente químico. Se desarrollarán y validarán métodos de higienización. Los residuos resultantes del proceso de descontaminación no incidirán sobre los productos o superficies de contacto.
- 7.19 Todas las etapas críticas del proceso de producción y control serán supervisadas por una persona con calificación con experiencia.
- 7.20 Las materias primas, incluyendo el material radiactivo, material de envase y embalaje estarán avalados por su correspondiente certificado de calidad. Después de su recepción serán almacenados en cuarentena hasta su aprobación por control de la calidad.

- 7.21 Los materiales que se empleen para el envase y embalaje de productos radiactivos cumplirán con los requisitos exigidos en las regulaciones establecidas por el CECMED y el CNSN.

8 Control de la calidad

- 8.1 Por lo general la vida media de los productos radiofarmacéuticos imponen que las pruebas de Control de la calidad sean completadas en un período de tiempo corto. Sin embargo, algunos ensayos como el de esterilidad requieren de mucho tiempo para realizarse y los resultados no estarán disponibles para la liberación del lote, de igual forma ocurre con los resultados del monitoreo ambiental. En este caso, es fundamental que exista una descripción precisa y detallada de todo el proceso de fabricación y de las tendencias observadas de los rendimientos y otros parámetros del proceso, que permita proporcionar la confianza de que el producto se puede liberar para la administración segura al paciente.
- 8.2 En dependencia de la vida media del radiofármaco, se establecen tres etapas para su liberación:
- a) Liberación para despachar al centro donde se administra, Servicio de Medicina Nuclear (SMN).
 - b) Liberación para la administración a los pacientes en el SMN.
 - c) La liberación final, cuando todos los resultados de las pruebas incluyendo pruebas de esterilidad están concluidos y disponibles.
- 8.3 Existirá un procedimiento que establezca los mecanismos de aviso entre el centro donde se fabricó el radiofármaco y el SMN, que asegure que este no se utilice antes de la liberación para la administración al paciente.
- 8.4 Existirá un procedimiento para la investigación de los resultados fuera de especificación (rfe). Este procedimiento describirá las medidas que serán adoptadas si se obtiene un rfe en la tercera etapa de liberación, liberación final, y si el producto ya fue administrado al paciente.
- 8.5 Ante un rfe, en la etapa de liberación final, se notificará de inmediato al médico responsable para determinar el impacto que pudiera tener sobre el paciente.
- 8.6 En algunas ocasiones, durante la etapa de liberación para la administración al paciente, la investigación de un rfe no es posible en el corto plazo de tiempo de que se dispone, por lo que la acción de elección será el rechazo del lote; el evento se investigará exhaustivamente de forma que se llegue a determinar la causa raíz o más probable y se puedan aplicar las acciones correctivas y preventivas apropiadas.

- 8.7 Los resultados fuera de tendencia serán investigados exhaustivamente y cualquier decisión que se tome sobre la liberación o no del lote será justificada y documentada.
- 8.8 Se tomará un número suficiente de muestras de retención del producto terminado, para la realización de un nuevo análisis, las mismas serán retenidas por un período de tiempo científicamente justificado. Normalmente no es necesario tomar muestras de retención de los generadores y kits.
- 8.9 Si no es posible realizar ensayos de control de la calidad del producto final, para demostrar que fueron utilizados los componentes indicados, se realizarán ensayos de identidad de cada contenedor de los componentes que se convierten en ingredientes activos o no, el ensayo se realizará aplicando las técnicas analíticas específicas para cada uno de ellos. Para cualquier otro, como los solventes orgánicos utilizados en los procesos de síntesis que no forman parte del producto final, se acepta su liberación para su uso mediante los certificados de calidad emitidos por proveedores evaluados según establecen las “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos” vigente.
- 8.10 Se examinará una muestra representativa de cada lote del material de envase primario.
- 8.11 El almacenamiento de los componentes y material de envase, se realizará de forma tal que se evite la contaminación, las mezclas y el deterioro y asegure que son y siguen siendo adecuados para el uso previsto.
- 8.12 Se mantendrán registros de cada partida recibida de los componentes y del material de envase primario. El registro incluirá la identidad y la cantidad de cada partida, el nombre y número de lote del proveedor, la fecha de recepción, los resultados de cualquier prueba realizada, la disposición del material rechazado, así como la fecha de caducidad (donde sea aplicable).
- 8.13 El laboratorio de control de la calidad establecerá procedimientos escritos para cada ensayo que aplique, así como los registros correspondientes para documentar los resultados.
- 8.14 El laboratorio de control dispondrá de procedimientos de muestreo y ensayo diseñados de forma tal que se asegure que los componentes, productos intermedios en proceso y producto final, cumplen con los estándares aplicables, incluyendo la estabilidad, identidad, potencia, calidad y pureza.
- 8.15 Los métodos de análisis serán adecuados para el uso previsto y serán lo suficientemente sensibles, específicos, precisos y reproducibles.

- 8.16 Todos los equipos utilizados en la realización de los ensayos contarán con el certificado de aptitud emitido por el órgano competente.
- 8.17 El laboratorio establecerá y seguirá procedimientos escritos que aseguren que el equipamiento utilizado en los ensayos sea periódicamente calibrado, inspeccionado, comprobado y mantenido, así como que estas acciones son registradas adecuadamente.
- 8.18 El laboratorio mantendrá registros de todos los ensayos realizados, donde se evidencie el cumplimiento de las especificaciones e incluirán:
- a) La identificación de la muestra recibida para la prueba.
 - b) Una descripción de cada método utilizado en el ensayo de la muestra, un registro de todos los cálculos realizados en el marco de cada prueba, y una declaración del peso o la medida de la muestra utilizada para cada prueba.
 - c) Un registro completo de los datos obtenidos en el transcurso de cada ensayo, incluyendo la fecha y hora que se realizó el mismo, los gráficos, diagramas, y espectros de la instrumentación del laboratorio, debidamente identificados.
 - d) Los resultados de los ensayos obtenidos y cómo se comparan con los criterios de aceptación establecidos.
 - e) Nombre y firma del analista.
- 8.19 Antes de la liberación para la administración al paciente, se completarán todas las determinaciones de laboratorio que demuestren que el lote final del radiofármaco cumple con las especificaciones, excepto aquellas, debidamente autorizadas, como el ensayo de esterilidad, que no pudieran realizarse en el tiempo de vida media del producto.
- 8.20 Se establecerán procedimientos que aseguren que el radiofármaco no se aplicará al paciente antes de haber completado satisfactoriamente los siguientes pasos:
- a) Se han completado todos los ensayos que corresponda según se establece en el apartado 8.18.
 - b) La documentación de los resultados analíticos del lote ha sido revisada, así como todos los datos obtenidos, y que estos demuestran que el producto cumple con las especificaciones de calidad, excepto el ensayo de esterilidad u otros autorizados.
 - c) La liberación para la administración al paciente ha sido autorizada mediante firma por una persona cualificada autorizada.
- 8.21 El ensayo de esterilidad se ejecutará lo más rápido posible, generalmente dentro de las 30 horas posteriores a la liberación, para los productos con períodos de semidesintegración corta, o hasta que decaiga la actividad y sea segura su manipulación, para los de vida media más larga. Como parte de la verificación del ensayo se probará, además de realizar las pruebas de fungistasis y

bacteriostasis, que el tiempo de espera, antes de la realización del ensayo de esterilidad, no afecta los resultados de este.

9 Monitoreo

- 9.1 Las áreas limpias se monitorearán según indican las Buenas Prácticas para la Fabricación de productos estériles vigentes, en general las estaciones de trabajo, se monitorearán de forma rutinaria "en operación" y los sitios de muestreo estarán basados en un estudio formal de evaluación de riesgos, considerando los resultados históricos y aquellos obtenidos durante la clasificación de las áreas.
- 9.2 El aislador y las celdas calientes serán monitoreados de forma sistemática (tanto microbiológicamente como en cuanto a partículas) y el monitoreo incluirá pruebas frecuentes de la ausencia de fugas de la estación y del sistema guante / manga. La integridad puede verse afectada por cortes de electricidad, fallas de válvulas, insuficiente sobrepresión, agujeros en guantes y costuras u otras fugas.

10 Validación

- 10.1 Para los radiofármacos inyectables, producidos mediante procesos asépticos, se simularán todas las etapas de estos, utilizando medios de cultivos, según establece el anexo 04 de la Regulación No. 16-2012, "Buenas Prácticas de Fabricación de productos estériles".
- 10.2 La simulación reproducirá exactamente todas las etapas del proceso, la transferencia con una jeringuilla de un recipiente a otro o mediante la utilización de líneas de transferencia, la dilución, la toma de muestras y todas aquellas operaciones que se realicen sobre el producto durante su preparación.
- 10.3 No se requiere la simulación del proceso de síntesis.

11 Etiquetado y envase

- 11.1 Los productos radiofarmacéuticos serán apropiadamente etiquetados y envasados para garantizar su protección de la alteración, la contaminación, mezclas y daños durante las condiciones establecidas de transportación, distribución, manipulación y uso.
- 11.2 Por motivos de 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.

- 11.3 Se garantizará que las etiquetas sean legibles y estén adheridas al envase, durante las condiciones establecidas de procesamiento, almacenamiento, manipulación, distribución y uso.
- 11.4 La información declarada en la etiqueta se corresponderá con la registrada en el registro de producción del lote.
- 11.5 Las etiquetas de los contenedores utilizados para la protección de la radiación del producto, mostrará:
- a) el nombre del medicamento y número de lote.
 - b) el nombre del radionúclido.
 - c) el nombre del fabricante o de la empresa.
 - d) la radioactividad por dosis unitaria:
 - i. Para preparaciones líquidas, la radioactividad total en el recipiente, o la concentración radiactiva en una fecha determinada y si es necesario, hora y el volumen de líquido en el recipiente.
 - ii. Para las preparaciones sólidas, la radioactividad total en una fecha determinada, si fuera necesario, la hora.
 - iii. Para las cápsulas, la radioactividad de cada una en una fecha determinada, y si es necesario, hora y el número de unidades en el recipiente.
 - e) el símbolo internacional de radiación ionizante.
- 11.6 En la etiqueta del envase externo secundario mostrará:
- a) nombre del producto y número de lote;
 - b) forma farmacéutica;
 - c) vía de administración;
 - d) la composición cualitativa y cuantitativa;
 - e) los isótopos radiactivos y la cantidad de radioactividad en el momento de su expedición;
 - f) la vía de administración;
 - g) la fecha de caducidad;
 - h) las condiciones especiales de conservación;
 - i) nombre y dirección completa del fabricante, logotipo del titular;
 - j) la información obligatoria en relación con las normas de transporte de materiales radiactivos;
 - k) el símbolo internacional de radiación ionizante.
- 11.7 Las operaciones de etiquetado y envase del lote serán adecuadamente controladas y registradas para prevenir posibles mezclas de productos diferentes.

12 Distribución

- 12.1 La distribución de los productos radiofarmacéuticos solo será ejecutada si previamente los mismos han sido liberados para ser despachados al sitio de la administración.
- 12.2 Para la transportación de los productos radiofarmacéuticos, además de lo establecido en las Directrices sobre Buenas Prácticas de

Distribución de productos farmacéuticos y materiales, vigente, se cumplirá con lo establecido por el CNSN sobre esta materia.

- 12.3 Se mantendrán registros de distribución para cada producto radiofarmacéutico, los que incluirán, pero no se limitarán a:
- a) El nombre, dirección y número de teléfono de la instalación receptora que recibe cada lote de un producto radiofarmacéutico.
 - b) El nombre y la cantidad del producto radiofarmacéutico enviado.
 - c) El número de lote el producto radiofarmacéutico enviado.
 - d) La fecha en que se envía el producto y adicionalmente la hora en casos de radiofármacos de período de semidesintegración muy cortos (horas).

13 Quejas

- 13.1 Las quejas y otras informaciones relacionadas con productos potencialmente defectuosos serán examinadas cuidadosamente y de conformidad con procedimientos escritos que describan las medidas que deban adoptarse incluyendo el retiro del radiofármaco. Se delimitarán las responsabilidades y se procederá con las acciones correctivas y preventivas si corresponde.
- 13.2 Se establecerá, como parte de la vigilancia de la calidad de un producto elaborado, un registro para las quejas sobre defectos y reacciones adversas del medicamento.
- 13.3 Se establecerán y seguirán procedimientos escritos para la recepción y manejo de las quejas que se reciban sobre la calidad, la pureza o posibles reacciones adversas de los productos radiofarmacéuticos.
- 13.4 El manejo de cada queja recibida se consignará en un registro designado al efecto, el que incluirá, pero no se limitará a:
- a) El nombre y la concentración del producto.
 - b) El número de lote.
 - c) El nombre de la entidad y persona que formula la queja.
 - d) La fecha de recepción de la queja.
 - e) La descripción de la queja.
 - f) La respuesta dada a la queja.
 - g) Las conclusiones de la investigación y su seguimiento.
- 13.5 Los productos radiofarmacéuticos devueltos a causa de una queja o por cualquier otra razón no serán reprocesados y se destruirán de acuerdo con procedimientos escritos aprobados.
- 13.6 Los datos relacionados con las quejas serán analizados y se informará a la Autoridad Nacional Reguladora, CECMED, cuando se detecte que hay desviaciones de las especificaciones.

14 Retiro

- 14.1 Existirá un sistema para retirar un radiofármaco en forma rápida y efectiva del mercado, cuando esté presente un defecto o exista sospecha de ello. Se establecerá un procedimiento escrito de esta actividad. Los productos retirados serán tratados como se indica en el acápite 13.5.
- 14.2 Dado que la devolución de productos radiactivos no resulta práctica, el objetivo del procedimiento de retirada de estos productos se encuentra relacionado con la necesidad de prevenir su uso en el paciente en lugar de lograr la recuperación efectiva de los mismos. De resultar necesario, la devolución de productos radiactivos se llevará a cabo de conformidad con las regulaciones nacionales e internacionales vigentes. en materia de transporte de material radiactivo.

15 Desechos

- 15.1 La entidad contará con las instalaciones correspondientes para el tratamiento de los desechos radiactivos y no-radiactivos, que cumplan con las regulaciones vigentes para el almacenamiento de acuerdo con sus características. Se establecerán procedimientos escritos para esta actividad.
- 15.2 Se cumplirá con lo establecido por el CNSN para el manejo y tratamiento de los desechos radiactivos.

16 Bibliografía

- 16.1 ANMAT. Anexo VII - Disposición ANMAT N° 2819 / 2004 (con las modificaciones de la disp. ANMAT N° 4844 / 2005), Buenas Prácticas de Fabricación de Preparaciones Radiofarmacéuticas, Argentina, 2005.
- 16.2 CECMED. Regulación No. 16-2012, Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos, Cuba, 2012.
- 16.3 CECMED. Buenas Prácticas para la Fabricación de productos estériles, Anexo No. 04 de la Regulación No. 16-2012, Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos, Cuba, 2011.
- 16.4 CECMED. Regulación No. 11-2012 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Distribución de Productos Farmacéuticos y Materiales". Cuba, 2012.
- 16.5 CECMED. Implantación del Protocolo Nacional para el Control de la calidad de la Instrumentación en Medicina Nuclear.
- 16.6 CNSN. Rev. 01 / 11. Guía de Seguridad para la Práctica de Medicina Nuclear, Cuba, 2011.
- 16.7 EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2008, Annex 3 Manufactures of Radiopharmaceuticals, EU, 2008.

- 16.8 FDA. Code of Federal Regulations Title 21, Volume 4 Revised as of April 1, 2012, PART 212, Current Good Manufacturing Practice for Positron Emission Tomography Drugs, EUA, 2012.
- 16.9 FDA. CDER, PET Drugs — Current Good Manufacturing Practice (CGMP) (Small Entity Compliance Guide), EUA 2011.
- 16.10 IAEA. Radioisotopes and Radiopharmaceuticals series No. 3, Cyclotron Produced Radionuclides: Guidance on Facility Design and Production of [¹⁸F] Fluorodeoxyglucose (FDG), 2012.
- 16.11 Pharmaceutical Inspection Convention / Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC / S. Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments, Annex 3: Good Practices for the Preparation of Radiopharmaceuticals in Healthcare Establishments. PE 010-4, 1 March 2014.
- 16.12 Resolución Conjunta CITMA - MINSAP. “Normas Básicas de Seguridad Radiológica”, Gaceta Oficial Ordinaria Nro. 1 del 2002, La Habana 4 de enero de 2002.
- 16.13 WHO. Technical Report Series, No. 908, 2003, Annex 3, Guidelines on Good Manufacturing Practices for Radiopharmaceutical Products, 2003.
- 16.14 USP 36. Farmacopea de los Estados Unidos de América, <821>, Radioactividad, EUA, 2012.

BUENAS PRÁCTICAS INGENIERAS PARA LA PRODUCCIÓN DE AGUAS DE USO FARMACÉUTICO Y VAPOR LIMPIO

(Anexo No. 06 de la Regulación No. 16-2012)

1 Generalidades

- 1.1 Teniendo en cuenta no sólo la experiencia acumulada en las inspecciones a las entidades que realizan operaciones farmacéuticas con medicamentos de uso humano, sino también las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, la Agencia Europea de Medicamentos y prácticas promulgadas por otras Autoridades Reguladoras Nacionales, resulta necesaria la actualización de la presente regulación Anexo No. 06 “Buenas Prácticas Ingenieras para la producción de aguas de uso farmacéutico y vapor limpio”, que constituye un complemento a la regulación vigente 16-2012 “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos”, la cual es de estricto cumplimiento para la producción de aguas de uso farmacéutico y vapor puro.
- 1.2 Este documento está destinado a proporcionar información sobre las especificaciones para el agua de uso farmacéutico y vapor puro, orientando acerca de qué calidad utilizaren aplicaciones específicas, tales como la fabricación de ingredientes farmacéuticos activos (IFA) y formas terminadas de medicamentos. Además, proporciona orientación sobre el diseño, instalación y operación de estos sistemas.
- 1.3 Los requerimientos establecidos en este documento están dirigidos al agua procesada, almacenada, y distribuida a granel, el mismo no cubre las especificaciones de agua formulada para la administración en pacientes. En las farmacopeas se incluyen las especificaciones para ambos tipos de agua, granel y forma terminada.

2 Definiciones

2.1 Especificaciones de calidad de agua.

- 2.1.1 *Agua potable:* Agua natural que ha sido tratada para el consumo humano; cumplirá con el estándar establecido nacionalmente.
- 2.1.2 *Agua purificada:* Agua obtenida a partir del agua potable como mínimo, que es usada como excipiente en la formulación oficial de productos farmacéuticos no estériles; cumplirá con las especificaciones establecidas en las Farmacopeas vigentes (USP, EP, BP). Puede ser obtenida utilizando la combinación de sistemas que incluyen el intercambio iónico, osmosis inversa, electrodesionización, destilación, etc.

- 2.1.3 *Agua para inyección*: A los efectos de este documento el agua para inyección es un agua no estéril considerada un producto intermedio a granel requerido en la fabricación de formas terminadas farmacéuticas inyectables y en la producción de IFA que así lo requieran. Su obtención se acepta por destilación, ósmosis inversa de doble paso o cualquier otro proceso equivalente o superior de remoción de impurezas químicas y microorganismos. Constituye el agua de mayor calidad establecida en las farmacopeas vigentes.
- 2.1.4 *Agua de proceso*: Cuando un proceso específico requiere un grado especial de agua no establecido en farmacopea, su especificación debe ser documentada en el sistema de calidad de la empresa. Como mínimo debe cumplir con los requisitos requeridos para el tipo de forma farmacéutica o paso del proceso según apartado 12 de este documento.
- 2.1.5 *Vapor puro*: Denominado en ocasiones como vapor limpio, se prepara a partir de agua de alimentación previamente tratada en forma adecuada, de manera análoga al tratamiento previo que se usa para el agua purificada o el agua para inyección. Sus atributos de pureza se miden en el condensado, el cual cumplirá con las especificaciones de agua para inyección.
- 2.1.6 *Zonas muertas*: áreas donde el agua no está constantemente movimiento y puede estancarse constituyendo una zona propicia para el crecimiento bacteriano y la consiguiente contaminación del sistema. En la práctica para determinar la presencia de un zona o pierna muerta se debe comprobar que la distancia entre la pared interior de la tubería maestra hasta el elemento final (válvula, manómetro, etc.) sea menor o igual a tres veces el diámetro de la tubería maestra. En la actualidad se pueden emplear elementos llamados “cero pierna muerta”.

3 Suministro y almacenamiento de agua potable

- 3.1 El agua usada en la producción de fármacos o la que se usa como fuente de alimentación para la preparación de distintos tipos de aguas de uso farmacéutico, cumplirá los requisitos de las reglamentaciones nacionales relativas al agua potable.
- 3.2 El sistema de suministro de agua potable es considerado un “sistema de impacto indirecto” y no requiere ser calificado.
- 3.3 La calidad del agua potable será monitoreada considerando cambios ambientales, estaciones del año y cambios en la fuente de suministro de agua.
- 3.4 Donde se almacene y distribuya agua potable, las características del diseño de los medios de almacenamiento y distribución garantizarán que se mantenga su calidad. Además, estarán protegidos contra la entrada de insectos, aves y otros animales.

- 3.5 La vigilancia e inspección física de los medios de almacenamiento, así como el control de la calidad del agua potable almacenada se llevará a cabo con una frecuencia establecida en procedimientos de operación.
- 3.6 Se garantizará la limpieza de los medios de almacenamiento de agua potable a través de procedimientos escritos y se dispondrá de evidencias del desarrollo de esta actividad.
- 3.7 Si es necesario se garantizará la desinfección periódica de los medios de almacenamiento. Si se utilizaran compuestos de cloro, su contenido se vigilará, especialmente si el agua está expuesta a la luz solar.

4 Organización

- 4.1 La operación del sistema ingeniero utilizado para efectuar la producción, almacenamiento y distribución de agua de uso farmacéutico será dirigida por un personal nombrado, calificado, capacitado, entrenado y con la autoridad necesaria para garantizar estas actividades.
- 4.2 El sistema de aseguramiento de la calidad garantizará una estrecha relación entre el responsable de ingeniería, operadores del sistema de producción de agua de uso farmacéutico, control de la calidad y la persona autorizada para efectuar la liberación del agua para la producción.

5 Operación de los sistemas

- 5.1 Los sistemas para la producción, almacenamiento y distribución de agua de uso farmacéutico (ver Anexo) serán diseñados, instalados, calificados y mantenidos para asegurar la producción consistente de agua de calidad apropiada. Es necesario validar el proceso de su producción para asegurar que el agua generada, almacenada y distribuida no esté fuera de la capacidad diseñada y de sus especificaciones.
- 5.2 La operación de los sistemas para la producción, almacenamiento y distribución de agua de uso farmacéutico se realizará siguiendo procedimientos escritos aprobados y establecidos a partir de las instrucciones y recomendaciones del fabricante y sobre la base de los resultados obtenidos en la validación.
- 5.3 Se registrarán los parámetros de operación, los controles realizados al proceso en las diferentes etapas y cualquier incidencia significativa en la operación, especificándose los límites recomendados por el fabricante o los obtenidos como resultado de la validación del sistema.

- 5.4 Cuando se efectúen paradas del sistema o después de un período de interrupción que posibilite la proliferación microbiana y el deterioro de la calidad del agua, antes de volver a utilizar el tanque de almacenamiento y el lazo de distribución, así como el equipamiento de tratamiento y purificación, estos serán limpiados y desinfectados. Además, se pondrá especial cuidado en la conservación de las partes y piezas del equipamiento.

6 Locales

- 6.1 La edificación donde se encuentren instalados los sistemas dedicados a la producción de agua de uso farmacéutico permitirá el acceso controlado del personal autorizado para la operación, el control, la higiene y el mantenimiento adecuado de los mismos.
- 6.2 Los locales se mantendrán organizados y en buen estado de limpieza e higiene.
- 6.3 El nivel de alumbrado facilitará la operación, el registro de los datos, el muestreo, así como el chequeo y la calibración de la instrumentación.
- 6.4 Se instalarán sistemas de extracción de aire para efectuar la evacuación de los vapores irritantes en los lugares que así lo requieran. Se pondrá especial énfasis en los procedimientos de seguridad para efectuar la manipulación de los reactivos químicos, como por ejemplo el ácido clorhídrico y el hidróxido de sodio utilizados en la regeneración de las resinas de intercambio iónico.

7 Diseño e instalación de los sistemas

- 7.1 El diseño se realizará mediante una combinación de unidades de pretratamiento y purificación, de acuerdo con la calidad del agua a obtener, forma farmacéutica del producto terminado, calidad del agua de abasto y una correcta evaluación de la relación entre capacidad y demanda, que garantice la producción consistente de agua de la calidad requerida.
- 7.2 Se realizará, como parte del diseño, un análisis de riesgo de los peligros potenciales de contaminación microbiológica. Debe prestarse especial atención a los filtros de arena, los lechos de carbón y a los suavizadores, ya que una vez que los microorganismos infecten estos dispositivos, la contaminación puede formar rápidamente biopelículas y esparcirse por el resto del sistema.
- 7.3 Se garantizará que la conexión entre el agua de alimentación desde la fuente de suministro local y su almacenamiento previo a su tratamiento sea directa.

- 7.4 Los materiales de construcción en contacto directo con el agua de uso farmacéutico, incluyendo tuberías, válvulas, accesorios, juntas, sellos e instrumentación cumplirán los siguientes requisitos:
- a) *Compatibilidad*: La compatibilidad de los materiales abarcarán todo el rango de temperatura de trabajo y de compuestos químicos que entrarán en contacto con el sistema durante la conservación, la operación y la higienización.
 - b) *Prevención de extraíbles*: Todos los materiales en contacto con el agua para uso farmacéutico no contendrán sustancias químicas que puedan ser extraídos por el agua en las condiciones de trabajo y durante la higienización.
 - c) *Materiales y resistencia a la corrosión*: El agua de uso farmacéutico es altamente corrosiva. Se acepta el uso de materiales plásticos sanitarios y del acero inoxidable. Los materiales plásticos serán no tóxicos, compatibles con los productos químicos usados y tendrán como mínimo calidad grado alimento. Cuando es utilizado acero inoxidable, este será al menos de grado AISI 316L o equivalente. Otros materiales como el cloruro de polivinilo pueden ser empleados en los equipos de tratamiento previo como los intercambiadores iónicos y los suavizadores.
 - d) *Acabado interno de la superficie*: El acabado superficial interno ayuda a evitar la posible acumulación de microorganismos y el desarrollo de biopelículas. El acabado interior será de una media aritmética de rugosidad de la superficie (Ra) menor de 0,8 μm . Cuando se utiliza acero inoxidable, el empleo de electropulido mejora la resistencia a la corrosión.
 - e) *Soldaduras*: Los materiales seleccionados serán fácilmente soldables de manera controlada. Este control debe incluir, como mínimo, calificación del operador, documentación de la configuración del dispositivo de soldar, cupones testados, registro de todas las soldaduras, así como la inspección visual de una parte definida de ellas (por ejemplo 100 % de las soldaduras manuales y 10 % de las automáticas).
 - f) *Uniones*: Las uniones utilizadas entre tuberías, válvulas, instrumentos y otros accesorios deben ser de diseño sanitario. Se garantizará que sus juntas sean correctamente apretadas, al igual que las membranas de las válvulas. No está permitido el uso de uniones roscadas.

- 7.5 Se habilitará el sistema con dispositivos de muestreo para cada punto crítico, por ejemplo, agua potable almacenada, agua que entra a los sistemas de pretratamiento, después del paso por filtros multimedio, suavizadores, sistema de purificación, almacenamiento y distribución de agua altamente purificada, con vistas a la toma de muestras para el control e investigación de cualquier problema que pueda surgir. El diseño de estos dispositivos evitará la contaminación del sistema y de la muestra misma durante el muestreo.

- 7.6 Los manómetros conectados a las líneas de agua de uso farmacéutico serán del tipo sanitario (separado por membrana).
- 7.7 Los sistemas para la purificación de agua, en su diseño, estarán provistos de sistemas de control automático que impidan que el agua no apta para el uso sea utilizada.

7.8 Tanques de almacenamiento

- 7.8.1 Como parte de los sistemas de distribución de agua se incluirán tanques de almacenamiento, lo que permitirá optimizar la capacidad del equipo de obtención de agua de uso farmacéutico y mantener un suministro continuo de la misma.
- 7.8.2 Los tanques de almacenamiento de agua de uso farmacéutico serán cerrados con interiores lisos y sin ángulos rectos. Dispondrán de aspersores con la capacidad de rociar el espacio libre superior del tanque usando el retorno de agua del lazo de distribución.
- 7.8.3 El uso de tanques con aislamiento al calor o camisas facilitará la higienización térmica.
- 7.8.4 Los tanques de almacenamiento requieren ventilación para compensar la dinámica del cambio de los niveles de agua. Esto se garantizará equipando al tanque con un filtro de membrana hidrófoba de retención microbiana (0,2 μm), unido a una ventilación atmosférica. Alternativamente, puede emplearse un sistema que proporcione una atmósfera de gas comprimido filtrado.
- 7.8.5 Se dispondrá de un sistema adecuado para realizar la comprobación de la integridad de los filtros de venteo hidrófobos en el lugar. También se acepta realizar esta actividad fuera del lugar.
- 7.8.6 Los filtros de venteo garantizarán que no se acumule condensado en el filtro, lo que bloquearía el paso del aire y promovería el crecimiento microbiano.
- 7.8.7 Se dispondrá de discos de ruptura u otro dispositivo de seguridad para asegurar la integridad mecánica del tanque, la cual puede verse comprometida por filtros de venteo bloqueados por presencia de condensado. Estos discos de ruptura o dispositivos de seguridad estarán equipados con un dispositivo de alarma.

7.9 Sistema de distribución

- 7.9.1 La configuración del sistema de distribución garantizará un flujo continuo de agua en la tubería a través de un lazo de recirculación.
- 7.9.2 Cuando se requiera garantizar una temperatura específica de recirculación en el lazo o reducir la temperatura en los puntos de uso se proveerá a los sistemas de almacenamiento y distribución de

agua de uso farmacéutico con intercambiadores de calor tipo sanitario.

- 7.9.3 Los intercambiadores de calor estarán dispuestos en el lazo de recirculación o en un sub-lazo de manera que se eviten zonas muertas en el sistema.
- 7.9.4 Los intercambiadores de calor empleados tendrán mecanismos para prevenir que el fluido de intercambio térmico contamine el agua de uso farmacéutico.
- 7.9.5 Cuando la temperatura es reducida por requerimientos del proceso, esta reducción deberá ocurrir por el tiempo mínimo necesario. El ciclo de enfriamiento y su duración será probado durante la calificación del sistema.
- 7.9.6 No se permitirá el uso de sistemas o segmentos de un solo sentido sin salida o no recirculantes en sistemas de agua para inyección.
- 7.9.7 Si en un sistema de agua purificada no es posible el empleo de un lazo de recirculación, el mismo se purgará periódicamente y se realizará un monitoreo exhaustivo. La selección de este tipo de sistema estará sustentada mediante un análisis de riesgo.
- 7.9.8 Las bombas de recirculación estarán diseñadas para que proporcionen condiciones de flujo de turbulencia total ($Re > 20,000$) para retardar el desarrollo de biopelículas y reducir la tendencia de estas a desprender bacterias al agua.
- 7.9.9 El flujo turbulento también se requiere para facilitar la distribución uniforme del calor (para sistemas higienizados mediante agua caliente), así como para facilitar una homogeneización efectiva de las sustancias químicas desinfectantes.
- 7.9.10 Las bombas de recirculación tendrán diseño sanitario, con sellos adecuados que prevengan la contaminación del sistema.
- 7.9.11 En los sistemas de distribución se evitarán las zonas muertas y las condiciones de flujo bajo. Las válvulas y otros dispositivos conectados al lazo tendrán una relación de longitud menor de tres respecto al diámetro.
- 7.9.12 Si se usan bombas redundantes conectadas en paralelo, las mismas estarán configuradas y serán utilizadas de manera que se impida la contaminación del sistema. Cuando una de las bombas se encuentre en espera (*standby*) se proveerá un mecanismo o una configuración que evite zonas muertas dentro de ella, ya que esta bomba en paralelo puede poseer agua estancada cuando no está siendo usada.

- 7.9.13 Los componentes y las líneas de distribución tendrán una pendiente mayor al 1 % (1 cm de altura por metro lineal). Además, estarán equipados con puntos de drenaje, de modo que el sistema pueda vaciarse por completo.
- 7.9.14 El sistema de distribución estará diseñado para permitir la higienización de manera continua o para ser higienizado en forma periódica.
- 7.9.15 No se utilizarán sistemas de filtración en línea en el lazo de distribución.
- 7.9.16 El empleo de filtros en los puntos de uso es aceptado para mejorar la calidad del agua utilizada en el proceso, pero esto no exonera de mantener la calidad microbiológica requerida dentro al sistema de almacenamiento y distribución.
- 7.9.17 El material de aislamiento utilizado en las líneas rígidas que así lo requieran no tendrán en su composición cloruros, con vistas a evitar la corrosión, la contaminación del sistema y la destrucción de los componentes críticos.
- 7.9.18 En la instalación del sistema de almacenamiento y distribución de agua de uso farmacéutico se aplicarán adecuadamente las técnicas de soldadura.
- 7.9.19 La selección del equipamiento auxiliar (intercambiadores de calor, bombas, válvulas, instrumentos y otros dispositivos) se realizará de forma tal que asegure que no constituya una fuente de contaminación.
- 7.9.20 El sistema será pasivado después de la instalación inicial y ante cambios significativos en el mismo. En caso de realizar una pasivación acelerada, el sistema será limpiado rigurosamente previo a este proceso de acuerdo con procedimientos definidos.

8 Producción, aseguramiento y control de la calidad

- 8.1 El Control de la calidad de aguas de uso farmacéutico se realizará según las especificaciones de las Farmacopeas y normas vigentes.
- 8.2 El fabricante dispondrá de especificaciones para todos los tipos de agua utilizadas en la fabricación, tanto para la limpieza, lavado y enjuague como para su uso en la elaboración del producto.
- 8.3 Los métodos de ensayos utilizados para realizar el control estarán de acuerdo con la calidad del agua declarada a obtener según su uso y cumpliendo con lo establecido en las Farmacopeas y normas vigentes.

- 8.4 Los métodos de ensayo utilizados en el control, si son propios del fabricante, serán validados. Si se utilizan métodos de Farmacopea serán verificados de acuerdo con las condiciones del productor.
- 8.5 Se controlará periódicamente el abastecimiento del agua de alimentación a los sistemas de producción de aguas de uso farmacéutico, con respecto a su calidad físico-química y microbiológica. Se prestará especial atención al control del contenido de cloro residual.
- 8.6 Se dispondrá en los sistemas de intercambio iónico de un régimen de regeneración que asegure el control microbiológico del sistema. Además, se dispondrá de especificaciones para todos los materiales utilizados, incluyendo resinas de intercambio iónico, aire comprimido y productos químicos usados en la regeneración.
- 8.7 Se garantizará que en los sistemas de pretratamiento 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.
- 8.8 Se establecerá un plan de monitoreo rutinario basado en los resultados de la validación. La frecuencia asegurará que el sistema se encuentre bajo control, produciendo consistentemente agua de la calidad requerida.
- 8.9 El monitoreo de los sistemas de agua de uso farmacéutico incluirá una combinación de instrumentos en línea para la medición de parámetros tales como flujo, presión, temperatura, conductividad y carbono orgánico total; con muestras ensayadas fuera de línea para atributos físicos, químicos y microbiológicos.
- 8.10 Los datos del monitoreo estarán sujetos a análisis de tendencias (dentro de 2 sigmas como valor típico). Los límites de alerta y de acción se establecerán sobre la base de datos históricos.
- 8.11 Los límites de alerta y acción serán usados para la toma de decisiones de aceptación o rechazo en la vigilancia del sistema.
- 8.12 Cuando se excedan los límites de acción, se investigará la causa raíz y se tomarán acciones para corregir el problema. Cualquier tendencia de exceder frecuentemente los límites de alerta, igualmente desencadenará el mecanismo de investigación de la causa raíz y la toma de acciones correctivas. Se evaluará el impacto de la contaminación microbiana en el (los) producto(s) fabricado(s) con el agua, así como se documentarán los resultados de dicha investigación.
- 8.13 Se establecerá un registro de las incidencias en relación con las averías, alarmas y cualquier aspecto establecido o no en los procedimientos de operación, así como con las desviaciones de las

especificaciones de calidad del agua o con los parámetros de operación del sistema.

- 8.14 Se asegurará que todos los componentes del sistema (equipos, válvulas, filtros, instrumentos de medición y control, tanques) sean identificados. Además, se incluirá en las líneas de distribución la indicación de la dirección del flujo, así como la señalización del tipo de fluido, por ejemplo, mediante código de colores.
- 8.15 El sistema de almacenamiento y distribución de agua de uso farmacéutico contará con métodos de control de la contaminación microbiológica, los cuales pueden ser utilizados solos o combinados. Los métodos de control de la contaminación microbiológica a emplear son:
- Mantenimiento del sistema caliente (temperatura > 65 °C).
 - Higienización periódica del sistema utilizando agua sobrecalentada o vapor puro.
 - Higienización periódica del sistema utilizando agua caliente (temperatura > 70 °C).
 - Radiación ultravioleta en la línea de distribución.
 - Higienización química rutinaria utilizando ozono u otro agente químico adecuado. Cuando este método es utilizado, es imprescindible demostrar que el agente químico ha sido removido previo a la utilización del agua. El ozono puede ser removido satisfactoriamente utilizando radiación ultravioleta a 254 nm.
- 8.16 La selección del método de control microbiológico garantizará la calidad microbiológica de agua deseada. Los sistemas que son mantenidos calientes serán los menos susceptibles a la contaminación microbiológica.

9 Muestreo

- 9.1 La entidad dispondrá de un plan de muestreo donde exista una descripción y un plano del sistema especificando los puntos de uso y muestreo.
- 9.2 Se tomarán muestras para ensayos en los puntos de uso. Donde estos no puedan ser muestreados, se habilitarán puntos dedicados sólo al muestreo.
- 9.3 El muestreo se realizará teniendo en cuenta las localizaciones o puntos más representativos dentro del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua.
- 9.4 Todas las muestras serán tomadas utilizando la misma metodología, la cual estará detallada en los procedimientos correspondientes.

- 9.5 Se dispondrá de un personal calificado y debidamente entrenado para realizar la actividad de muestreo (procedimiento aséptico) para evitar la contaminación del punto o la muestra durante la operación.
- 9.6 Los puntos de muestreo serán higienizados y se efectuará el drenado de suficiente cantidad de agua antes de efectuarla toma de muestra.
- 9.7 Si las muestras tomadas contienen higienizantes requerirán una neutralización previa para realizar el ensayo microbiológico.
- 9.8 Se pondrá especial cuidado al escoger el tipo de envase para el muestreo, de forma tal que sea de un material inerte y con cierre hermético, para evitar interferencias y riesgos de contaminación.
- 9.9 La identificación de las muestras se realizará de forma que la etiqueta quede firmemente adherida al recipiente o contenedor. Los diluentes de los adhesivos no reaccionarán con los envases plásticos. Además, se evitarán las mezclas y se garantizará la trazabilidad de la información.
- 9.10 Si se utiliza material de envase no desechable para el muestreo, se pondrá especial cuidado en el control de la limpieza para evitar la contaminación cruzada y la distorsión de los resultados del ensayo. Se eliminará la identificación (etiqueta) anteriormente usada.
- 9.11 El ensayo microbiológico de las aguas de uso farmacéutico se realizará de inmediato (menos de 2 horas). Si no es posible realizar el ensayo inmediatamente, las muestras serán conservadas de 2 a 8 °C por un período no mayor a 48 horas.
- 9.12 Los laboratorios de control dispondrán de evidencias documentadas de las condiciones y la temperatura a la que fue conservada la muestra, así como el momento en que comienza el ensayo microbiológico.
- 9.13 Los puntos de muestreo intermedios entre los diferentes sistemas de pretratamiento y purificación estarán lo más cercanos posible a la entrada del sistema contiguo para reflejar mejor la calidad del agua de alimentación.
- 9.14 El tamaño de las muestras será suficiente para garantizar cada ensayo, en correspondencia con lo establecido en las Farmacopeas y normas vigentes.
- 9.15 En caso de emplear filtros en los puntos de uso, el muestreo se realizará en un punto antes y en un punto después de cada filtro.

10 Mantenimiento y metrología

- 10.1 El equipamiento para el pretratamiento, purificación, almacenamiento y distribución de agua de uso farmacéutico, se mantendrá en buen estado de conservación.
- 10.2 El mantenimiento se establecerá a través de un programa que asegure que el sistema permanece bajo control. Se habilitarán registros para la obtención de evidencias de estas actividades. Este programa incluirá:
- a) Procedimientos para la operación del sistema.
 - b) Esquemas para la higienización periódica.
 - c) Evaluación periódica de la integridad de los filtros de venteo.
 - d) Mantenimiento preventivo de los componentes y control de cambio de los sistemas mecánicos y condiciones de operación.
 - e) Programas de vigilancia para los atributos de calidad y condiciones de operación incluyendo la calibración y verificación de la instrumentación.
- 10.3 Se conservarán evidencias documentadas de las intervenciones realizadas al equipamiento, tanto planificadas como no planificadas.
- 10.4 Los instrumentos de medición tendrán una exactitud y precisión adecuadas para su uso. Estos serán calibrados en el rango de operación.
- 10.5 En el caso particular de la calibración de los conductímetro, esta se llevará a cabo desconectando la celda de conductividad y utilizando resistores de precisión certificados o dispositivos equivalentes con una incertidumbre no mayor del 0,1 % del valor certificado. Si la celda de conductividad no puede ser desmontada, la calibración puede ser realizada con un conductímetro calibrado colocado cerca de la celda a evaluar.
- 10.6 La constante de conductividad de la celda estará certificada por el suministrador y será verificada posteriormente a intervalos regulares utilizando una solución de referencia con una conductividad menor de 1 500 $\mu\text{S} / \text{cm}$, o por comparación con una celda certificada.
- 10.7 El fabricante proveerá las partes o piezas del sistema para su repuesto y se conservarán según recomendaciones del fabricante.

11 Limpieza e higienización

- 11.1 La frecuencia establecida para la realización de la limpieza e higienización garantizará que el sistema opere en todo momento bajo un estricto control microbiológico.
- 11.2 El crecimiento microbiológico puede inhibirse mediante la higienización periódica utilizando agua caliente (temperatura > 70 °C como valor guía), agua sobrecalentada o vapor limpio.

- 11.3 Cuando sean utilizados métodos químicos para efectuar el proceso de higienización por ejemplo utilizando ozono, peróxido de hidrógeno o ácido peracético, tendrá que disponerse de un procedimiento de limpieza validado con el objetivo de demostrar la remoción del agente químico.
- 11.4 Se establecerán las medidas de seguridad necesarias para efectuar la manipulación de los agentes higienizantes.
- 11.5 Este proceso ha de efectuarse teniendo en cuenta la compatibilidad del método a utilizar con los materiales de construcción del sistema y según lo recomendado por el fabricante.

12 Usos

- 12.1 La calidad del agua usada en la fabricación de productos farmacéuticos (formas terminadas) dependerá de la naturaleza, el uso y la vía de administración del producto. En el caso de la producción de IFA dependerá, además, de la etapa de fabricación y de la capacidad del proceso de eliminar las impurezas.
- 12.2 La calidad del agua utilizada en la limpieza e higienización de áreas, equipos y materiales dependerá de una evaluación del nivel de riesgo, para evitar una posible contaminación cruzada.
- 12.3 La calidad de agua aceptada para la fabricación de formas terminadas estériles se muestra a continuación:

Forma farmacéutica	Calidad de agua mínima aceptable
Inyectable	Agua para inyección
Oftálmica	Agua purificada
Solución para hemofiltración o hemodiafiltración	Agua para inyección
Solución para diálisis peritoneal	Agua para inyección
Solución para irrigación	Agua para inyección
Nasal y ótica	Agua purificada
Tópica	Agua purificada

- 12.4 Calidad de agua aceptada para la fabricación de las principales de formas terminadas no estériles. El agua purificada es aceptable para todas las formas terminadas no estériles con la excepción de algunas preparaciones para nebulización:

Forma farmacéutica	Calidad de agua mínima aceptable
Oral	Agua purificada
Inhalación*	Agua purificada
Cutánea	Agua purificada
Nasal y ótica	Agua purificada
Rectal y vaginal	Agua purificada

* En ciertas enfermedades, los productos administrados por inhalación (productos nebulizados) requieren ser estériles y apirogénicos. En tales casos se utilizará agua para inyección o agua purificada con control de endotoxinas.

12.5 Calidad de agua para la fabricación de IFA:

Tipo de fabricación	Requisitos del producto	Calidad de agua mínima aceptable
Síntesis química de producto intermedio de IFA previo al aislamiento y purificación final	El IFA no tiene requisitos de esterilidad y apirogenicidad, ni el producto farmacéutico en el cual será utilizado	Agua potable*
Producción de extractos herbarios	El IFA no tiene requisitos de esterilidad y apirogenicidad, ni el producto farmacéutico en el cual será utilizado	Agua potable**
Medio de fermentación	El IFA no tiene requisitos de esterilidad y apirogenicidad, ni el producto farmacéutico en el cual será utilizado	Agua potable*
Aislamiento y purificación final	El IFA no tiene requisitos de esterilidad y apirogenicidad, ni el producto farmacéutico en el cual será utilizado	Agua potable*
Aislamiento y purificación final	El IFA no es estéril, pero es utilizado en un producto estéril no parenteral	Agua purificada
Aislamiento y purificación final	El IFA es estéril y no es utilizado en producto parenteral	Agua purificada
Aislamiento y purificación final	El IFA no es estéril, pero es utilizado en un producto estéril parenteral	Agua purificada con límite de endotoxinas (0,25 UE / mL)
Aislamiento y purificación final	El IFA es estéril y apirogénico	Agua para inyección

* Se utilizará agua purificada en el caso de que se necesite una pureza química mayor.

** Se demostrará que las variaciones en la calidad del agua, particularmente con respecto a la composición mineral no influye en la composición de los extractos.

12.6 La calidad de agua usada en la fabricación de productos farmacéuticos, que no está presente en el producto final, se muestra a continuación:

Fabricación	Calidad de agua mínima aceptable
Granulación	Agua purificada
Recubrimiento de tabletas	Agua purificada
Usada en la formulación previo a una liofilización no estéril	Agua purificada
Usada en la formulación previo a una liofilización estéril	Agua para inyección

12.7 Calidad de agua usada en los procesos de limpieza:

Limpieza / enjuague del equipamiento, envases y cierres	Tipo de producto	Calidad de agua mínima aceptable
Enjuague inicial	Intermedios e IFA	Agua potable
Enjuague final	IFA	Usar la misma calidad de agua que es usada en la fabricación del IFA
Enjuague inicial mediante limpieza en el lugar del equipamiento, envases y cierres, si es aplicable.	Productos farmacéuticos no estériles	Agua potable
Enjuague final mediante limpieza en el lugar del equipamiento, envases primarios y cierres, si es aplicable	Productos farmacéuticos no estériles	Agua purificada
Enjuague inicial* mediante la limpieza en el lugar	Productos estériles	Agua purificada

Limpieza / enjuague del equipamiento, envases y cierres	Tipo de producto	Calidad de agua mínima aceptable
Enjuague final** mediante la limpieza en el lugar	Productos estériles no parenteral	Agua purificada o la misma calidad de agua que es usada en la fabricación si es de calidad superior al agua purificada
Enjuague final** mediante la limpieza en el lugar del equipamiento, envases primarios y cierres, si es aplicable.	Productos parenterales	Agua para inyección

*Algunos tipos de contenedores, como los plásticos utilizados en gotas oftálmicas o cuando se utiliza la tecnología conformar, llenar y sellar, el enjuague inicial no es aplicable.

** Si el equipamiento es secado después de un enjuague con alcohol al 70 %, el alcohol se diluirá con un agua de la misma calidad al agua usada en el enjuague final.

13 Validación

- 13.1 El plan maestro de validación incluirá la validación del sistema de purificación, almacenamiento y distribución de agua de uso farmacéutico.
- 13.2 Todos los sistemas de obtención y distribución de agua de uso farmacéutico y vapor limpio son considerados de impacto directo, por tanto, son sistemas críticos que requieren ser calificados. Esta calificación se registrará por las etapas típicas de validación: calificación del diseño (CDi), calificación la instalación (CI), calificación de la operación (CO) y calificación del desempeño (CD).
- 13.3 El establecimiento de la CD del sistema requerirá de un apropiado período de vigilancia dividido en 3 fases para demostrar su consistencia y eficacia.
- 13.3.1 *Fase 1:* Un período de 2 semanas como mínimo será dedicado a un monitoreo intensivo. Durante este período el sistema operará continuamente sin fallas o desviaciones. Usualmente, el agua producida en este período no puede utilizarse en la fabricación de formas farmacéuticas terminadas. Las siguientes actividades serán incluidas en esta etapa:
- Muestreo o monitoreo continuo del agua de alimentación para verificar su calidad.
 - Pruebas químicas y microbiológicas de acuerdo a un plan predefinido.
 - Muestreo o monitoreo continuo después de cada etapa de tratamiento de agua.
 - Muestreo o monitoreo continuo de cada punto de uso o muestreo definido.
 - Desarrollo de los rangos de operación.
 - Elaboración, comprobación y aprobación de los procedimientos de operación, limpieza, higienización y mantenimiento (incluido fallas).

- g) Demostración de la producción y liberación de agua con la calidad y la cantidad requerida.
- h) Verificación de niveles provisionales de alerta

13.3.2 *Fase 2:* Un período adicional de 2 semanas como mínimo será dedicado a un monitoreo intensivo con posterioridad al completamiento satisfactorio de la fase 1. El esquema de monitoreo será igual a la fase 1. El agua producida en esta fase puede ser utilizada en la fabricación de formas farmacéuticas terminadas, proveyendo una aprobación por aseguramiento de la calidad de que los datos de la fase 1 y la calificación de la operación garantizan una calidad de agua apropiada. Las siguientes actividades serán desarrolladas en esta etapa:

- a) Demostración de una operación consistente dentro de los rangos establecidos.
- b) Demostración de que el sistema de purificación de agua es capaz de producir consistentemente agua de la calidad y cantidad requerida cuando es operado de acuerdo con los procedimientos establecidos en la fase 1.

13.3.3 *Fase 3:* Un período de 1 año es típicamente utilizado en esta fase a continuación del completamiento satisfactorio de la fase 2. El agua producida en esta fase puede ser utilizada en la fabricación de formas farmacéuticas terminadas. Los puntos de muestreo, la frecuencia y las pruebas realizadas pueden ser reducidas a un esquema normal de operación basado en los procedimientos establecidos en las fases 1 y 2. Las siguientes actividades serán incluidas en esta etapa:

- a) Demostración de un desempeño confiable por un período extenso.
- b) Evaluación de las variaciones estacionales del año.

13.4 Los sistemas de agua de uso farmacéutico se revisarán a intervalos regulares. El equipo de revisión incluirá representantes de las áreas de ingeniería, calidad, operaciones y mantenimiento. La revisión considerará aspectos tales como:

- a) Documentación actualizada de la instalación.
- b) Cambios realizados desde la última revisión (incluyendo los efectuados en la instalación).
- c) Desempeño del sistema.
- d) Fiabilidad.
- e) Tendencias de calidad.
- f) Resultados fuera de especificación obtenidos durante el monitoreo.
- g) Fallas u ocurrencias.
- h) Investigaciones.
- i) Acciones correctivas y acciones preventivas.
- j) Registros asociados a los sistemas.
- k) Estado de la lista actual de procedimientos normalizados de operación.

- 13.5 Una vez realizada la validación inicial del sistema (CDi, CI, CO CD), la utilización del sistema después de cualquier cambio planificado, mantenimiento no planificado o modificación en el sistema será aprobado por aseguramiento de la calidad utilizando los procedimientos de control de cambios.

14 Sistema de vapor limpio

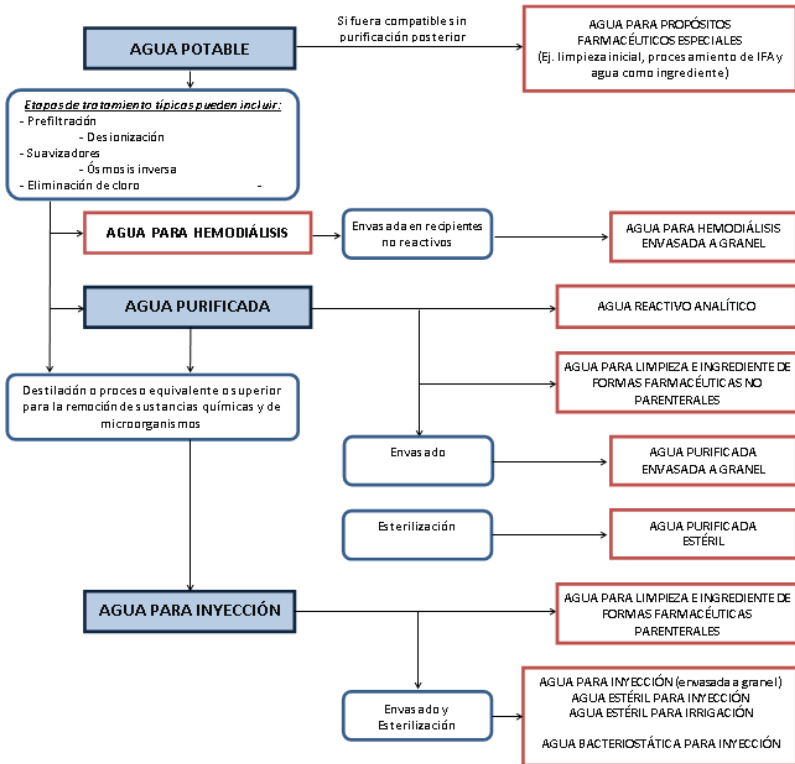
- 14.1 El diseño de los sistemas de vapor limpio garantizará la utilización de doble coraza o doble tubo en componentes críticos para el intercambio de calor, por ejemplo, evaporadores, precalentadores, condensadores, etc., para evitar la contaminación cruzada por piteras o fugas, con el vapor industrial o el agua de enfriamiento.
- 14.2 El condensado del vapor limpio utilizado en los procesos de esterilización de materiales y superficies de contacto directo con el producto (esterilización en el lugar) tendrá la misma calidad química y de endotoxinas que el agua para inyección.
- 14.3 Se garantizará la utilización de un diseño que permita el drenaje total del sistema y evite la existencia de lugares para el estancamiento del condensado.
- 14.4 Se seleccionarán trampas de vapor limpio de diseño sanitario para garantizar la remoción del condensado. Se garantizará que su instalación sea en posición vertical para ayudar a la remoción del aire en la línea de distribución.
- 14.5 Se seleccionarán materiales de construcción inertes para las superficies de contacto fundamentalmente acero inoxidable 316L o equivalente, con superficie pulida y acabado de al menos 0,8 μm (Ra).
- 14.6 El sistema será pasivado después de la instalación inicial y ante cambios significativos en el mismo. En caso de realizar una pasivación acelerada, el sistema será limpiado rigurosamente previo a este proceso de acuerdo con procedimientos definidos.
- 14.7 La calidad del agua de alimentación a este sistema dependerá del diseño del equipamiento y de las recomendaciones del fabricante.
- 14.8 Se garantizará una velocidad en las líneas de distribución de vapor limpio que minimice el efecto de erosión y el ruido.

15 Bibliografía

- 15.1 CECMED. Anexo 06 "Buenas Prácticas Ingenieras para la producción de aguas de uso farmacéutico y vapor limpio". Regulación 16-2000.
- 15.2 CECMED. Regulación No. 16-2012 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos".

- 15.3 European Pharmacopoeia 7.0. Water for Injections. 01 / 2009:0169.
- 15.4 European Pharmacopoeia 7.0. Water Purified. 01 / 2009:0008.
- 15.5 Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 35 / NF 30). Información General / <1231> Agua para Uso Farmacéutico. 2012.
- 15.6 EMEA. Guidance on quality of water for pharmaceutical use. EMEA / CVMP / QWP 158 / 01. Revision London, May 2002.
- 15.7 Guide to Inspections of high purity water systems FDA. 1993.
- 15.8 WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Technical Report Series 970 (Forty-sixth report). Annex 2 WHO good manufacturing practices: water for pharmaceutical use. 2012.

ANEXO. Sistemas para la producción, almacenamiento y distribución de agua de uso farmacéutico.



BUENAS PRÁCTICAS PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN INVESTIGACIÓN

(Anexo No. 07 de la Regulación No. 16-2012)

1 Generalidades

- 1.1 La aplicación de los principios de las Buenas Prácticas en la fabricación de productos farmacéuticos en investigación es necesaria por diversas razones, entre las cuales se encuentran:
- Lograr que haya uniformidad entre los lotes del producto en investigación para, de este modo, asegurar la confiabilidad de los ensayos clínicos.
 - Lograr la uniformidad entre el producto en investigación y el producto comercial y, por consiguiente, que los resultados del ensayo clínico sean pertinentes en cuanto a la eficacia e inocuidad del producto comercializado.
 - Proteger a los sujetos que participan en ensayos clínicos frente a productos en investigación de mala calidad que sean el resultado de errores de fabricación (omisión de pasos críticos tales como esterilización, contaminación y contaminación cruzada, mezclas de productos, rotulado erróneo, etc.) o de la calidad insuficiente de las materias primas y otros componentes.
 - Documentar todos los cambios que se producen en el proceso de fabricación.
- 1.2 El objetivo de este documento es establecer los requisitos que el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) considera necesarios para que los productos en investigación se produzcan, controlen y distribuyan de acuerdo con los principios de las Buenas Prácticas, garantizando la calidad de los mismos. En él se abordan específicamente las prácticas que pueden ser diferentes para los productos en investigación, que de ordinario no se fabrican siguiendo una serie establecida de pasos y que quizás se caractericen de manera incompleta durante las fases iniciales del desarrollo clínico.
- 1.3 Esta regulación complementa las Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos vigentes y es aplicable a los productos en investigación que serán objeto de ensayos clínicos en Cuba.
- 1.4 El presente documento fue elaborado teniendo en cuenta, fundamentalmente, las recomendaciones técnicas de la Organización Mundial de la Salud sobre Buenas Prácticas para la fabricación de estos productos. Fueron incorporados, además, aspectos específicos descritos en documentos de la Comunidad Europea y en otras regulaciones, emitidas por el CECMED, sobre Ensayos Clínicos.

2 Definiciones

A los efectos de esta regulación se aplican las definiciones que a continuación se relacionan. Es posible que en otro contexto puedan tener significados diferentes.

2.1 *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.

2.2 *Archivo(s) de especificaciones*

Archivo(s) de referencia que reúne, o hace referencia a los archivos que contienen, toda la información necesaria para preparar las instrucciones pormenorizadas por escrito sobre el procesamiento, envase, etiquetado, pruebas de control de la calidad, liberación de lotes, condiciones de almacenamiento y distribución.

2.3 *Ensayo clínico*

Cualquier investigación en seres humanos dirigida a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos u otros efectos farmacodinámicos de un producto(s) en investigación y/o a estudiar la absorción, distribución, metabolismo, y excreción del producto en investigación y/o a identificar cualquier reacción adversa al producto(s) en investigación con el objeto de determinar su eficacia y/o seguridad. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.

Ensayo clínico fase I: Estudios que incluyen la administración inicial de una nueva droga en investigación a los seres humanos. Se identifica plenamente como estudios de farmacología humana, aunque pueden ser realizados en otros momentos de la secuencia de investigación clínica del producto. Entre los aspectos que se involucran en el desarrollo de estos estudios se encuentran: estimación de la seguridad, tolerabilidad; determinación de parámetros farmacocinéticos; valoración de parámetros farmacodinámicos (efectos farmacológicos) y tempranas evidencias de actividad terapéutica. Pueden ser llevados a cabo en voluntarios sanos o pacientes.

Ensayo clínico fase II: Su objetivo primario es explorar el efecto terapéutico del producto en investigación en pacientes. Tienen diseños muy variados que generalmente son aleatorizados y controlados. Objetivos importantes lo constituyen la determinación de las dosis y régimen posológico para la Fase III y la evaluación de la eficacia y seguridad para una indicación terapéutica específica. Se incorporan en esta fase los estudios para evaluar el uso de medicación concomitante, efecto en poblaciones especiales y otros. Se llevan a cabo en pacientes con criterios de selección bien definidos y bajo un estricto monitoreo.

Ensayo clínico fase III: Su objetivo principal es confirmar la eficacia terapéutica del producto en investigación en pacientes. Diseñados para confirmar las evidencias de seguridad y eficacia acumuladas en la Fase II, para la indicación propuesta y la población receptora. Se trata de estudios bien controlados con la intención de proveer la información adecuada para obtener el Registro para la comercialización.

Nota: Pueden utilizarse para evaluar la relación dosis respuesta, explorar el uso del producto en extensas poblaciones, en diferentes estadios de la enfermedad, o en combinación con otras drogas, y para la administración por largos periodos, entre otros.

Ensayo clínico fase IV: Describe el estudio del medicamento en una población muy numerosa, generalmente la que recibe el medicamento cuando el mismo ha sido autorizado para ensayo clínico. Esta fase es denominada también fase de vigilancia del medicamento postcomercialización o simplemente fase del mercadeo controlado.

- 2.4 *Expedición*
Montaje, embalaje y distribución de productos medicinales que se han sido solicitados para su uso en ensayos clínicos.
- 2.5 *Expediente de lote (EL)*
Documento o conjunto de documentos que proporciona evidencias de la fabricación de un lote de producto en investigación.
- 2.6 *Investigador*
Persona responsable de la realización de un ensayo clínico en el lugar del ensayo. Si el ensayo lo realiza un equipo de personas, el investigador es el responsable del equipo y puede ser denominado investigador principal.
- 2.7 *Monitor*
Individuos(s) que se encarga de realizar el acto de vigilancia del progreso de un ensayo clínico y de asegurar que el mismo es ejecutado, registrado e informado de acuerdo con el protocolo, los procedimientos normalizados de operación (PNO), las Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos reguladores que correspondan.
- 2.8 *Orden*
Instrucción para procesar, envasar o expedir un cierto número de unidades de un producto en investigación.
- 2.9 *Producto en investigación*
Forma farmacéutica (forma de dosis) de un ingrediente activo o placebo probada o utilizada como referencia en un ensayo clínico, incluyendo un producto registrado, cuando es usado o presentado (formulado, envasado o empaquetado) en una forma farmacéutica diferente a la registrada, para una indicación no aprobada o para obtener información adicional acerca de una indicación aprobada.

- 2.10 *Producto farmacéutico*
Toda sustancia o combinación de sustancias que tiene una finalidad terapéutica, profiláctica o de diagnóstico, que se administra para modificar funciones fisiológicas, y que se presenta en una forma farmacéutica apta para la administración en seres humanos.
- 2.11 *Promotor*
Individuo, compañía, institución u organización que tiene la responsabilidad del inicio, dirección y/o financiamiento de un ensayo clínico.
- 2.12 *Protocolo*
Documento que describe el(los) objetivo(s), diseño, metodología, consideraciones éticas, estadísticas y organizativas. El protocolo habitualmente proporciona también los antecedentes y la justificación del ensayo, aunque pueden quedar explícitos en otros documentos a los que haga referencia el protocolo. El término protocolo incluye también las modificaciones que se realizan durante la ejecución del mismo.

3 Dirección de la calidad

- 3.1 La calidad de las formas farmacéuticas utilizadas en los estudios clínicos de la Fase III se caracterizará y garantizará al mismo nivel que la de los productos fabricados con autorización de comercialización.
- 3.2 El sistema de calidad diseñado, establecido y verificado por el fabricante, se describirá en procedimientos escritos disponibles al promotor, teniendo en cuenta los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos, aplicados a los productos en investigación.
- 3.3 El sistema de calidad incluirá las relaciones entre el lugar de fabricación y del ensayo clínico (por ejemplo, distribución, almacenamiento, etiquetado adicional).
- 3.4 Las especificaciones del producto y las instrucciones de fabricación pueden variar durante el desarrollo del producto; sin embargo, se mantendrá un completo control y trazabilidad de los cambios.

4 Validación

- 4.1 El proceso de producción de un producto en investigación, que no ha recibido autorización para comercialización, quizá no pueda ser validado en la misma medida que una producción establecida lo exige, pero las instalaciones y equipos estarán validados.
- 4.2 Para los productos estériles, la validación de los procesos de esterilización tendrá el mismo estándar que para los productos autorizados para comercialización.

- 4.3 En el caso de los productos estériles en investigación la garantía de la esterilidad deberá ser igual a la de los productos autorizados para la comercialización. Los procedimientos de limpieza se validarán debidamente y se concebirán teniendo en cuenta el conocimiento del producto en investigación. Cuando algunos procesos como el de mezclado no se hayan validado, pueden ser necesarias pruebas suplementarias de control de la calidad.
- 4.4 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 será el máximo de unidades llenadas en producción. De ser posible, se llenarán un mayor número de unidades con medio de cultivo para proveer una mayor confianza en los resultados que se obtengan.
- 4.5 El llenado y cierre manual o semiautomático representan un riesgo para la esterilidad de los productos, por lo que se prestará una especial atención al entrenamiento del personal y a la validación de las técnicas asépticas de cada operador.

5 Personal

- 5.1 Se designará por separado a las personas que se van a encargar de la producción y del control de la calidad de los productos en investigación.
- 5.2 Todas las operaciones de producción se llevarán a cabo bajo el control de una persona que ha sido identificada claramente como responsable.
- 5.3 El personal encargado del desarrollo del producto y el que interviene tanto en la producción como en el control de la calidad, estará instruido en los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos, así como en los requerimientos específicos establecidos para los productos en investigación.
- 5.4 El personal involucrado en la liberación de los productos en investigación estará apropiadamente entrenado en Buenas Prácticas de Fabricación y requerimientos regulatorios específicos para este tipo de productos. Este personal será independiente del personal responsable de la producción.

6 Documentación

6.1 Requisitos generales

- 6.1.1 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

producción y envase. Cada nueva versión tendrá en cuenta los datos más recientes, la tecnología actual utilizada, los requerimientos regulatorios vigentes y farmacopeas más actualizadas e incluirá una referencia a la versión precedente a fin de dar seguimiento a los cambios.

- 6.1.2 Cualquier cambio a las especificaciones, fórmulas maestras e instrucciones de producción y envase, se llevará a cabo siguiendo un procedimiento escrito. El fundamento de los cambios se enunciará y registrará y se evaluará la implicación que estos puedan tener en la calidad de los productos, por ejemplo, en la estabilidad y bioequivalencia.

6.2 Órdenes

- 6.2.1 Las órdenes de producción, envase o distribución serán dadas por el promotor al fabricante del producto en investigación. Éstas se realizarán por escrito (aunque puede transmitirse por medios electrónicos), y serán precisas para evitar cualquier ambigüedad. Asimismo, estarán formalmente autorizadas y harán referencia al archivo de las especificaciones aprobadas del producto.

6.3 Especificaciones

- 6.3.1 Al preparar las especificaciones (por ejemplo, de las materias primas, materiales de envase, productos intermedios, a granel y productos terminados), se prestará atención especial a las características que influyen en la eficacia y seguridad de los productos farmacéuticos, a saber:
- La exactitud de la dosis terapéutica o unitaria: homogeneidad, uniformidad de contenido.
 - La liberación de los principios activos según la forma farmacéutica: tiempo de disolución, etc.
 - La estabilidad estimada, si es necesario, en condiciones aceleradas, las condiciones preliminares de almacenamiento y el período de validez del producto.
- 6.3.2 Las especificaciones se revisarán sistemáticamente, con una frecuencia tal que garantice la actualización oportuna de sus requisitos, en correspondencia con el grado de desarrollo del producto. Los cambios se realizarán de conformidad con un procedimiento escrito, serán autorizados por una persona responsable y se registrarán adecuadamente.
- 6.3.3 Las especificaciones se fundamentarán en todos los datos científicos disponibles y acumulados, la tecnología más avanzada y los requisitos de reglamentación y de farmacopea.
- 6.3.4 Las especificaciones contarán con un formato uniforme, adecuado para contener la información necesaria y serán debidamente aprobadas por la persona autorizada para ello.

6.4 Archivo(s) de especificaciones

6.4.1 El archivo(s) de las especificaciones de un producto en investigación:

- a) contendrá la información necesaria para redactar las instrucciones detalladas sobre la producción, envase, pruebas de control de la calidad, liberación de lotes, condiciones de almacenamiento o distribución, por lo que incluirá, o hará referencia a, los siguientes documentos:
 - especificaciones y métodos analíticos para las materias primas, materiales de envase, productos intermedios, a granel y productos terminados;
 - procedimientos de producción;
 - controles en proceso;
 - copia de la etiqueta aprobada;
 - protocolos del ensayo clínico y códigos de aleatorización, cuando proceda;
 - acuerdos técnicos con contratistas, cuando proceda;
 - datos de estabilidad,
 - condiciones de almacenamiento y distribución.
- b) se actualizará continuamente en correspondencia con el grado de desarrollo del producto y, al mismo tiempo, asegurará la apropiada trazabilidad a las versiones anteriores;
- c) indicará quien es la persona a la que se ha designado o capacitado para responsabilizarse de la liberación de los lotes.

6.4.2 La información contenida en el archivo(s) de las especificaciones de un producto en investigación servirá de base para evaluación y liberación de los lotes por lo que la persona autorizada para realizar esta actividad deberá tener acceso a dicha información.

6.5 Fórmulas maestras e instrucciones de producción

6.5.1 Estos documentos podrán modificarse a la luz de la experiencia, pero se debe tener en cuenta cualquier posible repercusión sobre la estabilidad y, sobre todo, la bioequivalencia entre lotes de productos acabados.

6.5.2 Los cambios a la fórmula maestra e instrucciones de producción se harán en conformidad con un procedimiento escrito, serán autorizados por una persona responsable y se registrarán adecuadamente.

6.5.3 Existirán instrucciones escritas para la realización de cada operación de producción y todas las acciones efectuadas se registrarán adecuadamente. Los registros son particularmente importantes para

preparar la versión definitiva de los documentos que se usarán en la fabricación establecida.

6.6 Instrucciones de envase, etiquetado y embalaje

- 6.6.1 El número de unidades a envasar se especificará antes de comenzar las operaciones de envase. Se tendrá en cuenta el número de unidades necesarias para efectuar los controles de calidad, así como las destinadas a ser conservadas como muestras de retención.
- 6.6.2 Al final del proceso de envase y etiquetado se efectuará un recuento de comprobación o conciliación de las cantidades del material de envase expedido, utilizado, devuelto y destruido.
- 6.6.3 La información impresa en las etiquetas o rótulos incluirá los datos establecidos en los requerimientos vigentes para el manejo y uso de los productos en investigación en los ensayos clínicos y responsabilidades de las partes.
- 6.6.4 Sobre las etiquetas no se harán tachaduras, borrones o enmiendas.
- 6.6.5 Cada embalaje estará identificado y rotulado según se establece en los requerimientos vigentes para el manejo y uso de los productos en investigación en los ensayos clínicos y responsabilidades de las partes.

6.7 Registros de producción, ensayo y envase

- 6.7.1 Los registros de producción, ensayo y envase de los lotes contendrán detalles suficientes para poder seguir con exactitud la secuencia de las operaciones. Estos incluirán cualquier observación pertinente que aumente los conocimientos con respecto al producto, permita mejorar las operaciones de fabricación y justifique los procedimientos empleados y cambios realizados.
- 6.7.2 Se anexará, en el registro de envase del lote, una copia de cada tipo de etiqueta emitida.
- 6.7.3 Los registros de producción, ensayo y envase de los lotes se conservarán al menos dos años después de terminado o interrumpido el ensayo clínico, o después del Registro o autorización de comercialización.

6.8 Expediente de lote

- 6.8.1 El fabricante conformará un expediente por cada lote de producto en investigación fabricado, el cual contendrá, como mínimo:
- Órdenes de producción, envase y distribución.
 - Registro de producción, control y envase del lote.
 - Informe de análisis.

- Registro de liberación del lote.
- Certificado de calidad del producto terminado.

7 Locales y equipos

- 7.1 Durante la fabricación de productos en investigación, si diferentes productos son manipulados en las mismas instalaciones, se reforzarán las medidas para minimizar todos los riesgos de contaminación cruzada y mezcla de productos, a través del uso de procedimientos apropiados.
- 7.2 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 vistas a minimizar los riesgos de contaminación cruzada. El diseño de los equipos y locales, métodos de inspección y ensayos y los límites de aceptación de la limpieza reflejarán la naturaleza de estos riesgos.
- 7.3 Para la fabricación de determinados productos que se mencionan en el apartado 8.3.1¹ de la Regulación No. 16-2000, el principio de fabricación en campaña podrá ser aceptable si no se dispone de instalaciones dedicadas o autónomos reservados exclusivamente para la fabricación de estos productos. Como es posible que no se conozca totalmente la toxicidad de los materiales, las operaciones de limpieza cobran particular importancia; se tendrá en cuenta la solubilidad del producto y de los excipientes en los diversos agentes limpiadores.

8 Materiales

8.1 Materias primas y materiales de envase

- 8.1.1 Las propiedades físicas, químicas y, si corresponde, microbiológicas de las materias primas estarán definidas, documentadas y controladas en función de sus especificaciones.
- 8.1.2 Se reevaluarán periódicamente las especificaciones de los ingredientes farmacéuticos activos y excipientes.
- 8.1.3 Es necesario contar con información detallada sobre la calidad de los ingredientes farmacéuticos activos, los excipientes y los materiales de envase, para poder reconocer y, si es necesario, tener en cuenta toda la variación en la producción.
- 8.1.4 Las especificaciones y controles a los materiales de envase incluirán detalles suficientes como para evitar enmascaramientos no

¹ Productos altamente sensibilizantes (por ejemplo, penicilina), preparados biológicos (por ejemplo, procedentes de microorganismos vivos), antibióticos, hormonas, citostáticos y medicamentos muy activos.

deseados debido a cambios en la apariencia entre diferentes lotes de materiales de envase.

8.2 Materiales de referencia químicos y biológicos para fines analíticos

8.2.1 Siempre que estén disponibles, se usarán materiales de referencia de fuentes acreditadas (de la OMS o nacionales); de lo contrario, los materiales de referencia de los ingredientes farmacéuticos activos serán preparados, sometidos a prueba, caracterizados y distribuidos como tales.

8.3 Productos de referencia para ensayos clínicos

8.3.1 En los estudios en los que un producto en investigación se compara con un producto comercializado se tomarán medidas para velar por la integridad y la calidad de los productos de referencia (forma farmacéutica definitiva, materiales de envase, condiciones de almacenamiento, etc.)

8.3.2 Si se pretende hacer cambios de consideración en el producto, existirán datos (por ejemplo, sobre la estabilidad, la disolución comparativa) que demuestren que esos cambios no influyen en las características de calidad originales del producto.

9 Producción

9.1 Requisito general

9.1.1 Los productos que se van a usar en ensayos clínicos (estudios de la fase II tardía y la fase III) se fabricarán, siempre que sea posible, en un establecimiento que cuente con licencia sanitaria de operaciones farmacéuticas.

9.2 Operaciones de fabricación

9.2.1 Durante la fase de desarrollo se identificarán los parámetros críticos y métodos que se utilizarán para controlarlos durante el proceso. Los parámetros de producción y los controles provisionales durante el proceso generalmente pueden ser deducidos de la experiencia previa, incluyendo la adquirida en las tempranas etapas de desarrollo y con productos análogos. Estos aspectos serán 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 producción.

9.2.2 Donde sea aplicable, se demostrará la inactivación / remoción viral y/o de otras impurezas de origen biológico para asegurar la seguridad de los productos que se obtengan.

- 9.2.3 Cuando el llenado y el cierre se realice de forma manual o semiautomática se prestará una mayor atención al monitoreo del ambiente y del personal.

9.3 Envase, etiquetado y embalaje

- 9.3.1 Durante el envase de productos en investigación, puede que sea necesario la manipulación de diferentes productos en una misma línea al mismo tiempo. En estos casos se garantizará la utilización de procedimientos apropiados y/o equipamiento especializado y personal entrenado con vistas a minimizar el riesgo de mezclas entre los productos.

- 9.3.2 Es probable que el envase y etiquetado de los productos en investigación, cuando se utilizan etiquetas “enmascaradas”, 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, hay que reforzar los métodos de vigilancia, como la comprobación del número de etiquetas utilizadas, el control de la cadena de envasado y las verificaciones independientes por el servicio de control de la calidad.

- 9.3.3 El envase protegerá al producto en investigación para que se conserve en buen estado durante el transporte y el almacenamiento antes de llegar a su destino final.

- 9.3.4 El embalaje permitirá detectar cualquier tipo de violación, apertura o tentativa de apertura del mismo durante la transportación y almacenamiento.

9.4 Operaciones de enmascaramiento

- 9.4.1 El control durante el proceso de enmascaramiento incluirá una verificación de la semejanza del aspecto y cualesquiera otras características requeridas de los diferentes productos que se van a comparar.

9.5 Codificación o aleatorización

- 9.5.1 Se establecerán los procedimientos necesarios para la generación, distribución, manejo y retención de cualquier código de aleatorización utilizado para envasar productos en investigación.

- 9.5.2 El sistema de codificación permitirá la identificación adecuada de los productos “enmascarados”. El código, junto con la lista de aleatorización garantizará 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.

- 9.5.3 El código permitirá determinar sin demora, en una situación de urgencia o emergencia médica, la identidad del producto de tratamiento real recibido por cada sujeto de investigación.

10 Control de la calidad

- 10.1 Como los procesos de producción quizás no estén estandarizados o completamente validados, los ensayos de control de la calidad son muy importantes en el aseguramiento de que cada producto cumpla con sus especificaciones.
- 10.2 Se conservarán muestras de retención de cada lote de producto en investigación, 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.
- 10.3 En caso necesario se recurrirá al control de la calidad para verificar la semejanza del aspecto y otras características físicas, el olor y el sabor de los productos en investigación “enmascarados”.

11 Liberación de lotes

- 11.1 El productor establecerá procedimientos para efectuar la liberación de los lotes de los productos farmacéuticos en investigación y definirá la persona autorizada para aprobar los lotes, la cual pertenecerá a Control de la calidad o a Aseguramiento de la calidad, de acuerdo con la estructura y funciones establecidas en cada entidad.
- 11.2 El producto terminado sólo será liberado para su distribución después que haya sido aprobado formalmente por la persona autorizada para ello.
- 11.3 La evaluación del producto terminado con vistas a su liberación considerará, entre otros aspectos:
- a) La valoración del producto a granel: condiciones de producción, los resultados de las pruebas durante el proceso, un examen de la documentación de fabricación y la observancia de los indicadores en las especificaciones del producto y la orden.
 - b) La valoración del producto acabado: además de la valoración del producto a granel, las condiciones de envase, los resultados de las pruebas durante el proceso, el examen de la documentación sobre el envase y la observancia de lo señalado en las especificaciones del producto y la orden.

- 11.4 La conformidad con los aspectos mencionados en el apartado anterior se reflejará en el certificado de calidad, el cual cumplirá lo establecido en los requerimientos vigentes para el manejo y uso de los productos en investigación en los ensayos clínicos y responsabilidades de las partes. Reflejará, además, los siguientes datos:
- Número del certificado.
 - Fecha de fabricación del lote.
 - Condiciones de almacenamiento.
 - Declaración explícita de que:
 - Se ha aplicado lo establecido en el(los) procedimiento(s) relacionados con la liberación de lotes. Opcionalmente puede incluirse el código del procedimiento correspondiente.
 - El lote está conforme con las especificaciones del producto.
 - Se aprueba la liberación del producto en investigación para ser usado en ensayo clínico.
 - La información contenida en el certificado es correcta.
 - Nombre, cargo, y firma de la persona autorizada para aprobar el lote.
 - Fecha de emisión del certificado.
- 11.5 El productor conservará una copia del certificado de calidad emitido, junto con toda la documentación relacionada con la producción y control del producto en investigación.

12 Contratos de producción, análisis y servicios

- 12.1 Cuando el fabricante encargue a terceros la preparación de productos en investigación, las obligaciones y responsabilidades de cada una de las partes quedarán definidas mediante un contrato.
- 12.2 El contrato mencionará claramente, entre otras cosas, el uso de los productos farmacéuticos en investigación para ser usados en ensayos clínicos.

13 Quejas

- 13.1 El fabricante establecerá y mantendrá procedimientos para revisar, evaluar y registrar todas las quejas relacionadas con la calidad del producto en investigación.
- 13.2 Las conclusiones de toda investigación, que se efectúe como respuesta a una queja, serán examinadas conjuntamente por el fabricante y por el promotor (cuando son entidades distintas) o por las personas a cargo de la fabricación y los responsables del ensayo clínico en cuestión, a fin de evaluar cualquier posible repercusión sobre el ensayo y el desarrollo del producto, determinar las causas y aplicar las medidas correctivas necesarias.

14 Retiros

- 14.1 Los procedimientos para retirar un producto serán conocidos por el promotor, además de la(s) persona(s) que tiene(n) a su cargo los retiros, según se describe en las Directrices sobre las Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos vigentes.

15 Distribución, devoluciones y destrucción

15.1 Requisitos generales

- 15.1.1 La distribución, devolución y destrucción de los productos sin usar se realizará en conformidad con los procedimientos descritos en el protocolo del ensayo clínico.
- 15.1.2 Todos los productos no utilizados que se envíen fuera de la fábrica se devolverán al fabricante o serán destruidos siguiendo instrucciones claramente definidas.

15.2 Distribución

- 15.2.1 Los productos en investigación serán distribuidos en bultos sellados, claramente rotulados e identificados y acuñados, según se establece en los requerimientos vigentes para el manejo y uso de los productos en investigación en los ensayos clínicos y responsabilidades de las partes.
- 15.2.2 Los productos en investigación se distribuirán de acuerdo con las instrucciones dictadas por el promotor.
- 15.2.3 La transportación se efectuará en las mismas condiciones que las recomendadas para el almacenamiento. Cuando se requiera, se utilizará un vehículo climatizado o cajas isotérmicas con el refrigerante adecuado. En ambos casos se controlará la temperatura con instrumentos apropiados y se registrarán las mediciones a intervalos previamente establecidos.
- 15.2.4 Al efectuar la distribución a un investigador se seguirá el siguiente procedimiento de expedición en dos etapas:
- a) La expedición del producto después del control de la calidad (aprobación técnica) y
 - b) La autorización para usar el producto, dada por el promotor (aprobación reglamentaria)

Ambas autorizaciones quedarán registradas.

- 15.2.5 El promotor procurará que la expedición sea recibida por el destinatario correcto, según consta en el protocolo, con el acuse de recibo correspondiente.

- 15.2.6 Se llevará un inventario detallado de las expediciones hechas por el fabricante, haciendo mención especial a la identificación del destinatario.

15.3 Devoluciones

- 15.3.1 Los productos en investigación se devolverán de conformidad con las condiciones acordadas y definidas por el promotor, especificadas por escrito en los procedimientos y aprobadas por miembros del personal autorizado.
- 15.3.2 Los productos en investigación que hayan sido devueltos se identificarán claramente y se conservarán en un área controlada, dedicada al efecto.
- 15.3.3 Se llevarán inventarios de los productos en investigación devueltos.

15.4 Destrucción

- 15.4.1 El promotor es responsable de la destrucción de los productos en investigación no usados, por lo tanto, dichos productos no serán destruidos sin su autorización.
- 15.4.2 Las operaciones de destrucción se llevarán a cabo respetando las normas de seguridad ambiental.
- 15.4.3 Las operaciones de destrucción se registrarán en forma completa. Los registros serán mantenidos por el promotor.
- 15.4.4 Si se le pide al fabricante que destruya los productos, éste entregará al promotor un certificado o comprobante de destrucción. Estos documentos permitirán la identificación inequívoca de los lotes afectados y las cantidades destruidas.

16 Bibliografía

- 16.1 OMS, Serie de Informes Técnicos 863. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 34° Informe. Anexo 7 Prácticas adecuadas de fabricación: directrices suplementarias para la fabricación de productos farmacéuticos en investigación usados en ensayos clínicos en personas. Organización Mundial de la Salud. Ginebra 1996.
- 16.2 The rules governing medical products in the European Union. EUDRALEX. Volume 4. Pharmaceutical legislation. Medicinal products for human and veterinary use. Good Manufacturing Practice. Annex 13 Manufacture of Investigational Medicinal Products. 1998.
- 16.3 The rules governing medical products in the European Union. EUDRALEX. Volume 4. Pharmaceutical legislation. Medicinal products for human and veterinary use. Good Manufacturing

- Practice. Annex 13 Manufacture of Investigational Medicinal Products. Revision 1. July 2003.
- 16.4 Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. Pharmaceutical Inspection Convention. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC / S). Annex 13 Manufacture of Investigational Medicinal Products. December 2000.
- 16.5 Resolución No. 165 / 2000 "Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas en Cuba". CECMED. Octubre / 2000".
- 16.6 Regulación No. 16-2000 "Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticas". CECMED. Octubre / 2000.
- 16.7 Regulación No. 26-2000 "Requerimientos para el Manejo y Uso de los Productos en Investigación en los Ensayos Clínicos y Responsabilidades de las Partes". CECMED. Octubre / 2000.

BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE LÍQUIDOS Y SEMISÓLIDOS (Anexo No. 08 de la Regulación No. 16-2012)

1 Generalidades

- 1.1 Los medicamentos líquidos y semisólidos pueden ser especialmente susceptibles a la contaminación microbiana o de otros tipos durante la producción. Por ello deben adoptarse medidas especiales para evitar cualquier evento de esta naturaleza.
- 1.2 La fabricación de ungüentos oftálmicos y colirios, requiere de condiciones especiales para asegurar la asepsia que estos productos exigen, pues los ojos son órganos muy susceptibles de ser atacados por microorganismos que pueden provocar una grave infección y hasta la pérdida de los mismos.
- 1.3 La producción de líquidos y semisólidos, cumplirán de forma general con lo establecido en la regulación sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos vigente y con el presente anexo como complemento, en el que se ponen de relieve requisitos específicos para estas producciones.
- 1.4 En el caso de la producción de ungüentos oftálmicos y colirios, así como en otras presentaciones, que de manera eventual, requieren condiciones de esterilidad (cremas, suspensiones y emulsiones), se aplicará además, el anexo vigente sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de productos estériles.

2 Definiciones

- 2.1 *Base o vehículo:* Medio en el cual se encuentran dispersos, el o los principios activos que aportan las características físicas y de penetración. Puede ser utilizado más de un vehículo simultáneamente.
- 2.2 *Colirio:* Líquido tópico utilizado en el tratamiento de patologías oculares.
- 2.3 *Crema:* Semisólido de baja consistencia, bajo contenido de polvo y elevada extensibilidad, que puede contener base de tipo hidrosoluble o emulsionada.
- 2.4 *Emulsión:* Es un sistema de dos fases en el cual un líquido es dispersable en forma de pequeñas gotas a través de otro líquido, estabilizado mediante agentes emulsificantes.
- 2.5 *Jalea:* Semisólido de baja consistencia, bajo contenido de polvo y alta extensibilidad, disuelto en base hidrosoluble lo cual le otorga una apariencia translúcida.

- 2.6 *Líquido oral*: Forma farmacéutica líquida que se administra por vía oral. Puede contener uno o más fármacos disueltos, con o sin saborizantes, aromatizantes o agentes colorantes.
- 2.7 *Líquido tópico*: Forma farmacéutica líquida conteniendo uno o más principios activos que se administra mediante aplicación directa en la piel, oídos o fosas nasales.
- 2.8 *Óvulo*: Producto semisólido que se administra por vía vaginal.
- 2.9 *Pasta*: Es un semisólido de alta consistencia, alto contenido de polvo y muy baja extensibilidad.
- 2.10 *Semisólido*: Producto blando y untuoso con propiedades intermedias entre los líquidos y sólidos. Clasifican en este concepto, ungüentos, cremas, jaleas, óvulos, supositorios y pastas.
- 2.11 *Supositorio*: Producto semisólido que se administra por vía rectal.
- 2.12 *Suspensión*: Fármaco no disuelto, finamente dividido y disperso en un vehículo líquido.
- 2.13 *Ungüento*: Semisólido de mediana consistencia que puede tener cualquier tipo de base.
- 2.14 *Ungüento oftálmico*: Ungüento utilizado en el tratamiento de patologías oculares.

3 Instalaciones y equipos

- 3.1 Se utilizarán, siempre que sea posible, sistemas cerrados de producción y transferencia con el fin de proteger al producto de la contaminación.
- 3.2 Las zonas de producción en la que se encuentren expuestos los productos o envases limpios abiertos, se ventilarán de forma efectiva, con aire filtrado, con un grado de eficiencia que garantice la no contaminación del producto.
- 3.3 Se usará equipamiento de capacidad adecuada.
- 3.4 Los mezcladores, emulsionadores, recipientes, tuberías y bombas de transferencia, se diseñarán e instalarán de forma que puedan limpiarse fácilmente y desinfectarse si es necesario. En el diseño del equipo se evitarán los espacios muertos y serán fácilmente desmontables, evitándose así la proliferación microbiana.
- 3.5 Se prohibirá el uso de recipientes y equipos de cristal o plásticos. El acero inoxidable de alta calidad será como mínimo No 314 o 316, fundamentalmente para aquellas partes que están en contacto con el producto.

- 3.6 Si es necesario almacenar semisólidos en recipientes herméticamente cerrados, tendrán forma apropiada para que puedan ser completamente vaciados y posteriormente higienizados. Los productos sensibles a la oxidación serán fabricados y almacenados bajo vacío o gas inerte.
- 3.7 Todos los instrumentos de medición estarán verificados. Cuando se utilicen las varillas de medición, se hará exclusivamente en los recipientes para las cuales han sido calibradas. Los instrumentos de medición que requieran contacto directo con el producto en proceso, serán de naturaleza no contaminante, que no desprendan partículas y/o transformen la composición del producto.

Ungüentos oftálmicos y colirios

- 3.8 Las áreas limpias donde se ejecuten las operaciones de preparación y llenado de estos productos cumplirán con los requisitos establecidos para este tipo de áreas en el anexo vigente de la regulación sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos estériles.
- 3.9 Los vehículos e ingredientes farmacéuticos activos serán estériles, así como aquellos utensilios que entren en contacto con el producto.
- 3.10 Los tubos para el envase de ungüentos oftálmicos deberán recibir un tratamiento antes de su uso que garanticen condiciones de esterilidad.
- 3.11 Para colirios, si no se aplica el sistema de conformado-llenado y sellado, los envases serán sometidos al tratamiento indicado para los mismos, en el anexo de regulación sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos estériles.
- 3.12 Las piezas de la máquina llenadora que entran en contacto con el producto, estarán libres de toda contaminación. Los operarios de preparación, llenado y otros que laboren en las áreas limpias, cumplirán con lo establecido en el apartado correspondiente a Personal de las Buenas Prácticas para la Fabricación de productos estériles.

4 Producción

- 4.1 El agua utilizada en la producción, con excepción de las producciones estériles, será purificada y se controlará química y microbiológicamente.
- 4.2 Se prestará atención al mantenimiento de los sistemas de agua con el fin de evitar el riesgo de proliferación microbiana.
- 4.3 Después de desinfectar los sistemas de agua por medios químicos,

se utilizará un procedimiento validado a fin de garantizar que el agente de desinfección sea eliminado de forma efectiva.

- 4.4 Se garantizará que las instalaciones, equipos y tuberías para la transferencia del producto, estén limpios antes del uso. Cuando se utilice aire comprimido se garantizará que éste sea seco, limpio y libre de aceite y se comprobará que la calidad del mismo cumpla con las especificaciones establecidas.
- 4.5 En las zonas donde se encuentren expuestos los productos o recipientes limpios, no se colocarán materiales que puedan desprender contaminantes.
- 4.6 Cuando el producto a granel no se envase inmediatamente, se especificará y respetará el periodo máximo de almacenamiento y las condiciones de este.
- 4.7 Cuando se transfiera el producto a granel almacenado hacia la máquina de llenado u otro punto de uso, se asegurará antes de ser utilizado, que no haya sido afectada su calidad.
- 4.8 Se mantendrá la homogeneidad de las emulsiones y suspensiones durante el llenado. Se prestará especial atención al comienzo del proceso, después de las paradas y al final del mismo a fin de que mantenga la homogeneidad.

5 Validación

- 5.1 Como en otras formas farmacéuticas, la cantidad de datos necesarios para demostrar la uniformidad en el proceso de fabricación, varía de producto a producto, por tal razón, deben identificarse las fases críticas en cada operación y predeterminar las especificaciones, las cuales serán monitoreadas durante el proceso de validación.
- 5.2 Para líquidos y semisólidos son aspectos claves durante la validación, asegurar la correcta disolución u homogeneidad de los ingredientes farmacéuticos activos y preservos y la garantía en los límites de concentración de acuerdo a las especificaciones, antes, durante y después de la formulación y el llenado.

Validación de limpieza

- 5.3 Es imprescindible contar con procedimientos escritos, basados en estudios de validación previos, que establezcan los métodos de limpieza del equipamiento utilizado en producción, de manera que se evite cualquier contaminación entre lotes. Los mismos instruirán detalladamente sobre el modo de limpieza, solventes o detergentes indicados y parámetros de aceptación para cada caso.
- 5.4 Estará definido el tiempo máximo que puede transcurrir entre el final

de la producción y el comienzo de la limpieza.

- 5.5 Se utilizarán, siempre que sea posible, líneas dedicadas para productos o clases de productos, los cuales contarán con los requisitos de limpieza establecidos y avalados mediante los resultados de la validación correspondiente.

6 Control de la calidad

- 6.1 Se especificará y controlará la calidad química y microbiológica del agua usada en la producción.
- 6.2 Se controlará la calidad de las materias primas y materiales antes de ser incorporados al proceso productivo.
- 6.3 El producto final responderá a las especificaciones establecidas en farmacopeas o desarrolladas por el fabricante. En todo caso, las técnicas de ensayo aplicadas deberán estar validadas.

Ensayo microbiológico

- 6.4 Los líquidos y semisólidos con requisitos de esterilidad, serán sometidos a las pruebas de esterilidad oficialmente establecidas.

7 Almacenamiento

- 7.1 Los líquidos y semisólidos cumplirán los requisitos de distribución y almacenamiento establecidos en la Regulación vigente para estas operaciones.

8 Bibliografía

- 8.1 Calidad y Buenas Prácticas de Manufactura, Francia, 1992
- 8.2 Buenas Prácticas de Producción de Semisólidos. Reino Unido.
- 8.3 Guía de Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica, Malasia, 1992.
- 8.4 Buenas Prácticas de Producción Farmacéutica NC 26-211, 1992.
- 8.5 Tecnología de la Producción de Preparados Farmacéuticos Semisólidos. Dr. Rafael Ugarte Reyna, 1975.
- 8.6 Guía de inspección de Buenas Prácticas de Manufactura, Secretaría Nacional de Salud, Bolivia, 1997.
- 8.7 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8^{va} edición 2005.
- 8.8 Guide to inspections Oral solution and suspensions. Disponible en agina web, septiembre 2005.
- 8.9 Guide to inspection of topical drug products. Disponible en página web, septiembre 2005.
- 8.10 Anexo 9 de la PIC / S, julio de 2004.
- 8.11 Eudralex. EMEA, julio de 2005.

BUENAS PRÁCTICAS PARA LA FABRICACIÓN DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS

(Anexo No. 09 de la Regulación No. 16-2012)

1 Generalidades

- 1.1 Debido a las diferencias existentes entre la producción de ingredientes farmacéuticos activos, en lo adelante IFA, y la formulación de productos farmacéuticos terminados, no siempre es posible ni necesaria, la estricta aplicación de las Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos. Las presentes pautas serán puestas en práctica para asegurar que los procesos, instalaciones y controles empleados en la producción de IFA sean operados o manejados de forma tal que estos posean la calidad y pureza apropiadas para su uso en los productos farmacéuticos terminados.
- 1.2 Esta regulación complementa las Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos vigentes y es aplicable a los IFA que sean producidos en y para el territorio nacional.
- 1.3 En el presente documento el término fabricación se define como todas las operaciones de recepción de materiales, producción, envase, etiquetado, control de la calidad, liberación, almacenamiento y distribución de los IFA. Dado que puede darse el caso de que un IFA acabado, envasado y etiquetado sea reenvasado y/o reetiquetado, estas últimas operaciones también se regirán por la presente regulación.
- 1.4 Este documento es aplicable en la fabricación de IFA:
- utilizados en la producción de medicamentos de uso humano;
 - obtenidos por síntesis química, extracción, cultivo celular / fermentación, a partir de fuentes naturales (animal y/o vegetal) o de alguna combinación de estos procesos;
 - producidos a partir de plasma o sangre como materia prima;
 - estériles, hasta el momento previo a su esterilización (la esterilización y procesamiento aséptico de los IFA estériles no son tratados en esta Regulación, los mismos serán desarrollados de acuerdo con las Buenas Prácticas para la Fabricación de productos estériles vigentes).
- 1.5 Las etapas o pasos de producción a partir de los cuales deberán aplicarse las disposiciones establecidas en este documento, se señalan en gris en la tabla siguiente:

Tipo de manufactura	Pasos o etapas en los que se aplica la guía				
Síntesis química	Producción de un material de partida	Introducción del material de partida como IFA	Producción de intermediarios	Extracción y purificación	Procesamiento físico y envase
IFA extraído de fuentes vegetales	Colección de plantas	Extracciones iniciales	Introducción del material de partida como IFA	Aislamiento y purificación	Procesamiento físico y envase
IFA derivado de fuentes animales y humano	Colección de órganos, tejidos y fluidos	Extracciones iniciales, mezcla	Introducción del material de partida como IFA	Aislamiento y purificación	Procesamiento físico y envase
IFA obtenidos de extractos herbarios	Colección de plantas	Corte y extracciones iniciales		Extracción final	Procesamiento físico y envase
IFA constituidos por hierbas molidas o pulverizadas	Colección de plantas y/o cultivo y cosecha	Corte / molinado			Procesamiento físico y envase
Biotecnología: fermentación / cultivo de células	Establecimiento del Banco Maestro de Células y Bancos de Células de Trabajo	Mantenimiento del Banco de Células de Trabajo	Cultivo de células y/o fermentación	Aislamiento y purificación	Procesamiento físico y envase
Fermentación "clásica" para producir un IFA	Establecimiento del Banco Maestro de Células y Bancos de Células de trabajo	Mantenimiento del Banco de Células de trabajo	Introducción de las células en la fermentación	Aislamiento y purificación	Procesamiento físico y envase

- 1.6 No es aplicable para:
- La obtención de sangre, plasma, células enteras, IFA para terapia génica;
 - Gases medicinales;
 - Aspectos específicos a la producción / control de radiofármacos;
 - Sustratos celulares (mamíferos, plantas, insectos o células de microorganismos, tejidos o fuentes animales incluyendo animales transgénicos).
- 1.7 La regulación no cubre aspectos relacionados con la seguridad del personal involucrado en la producción, ni con la protección al medio ambiente. Estos controles son responsabilidad inherente de los productores, los cuales tienen que regirse por las leyes nacionales.
- 1.8 El presente documento fue elaborado teniendo en cuenta, fundamentalmente, las recomendaciones técnicas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre Buenas Prácticas para la fabricación de estos productos. Fueron incorporados, además, aspectos específicos descritos en documentos de la Food and Drug Administration (FDA), Pharmaceutical Inspection Co-

operation Scheme (PIC / S) e International Conference on Harmonisation (ICH).

2 Definiciones

A los efectos de esta regulación se aplican las definiciones que a continuación se relacionan. Es posible que en otro contexto puedan tener significados diferentes.

- 2.1 *Biocarga*: Nivel y tipo de microorganismo, admisible o no, que puede estar presente en las materias primas, productos intermedios o ingredientes farmacéuticos activos. La biocarga no debe ser considerada como contaminación, excepto cuando los niveles han sido excedidos o se detectan microorganismos inadmisibles.
- 2.2 *Contaminación*: Introducción indeseada de impurezas de naturaleza química o microbiológica o de materia extraña dentro o sobre una materia prima, producto intermedio o ingrediente farmacéutico activo durante la producción, muestreo, envase o re-envase, almacenamiento o transportación.
- 2.3 *Control de proceso*: Comprobaciones que se ejecutan durante la producción para monitorear y, si procede, ajustar el proceso y/o asegurar que el producto intermedio o ingrediente farmacéutico activo cumple con sus especificaciones.
- 2.4 *Criterio de aceptación*: Límites numéricos, rangos u otras medidas adecuadas para la aceptación de los resultados de los ensayos.
- 2.5 *Crítico*: Paso y/o condición de un proceso, requerimiento de un ensayo u otro parámetro o aspecto relevante que será controlado dentro de criterios predeterminados para asegurar que los ingredientes farmacéuticos activos cumplan sus especificaciones.
- 2.6 *Estudio de estabilidad*: Serie de ensayos que permiten obtener información para establecer el período de validez de un IFA o producto intermedio en su envase original y en las condiciones de almacenamiento especificadas.
- 2.7 *Fecha de fabricación*: La que se establece en los lotes individuales e indica la fecha en la que se completa la manufactura de los mismos.
- 2.8 *Fecha de vencimiento*: Fecha dentro de la cual se espera que el producto mantenga sus especificaciones si es almacenado correctamente. La misma se establece sumando a la fecha de fabricación el plazo o período de validez.
- 2.9 *Fermentación clásica*: Procesos 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 IFA.

- 2.10 *Impureza*: Cualquier contaminante presente en un producto intermedio o IFA.
- 2.11 *Ingrediente farmacéutico activo (IFA)*: Sustancia o compuesto que se utiliza en la fabricación de un producto farmacéutico como compuesto farmacológico activo.
- 2.12 *Materia prima de IFA*: Materia prima, producto intermedio o IFA usado en la producción de otro IFA, que es incorporado como un fragmento significativo dentro de su estructura. Una materia prima de IFA normalmente tiene estructura y propiedades químicas definidas.
- 2.13 *Material crítico*: Material que entra en contacto directo con el producto, y que puede incidir en la calidad del mismo.
- 2.14 *Mezcla*: Proceso donde se combinan materiales que reúnen las mismas especificaciones para producir IFA o productos intermedios homogéneos.
- 2.15 *Perfil de impurezas*: Descripción de las impurezas, identificadas o no, presentes en un IFA.
- 2.16 *Período de rechequeo o reensayo*: Período de tiempo en el cual puede considerarse que el IFA almacenado bajo las condiciones recomendadas mantiene sus especificaciones. Se establece para sustancias estables en cuyos estudios los datos resultantes no indican descomposición. Al final de este período, en su fecha de reensayo, el IFA debe ser analizado nuevamente y usarse preferiblemente de inmediato.
- 2.17 *Proceso biotecnológico*: Proceso donde se emplean células o microorganismos que han sido generados o modificados por técnicas de DNA recombinante, hibridoma u otra tecnología para IFA.
- 2.18 *Producto intermedio*: Material parcialmente procesado que debe someterse a otras etapas de fabricación, previo a convertirse en IFA.
- 2.19 *Sistema computarizado*: Grupo de componentes de hardware y software asociados y diseñados para desarrollar una función específica o un grupo de funciones.

3 Revisión anual de producto.

- 3.1 Se realizarán revisiones periódicas de la calidad de los IFA con el objetivo de verificar la consistencia de los procesos, siguiendo la metodología descrita en las Directrices vigentes sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos. Tales revisiones serán realizadas y documentadas anualmente.

- 3.2 Los resultados de las revisiones serán evaluados y se ejecutará una valoración de las acciones correctivas o de las revalidaciones realizadas. Las razones de tales acciones correctivas serán documentadas. Las acciones correctivas acordadas serán completadas oportunamente y de una manera eficiente.

4 Instalaciones

Diseño y construcción

- 4.1 Cuando se establezcan especificaciones microbiológicas para productos intermedios e IFA, las instalaciones serán diseñadas de manera tal que se limite la exposición de estos a los contaminantes.
- 4.2 El flujo de materiales y personal en la instalación será diseñado para prevenir la mezcla o contaminación.
- 4.3 Existirán áreas definidas u otros sistemas de control para las siguientes actividades:
- Recepción, identificación, muestreo y cuarentena de los materiales de entrada, pendientes a liberar o rechazados;
 - Cuarentena antes de la liberación o rechazo de productos intermedios e IFA;
 - Muestreo de productos intermedios e IFA;
 - Manipulación de los materiales rechazados antes de su disposición futura (por ejemplo, retorno, reproceso o destrucción);
 - Almacenamiento de los materiales liberados;
 - Operaciones de producción;
 - Operaciones de etiquetado y envase;
 - Operaciones de laboratorios.

Sistemas de apoyo

- 4.4 Todos los sistemas de apoyo que pudieran incidir sobre la calidad del producto (por ejemplo, vapor, gases, aire comprimido, ventilación y acondicionamiento del aire) estarán calificados y apropiadamente monitoreados. Se tomarán acciones siempre que sean excedidos los límites establecidos.
- 4.5 Los planos de estos sistemas de apoyo estarán disponibles y actualizados.
- 4.6 Los sistemas de extracción, filtración y ventilación de aire serán diseñados, construidos y adecuados para minimizar los riesgos de contaminación y contaminación cruzada e incluirán equipamiento para controlar la presión de aire, microorganismos (cuando se requiera), polvo, humedad y temperatura. Se prestará una especial atención en las áreas donde los IFA estén expuestos al ambiente.

- 4.7 Si el aire es recirculado hacia las áreas de producción se tomarán las medidas apropiadas para controlar los riesgos de contaminación y contaminación cruzada.

Agua

- 4.8 Se establecerán especificaciones físico-químicas, microbiológicas y de endotoxinas (donde proceda) para los diferentes tipos de agua usadas en producción.
- 4.9 Se demostrará que el agua utilizada en la fabricación de los IFA es adecuada para el uso previsto.
- 4.10 Se cumplirá con lo establecido en las Buenas Prácticas Ingenieras vigentes para la producción de aguas de uso farmacéutico y vapor limpio.

Limpieza y mantenimiento

- 4.11 Las instalaciones usadas en la fabricación de productos intermedios e IFA se mantendrán limpias y en buen estado.
- 4.12 Las actividades de limpieza estarán definidas en un procedimiento, el que establecerá el programa de limpieza, así como los métodos, equipamiento y materiales a utilizar en la limpieza de las instalaciones y equipos.

5 Equipos

Diseño y construcción

- 5.1 El equipamiento usado en la fabricación de productos intermedios e IFA poseerá un diseño y tamaño adecuado; su ubicación facilitará el uso, limpieza, desinfección (cuando proceda) y mantenimiento de los mismos.
- 5.2 Se usarán preferentemente equipos cerrados o contenidos. En caso contrario, se tomarán precauciones para minimizar el riesgo de contaminación proveniente del ambiente.

Mantenimiento y limpieza del equipamiento

- 5.3 Los equipos de uso múltiple se someterán a procesos de limpieza y, en caso necesario, se esterilizarán. Antes de iniciar la fabricación de otro producto se procederá a inspeccionar el equipamiento para verificar su estado de limpieza. Tales operaciones serán registradas.
- 5.4 Los procedimientos de limpieza contendrán suficientes detalles que le permitan al operador realizar la limpieza de cada tipo de equipo, de manera efectiva y reproducible. Estos procedimientos incluirán:
- Asignación de responsabilidades para la limpieza del equipo.

- Programas de limpieza, incluyendo, donde sea conveniente o apropiado, programas de desinfección.
 - Completa descripción de los métodos y materiales incluyendo dilución de los agentes de limpieza usados en la limpieza del equipo.
 - Cuando proceda, instrucciones para desensamblar y ensamblar cada parte del equipo para asegurar una limpieza adecuada.
 - Instrucciones para remover o borrar la identificación del lote anterior.
 - Instrucciones para la protección del equipo limpio contra la contaminación, antes de su uso.
 - Inspección de la limpieza del equipo inmediatamente antes de su uso.
 - Establecimiento del tiempo máximo que puede transcurrir entre la terminación del proceso y la limpieza del equipo.
- 5.5 Los equipos y utensilios serán limpiados, guardados y, cuando sea necesario, higienizados o esterilizados para prevenir la contaminación o que queden en ellos algún material que pueda alterar la calidad de los productos intermedios o del IFA.
- 5.6 Los equipos asignados a una producción continua o una producción en campaña de lotes sucesivos del mismo producto intermedio o IFA se limpiarán, a intervalos establecidos, para prevenir acumulación o arrastre de contaminantes.
- 5.7 Los equipos no dedicados se limpiarán (siguiendo procedimientos de limpieza validados) entre las producciones de diferentes productos para prevenir la contaminación cruzada.
- 5.8 Los criterios de aceptación para los residuos y la selección del procedimiento y agentes de limpieza serán definidos y justificados.
- 5.9 Los equipos estarán identificados en cuanto a su contenido o estado de limpieza.
- 5.10 La limpieza de los equipos será monitoreada por ensayos analíticos e inspección visual, donde sea posible. La inspección visual puede permitir la detección de contaminación grosera concentrada en pequeñas áreas que de otra forma pueden no ser detectadas por muestreo y/o análisis.

Calibración

- 5.11 El equipamiento crítico de control, pesada, medición, monitoreo y ensayo será calibrado de acuerdo con los procedimientos escritos y programas establecidos.
- 5.12 La calibración de los equipos se realizará usando patrones trazables con los patrones certificados (de existir estos).

- 5.13 Se conservarán los resultados de las calibraciones realizadas.
- 5.14 El estado actual de calibración del equipamiento crítico será conocido y verificable.
- 5.15 Las desviaciones de los estándares de calibración aprobados en un instrumento crítico, serán investigadas para determinar si éstas, pueden haber tenido un impacto en la calidad de los productos intermedios o IFA fabricados con el mismo.

Sistemas computarizados

- 5.16 Los sistemas computarizados estarán validados. La profundidad y el alcance de la validación dependerá de la diversidad, complejidad y de la criticidad de la aplicación computarizada.
- 5.17 La calificación de la instalación y de la operación del sistema automatizado demostrarán la conformidad entre el hardware y el software para ejecutar la tarea asignada.
- 5.18 Si un sistema existente no fue validado al tiempo de su instalación, podrá conducirse una validación retrospectiva si la documentación apropiada está disponible.
- 5.19 Los sistemas computarizados tendrán suficientes controles para prevenir un acceso no autorizado o cambios de datos. Existirán controles para prevenir o evitar la omisión de datos (por ejemplo, en casos en que se apague el sistema y el dato no se registre). Existirá un registro de todos los cambios realizados con la entrada previa de quien realizó el cambio y cuando el mismo fue realizado.
- 5.20 Existirán procedimientos escritos para la operación y conservación del sistema computarizado.
- 5.21 Cuando se introduzcan datos críticos de forma manual existirá un chequeo adicional para verificar la exactitud de dicha entrada. Esto podrá ser realizado por un segundo operador o por el mismo sistema.
- 5.22 Los incidentes relacionados con el sistema computarizado que puedan afectar la calidad de los productos intermedios, IFA, la confiabilidad de los registros o de los resultados de las pruebas serán registrados e investigados.
- 5.23 Cualquier cambio al sistema computarizado se realizará de acuerdo con un procedimiento, los mismos serán formalmente autorizados, documentados y comprobados.
- 5.24 Se mantendrán registros de todos los cambios modificaciones y ajustes hechos al hardware, software u otro componente crítico del

sistema para demostrar que el sistema final conserva su estado de validación.

- 5.25 El sistema estará provisto de un sistema de baterías que evite la pérdida permanente de datos por un fallo o rotura del mismo.
- 5.26 Los datos estarán registrados al menos por un segundo medio, adicional al sistema computarizado.

6 Documentación y registros

Sistema de documentación y especificaciones

- 6.1 Existirá una fórmula maestra formalmente autorizada y actualizada para cada IFA, donde se incluirá lo referido en las Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos vigentes. De ser posible, la fórmula maestra se preparará para los tamaños de lotes normalizados. Cualquier modificación en la fórmula maestra será autorizada y firmada por las personas autorizadas.
- 6.2 Todos los documentos relacionados con la fabricación de los productos intermedios o IFA serán elaborados, revisados, aprobados y distribuidos de acuerdo con procedimientos escritos.
- 6.3 Se establecerán procedimientos para la conservación, por un período de tiempo especificado, de todos los documentos apropiados (por ejemplo, desarrollo histórico del producto, escalado, transferencia tecnológica, validación de procesos, registros de entrenamiento, registros de producción, control de la documentación y su distribución).
- 6.4 Todos los registros de producción, control y distribución se conservarán como mínimo 1 año después de la fecha de vencimiento del lote. Para los IFA con fechas de reensayo, los registros se conservarán como mínimo 3 años después de la distribución completa del lote.
- 6.5 Se establecerán y documentarán especificaciones para todas las materias primas, productos intermedios, IFA, materiales de envase, etiquetado y embalaje. Estos documentos también se establecerán para otros materiales que se utilicen en la fabricación de los productos intermedios o IFA que puedan impactar de forma crítica en su calidad.
- 6.6 Los criterios de aceptación para los controles en proceso estarán establecidos y documentados.

Registros de materias primas, productos intermedios y materiales de etiquetado y envase de IFA

- 6.7 Se mantendrán registros que incluyan:

- El nombre del fabricante, identidad y cantidad de cada embarque de cada lote de materias primas, productos intermedios, materiales de envase y etiquetado para IFA; el nombre del proveedor; el número de control del proveedor (si es conocido) u otra identificación conocida; número asignado en la recepción y la fecha de recibo;
- Los resultados de cualquier prueba o examen realizado y las conclusiones derivadas de estos;
- Registros con trazabilidad del uso de los materiales;
- La documentación del examen y revisión de los materiales de etiquetado y envase del IFA para verificar su conformidad con las especificaciones establecidas;
- La decisión final respecto al rechazo de materias primas, productos intermedios, materiales de etiquetado y envase del IFA.

6.8 Las etiquetas emitidas o impresas serán comparadas contra las aprobadas y/o establecidas.

Instrucciones maestras de producción (registro maestro de producción y control)

6.9 Para asegurar uniformidad lote a lote, las instrucciones para cada producto intermedio e IFA se prepararán, fecharán y firmarán por una persona e independientemente serán chequeadas, fechadas y firmadas por una persona de la unidad de Calidad.

6.10 Las instrucciones maestras de producción incluirán:

- Nombre del producto intermedio o IFA que está siendo fabricado y el código de referencia del documento que lo identifica, si es aplicable;
- Una lista completa de las materias primas y los productos intermedios designados por el nombre o códigos suficientemente específicos para identificar cualquier característica especial de calidad;
- Una declaración exacta de la cantidad o proporción de cada materia prima o producto intermedio a ser usado, incluyendo la unidad de medida. Cuando la cantidad no esté fijada, el cálculo para cada tamaño de lote o rendimiento de producción será incluido. Las variaciones a las cantidades previstas serán justificadas;
- Localización de la producción y del equipamiento principal que será usado;
- Instrucciones detalladas de la producción, incluyendo:
 - secuencia a seguir;
 - intervalos de los parámetros del proceso;
 - instrucciones para el muestreo y controles de proceso con sus criterios de aceptación, donde sea apropiado;
 - límites de tiempo para completar las etapas individuales de producción y/o del proceso completo, donde proceda;

- rendimientos esperados;
- Donde sea apropiado, anotaciones especiales y precauciones, o referencias cruzadas a estas;
- Las instrucciones para el almacenamiento de los productos intermedios o IFA para asegurar su disponibilidad para su uso, incluyendo el etiquetado y envase de los materiales, así como las condiciones especiales de almacenamiento con límite de tiempo, donde proceda.

Registros de producción de lotes

- 6.11 Se prepararán registros de producción de lotes para cada producto intermedio e IFA e incluirán la información completa relacionada con la producción y control de cada lote.
- 6.12 Estos registros serán numerados con un único número de lote o un número de identificación, fechado y firmado cuando sean emitidos.
- 6.13 Serán establecidos y seguidos procedimientos escritos para la investigación de desviaciones críticas o fallas de un lote de producto intermedio o IFA. La investigación se extenderá a otros lotes que puedan haber estado asociados con el fallo en la especificación o la desviación.
- 6.14 La documentación del lote (registro de producción y control del lote) aun cuando se realice bajo contrato incluirá:
- Las fechas y, donde proceda, tiempos;
 - Identificación del equipamiento principal usado (por ejemplo, reactores, liofilizadoras, molinos, etc.)
 - Identificación específica de cada lote, incluyendo peso, medidas, y números de lote de las materias primas, productos intermedios o cualquier material reprocesado empleado durante la fabricación;
 - Resultados actuales registrados para los parámetros críticos del proceso;
 - Cualquier muestreo ejecutado;
 - Firmas de las personas que ejecutan y supervisan directamente o verifican cada paso crítico de operación;
 - Resultados de los ensayos de laboratorio y controles en proceso;
 - Rendimiento obtenido o tiempo transcurrido en cada etapa;
 - Descripción del envase y etiquetado de los productos intermedios e IFA;
 - Muestra de la etiqueta del IFA o producto intermedio usada;
 - Cualquier desviación ocurrida, su evaluación, la investigación conducida (cuando proceda) o referencia a la investigación si se conserva separadamente;
 - Resultados de los ensayos de liberación.

7 Materiales

- 7.1 Existirán procedimientos escritos para la recepción, identificación, cuarentena, almacenamiento, manipulación, muestreo, ensayo y aprobación o rechazo de los materiales.
- 7.2 Los fabricantes de los productos intermedios y/o IFA tendrán un sistema para evaluar a los suministradores o proveedores de los materiales críticos.
- 7.3 Los materiales serán comprados contra las especificaciones establecidas, a proveedores aprobados por la Unidad de Calidad.
- 7.4 Si el proveedor de un material crítico no es el fabricante de ese material, la entidad tendrá conocimiento del nombre y dirección de ese fabricante.

8 Producción y controles de proceso

Operaciones de producción

- 8.1 Si un material es subdividido para su uso posterior en las operaciones de producción, éste se mantendrá en un envase adecuado y será identificado con la siguiente información:
- Nombre del material y/o código interno del producto;
 - Número de control o de recepción;
 - Medición o pesada del material en el nuevo envase; y
 - Fecha de re-evaluación o reensayo si procede.
- 8.2 Las operaciones críticas de pesada, medición y subdivisión serán supervisadas. Previo al uso de los materiales, el personal de producción verificará que los materiales son los especificados o requeridos en el registro del lote para la fabricación de los productos intermedios o IFA.
- 8.3 El resto de las operaciones clasificadas como críticas serán supervisadas o estarán sujetas a un control equivalente.
- 8.4 Los materiales que van a ser reprocesados serán adecuadamente segregados y controlados para prevenir su uso no autorizado.

Límites de tiempo

- 8.5 Si las instrucciones maestras de producción especifican límites de tiempo, los mismos serán cumplidos para asegurar la calidad de los productos intermedios e IFA. Las desviaciones serán evaluadas y documentadas.

Muestreo y controles de procesos

- 8.6 Se establecerán procedimientos escritos para monitorear los procesos y controlar el desarrollo de las etapas que pueden causar variabilidad en las características de calidad de productos intermedios e IFA. Los controles de proceso y sus criterios de aceptación serán definidos sobre la base de la información obtenida en la fase de desarrollo o datos históricos.
- 8.7 El criterio de aceptación, tipo y alcance del ensayo dependerán de la naturaleza del producto intermedio o IFA que ha sido fabricado, la reacción o los pasos del proceso que se realizan y el grado en que el proceso introduce variaciones en la calidad del producto.
- 8.8 Los controles críticos del proceso (y monitoreo de los procesos críticos), incluyendo los puntos y métodos de control, serán establecidos por escrito y aprobados por la unidad de Calidad.
- 8.9 Todas las pruebas y resultados serán cuidadosamente documentados como parte del registro del lote.
- 8.10 Se describirán, a través de procedimientos escritos, los métodos de muestreo para materiales, productos intermedios e IFA en proceso. Los planes de muestreo y procedimientos estarán basados en prácticas de muestreo científicamente probadas.
- 8.11 El muestreo durante el proceso se realizará usando procedimientos diseñados para prevenir la contaminación del material muestreado y otros productos intermedios o IFA. Se establecerán procedimientos que aseguren la integridad de las muestras después de tomadas.

Mezcla de lotes de productos intermedios o IFA

- 8.12 Los lotes que no cumplan especificaciones no serán mezclados con otros lotes con el objetivo de que cumplan dichas especificaciones. Cada lote incorporado a la mezcla deberá haber sido fabricado y ensayado individualmente según los procesos establecidos y declarado conforme antes de la unión.
- 8.13 Las operaciones de mezclado incluirán la:
- Mezcla de lotes pequeños para incrementar el tamaño de lote
 - Mezcla de restos de lotes (cantidades relativamente pequeñas de un material aislado) del mismo producto intermedio o IFA para formar un lote único.
- 8.14 Los procesos de mezcla serán adecuadamente controlados y documentados y el lote mezclado será ensayado para verificar su conformidad con las especificaciones establecidas por el fabricante para la mezcla en particular.

- 8.15 El registro de lote del proceso de mezcla permitirá la trazabilidad hacia los lotes individuales que dieron origen a la misma.
- 8.16 Donde los atributos físicos del IFA sean críticos las operaciones de mezclado serán validadas para demostrar la homogeneidad del lote mezclado. La validación incluirá el ensayo de los atributos críticos que puedan ser afectados durante el proceso de mezcla.
- 8.17 La fecha de vencimiento o reensayo del lote mezclado se determinará sobre la base de la fecha de fabricación del resto o lote más viejo o antiguo que conforma la mezcla.

Control de la contaminación

- 8.18 Las operaciones de producción serán realizadas de manera tal que se prevenga la contaminación de productos intermedios o IFA por otros materiales.
- 8.19 Se tomarán precauciones para evitar la contaminación de los IFA manipulados después de las etapas de purificación.

9 Envase de los productos intermedios e IFA

Aspectos generales

- 9.1 Existirán procedimientos escritos que describan la recepción, identificación, cuarentena, muestreo, ensayo, liberación y manipulación de los materiales de envase y etiquetado.
- 9.2 Los materiales de envase y etiquetado estarán conformes a las especificaciones establecidas. Los materiales que no cumplan con dichas especificaciones serán rechazados y destruidos para prevenir su uso inadecuado.
- 9.3 Se mantendrán registros para cada embarque de etiquetas y materiales de envase que muestren que los mismos han sido recepcionados, examinados o ensayados y posteriormente liberados o rechazados.

Materiales de envase

- 9.4 Los contenedores o recipientes serán inertes y proveerán una adecuada protección contra el deterioro o degradación de los productos intermedios o IFA durante la transportación y almacenamiento.
- 9.5 Los contenedores serán limpiados y, donde la naturaleza del producto intermedio o IFA lo indique, esterilizados para asegurar que los mismos sean adecuados para el uso previsto. Dichos contenedores no serán reactivos, aditivos ni absorbentes que puedan alterar la calidad del producto intermedio o IFA.

- 9.6 Si los contenedores o recipientes son reutilizados, los mismos serán limpiados de acuerdo con procedimientos documentados y todas las etiquetas previas serán retiradas.

Operaciones de envase y etiquetado

- 9.7 Existirán procedimientos escritos adecuados para asegurar el uso correcto de envases y etiquetas.
- 9.8 Las etiquetas ubicadas sobre recipientes o contenedores indicarán:
- el nombre o código de referencia (código de identificación);
 - el número del lote del producto;
 - condiciones de almacenamiento;
 - fecha de vencimiento o de reensayo si procede;
 - alguna advertencia o condición especial;
 - nombre del fabricante y del proveedor (en caso que el producto intermedio o IFA es transferido fuera del control del fabricante)
- 9.9 Las instalaciones para el envase y etiquetado se inspeccionarán inmediatamente antes de su uso para asegurar que se ha removido todo el material que no es necesario para la próxima operación de envase. Dicha inspección se documentará en el registro de producción del lote u otro documento del sistema.
- 9.10 Los productos intermedios etiquetados y envasados serán examinados para asegurar que los contenedores y envases del lote tienen la etiqueta correcta. Este examen será parte de la operación de envase y los resultados de dicho examen se registrarán en el registro de producción y control de lotes.
- 9.11 Los productos intermedios o IFA que son transportados fuera del control del fabricante se sellarán de manera tal que si el sello es violado o perdido, el destinatario quede alertado sobre la posibilidad de que su contenido haya sido alterado.

10 Laboratorios de control de la calidad

Controles generales

- 10.1 Se establecerán especificaciones apropiadas para los IFA acordes con los estándares aceptados y consistentes con el proceso de fabricación. Las especificaciones incluirán el control de impurezas (por ejemplo, impurezas orgánicas, impurezas inorgánicas, solventes residuales); así como pureza microbiológica en los casos que lo requiera.

Ensayos de productos intermedios e IFA

- 10.2 Para cada lote de IFA y producto intermedio se realizarán los ensayos de laboratorio apropiados con el fin de determinar el cumplimiento de sus especificaciones.
- 10.3 Se establecerá el perfil de impurezas que describa las impurezas identificadas presentadas en un lote típico producido por un proceso de producción específico controlado. El perfil de impurezas incluirá 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, solvente). Las consideraciones biotecnológicas son cubiertas en el documento o guía de ICH Q6B.
- 10.4 El perfil de impurezas se comparará a intervalos apropiados contra el perfil de impurezas presentado en el Registro Sanitario de medicamentos, 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.
- 10.5 Se realizarán ensayos microbiológicos apropiados en lotes de IFA y productos intermedios que posean especificaciones microbiológicas de calidad.

Monitoreo de la estabilidad de los IFA

- 10.6 Se diseñará y documentará un programa de monitoreo continuo de la estabilidad de los IFA y los resultados serán usados para confirmar las condiciones de almacenamiento, así como la fecha de vencimiento o reensayo.
- 10.7 Los procedimientos de ensayo usados en los ensayos de estabilidad serán validados.
- 10.8 Las muestras de estabilidad se almacenarán en contenedores que simulen los comercialmente usados.
- 10.9 Para establecer la frecuencia de realización de los ensayos de estabilidad, los fabricantes se registrarán por las regulaciones de estabilidad vigentes emitidas por el CECMED.

Fecha de vencimiento y de reensayo

- 10.10 Cuando un producto intermedio se transfiera fuera del control del fabricante para continuar sus etapas del proceso, el mismo irá acompañado de toda la información que avale su estado de conformidad, incluyendo su vigencia.
- 10.11 La fecha de vencimiento o reensayo de un IFA estará basada en la evaluación de los datos derivados de los estudios de estabilidad.

- 10.12 Preliminarmente las fechas de vencimiento o reensayo podrán basarse en lotes fabricados a escala piloto si
- los lotes pilotos emplean un método de producción y procedimiento que simule el proceso final a ser usado en la producción de lotes a escala comercial;
 - la calidad del IFA representa el material a ser fabricado a escala comercial.

Muestras de retención

- 10.13 Se retendrán 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, o por tres años después de la distribución del lote. Para IFA con fechas de reensayo se retendrán muestras por tres años después que el lote haya sido completamente distribuido por el fabricante.
- 10.14 Las muestras de retención serán conservadas en el mismo sistema de envase que el IFA o en uno similar. Se retendrá cantidad suficiente como para permitir 2 veces la repetición completa de todos los ensayos establecidos por especificación.

11 Validación

- 11.1 Serán documentadas la política global de la entidad, intenciones y acercamiento a la validación, incluyendo la validación de los procesos de producción, procedimientos de limpieza, métodos analíticos, procedimientos para los ensayos de los controles de proceso, sistemas computarizados, y personas responsables para el diseño, revisión, aprobación y la documentación de cada etapa de validación.
- 11.2 Los atributos / parámetros críticos del proceso se identificarán durante la fase de desarrollo o a partir de los datos históricos y se definirán los rangos necesarios para la reproducibilidad de las operaciones. Esto incluirá:
- Definición del IFA en términos de sus atributos críticos;
 - Identificación de los parámetros del proceso que pudieran afectar los atributos de calidad críticos del IFA;
 - Determinación del rango esperado de cada parámetro de proceso crítico a ser usado durante la fabricación de rutina y controles del proceso.
- 11.3 La validación se extenderá a aquellas operaciones determinadas como críticas en la calidad y pureza del IFA.
- 11.4 La validación del proceso confirmará que el perfil de impurezas para cada IFA está dentro de los límites especificados.

Validación de la limpieza

- 11.5 Los procedimientos de limpieza serán validados. Si varios IFA o productos intermedios son fabricados en el mismo equipo y éste es limpiado por el mismo proceso, será seleccionado un producto intermedio o IFA representativo para la realizar la validación de la limpieza.
- 11.6 La selección del IFA o producto intermedio para ser validada la limpieza se basará en la solubilidad, la complejidad de la eliminación del mismo durante la limpieza, etc.
- 11.7 El protocolo de validación de la limpieza describirá el equipo que será limpiado, procedimientos, materiales, niveles de limpieza aceptables, parámetros que serán monitoreados y controlados y métodos analíticos empleados. El protocolo indicará, además, el tipo de muestra que será obtenida y como será colectada y etiquetada.
- 11.8 El muestreo se realizará por enjuague, hisopado o métodos alternativos, según sea apropiado, para detectar tanto impurezas solubles como insolubles.
- 11.9 Se usarán métodos analíticos validados, sensibles para detectar los residuos o contaminantes. El límite de detección para cada método analítico será lo suficientemente sensible como para detectar los niveles aceptables establecidos del residuo o contaminante.
- 11.10 Se establecerá el nivel de recobrado obtenible de los métodos.
- 11.11 Los límites de los residuos serán prácticos, logrables y verificables; estarán basados considerando el residuo más nocivo. Los límites serán establecidos sobre la base del mínimo conocido de actividad farmacológica, tóxica o fisiológica del IFA o de su componente más nocivo.
- 11.12 Los procedimientos de limpieza serán monitoreados a intervalos apropiados después de la validación para asegurar que estos procedimientos son efectivos cuando son utilizados durante la rutina de la producción.

12 Rechazo y reproceso

Rechazo

- 12.1 Los IFA y productos intermedios que no cumplan con las especificaciones establecidas se identificarán como tales y se almacenarán separadamente del resto de los productos. Estos IFA o productos intermedios podrán reprocesarse según se establece en este apartado. La decisión final concerniente a los materiales rechazados será registrada.

Reproceso

- 12.2 La introducción de un IFA o producto intermedio que no cumpla con las especificaciones establecidas a un reproceso será aceptada. Sin embargo, si tales reprocesos son utilizados para la mayoría de los lotes, los mismos se incluirán como parte del proceso maestro de producción.

Recuperación de materiales y solventes

- 12.3 La recuperación (por ejemplo, de aguas madres o filtrados) de reactivos, productos intermedios o IFA es considerado aceptable, siempre que se utilicen los procedimientos aprobados existentes para el recobrado y los materiales recobrados cumplan con las especificaciones establecidas para el uso previsto.
- 12.4 Los solventes podrán ser recuperados y reutilizados en el mismo proceso o en diferentes procesos, siempre que los procedimientos de recobrado sean controlados y monitoreados para asegurar que los solventes cumplen con los estándares apropiados antes de ser utilizados o mezclados con otros materiales aprobados.
- 12.5 Los solventes y reactivos frescos y recuperados podrán combinarse si son ensayados para demostrar su idoneidad para todos los procesos de fabricación en los cuales ellos serán usados.
- 12.6 El uso de solventes recuperados, aguas madres y otros materiales recuperados se documentará adecuadamente.

Devoluciones

- 12.7 Los productos intermedios o IFA devueltos serán identificados como tales y puestos en cuarentena.
- 12.8 Se mantendrán registros de los productos intermedios o IFA retornados. Para cada retorno, la documentación incluirá:
- Nombre y dirección del consignatario
 - Número de lote del producto intermedio o IFA y cantidad retornada
 - Razón del retorno
 - Uso o disposición del producto intermedio o IFA retornado

13 Quejas y reclamaciones

- 13.1 Todas las quejas relativas a la calidad de los IFA o productos intermedios, recibidas tanto oralmente como por escrito, serán registradas e investigadas de acuerdo con un procedimiento escrito.
- 13.2 El fabricante establecerá un sistema que contemple la inspección de todos aquellos productos que hayan sido objeto de fallas repetidas.

- 13.3 Los registros de las quejas incluirán:
- Nombre y dirección del reclamante;
 - Nombre (y donde proceda, título) y número telefónico de la persona que presenta la queja;
 - Naturaleza de la queja (incluyendo nombre y Nº de lote del IFA);
 - Fecha de recepción de la queja;
 - Acción inicial tomada (incluyendo las fechas e identidad de la persona que toma la acción);
 - Cualquier acción de seguimiento ejecutada;
 - Respuesta ofrecida al reclamante (incluyendo la fecha de envío de la respuesta);
 - Decisión final sobre el lote del producto intermedio o IFA.
- 13.4 Se conservarán los registros de las quejas para evaluar las tendencias, frecuencias producto-relacionadas y severidad de las quejas que se presentan por producto con el objetivo de tomar acciones correctivas adicionales inmediatas si fuera necesario.
- 13.5 Existirá un procedimiento escrito que defina las circunstancias bajo las cuales una reclamación a un producto intermedio o IFA es considerada.
- 13.6 El procedimiento de reclamaciones designará a la persona involucrada en la evaluación de la información, como debe iniciarse una reclamación, a quien(es) debe(n) informarse las reclamaciones y como el material reclamado debe ser tratado.
- 13.7 En el caso que se presente una situación que pueda potencialmente afectar la vida humana, las autoridades nacionales y/o internacionales serán informadas.

14 Distribuidores, reenvasadores y reetiquetadores

Trazabilidad de los productos intermedios e IFA distribuidos.

- 14.1 Los distribuidores, reenvasadores o reetiquetadores mantendrán una completa trazabilidad de los IFA y productos intermedios que ellos distribuyan. Se retendrán y estarán disponibles documentos que incluyan:
- Identificación del fabricante original
 - Dirección del fabricante original
 - Órdenes de compra
 - Facturas del embarque (documentos de transportación)
 - Documentos de recepción
 - Nombre o designación del IFA o producto intermedio
 - Número de lote asignado por el fabricante
 - Certificados de análisis (copias fieles de los originales), incluyendo los del fabricante original
 - Fecha de vencimiento o reensayo

Dirección de Calidad

- 14.2 Los distribuidores, reenvasadores o reetiquetadores establecerán, documentarán e implementarán un sistema de gestión de la calidad, según se establece en la regulación nacional vigente de Buenas Prácticas de Fabricación.

Reenvase, reetiquetado y manipulación de IFA y productos intermedios

- 14.3 El reenvase, reetiquetado y manipulación de IFA y productos intermedios se desarrollará siguiendo los principios de las Buenas Prácticas, según se establece en esta Regulación, para evitar mezclas o pérdida de la identidad y pureza del IFA o producto intermedio.
- 14.4 El reenvase se realizará en condiciones ambientales adecuadas para evitar el riesgo de contaminación y contaminación cruzada.

Estabilidad

- 14.5 Se realizarán estudios de estabilidad que justifiquen las fechas de vencimiento o reensayo del IFA o producto intermedio reenvasado en un contenedor diferente al usado o recomendado por el fabricante.

Transferencia de información

- 14.6 Los distribuidores, reenvasadores o reetiquetadores transferirán al cliente toda la información de calidad o regulatoria recibida del fabricante sobre el IFA o producto intermedio, así como del cliente al fabricante.
- 14.7 El distribuidor, reenvasador o reetiquetador que suministra el IFA o producto intermedio al cliente proveerá el nombre del fabricante original del IFA o producto intermedio y el(los) número(s) de lote(s) suministrado(s).
- 14.8 Los certificados de análisis cumplirán los aspectos específicos establecidos en las Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos vigentes.

Manejo de quejas y reclamaciones

- 14.9 Los distribuidores, reenvasadores o reetiquetadores mantendrán registros de las quejas y reclamaciones, para todas las quejas y reclamaciones que requieran su atención.
- 14.10 Si la situación lo requiere los distribuidores, reenvasadores o reetiquetadores revisarán la queja con el fabricante original del IFA o producto intermedio con el objetivo de determinar cualquier acción posterior a tomar, ya sea relacionado con el cliente que pudo haber

recibido el producto, con la autoridad reguladora o con ambos. Se investigarán y documentarán las causas de la queja o reclamación por la parte correspondiente.

15 Guía específica para productos fabricados por cultivo de células / fermentación

Aspectos generales

- 15.1 En dependencia de la fuente, método de preparación y el uso previsto del producto intermedio o IFA será 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.
- 15.2 Se establecerán controles apropiados para todas las etapas de producción que aseguren la calidad de los productos intermedios y/o IFA.
- 15.3 Se realizarán controles apropiados al ambiente y equipos de producción para minimizar el riesgo de contaminación. El criterio de aceptación para la calidad del ambiente y la frecuencia del monitoreo dependerán de la etapa del proceso y las condiciones de producción (por ejemplo, si usan sistemas abiertos o cerrados).
- 15.4 En general, los controles de proceso tendrán en cuenta:
- Mantenimiento del banco de células de trabajo.
 - Inoculación y expansión del cultivo.
 - Control de los parámetros de operación críticos durante la fermentación o el cultivo de células.
 - Monitoreo del proceso de crecimiento celular, viabilidad (para la mayoría de los procesos de cultivo celular) y, donde proceda, productividad.
 - Cosecha y procedimientos de purificación que remuevan las células, debris celular y componentes del medio al mismo tiempo que protege al intermedio o IFA de la contaminación (particularmente de naturaleza microbiana) o de la pérdida de calidad.
 - Monitoreo de la carga biológica y, donde proceda, de los niveles de endotoxinas en las etapas de producción.
 - Seguridad viral, según se describe en el documento o guía de ICH Q5A "*Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin*".
- 15.5 Se demostrará, donde proceda, la remoción de los componentes del medio, proteínas de la célula hospedera y de otras impurezas o contaminantes relacionadas con el proceso o con el producto.

Mantenimiento del banco de células y conservación de los registros

- 15.6 El acceso a los bancos de células será restringido solo al personal autorizado.
- 15.7 Los bancos de células serán conservados por duplicado, en condiciones de almacenamiento que permitan mantener la viabilidad de las células y al mismo tiempo las proteja de la contaminación.
- 15.8 Existirán registros de uso o extracción de los viales de los bancos de células y del mantenimiento de las condiciones de almacenamiento.
- 15.9 Los bancos de células serán periódicamente monitoreados para determinar su disponibilidad para el uso.
- 15.10 El presente supaparato se complementará con lo establecido en la guía ICH Q5D "*Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological / Biological Products*".

Cultivo celular / fermentación

- 15.11 Se usarán, siempre que sea posible, sistemas contenidos o cerrados para la adición aséptica de sustratos celulares, medios de cultivo, buffers y, cuando proceda, gases. Si la inoculación del fermentador inicial y las transferencias o adiciones subsiguientes tienen lugar en sistemas abiertos, existirán controles y procedimientos en el lugar que minimicen los riesgos de contaminación.
- 15.12 Para los IFA estériles o con baja biocarga, las operaciones en sistemas abiertos se desarrollarán en una cabina de bioseguridad o en un ambiente similarmente controlado.
- 15.13 El personal vestirá el vestuario requerido y tomará precauciones especiales en la manipulación de los cultivos.
- 15.14 Los parámetros de operación críticos serán monitoreados para asegurar la consistencia con los procesos establecidos. El crecimiento celular, la viabilidad (para la mayoría de los procesos de cultivo celular) y, donde proceda, la productividad serán también monitoreados.
- 15.15 El equipamiento de cultivo celular y fermentación será limpiado y esterilizado después de su uso.
- 15.16 Los medios de cultivo serán esterilizados antes de usarse para proteger la calidad del IFA.
- 15.17 Existirán procedimientos apropiados para detectar contaminación y determinar la acción a ser tomada. El mismo incluirá los procedimientos para determinar el impacto de la contaminación

sobre el producto, así como para la descontaminación del equipamiento y retorno a su condición de listo para ser usados en la producción de los lotes subsecuentes. Los diferentes organismos observados durante el proceso de fermentación serán identificados y se evaluará, si es necesario, el efecto de su presencia sobre la calidad del producto. Los resultados de tales evaluaciones serán tenidas en consideración a la disposición del material producido.

- 15.18 Se mantendrán registros de las contaminaciones presentadas.
- 15.19 En el equipamiento multipropósito podrán ordenarse ensayos adicionales después de la limpieza, entre las campañas de producción, para minimizar el riesgo de contaminación cruzada.

Cosecha, aislamiento y purificación

- 15.20 Las etapas de cosecha, ya sea a través de la remoción de células o componentes celulares o de la colección de los componentes celulares después de la disrupción o ruptura celular, serán desarrolladas en equipos y áreas diseñadas para minimizar el riesgo de contaminación.
- 15.21 Los procedimientos de cosecha y purificación serán adecuados para asegurar que el producto intermedio o IFA sea recuperado consistentemente con calidad.
- 15.22 Todo el equipamiento se limpiará y se higienizará (donde proceda) después de su uso. La producción de lotes sucesivos sin que medie un proceso de limpieza podrá solamente ser ejecutada si la calidad del producto intermedio o IFA no se compromete.
- 15.23 Si son usados sistemas abiertos, la purificación se desarrollará en un ambiente apropiado que garantice la preservación de la calidad del producto.
- 15.24 Para el caso del equipamiento multipropósito se tomarán medidas adicionales como el uso de resinas cromatográficas dedicadas.

Pasos de remoción / inactivación viral

- 15.25 Los pasos de remoción o inactivación viral (pasos críticos para algunos procesos) serán desarrollados dentro de los parámetros validados.
- 15.26 Se tomarán precauciones para prevenir la contaminación viral potencial de las etapas pre-inactivación / remoción viral a las post-inactivación / remoción viral. Teniendo en cuenta lo anterior, los pasos de inactivación / remoción viral se desarrollarán en áreas separadas de otras actividades del proceso y tendrán unidades manejadoras de aire independientes o separadas.

- 15.27 Normalmente un mismo equipamiento no es utilizado para pasos de purificación diferentes. Sin embargo, si es usado el mismo equipo, este se limpiará e higienizará antes de reutilizarlo. Se tomarán medidas que prevengan el riesgo potencial de contaminación viral (a partir del equipamiento o ambiente) de los pasos anteriores.
- 15.28 Se cumplirá, además, con lo establecido en la guía de ICH Q5A *"Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin"*.

16 Referencias

- 16.1 Good manufacturing practices for pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report. Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No. 823), Annex 1.
- 16.2 ICH Q7A Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients. ICH. 2001.
- 16.3 ICH Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin. 1997.
- 16.4 ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological / Biological Products. 1999
- 16.5 Guidance for Industry. Manufacturing, Processing, or Holding Active Pharmaceutical Ingredients. Draft Guidance. Food and Drug Administration. 1998.
- 16.6 Regulación No. 16-2000 "Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos". CECMED. 2000.
- 16.7 Regulación No. 16-2006 "Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos". CECMED.2006.
- 16.8 Guideline for the Manufacture of Active Pharmaceutical Ingredients. Pharmaceutical Inspection Convention. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC / S). 1987.
- 16.9 Regulación No. 23-2000 "Requerimientos de los estudios de estabilidad para el Registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos". CECMED. 2000.
- 16.10 Regulación No. 24-2000 "Requerimientos de los estudios de estabilidad para el Registro de nuevos ingredientes farmacéuticos activos". CECMED. 2000.

BUENAS PRÁCTICAS PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

(Anexo No. 01 de la Regulación No. 16-2012)

1 Generalidades

- 1.1 La fabricación de los productos biológicos requiere consideraciones especiales relacionadas con la naturaleza de dichos productos y de los procesos involucrados, por lo que la forma en que estos medicamentos biológicos son producidos, controlados y administrados precisa ciertas precauciones adicionales.
- 1.2 A diferencia de los productos farmacéuticos tradicionales, que normalmente se fabrican y controlan usando técnicas químicas y físicas con un alto grado de consistencia, los productos biológicos se fabrican con métodos que involucran procesos y materiales biológicos, como el cultivo de células o la extracción de material de organismos vivos. Estos procesos biológicos tienen una variabilidad intrínseca y, por lo tanto, no son constantes la gama ni la naturaleza de los subproductos. Como resultado, los principios de administración de riesgo a la calidad (ARC) son especialmente importantes para esta clase de productos, y deben ser utilizados para desarrollar su estrategia de control en todas las etapas de la fabricación, con el fin de minimizar la variabilidad y reducir la posibilidad de contaminación y la contaminación cruzada.
- 1.3 El control de los productos biológicos casi siempre implica el empleo de técnicas analíticas biológicas, las cuales suelen tener una variabilidad mayor que las determinaciones físico-químicas. Un proceso de fabricación robusto es entonces crucial y los controles durante el proceso, así como el control de cambios, adquieren una importancia particular en la fabricación de productos biológicos, porque pudieran ocurrir fallas que tal vez no sean reveladas a través de las pruebas de control al producto final.
- 1.4 El propósito de este documento es definir los requisitos de Buenas Prácticas a cumplir en la fabricación de los productos biológicos destinados a circular en el país, ya sean nacionales o de importación, o reservados para la exportación.
- 1.5 El presente documento constituye un anexo a la regulación vigente sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos y es de estricto cumplimiento para todas las entidades involucradas, total o parcialmente, en operaciones de fabricación de productos biológicos.
- 1.6 Los procedimientos de fabricación abarcados por este Anexo incluyen:
 - a) el crecimiento de microorganismos y células eucarióticas;

- b) la extracción de sustancias a partir de fluidos o tejidos biológicos, incluidos los humanos, animales y vegetales;
- c) técnicas de ADN recombinante (ADNr);
- d) transgénesis;
- e) técnicas de hibridomas;
- f) la propagación de microorganismos en embriones o en animales.

Los productos biológicos fabricados por estos métodos incluyen virus, sueros terapéuticos, toxinas, antitoxinas, vacunas, sangre, componentes o derivados de la sangre, productos alergénicos, hormonas, factores estimulantes de colonias, citoquinas, anticuerpos, entre otros.

- 1.7 Esta regulación no establece normas detalladas para clases específicas de productos biológicos y por consiguiente hay que tener en cuenta las orientaciones pertinentes proporcionadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en particular, las Series de Informes Técnicos, que incluyen las pautas para determinados biológicos.

2 Definiciones

Las definiciones dadas a continuación se aplican a los términos empleados en este documento. Es posible que tengan significados diferentes en otros contextos.

- 2.1 *Adyuvante*: sustancia química o biológica que potencia, de forma no específica, la respuesta inmune frente a un antígeno.
- 2.2 *Agentes biológicos*: microorganismos, incluidos los modificados mediante ingeniería genética, cultivos celulares y endoparásitos, sean patógenos o no. Los agentes biológicos se pueden subdividir en los cuatro grupos de riesgos siguientes:

Grupo de riesgo I: tienen un escaso riesgo individual y comunitario, siendo muy poco probable que causen enfermedades en trabajadores saludables.

Grupo de riesgo II: presentan un riesgo individual moderado y comunitario limitado; pueden causar enfermedades pero normalmente no constituyen un riesgo serio para el trabajador saludable, la comunidad y el medio ambiente.

Grupo de riesgo III: representan un riesgo individual elevado y comunitario bajo, suelen provocar enfermedades graves, no propagándose de ordinario de una persona infectada a otra, pero usualmente existen medidas profilácticas y tratamiento específico eficaz.

Grupo de riesgo IV: son exóticos para el territorio nacional y presentan un elevado riesgo individual y comunitario, suelen provocar enfermedades graves en las personas, pudiendo propagarse fácilmente de un individuo a otro directa o indirectamente. Usualmente, no existen medidas profilácticas ni tratamiento específico eficaz.

2.3 *Antígenos*: Sustancias (por ejemplo, toxinas, proteínas extrañas, bacterias, células de los tejidos), capaces de inducir la formación de anticuerpos específicos.

2.4 *Área contenida*: área construida y operada (y equipada con medios adecuados para manejar y filtrar el aire) de manera que se evita la contaminación del ambiente externo por agentes biológicos procedentes de dicha área.

2.5 *Banco celular*:

Sistema de banco celular: sistema en el que se fabrican lotes sucesivos de un producto mediante cultivos de células derivadas de un mismo banco celular maestro (plenamente caracterizado en cuanto a identidad y ausencia de contaminación). Se usa cierto número de envases del banco celular maestro se utiliza para preparar un banco celular de trabajo.

Banco celular maestro: cultivo de células (totalmente caracterizadas) distribuido en envases en una única operación, procesado y conservado de manera que se evite la contaminación y se garantice su uniformidad y estabilidad.

Banco celular de trabajo: cultivo de células derivado del banco celular maestro, destinado a la preparación de cultivos celulares de producción, bajo condiciones de cultivo definidas.

2.6 *Contención*: acción de confinar un agente biológico u otra entidad dentro de un espacio definido.

Contención primaria: sistema de contención para evitar el escape de un agente biológico al ambiente de trabajo inmediato. Entraña el uso de recipientes cerrados o de cámaras de seguridad biológica, junto con procedimientos de operación seguros.

Contención secundaria: sistema de contención para evitar el escape de un agente biológico al ambiente externo o a otras áreas de trabajo. Entraña el uso de recintos cerrados con un diseño especial de la circulación del aire, de esclusas neumáticas o esterilizadores para la salida de los materiales, y de procedimientos de operación seguros. En muchos casos puede reforzar la eficacia de la contención primaria.

- 2.7 *Cosecha*: Procedimiento mediante el cual se recuperan las células, los cuerpos de inclusión o sobrenadantes crudos que contienen el ingrediente activo no purificado.
- 2.8 *Cultivo celular*: resultado del crecimiento *in vitro* de células específicas aisladas a partir de organismos multicelulares.
- 2.9 *Cultivo continuo*: Proceso en el cual el crecimiento de las células es mantenido reemplazando periódicamente una porción de las células y de medio de cultivo, de forma que no exista ningún retraso o fase de saturación.
- 2.10 *Cultivo puro*: Caldo o medio de cultivo que contiene un solo tipo de microorganismo.
- 2.11 *Destoxificación*: Conversión de toxinas bacterianas a toxoides (derivados no tóxicos pero inmunogénicos de las toxinas) por tratamiento químico
- 2.12 *Fermentación*: Proceso mediante el cual las células o los microorganismos son cultivados en un recipiente (biorreactor o fermentador), en medio líquido o sólido.
- 2.13 *Hapteno*: molécula de bajo peso molecular que no es en un antígeno en sí, a menos que sea conjugado con una molécula transportadora.
- 2.14 *Hibridoma*: línea celular inmortalizada, normalmente obtenida por la fusión de linfocitos B con células tumorales que secretan anticuerpos (monoclonales) deseados.
- 2.15 *Inactivación*: Remoción de la infectividad de microorganismos por modificación física o química.
- 2.16 *Lote semilla*:

Sistema de lote semilla: sistema en que los sucesivos lotes de un producto derivan del mismo lote semilla maestro a un nivel determinado de pases. Para la producción ordinaria, se prepara un lote semilla de trabajo a partir de un lote semilla maestro.

Lote semilla maestro: cultivo de un microorganismo distribuido a partir de un solo producto a granel en envases en una sola operación de manera tal que se asegura la uniformidad, la ausencia de contaminación y la estabilidad.

Lote semilla de trabajo: cultivo de un microorganismo distribuido a partir del lote semilla maestro, empleado en la producción. Los lotes semilla de trabajo se distribuyen en envases y se almacenan bajo condiciones definidas.

- 2.17 *Transgénico*: organismo que contiene un gen extraño en su componente genético normal para la expresión de materiales farmacéuticos biológicos.

3 Personal

- 3.1 El establecimiento de fabricación y su personal estarán dirigidos por una persona que domine las técnicas de la fabricación de productos biológicos y que conozca los principios científicos en que se fundamentan esas técnicas. El personal incluirá especialistas con una formación adecuada a los productos fabricados en el establecimiento.
- 3.2 Las personas responsables de la Calidad y la Producción poseerán la formación y experiencia práctica necesarias para ejercer las funciones de coordinación y gerencia del personal y/o proceso a cargo.
- 3.3 Se seleccionará con cuidado al personal que trabajará en las áreas limpias, para asegurarse que cumplirá las normas prácticas adecuadas y que no sufre ninguna enfermedad o trastorno que pudiera comprometer la integridad microbiológica, o de otro tipo, del producto.
- 3.4 Son esenciales los más altos niveles de limpieza e higiene personal. Se dará instrucciones al personal de informar sobre cualquier trastorno (por ejemplo, tos, resfriados, piel o cabellos infectados, heridas, fiebre de origen desconocido, diarrea) que pueda provocar la diseminación de cantidades o tipos anormales de microorganismos en el ambiente de trabajo. Se realizarán exámenes médicos del personal para detectar esos trastornos antes de su contratación y periódicamente después de ésta.
- 3.5 Toda modificación del estado de salud que pudiera afectar en forma adversa la calidad del producto exige excluir a la persona en cuestión del trabajo en los locales de producción.
- 3.6 El personal asignado a la producción, el mantenimiento, los ensayos y el cuidado de los animales, así como los inspectores, será inmunizado con las vacunas apropiadas y sometido a chequeos médicos periódicos, que incluirán, cuando sea pertinente, pruebas para detectar signos de tuberculosis activa. Además del riesgo de la exposición del personal a agentes infecciosos, toxinas activas o alérgenos, es necesario evitar la posible contaminación de un lote de producción con estos agentes.
- 3.7 Cuando se fabrican vacunas BCG y productos a base de tuberculinas, el acceso a los locales de producción estará restringido a personal monitoreado cuidadosamente mediante exámenes médicos periódicos (donde se verifique, por ejemplo, el estado inmunológico y/o efectúen radiografías de tórax).

- 3.8 En el caso de la fabricación de productos derivados de sangre, plasma o tejidos humanos, se inmunizará a los trabajadores contra la hepatitis B.
- 3.9 Cuando se esté trabajando en las áreas limpias estará presente solo la cantidad mínima de personal necesario. En la medida de lo posible, los procedimientos de inspección y control se efectuarán fuera de esos locales.
- 3.10 Durante la jornada de trabajo, el personal no pasará de locales donde se manipulan microorganismos vivos, organismos genéticamente modificados, toxinas o animales, a instalaciones donde se trabaja con otros productos u organismos. Si el paso es inevitable, se seguirán medidas de control de la contaminación, las que estarán claramente definidas y basadas en los principios de administración de riesgo a la calidad. Dichas medidas considerarán el cambio de vestimenta y calzado.
- 3.11 Personas ajenas no accederán a los locales de producción, excepto para propósitos esenciales y, en este último caso, estarán provistas de ropa protectora esterilizada.
- 3.12 El personal asignado a la fabricación será distinto del personal responsable del cuidado de los animales.
- 3.13 Para garantizar la alta calidad de los productos fabricados, el personal se capacitará en el empleo de prácticas adecuadas de laboratorio y fabricación, así como poseerá conocimiento sobre campos científicos afines, tales como la biología, bacteriología, virología, biometría, química, medicina, farmacología, inmunología y veterinaria.
- 3.14 Todo el personal empleado en las áreas donde se fabrican productos biológicos (incluyendo aquellos relacionados con las tareas de limpieza, mantenimiento y control de la calidad, así como con el manejo de los animales) recibirá capacitación y reentrenamiento periódico, incluyendo cualquier medida de seguridad específica para proteger al producto, personal y medio ambiente.
- 3.15 Se llevarán registros de la capacitación y se realizarán evaluaciones periódicas de la eficacia de los programas de capacitación.

4 Instalaciones y equipos

- 4.1 Las instalaciones estarán situadas, diseñadas, construidas, adaptadas y mantenidas para adecuarse a las operaciones que se realizarán en ellas. Los laboratorios, los locales para las operaciones y todos los demás edificios y áreas (incluidos los destinados a los animales) que se usan para la fabricación de productos biológicos,

estarán proyectados de manera que reúnan las mejores condiciones de higiene y protección contra el polvo, los insectos, roedores, etc., y deberán construirse con los materiales más convenientes para estos fines.

- 4.2 Las instalaciones proporcionarán el espacio suficiente para las operaciones que se realizarán y permitirán la continuidad eficiente del trabajo, así como la comunicación y supervisión eficaces.
- 4.3 Las superficies interiores (paredes, piso, techos) serán lisas y no presentarán grietas; no desprenderán partículas y podrán ser limpiadas y desinfectadas con facilidad.
- 4.4 Se evitarán los desagües y, a menos que sean esenciales, no se instalarán en los locales asépticos. Cuando se instalen, estarán provistos de sifones eficaces y fáciles de limpiar, con interruptores para evitar la contracorriente. Los sifones pueden contener dispositivos eléctricos de calentamiento u otros medios para la desinfección.
- 4.5 Se evitará la instalación de fregaderos en las áreas limpias. Cuando sea imprescindible su instalación, estos serán de un material adecuado, como el acero inoxidable sin rebosadero, y estarán provistos de agua de calidad apropiada. Se tomarán las precauciones necesarias para evitar la contaminación del sistema de desagüe con efluentes peligrosos.
- 4.6 Se evitará la diseminación en el aire de microorganismos patógenos y virus usados para la producción y la posibilidad de contaminación por otros tipos de virus y sustancias durante el proceso de producción, incluidos los provenientes del personal.
- 4.7 Los sistemas de calentamiento, ventilación y acondicionamiento del aire (CVAA), estarán diseñadas, construidas y mantenidas para garantizar una temperatura y humedad relativa satisfactorias, minimizar el riesgo de contaminación cruzada entre las diferentes áreas de producción y tener en cuenta la comodidad del personal que trabaja con vestimenta protectora. Es posible que las unidades manejadoras de aire sean específicas para un área. Basado en los principios de administración de riesgo a la calidad se considerará el uso de unidades manejadoras de aire sin recirculación, es decir, con 100 % de aire fresco.
- 4.8 No se recirculará el aire de los locales donde se realicen operaciones con agentes patógenos; cuando se trate de microorganismos clasificados en un grupo superior al Grupo de Riesgo II, el aire se evacuará a través de filtros esterilizantes, cuyo funcionamiento y eficiencia se verifiquen periódicamente. Los filtros utilizados, una vez descartados, se incinerarán.

- 4.9 Las instalaciones estarán en buenas condiciones y serán examinadas con regularidad para efectuar reparaciones donde y cuando sea necesario. Se tendrá especial cuidado en asegurar que las operaciones de reparación o mantenimiento no afecten los productos.
- 4.10 Los edificios y locales poseerán buenas condiciones de limpieza e higiene en todo momento. Su diseño permitirá una efectiva limpieza y descontaminación.
- 4.11 Los locales utilizados para efectuar pruebas con animales o microorganismos, así como los empleados para el trabajo con materiales de tejidos animales y microorganismos no requeridos en el proceso de fabricación en curso, estarán separados de las instalaciones usadas en la fabricación de productos biológicos estériles y poseerán sistemas de ventilación completamente independientes y personal dedicado.
- 4.12 El grado de control de la contaminación ambiental con partículas y microorganismos en las instalaciones de producción se adaptará al producto y proceso de producción, teniendo en cuenta el nivel de contaminación de las materias primas y los riesgos para el producto. El programa de monitoreo ambiental se complementará con la inclusión de métodos que permitan detectar la presencia de microorganismos específicos (es decir, levaduras, hongos, bacterias anaerobias, etc.) donde lo indique la evaluación de riesgos.
- 4.13 Cuando se utilicen procesos abiertos (por ejemplo, establecimiento o expansión del banco celular o del lote semilla) o procesos asépticos (por ejemplo, adición de suplementos, medios de cultivo, buffers, gases, manipulaciones en la fabricación de productos de terapia avanzada), se tomarán medidas sobre la base de los principios de administración de riesgo a la calidad, con vistas a prevenir la contaminación de los productos. Al seleccionar las cascadas de clasificación ambiental y los controles asociados, estos principios de Administración de Riesgo considerarán los requisitos establecidos en las Buenas Prácticas de Fabricación de productos estériles vigentes.
- 4.14 La disposición y el diseño de las instalaciones y el equipamiento permitirán la limpieza y descontaminación efectiva (por ejemplo, por fumigación). Se validará la efectividad de los procesos de limpieza y descontaminación.
- 4.15 Todas las etapas de fabricación que involucren la manipulación abierta de materias primas o productos serán desarrolladas en áreas limpias o bajo protección local apropiada (por ejemplo, en cabinas de flujo de aire unidireccional).
- 4.16 Se utilizarán instalaciones y equipos dedicados para la producción de vacuna la BCG, para la manipulación de organismos vivos

usados en la producción de tuberculinas y para los organismos vivos de los niveles de bioseguridad (BSL) 3 o 4. Se establecerán procedimientos que describan los planes de entrada del personal a las áreas restringidas de manipulación y almacenamiento.

- 4.17 Las etapas previas a la inactivación viral en la fabricación de productos medicinales derivados de sangre o plasma humanos, se realizarán en instalaciones y equipos destinados exclusivamente para estos propósitos.
- 4.18 Los microorganismos formadores de esporas *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* y *Clostridium tetani* se manipularán en instalaciones dedicadas para cada uno de ellos, hasta que se complete el proceso de inactivación.
- 4.19 Otros microorganismos esporógenos serán manipulados en instalaciones dedicadas, hasta que se complete el proceso de inactivación. La producción “por campaña” puede ser aceptada solamente si se demuestra que:
- las instalaciones son dedicadas a este grupo de productos,
 - no se procesa más de un producto al mismo tiempo y
 - se dispone de métodos validados de descontaminación, higienización y limpieza.
- 4.20 Productos tales como vacunas muertas, incluidas las preparadas por técnicas del ADN_r, toxoides, extractos bacterianos y productos derivados de la sangre y el plasma humanos, una vez inactivados, pueden ser llenados en las mismas instalaciones usadas para otros productos estériles siempre que se tomen medidas adecuadas de descontaminación, incluyendo, cuando proceda, la limpieza y esterilización. Todos los procesos utilizados serán validados.
- 4.21 Donde sea apropiado, el equipamiento en contacto con el producto será dedicado a etapas específicas de fabricación y/o productos (por ejemplo, cassetes de ultrafiltración y matrices cromatográficos).
- 4.22 Se evitará la contaminación cruzada, especialmente durante los pasos del proceso de producción donde se utilizan microorganismos vivos, adoptando una o más de las medidas siguientes:
- emplear instalaciones y equipamientos dedicados (incluyendo los utilizados en el monitoreo ambiental, la calibración y la calificación / validación);
 - realizar la producción y el envasado en zonas independientes;
 - evitar la fabricación de distintos productos al mismo tiempo, a menos que estén efectivamente separados;
 - utilizar tecnologías y/o artículos desechables;
 - tomar precauciones contra los riesgos de contaminación causados por la recirculación de aire no tratado o por el reingreso accidental del aire extraído;
 - usar “sistemas cerrados” de fabricación;

- evitar la formación de aerosoles (especialmente por la centrifugación y las mezclas);
 - usar recipientes esterilizados o con una comprobada baja carga biológica y de endotoxinas.
- 4.23 Se usarán locales con presión positiva para elaborar productos estériles pero la presión negativa es aceptable en locales específicos donde se manipulan agentes patógenos (por razones de contención). En general, todos los organismos considerados patógenos deben ser manipulados con presión negativa en locales especialmente reservados para esos propósitos, de acuerdo con las normas de aislamiento para el producto en cuestión. Donde se use presión negativa o gabinetes de seguridad para el procesamiento aséptico de productos con riesgos particulares (por ejemplo, patógenos), estos sectores estarán rodeados de una zona de presión positiva con un grado de limpieza apropiado.
- 4.24 Las medidas y los procedimientos necesarios para la contención (es decir, seguridad medio ambiental y de los operarios) no deben entrar en conflicto con las de seguridad de los productos. La contención primaria será diseñada y periódicamente probada para demostrar la ausencia de fugas.
- 4.25 El equipamiento utilizado durante la manipulación de organismos vivos y células, incluidos los de muestreo, estarán diseñados para evitar cualquier contaminación durante el proceso.
- 4.26 Se instalarán sistemas específicos y efectivos de neutralización o descontaminación de los efluentes que puedan contener materiales / microorganismos infecciosos o potencialmente infecciosos.
- 4.27 Los sistemas de drenaje, las tuberías, las válvulas y los filtros de venteo estarán apropiadamente diseñados para facilitar su limpieza y esterilización. Se priorizará el uso de sistemas de limpieza y esterilización en el lugar. Las válvulas de los recipientes de fermentación serán completamente esterilizables con vapor y apropiados para su uso. Los filtros de venteo serán hidrofóbicos y estarán aprobados para su uso en cuestión; se validará y establecerá la duración de los mismos. Se comprobará la integridad de los filtros de venteo a intervalos apropiados.
- 4.28 Los recipientes para la contención de líquidos se diseñarán y controlarán de forma que se demuestre que no hay riesgo de pérdidas o fugas de material.

5 Instalaciones para los animales y cuidado de estos

La producción de biológicos involucra la utilización de una amplia gama de especies animales, como por ejemplo:

- monos (vacuna antipoliomielítica),
- caballos y cabras (sueros inmunes a los venenos de serpiente),

- gatos (alergenos),
- conejos, ratones y hámsteres (vacuna antirrábica),
- cabras y ganado vacuno (productos transgénicos).

Además, se utilizan animales para el Control de la calidad de la mayoría de los sueros y vacunas, como por ejemplo, vacuna contra la tos ferina (ratones), vacuna BCG (cobayos) y pirógenos (conejos).

- 5.1 Los animales empleados en la producción y el control serán mantenidos en instalaciones independientes de las demás áreas de la empresa, con sistemas autónomos de ventilación.
- 5.2 El diseño de las instalaciones y los materiales de construcción permitirán mantener los locales en condiciones higiénicas y exentas de insectos y de otros animales
- 5.3 Las instalaciones para el cuidado de los animales incluirán unidades de aislamiento para la cuarentena de los animales que ingresan y lugares para almacenar los alimentos de modo que no se afecte la calidad de los mismos.
- 5.4 Se dispondrán de locales para inocular los animales, los que estarán físicamente separados de los destinados a los estudios post-mortem.
- 5.5 Se contará con instalaciones para desinfectar las jaulas, si es posible con vapor, y con incinerador para eliminar los desechos y cadáveres de los animales.
- 5.6 Se monitoreará y registrará el estado de salud de los animales usados en producción y para el control de la calidad, incluyendo los empleados en las pruebas de inocuidad. El personal que trabaja en los locales para los animales estará provisto de vestimenta especial, de uso exclusivo del área, y contará con instalaciones para el cambio de ropa y duchas.
- 5.7 Cuando se usan monos en la producción o el control de la calidad de productos biológicos, se requieren precauciones especiales, como las establecidas en las Normas vigentes para la vacuna antipoliomielítica recomendadas por la OMS.
- 5.8 Para los productos fabricados a partir de animales transgénicos, se mantendrá la trazabilidad en la creación de dichos animales, desde los animales de origen.
- 5.9 Los animales, agentes biológicos y ensayos llevados a cabo estarán sujetos a un sistema de identificación para prevenir cualquier riesgo de confusión.

6 Producción

- 6.1 En todas las operaciones de fabricación (incluyendo las relacionadas con el manejo y cuidado de los animales) se emplearán procedimientos normalizados de operación, que se mantendrán disponibles y actualizados.
- 6.2 Los parámetros críticos de operación (proceso) u otros parámetros de entrada que afectan la calidad del producto, serán identificados, validados y documentados; se demostrará que los mismos se mantienen dentro de los requisitos.
- 6.3 La adición de medios, cultivos y soluciones a los recipientes de fermentación y otros recipientes, así como la toma de muestras, se realizarán bajo condiciones cuidadosamente controladas para evitar la contaminación. Se tendrá cuidado en asegurar que los recipientes están correctamente conectados en las operaciones de adición o toma de muestras.
- 6.4 Se demostrarán las propiedades de promoción del crecimiento de todos los lotes de medios de cultivo. Siempre que sea posible, los medios de cultivo se esterilizarán en el lugar. Se usarán filtros esterilizadores en línea para la adición a los fermentadores de gases, medios de cultivo, ácidos, álcalis, agentes antiespumantes, etc. o estos serán pre-esterilizados e introducidos asépticamente.
- 6.5 Los cultivos puros serán manipulados usando procedimientos apropiados, para prevenir la contaminación adventicia durante la producción.
- 6.6 Se pueden conservar en el local de producción pequeñas cantidades de productos que tienen que ser medidos o pesados durante el proceso (por ejemplo, buffers), siempre que no sean devueltas al almacén general. En otras circunstancias, las materias primas usadas para preparar buffers, medios de cultivo, etc., serán pesadas y manipuladas en un local separado, fuera de los locales asépticos y de purificación, con el fin de reducir al mínimo la contaminación del producto con partículas.
- 6.7 Los artículos y materiales estables al calor que entren en un área limpia o contenida lo harán a través de una autoclave u horno de doble puerta. Los artículos y materiales termolábiles ingresarán a través de una esclusa de aire, con las puertas interbloqueadas, donde estarán sujetos a procedimientos eficaces de higienización de la superficie. La esterilización de artículos y materiales en otro local es aceptable siempre que estén provistos de doble envoltura y entren a través de una esclusa de aire, con las precauciones de higienización de superficies adecuadas.
- 6.8 Cuando se requiera esterilización de las materias primas, ésta se llevará a cabo, siempre que sea posible, por calor. Donde sea

necesario, otros métodos apropiados pueden ser utilizados (por ejemplo, radiación y filtración). Se validará la eficacia de los métodos de esterilización.

- 6.9 Cuando se realice un proceso de inactivación o remoción viral durante la fabricación, se tomarán medidas para evitar el riesgo de recontaminación o confusión entre los productos tratados y los no tratados. Se validará cualquier proceso de remoción o de inactivación viral.
- 6.10 Para la cromatografía se utiliza una amplia variedad de equipamiento. Los controles de las matrices, soportes y equipos serán concebidos sobre la base de los principios de administración de riesgo a la calidad. Las matrices cromatográficas dedicadas a la purificación de un solo producto, se esterilizarán o higienizarán para los distintos lotes. Se evitará el uso de una misma matriz en diferentes etapas del proceso de producción. Se definirán los criterios de aceptación, las condiciones de operación, la vida útil y los métodos de regeneración, higienización y esterilización de las matrices cromatográficas. Se prestará particular atención a la vigilancia de las cargas biológicas y endotoxinas.
- 6.11 Las membranas de diafiltración / filtración serán dedicadas a la purificación de un solo producto; no se recomienda el uso de un mismo equipamiento en diferentes etapas del proceso.
- Las membranas serán higienizadas y/o esterilizadas entre los diferentes usos.
 - Se definirán la vida media y los criterios de aceptación para el uso continuado de las membranas.
 - Los *housings* o soportes de las unidades de diafiltración serán debidamente limpiados e higienizados antes de cada cambio.
- 6.12 La utilización de antibióticos para reducir la carga biológica asociada con la obtención de células y tejidos vivos estará debidamente justificada. Su remoción se realizará en etapas tempranas del proceso de producción, cumpliendo con las condiciones aprobadas en la autorización de comercialización.
- 6.13 De ser necesario, cuando los ensayos tomen largo tiempo, puede permitirse el procesamiento de un material de partida biológico antes de que estén disponibles los resultados de los ensayos. En tales casos, la liberación del producto final será condicionada a los resultados satisfactorios de dichos ensayos.
- 6.14 Los procesos de centrifugación y mezclado de productos pueden conducir a la formación de aerosoles, por lo que es necesaria la contención de estas actividades para prevenir la transferencia de microorganismos.
- 6.15 Los procesos de limpieza del equipamiento estarán diseñados para remover endotoxinas, microorganismos, elementos tóxicos,

proteínas contaminantes residuales y/o otros contaminantes potenciales.

- 6.16 Los lotes de productos intermedios o graneles que no cumplan especificaciones no serán mezclados con otros lotes con el objetivo de que cumplan dichas especificaciones. Cada lote incorporado a la mezcla deberá haber sido fabricado y ensayado individualmente según los procesos establecidos y declarado conforme antes de la unión.
- 6.17 Los derrames accidentales, especialmente de los organismos vivos o material potencialmente infeccioso, serán tratados con rapidez y seguridad. Las medidas de descontaminación disponibles para cada organismo o grupos de organismos relacionados estarán validadas. En caso de que estén involucradas cepas de diferentes especies de bacterias o virus muy similares, el proceso de descontaminación puede ser validado con una cepa representativa, a menos que haya razones para creer que pueden variar de manera significativa en su resistencia al (a los) agente(s) en cuestión.
- 6.18 Cuando los materiales de producción y control (incluidos los documentos), se contaminen por derrames o aerosoles, estos serán desinfectados apropiadamente, mediante métodos validados.
- 6.19 La manipulación de los viales que contienen agentes biológicos vivos se realizará de manera que prevenga la contaminación de otros productos o la liberación accidental de los agentes vivos al ambiente de trabajo o al entorno externo. Esta evaluación de riesgos tomará en consideración la viabilidad de tales organismos y su clasificación biológica.
- 6.20 Durante las operaciones de acabado (tales como la formulación, el llenado y el envasado), pueden requerirse medidas adicionales, dependiendo de las necesidades específicas del producto biológico. Estas pueden incluir la secuencia de las adiciones, velocidades de mezclado, controles de tiempo y temperatura, límites de exposición a la luz y los procedimientos de limpieza en caso de derrames.

Sistemas de bancos celulares y lotes semillas

- 6.21 La producción de medicamentos de origen biológico obtenidos de cultivos microbianos, cultivos celulares y propagación de embriones o animales se basará en el sistema de bancos celulares y lotes semillas, para prevenir los cambios no deseados de las propiedades bioquímicas que se producen con subcultivos repetidos o generaciones múltiples.
- 6.22 El número de generaciones (duplicaciones o pases) entre el banco celular de trabajo y el producto final será consistente con lo presentado en la documentación de registro del producto. El escalado de los procesos no cambiará esta relación.

- 6.23 Tras el establecimiento de los bancos celulares y lotes semilla (maestro y de trabajo), se seguirán los procedimientos de cuarentena y liberación. El banco celular maestro y el de trabajo estarán debidamente caracterizados para identidad, viabilidad y pureza.
- 6.24 Los lotes semillas y bancos celulares serán constituidos, usados y mantenidos de forma que se minimice el riesgo de contaminación o alteración.
- 6.25 La preparación de los bancos celulares se realizará en un ambiente adecuadamente controlado para proteger ambos materiales y de ser necesario al personal que los manipula; no se manipularán simultáneamente otros agentes vivos o material infeccioso (por ejemplo, virus, líneas celulares, etc.) en la misma área o por el mismo personal.
- 6.26 Se mantendrán registros de la evidencia de estabilidad y recuperación de los lotes semillas y los bancos celulares. Los recipientes de almacenamiento serán sellados, claramente identificados y mantenidos a una temperatura adecuada. Se mantendrá actualizado un inventario del material almacenado. La temperatura de almacenamiento de los congeladores será registrada continuamente y, en su caso, el nivel de nitrógeno líquido monitoreado. Se registrará cualquier desviación de los límites establecidos, así como cualquier acción correctiva / preventiva implementada.
- 6.27 Todos los contenedores de células maestras o de trabajo y los lotes semillas serán tratados de forma idéntica durante el almacenamiento. Una vez removidos del almacenamiento, los contenedores no retornarán al stock.
- 6.28 Los lotes de siembra y bancos celulares usados para la fabricación de productos biológicos se almacenarán por separado de otro material.
- 6.29 La manipulación de estos materiales se realizará solamente por personal autorizado y bajo supervisión de una persona responsable. El acceso al material almacenado será restringido y controlado. Los bancos celulares maestro y de trabajo se identificarán y almacenarán de forma tal que se evite la confusión o contaminación cruzada. Se recomienda dividir las existencias de los bancos celulares y almacenar alícuotas en diferentes lugares, para minimizar el riesgo de pérdida total de estos. Los controles realizados a tales locaciones proporcionarán las garantías descritas en los sub-apartados anteriores.

Productos de fuente animal

- 6.30 Dado que las cadenas de suministro pueden ser extensas y complejas, se aplicarán controles basados en los principios de Administración de riesgo a la calidad. Las responsabilidades de cada uno de los actores en la cadena de suministro estarán claramente documentadas.
- 6.31 Cuando los tejidos animales son suministrados por mataderos, estos operarán cumpliendo la legislación vigente en el país.
- 6.32 Las medidas de control en los mataderos incluirán los elementos apropiados de un sistema de gestión de la calidad para asegurar un nivel satisfactorio de capacitación de los operadores, la trazabilidad de los materiales, el control y la consistencia.
- 6.33 Se mantendrán programas de monitoreo de las enfermedades de los animales que son motivo de preocupación para la salud humana.

Alergenos

- 6.34 Se mantendrán adecuados controles de bioseguridad para las colonias (por ejemplo, ácaros) utilizados para la extracción de los alergenos. Los alergenos se almacenarán en condiciones definidas para minimizar su deterioro.
- 6.35 Los pasos del proceso de producción, incluyendo el pre-tratamiento, la extracción, la filtración, la diálisis, la concentración o la liofilización serán descritos en detalle y validados.
- 6.36 Se describirán los procesos para la fabricación de extractos alergénicos modificados (por ejemplo, alergoides, conjugados). Se identificarán y controlarán, en el proceso de fabricación, los productos intermedios.
- 6.37 Las mezclas de extractos alergénicos serán preparadas a partir de extractos individuales obtenidos de materiales de base única.

Inmunosueros de origen animal

- 6.38 Debe ejercerse particular cuidado sobre el control de antígenos de origen biológico para asegurar su calidad, consistencia y la ausencia de agentes adventicios. La preparación de los materiales utilizados para inmunizar a la fuente animal (por ejemplo, antígenos, haptenos, adyuvantes, agentes estabilizadores) y el almacenamiento de dicho material inmediatamente antes de la vacunación estarán conformes con procedimientos documentados.
- 6.39 La inmunización, prueba de sangrado y los horarios de colecta de la sangre estarán conformes con la información descrita en la autorización de comercialización.

Vacunas

- 6.40 Cuando se utilicen huevos, se asegurará el estado de salud de todas crías de origen utilizadas en la producción de los mismos; solo podrán utilizarse colonias sanas o libres de gérmenes patógenos específicos.
- 6.41 Se validará la integridad de los recipientes utilizados para almacenar componentes intermedios, así como el tiempo de conservación.
- 6.42 Una vez que todas las medidas diseñadas para inactivar o remover los agentes biológicos vivos se hayan completado, todo el proceso posterior se realizará en áreas destinadas a productos inactivados.
- 6.43 Los recipientes que contienen el producto inactivado o destoxificado no serán abiertos o muestreados en áreas que contengan agentes biológicos vivos.
- 6.44 La secuencia de adición de ingredientes activos, excipientes y adyuvantes en la formulación de un producto intermedio o final estará en conformidad con su autorización de comercialización.

Productos recombinantes

- 6.45 Las condiciones y controles de proceso durante el crecimiento celular, la expresión y purificación de proteínas se mantendrán dentro de los parámetros validados, para asegurar un producto consistente con un rango definido de impurezas que esté dentro de la capacidad del proceso para reducirlas a niveles aceptables.
- 6.46 El uso de células en producción puede requerir el incremento de las medidas que deben adoptarse para asegurar que estén libres de virus. En el caso de producciones que involucran cosechas múltiples, el período de cultivo continuo estará dentro de los límites especificados.
- 6.47 Los procesos de purificación para remover las proteínas no deseadas de la célula huésped, los ácidos nucleicos, contaminantes del hospedero, carbohidratos, virus y otras impurezas estarán dentro de los límites definidos validados.

Anticuerpos monoclonales

- 6.48 Se mantendrán medidas de control adecuadas para las diferentes fuentes de células y los materiales utilizados para establecer el hibridoma o línea celular, para garantizar la seguridad y la calidad del producto. Se verificará que éstas se encuentran dentro de los límites aprobados. Se dará especial atención a la ausencia de virus.

Productos transgénicos de origen vegetal

- 6.49 La consistencia del material de partida de una fuente transgénica es probable que sea más problemática que en los casos de las fuentes de la biotecnología no-transgénica. En consecuencia, se demostrará la consistencia lote a lote del producto en todos los aspectos.
- 6.50 Se adoptarán medidas para prevenir la contaminación de los bancos transgénicos maestro y de trabajo por materiales vegetales extraños y agentes adventicios relevantes. Se controlará la estabilidad del gen dentro del número de generaciones definido.
- 6.51 Las plantas estarán identificadas clara e inequívocamente. A lo largo del período de cultivo se verificarán, a intervalos definidos, las características claves de las plantas, incluyendo el estado de salud, para asegurar la consistencia del rendimiento de los cultivos.
- 6.52 Se definirán, siempre que sea posible, las medidas de seguridad para la protección de los cultivos de manera que se minimice la exposición a la contaminación por agentes microbiológicos y contaminación cruzada con plantas no relacionadas. Se demostrará, mediante validación, la capacidad del proceso para remover los pesticidas y fertilizantes utilizados en el cultivo, así como los metabolitos propios de la planta (por ejemplo, ADN, alcaloides, proteínas, entre otros).
- 6.53 Se registrarán las condiciones ambientales (temperatura, humedad), de la siembra, cultivo y cosecha, así como las del almacenamiento provisional de los materiales recolectados, que afecten los atributos de calidad y el rendimiento de la proteína recombinante.

7 Control de la calidad

- 7.1 El laboratorio de control de la calidad del fabricante estará separado de los locales de producción, preferiblemente en una instalación independiente. El laboratorio de control poseerá el tamaño, diseño y equipamiento necesarios para una unidad completa, con espacios adecuados para almacenar documentos y muestras, preparar los registros y realizar las pruebas necesarias.
- 7.2 Los controles de proceso desempeñan una función especialmente importante en el aseguramiento de la calidad de los productos biológicos. Las pruebas que son cruciales para la calidad (por ejemplo, remoción viral), pero no pueden efectuarse en el producto final, se realizarán en una etapa apropiada de la producción.
- 7.3 Todas las pruebas cualitativas y cuantitativas mencionadas en las especificaciones para las materias primas pueden ser sustituidas por un sistema de certificados emitidos por el productor de la materia prima siempre que:
- haya antecedentes de una producción confiable;

- se efectúen con regularidad inspecciones o auditorías y
 - el fabricante del producto final realice al menos una prueba específica de identificación.
- 7.4 Se retendrán muestras de los productos intermedios y finales en cantidad suficiente y en las condiciones apropiadas de almacenamiento para poder repetir o confirmar el control de un lote. No obstante, no es necesario retener muestras de ciertas materias primas, por ejemplo, componentes de los medios de cultivo.
- 7.5 Ciertas operaciones exigen el monitoreo y registro continuo de los datos durante el proceso de producción, por ejemplo, los parámetros físicos durante la fermentación y la pasteurización. Estos datos formarán parte de los registros de producción del lote.
- 7.6 Los resultados fuera de especificación y de tendencia serán investigados de acuerdo con procedimientos escritos. La investigación incluirá la identificación de la causa raíz, la descripción de las acciones correctivas / preventivas llevadas a cabo y las conclusiones.
- 7.7 Para la invalidación de los resultados de ensayos, así como cualquier reensayo o remuestreo se seguirán procedimientos escritos definidos por la institución.

8 Documentación

- 8.1 Las especificaciones para las materias primas biológicas incluirán detalles de su fuente, origen y método de producción, y de los tipos de control aplicados, en particular los microbiológicos, para asegurar que son adecuados. Todos los materiales de origen bovino estarán certificados como productos libres de Encefalitis Espongiforme Bovina. Los productos derivados de la sangre humana, como la albúmina, se obtendrán de donantes que cumplan los criterios de selección establecidos en el país.
- 8.2 Se requieren también especificaciones para productos intermedios y graneles de productos biológicos.

Etiquetado

- 8.3 Todos los recipientes que contienen productos biológicos, cualquiera que sea la etapa de producción, estarán claramente identificados con etiquetas bien adheridas a los envases, cualesquiera que sean las condiciones de almacenamiento; una parte del envase quedará sin cubrir para poder observar el contenido. Si el envase definitivo no permite la colocación de una etiqueta (por ejemplo, un tubo capilar), se utilizará un paquete rotulado.
- 8.4 Se verificará la compatibilidad de las etiquetas con las temperaturas ultra-bajas de almacenamiento, donde tales temperaturas se utilicen.

- 8.5 Las etiquetas colocadas en los envases primarios y en los estuches o cajas exteriores cumplirán los requisitos vigentes establecidos en el país.

Registros de producción de los lotes

- 8.6 Los registros de la producción de los lotes proporcionarán los datos completos de la historia de fabricación de cada lote de una preparación biológica y mostrarán que éste ha sido producido, envasado y controlado de acuerdo con los procedimientos aprobados.
- 8.7 Se preparará un registro independiente de la fabricación de cada lote del producto biológico, que incluirá la siguiente información:
- el nombre y la dosis del producto;
 - la fecha de fabricación;
 - el número de identificación del lote;
 - la formulación completa del lote, incluida la identificación del lote de siembra o las materias primas;
 - el número de lote de cada componente usado en la formulación;
 - el rendimiento obtenido en las distintas etapas de fabricación del lote;
 - un registro debidamente firmado de cada paso seguido, las precauciones tomadas y las observaciones especiales efectuadas durante toda la fabricación del lote;
 - un registro de todas las pruebas de control realizadas durante el proceso y de los resultados obtenidos;
 - una muestra de la etiqueta;
 - la identificación de los materiales de empaque, los recipientes y cierres usados;
 - la firma con fecha de la persona responsable de aprobar las operaciones de fabricación;
 - un informe analítico, fechado y firmado por la persona responsable, que muestre si el lote cumple con las especificaciones descritas en el procedimiento normalizado de operación registrado ante la autoridad nacional de control;
 - un registro de la decisión concerniente a la liberación o rechazo del lote por el departamento de calidad y, cuando el lote es rechazado, un registro de su eliminación o destino.
- 8.8 El sistema de registro estará aprobado por la Autoridad Reguladora Nacional. Los registros resultantes se conservarán hasta por lo menos dos años después de la fecha de vencimiento de cada lote de producto biológico y estarán en todo momento a disposición de las autoridades competentes.
- 8.9 Se registrarán todos los datos necesarios para la trazabilidad de las distintas fases del proceso de producción y pruebas de laboratorio de cada lote, entre ellos los relativos a la esterilización de todos los

equipos y materiales usados para la fabricación. Los registros de la distribución se llevarán de manera tal que, en caso necesario, se pueda retirar rápidamente del mercado cualquier lote.

- 8.10 Existirá una orden de producción para cada tamaño de lote, que sea copia fiel de la fórmula maestra.
- 8.11 Se registrarán todos los datos necesarios para el acompañamiento de las diferentes etapas del proceso de producción y los ensayos de Control de la calidad de cada lote.

9 Bibliografía

- 9.1 WHO good manufacturing practices for biological products. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-second report. Geneva, World Health Organization, 1992, Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 822)
- 9.2 Annex 2 to the Current Edition of the Good Manufacturing Practices Guidelines Schedule D Drugs (Biological Drugs), GUI-0027. Health Products and Food Branch Inspectorate. Health Canada. November 2010.
- 9.3 Anexo XI Buenas Prácticas de Fabricación de productos medicinales biológicos para uso humano. Disposición 2819 / 2004 - ANMAT - Lineamientos generales de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores / Exportadores de Medicamentos.
- 9.4 Annex 2 Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use. PE 009-9 Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. PIC / S. September 2009.
- 9.5 Annex 2 Manufacture of Biological Medicinal Substances and Products for Human Use (Draft). Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. April 2010.
- 9.6 RESOLUÇÃO - RDC No. 17, DE 16 DE ABRIL DE 2010 Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. ANVISA. Brasil.
- 9.7 Resolución No. 38 / 2006 sobre la Lista Oficial de los Agentes Biológicos que afectan al hombre, los animales y las plantas. Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente. 24 de marzo de 2006.

BUENAS PRÁCTICAS DE LIMPIEZA EN LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS E INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS

(Anexo No. 11 de la Regulación No. 16-2012)

1 Generalidades.

- 1.1 El objetivo de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) incluye la prevención de posibles contaminaciones y contaminaciones cruzadas de los materiales de partida y productos farmacéuticos.
- 1.2 Los productos farmacéuticos pueden ser contaminados por una amplia gama de sustancias, tales como: contaminantes asociados con microorganismos, productos previamente procesados ya sean excipientes o ingredientes farmacéuticos activos (IFA), residuos de los agentes de limpieza utilizados, materiales transportados por el aire, tales como polvo y partículas en general, lubricantes y materiales auxiliares (desinfectantes) y residuos de la descomposición de:
 - productos procesados, generados por ácidos y bases fuertes usadas durante los procesos de limpieza
 - detergentes, ácidos y bases que pueden ser usados como parte del proceso de limpieza.
- 1.3 Cada entidad debe adoptar la estrategia para efectuar las operaciones de limpieza y su validación que le resulten idónea, de acuerdo con sus necesidades individuales, donde evalúe y establezca, para cada proceso o etapa del mismo, un límite de aceptación de residuos. Además, garantizará que todo aspecto o detalle esté basado en principios razonables y científicos, en correspondencia con las BPF vigentes y aplicables.
- 1.4 La validación de los métodos de limpieza proporciona evidencias documentadas para demostrar que los procedimientos aplicados remueven los residuos de productos, excipientes, productos de degradación, sustancias reaccionantes, agentes de limpieza, partículas y microorganismos no deseables a niveles aceptables, predeterminados, teniendo en cuenta factores tales como el tamaño de lote, la dosificación, la toxicología y el tamaño del equipo.
- 1.5 Esta regulación describe los aspectos generales para el establecimiento de los procesos de limpieza y su validación, constituye un complemento a la Regulación No. 16-2012 “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos” y es aplicable en las operaciones de fabricación de productos farmacéuticos y de ingredientes farmacéuticos activos, siendo de estricto cumplimiento para efectuar las operaciones de limpieza de superficies en contacto con el producto y su validación. Se excluye de su alcance la limpieza de áreas, de partes de equipos que no

están en contacto directo o indirecto con el producto y los procesos de inactivación de contaminantes virales o de *Mycoplasma*.

2 Definiciones

Las definiciones dadas a continuación se aplican a los términos empleados en este documento. Es posible que tengan significados diferentes en otros contextos.

- 2.1 *Agentes de limpieza*: Sustancias con actividad química (detergente, surfactante, formadora de complejos, entre otras), generalmente combinadas e interrelacionadas con las variables del proceso de limpieza como: concentración, tiempo, temperatura, velocidad de agitación u otras.
- 2.2 *Carga biológica*: Número total de microorganismos asociados a materiales, materias primas, producto en proceso y envases primarios, previo a su esterilización.
- 2.3 *Gestión de cambio*: Proceso sistemático para la proposición, evaluación, aprobación, implementación y revisión de los cambios. Los cambios pueden abarcar las instalaciones, materiales, sistemas, equipos y/o procesos usados en la fabricación, envasado o ensayo de un producto farmacéutico o que pueden afectar la operación del sistema de gestión de la calidad o de apoyo. Su objetivo es garantizar que el sistema se mantiene en un estado validado.
- 2.4 *Evaluación de riesgo*: Proceso para la identificación, análisis y valoración de los riesgos a la calidad de los productos medicinales. Puede aplicarse tanto de forma retrospectiva como prospectiva.
- 2.5 *Fabricación por campaña*: Determinado número de lotes, del mismo producto, producidos de forma consecutiva en una instalación o área.
- 2.6 *Limpieza*: Grado de aceptación de residuos de productos, excipientes, productos de degradación, sustancias reaccionantes, agentes de limpieza, partículas y microorganismos no deseables, cuyo efecto sea adverso al producto o proceso.
- 2.7 *Limpieza en el lugar*: Método de limpieza de superficies interiores de tuberías, recipientes, equipos de procesos, filtros y conexiones asociadas, sin desarmarlos. Se ejecuta, generalmente, mediante sistemas integrados al equipo o sistemas móviles que se acoplan a este. Término permisible: CIP (siglas de esta expresión al inglés, *cleaning in place*).
- 2.8 *Limpieza fuera del lugar*: Método de limpieza que requiere del desensamble de las partes componentes del equipo o sistema de producción que se pretende limpiar, su traslado a un área central de limpieza, su fregado mediante un sistema automatizado o manual,

chequeo de la efectividad del proceso de limpieza y el re-ensamblado final. Término permisible: COP (siglas de esta expresión al inglés, *cleaning out place*).

- 2.9 *Limpieza manual*: Método de limpieza que se rige por un procedimiento aprobado, ejecutado manualmente por operadores entrenados y que emplea agentes y materiales de limpieza igualmente aprobados.
- 2.10 *Peor caso*: Condición o conjunto de condiciones alrededor de los límites superior o inferior de los parámetros de operación del proceso y circunstancias, dentro del procedimiento normalizado de operación (PNO), que tiene la mayor probabilidad de que el producto o proceso falle, en comparación con las condiciones ideales.
- 2.11 *Proceso de limpieza*: Proceso que tiene como objetivo reducir el contenido de residuos de ingredientes farmacéuticos activos, excipientes, mezcla de ambos, agentes para la limpieza, productos de degradación de ambos o alguna otra sustancia que pueda crear un producto adulterado de manera constante, no aleatoria, sino de forma repetitiva y reproducible.
- 2.12 *Producto farmacéutico adulterado*:
- a) Condición en la que el contenido o naturaleza de un medicamento, resulta de un proceso de manufactura que no se ajusta a las Buenas Prácticas de Fabricación. Por ejemplo, la adulteración puede deberse a la presencia en un medicamento de cualquier sustancia que afecta su calidad, aumenta las impurezas sobre los límites establecidos o resulta en un producto cuya identidad no es genuina. Un producto también se puede considerar como adulterado si su envase contiene alguna sustancia que puede causar daño a la salud.
 - b) Aquel que por su naturaleza o composición no corresponda a aquellas con que se etiquete, anuncie, expendi, suministre o cuando no corresponda a las especificaciones de su autorización o haya sido objeto de tratamientos que disimulen su alteración o encubra defectos en su proceso o en la calidad sanitaria de las materias primas utilizadas.
- 2.13 *Residuo*: Conjunto de sustancias que pudieran quedar en una superficie después de su limpieza como pueden ser ingredientes farmacéuticos activos, agentes de limpieza e higienización, productos de degradación, endotoxinas bacterianas y carga biológica.
- 2.14 *Revalidación*: Repetición de la validación del proceso para garantizar que los cambios en el proceso o equipo, introducidos de conformidad con los procedimientos de control de cambios, no afecten negativamente a las características del proceso ni a la calidad del producto.

- 2.15 *Superficie crítica*: Superficie que entra en contacto o a la que pueda migrar el producto, materias primas, productos de degradación y los agentes de limpieza, por ejemplo: equipos principales de fabricación y sus partes o componentes, utensilios, bombas de dosificación, inyectoros, conductos y tuberías, juntas, sellos y membranas.
- 2.16 *Superficie de contacto indirecto*: Superficie del equipamiento que no está directamente en contacto con el IFA o producto terminado, por ejemplo, las liofilizadoras, reactores utilizados exclusivamente para preparar tampones y/o medios y las líneas de trasvase de estos.
- 2.17 *Validación de limpieza*: Evidencia documentada para establecer que un procedimiento de limpieza remueve los residuos a niveles predeterminados de aceptabilidad, teniendo en consideración factores tales como el tamaño del lote, la dosis, la toxicología, así como el tamaño del equipo de proceso.

3 Requisitos generales

- 3.1 El fabricante establecerá y documentará una política de limpieza, en la cual adoptará una estrategia idónea, de acuerdo con sus necesidades individuales, sustentada en una evaluación de riesgos y en correspondencia con las Buenas Prácticas de Fabricación vigentes y aplicables, para efectuar los procesos de limpieza y su validación.
- 3.2 La organización del plan de producción de la entidad, se armonizará con lo establecido en la política y estrategia de limpieza.
- 3.3 Previo al diseño de los procedimientos de limpieza la organización realizará una evaluación de los riesgos del proceso de fabricación, para identificar los posibles residuos de los procesos y de los agentes de limpieza que se pretenden aplicar, los contaminantes potenciales y sus impactos en la seguridad del producto.
- 3.4 El procedimiento de limpieza se diseñará para reducir los riesgos de contaminación cruzada a niveles definidos.
- 3.5 La organización, antes de la introducción de nuevos productos en el proceso de fabricación, analizará la compatibilidad de estos con el diseño de los procesos de limpieza establecidos y su impacto sobre el estado de validación de los mismos.
- 3.6 Para nuevas inversiones, la organización tendrá en cuenta que el equipamiento principal de proceso, que de alguna forma estará en contacto directo o indirecto con el producto, sea de fácil desmontaje para garantizar la efectividad del proceso de limpieza, o tenga asociado un sistema que permita la limpieza en el lugar (CIP).
- 3.7 La organización documentará la política que seguirá en la producción por campaña, definiendo como mínimo:

- a) La menor cantidad de lotes por productos que se procesarán en una campaña.
 - b) Los procedimientos de limpieza entre lotes dentro de la campaña.
 - c) El procedimiento de limpieza a aplicar para el cambio de campaña.
- 3.8 La validación de los procedimientos de limpieza es esencial en las instalaciones multipropósito, abarcando la limpieza de equipos, utensilios, materiales auxiliares y los procedimientos de lavado del vestuario.
- 3.9 La validación de la limpieza no necesariamente es requerida para los procesos de limpieza no críticos, tales como los que tienen lugar entre lotes de un mismo producto (o diferentes lotes del mismo producto intermedio en un proceso de producción de graneles), o la limpieza de pisos techos y paredes, así como del exterior de tanques y partes que no están en contacto (directa o indirectamente) con el producto.
- 3.10 Los procedimientos de limpieza para productos y procesos muy similares, no necesitan ser validados individualmente. Un estudio de validación de "peor caso" puede ser considerado aceptable.
- 3.11 Cuando se pueda justificar, sobre bases científicas, que algunos productos son similares en naturaleza o propiedades y que podrían ser procesados usando el mismo equipo o similar, se permite su agrupamiento. En estos casos se aplicarán procesos de limpieza idénticos.

4 Documentación

- 4.1 Existirán procedimientos escritos detallando el proceso de limpieza de los equipos, utensilios y materiales auxiliares. Estos procedimientos serán validados.
- 4.2 Los procedimientos de limpieza describirán de forma clara, detallada, cuantitativa y secuencial cada uno de los pasos a seguir para llevar a cabo de manera reproducible las operaciones del proceso de limpieza; incluirán la frecuencia de ejecución de ésta, los materiales y agentes de limpieza y desinfección a usar, las instrucciones para el ensamblado y desensamblado del equipo (si procede), las comprobaciones y supervisiones a realizar, así como la función o cargo de cada persona involucrada.
- 4.3 Los procedimientos relacionados con la actividad de limpieza, estarán disponibles y en un lugar accesible para su consulta, por el personal relacionado con los mismos.

- 4.4 Los registros de los resultados y/o estado de limpieza contendrán datos prácticos, inequívocos y trazables, que permitan una vez procesados, obtener información útil para la toma de decisiones.

5 Personal

- 5.1 El personal responsable de ejecutar los procesos de limpieza se capacitará y entrenará de forma que conozca, comprenda y desempeñe correctamente los procedimientos. Se contará con información trazable que evidencie la evaluación del desempeño del personal.
- 5.2 Debido a las dificultades y variabilidad inherentes de los procedimientos de limpieza manual, el personal que realice los mismos, será entrenado, supervisado y periódicamente evaluado.

6 Instalaciones y locales

- 6.1 La limpieza de las instalaciones de producción se garantizará desde la fase de construcción y montaje, con vistas a garantizar la limpieza del ambiente de fabricación en las etapas de calificación en condiciones de “cómo quedó construido”, en reposo y en operación.
- 6.2 La ubicación y diseño de los locales donde se realizan las operaciones de fregado y/o lavado de los materiales, partes y piezas de equipos, será de forma tal, que facilite y garantice un adecuado desarrollo de las operaciones y evite rutas potenciales de contaminación (cruce de flujos de materiales limpios y sucios).
- 6.3 En el caso de instalaciones ya establecidas, excepcionalmente se permitirá el desplazamiento en el tiempo de los cruces críticos, evidenciando a través de la documentación la operación realizada y las medidas tomadas que atenúan o evitan el riesgo de contaminación cruzada.
- 6.4 El diseño del área destinada a almacenar los materiales, partes de equipos y/o piezas, después de limpios, secos y esterilizados (si procede), asegurará que estos no se vuelvan a contaminar. Se garantizará la organización y limpieza adecuada para esta condición.
- 6.5 El local destinado al lavado y fregado de los materiales contará, dependiendo de las necesidades, con:
- a) Servicio de vapor industrial.
 - b) Servicio de vapor limpio.
 - c) Puntos de uso de agua potable.
 - d) Puntos de uso de agua purificada.
 - e) Puntos de uso de agua para inyección, si procede.
 - f) Puntos de uso de aire comprimido limpio.
 - g) Instalaciones que permitan el secado de materiales, instrumentos y dispositivos, mediante aire filtrado caliente u otras soluciones adecuadas para este fin.

- 6.6 Con vista a la protección del ambiente de fabricación y de las personas, el local destinado al fregado, contará con soluciones ingenieras sanitarias para el control de polvo y gases.
- 6.6.1 Para el caso de áreas limpias los requisitos de los locales de fregado cumplirán con lo establecido en las “Buenas Prácticas para la Fabricación de productos estériles”, Anexo No. 04 de las Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos vigentes.
- 6.7 La relación de dimensiones entre los locales y el equipamiento, el diseño, su ubicación, así como la idoneidad de los materiales de construcción, facilitará la limpieza e higienización.
- 6.8 Se contará con locales y mobiliario de diseño sanitario, para la conservación de los materiales de limpieza de forma tal, que una vez limpios no se vuelvan a contaminar. Su ubicación estará relacionada con el flujo productivo.
- 6.9 Los residuos de la limpieza relacionada con los equipos principales del proceso, de sistemas de limpieza en el lugar y/o fuera de lugar, así como la realizada de forma manual, se verterán al sistema de evacuación de residuales de proceso, para su posterior tratamiento.
- 6.10 El fabricante contará con instalaciones separadas para la desinfección (si procede), lavado, higienización y/o esterilización de la ropa utilizada en la producción, de la del resto de las operaciones o servicios (control de la calidad, ingeniería, mantenimiento, otras).
- 6.10.1 En el caso de instalaciones para el lavado común de la ropa de trabajo de diferentes áreas, se dispondrá de procedimientos diseñados para reducir los riesgos de contaminación cruzada entre los uniformes.
- 6.10.2 Si los servicios de lavandería son contratados a terceros, quedará acordado en el contrato las cláusulas que garanticen el cumplimiento de lo descrito en 6.10.1 y los índices de calidad aceptables a tener en cuenta.
- 6.10.3 La ropa usada en las áreas limpias se lavará y tratará de forma que no acumule o introduzca contaminantes que se puedan liberar posteriormente. Se dispondrán de instalaciones de lavandería limpia para este fin.
- 6.11 Cuando el fabricante utilice las instalaciones con la filosofía de campañas de producción contará con:
- a) Un sistema de acondicionamiento y ventilación de aire, diseñado para evitar el arrastre de contaminantes.
 - b) Locales para la conservación de los equipos, partes, piezas y materiales dedicados.

7 Equipos

- 7.1 El diseño, tamaño y ubicación del equipamiento principal de proceso, cumplirán con lo establecido en las Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos vigentes.
- 7.1.1 Se garantizará por diseño que el equipamiento de gran tamaño y/o que se dificulte su limpieza, tenga acoplado sistemas de limpieza en el lugar (CIP).
- 7.1.1.1 El equipamiento principal de gran tamaño que no tenga acoplado sistema de limpieza en el lugar, se limpiará por métodos alternativos que ofrezcan similares condiciones de eficacia.
- 7.2 Cuando se utilicen sistemas de limpieza en el lugar de flujo continuo, o se realice mediante el mismo la limpieza de varios equipos principales de proceso (sistemas móviles), se prestará especial cuidado a su limpieza y a la configuración del sistema de recirculación y diseño de las válvulas, de forma tal que se evite la contaminación cruzada.
- 7.3 Se adoptará la estrategia de utilizar equipos e instalaciones dedicadas cuando se procesen productos cuyos residuos sean difíciles de remover, productos con alto riesgo a la seguridad o se utilicen equipos o partes de los mismos muy difíciles de limpiar que dificulten alcanzar los límites de aceptación de residuos.
- 7.4 Los equipos serán mantenidos limpios y secos, excepto aquellos que son conservados en solución desinfectante o higienizante.
- 7.5 Las partes o piezas de equipos dedicados serán debidamente identificadas y segregadas en locales adecuados.
- 7.6 Cuando las soluciones de limpieza sean recirculadas y/o reutilizadas, se comprobará y garantizará su idoneidad para el uso que se le pretende dar subsiguientemente.
- 7.7 Los sistemas de limpieza automatizada en el lugar garantizarán:
- Velocidad de flujo adecuada para obtener régimen turbulento que favorezca el proceso de limpieza.
 - Diseño del atomizador (*spray ball*) con presión efectiva y alcance tridimensional.
 - Diseño sanitario y líneas de conducción del fluido que eviten los sitios de estancamiento.
 - El control de los parámetros críticos del proceso de limpieza: temperatura, presión, tiempo, conductividad etc.
 - La toma de muestras.

- 7.8 Se garantizará por diseño, que cuando se utilicen equipos automatizados de limpieza fuera del lugar (COP), estén relacionados con un área de lavado que facilite:
- a) La instalación de los servicios ingenieros necesarios para el desarrollo de las operaciones de descontaminación (si procede), lavado, enjuagues finales, secado y esterilización.
 - b) La adecuada segregación temporal de materiales y partes de equipos usados o sucios de los materiales, partes o piezas después de limpios y secos.
 - c) Su inserción en el flujo productivo.
 - d) El acondicionamiento, ventilación, filtración y extracción del aire, que garantice el confort del personal y la limpieza del ambiente.
- 7.9 Se prestará atención especial a la identificación inequívoca y a la segregación de las partes o piezas del equipamiento, cuando se utilicen los procedimientos de limpieza manual o automatizada fuera del lugar, principalmente cuando tienen la categoría de dedicados en una instalación operada en forma multipropósito.
- 7.10 Se establecerán etiquetas para la identificación de los equipos, donde se declare, al menos, el estado de limpieza y la vigencia de la misma.
- 7.11 El período de vigencia de la limpieza de los equipos se determinará mediante estudios, que serán aprobados por Aseguramiento de la calidad.
- 7.12 Los sistemas de “limpieza en el lugar” y “fuera del lugar” se calificarán previo a la validación de los procedimientos de limpieza.

8 Materiales de limpieza

- 8.1 Se garantizarán materiales de limpieza diseñados para llevar a cabo la limpieza de áreas y equipos, así como para la protección del personal.
- 8.2 La selección de los materiales de limpieza tendrá en cuenta su idoneidad para desarrollar la operación; naturaleza (características físico químicas), forma (geometría, dimensiones) y compatibilidad higiénica y/o sanitaria.
- 8.3 Los materiales de limpieza se limpiarán después de usados. Se realizará una comprobación de la idoneidad de la misma mediante una inspección visual y si se requiere se acudirá a un método de control analítico de residuos.
- 8.4 Los materiales de limpieza se conservarán limpios, secos y si procede esterilizados, de forma segregada para evitar su contaminación.

- 8.5 Los materiales de limpieza se identificarán y utilizarán en forma dedicada, para evitar sean vehículos de arrastres de residuos de un área a otra.

9 Proceso de limpieza

- 9.1 Se establecerá, mediante estudio, el tiempo límite en que el equipamiento, utensilio o componente de un equipo usado, podrá permanecer sucio antes de su limpieza e higienización, especial atención se tendrá en el caso de operaciones con productos tóxicos, suspensiones y drogas a granel o cuando los residuos secos en la superficie del equipo afecten directamente la eficacia del proceso de limpieza.
- 9.2 El tiempo límite entre la limpieza y el uso de los equipos, utensilio y componentes de equipos se establecerá, mediante estudio.
- 9.3 Los procesos de limpieza se diseñarán y evaluarán para el peor caso, atendiendo a:
- a) Naturaleza y propiedades del residuo que se pretende remover.
 - b) Las variables que pudieran afectar la efectividad del procedimiento como temperatura, tiempo, turbulencia, presión, etc.
 - c) La solubilidad del compuesto a ser removido.
 - d) Propiedades y concentración del agente limpiador.
 - e) Selección de los materiales de limpieza.
 - f) Complejidad del equipo o superficies críticas a ser limpiadas.
 - g) Superficie de contacto indirecto con el producto. Su impacto potencial.
 - h) Método de muestreo y de análisis más conveniente para validar y correlacionar con las técnicas de ensayo a usar durante su monitoreo periódico.
- 9.3.1 Se podrán establecer diferentes niveles de limpieza, fundamentados sobre bases lógicas bien definidas y alcanzables:
- a) Limpieza mínima: Se ejecutará principalmente cuando se procesan de forma secuencial lotes del mismo producto, a la misma o diferente concentración, siempre y cuando se fabriquen de menor a mayor concentración.
 - b) Limpieza mayor: Se ejecutará cuando se procesan productos diferentes (cambio de campaña), o después de haber realizado cierto número de limpiezas mínimas.
 - c) Limpieza exhaustiva: Se ejecutará después de una remodelación del área o mantenimiento preventivo o correctivo de enverduradura.
- 9.4 Cuando se apliquen procedimientos de limpieza manual se evaluará la reproducibilidad, usando criterios estadísticos, entre diferentes corridas ejecutadas por un mismo operador y entre diferentes operadores.

- 9.4.1 La frecuencia para la supervisión de los procedimientos de limpieza manual estará establecida.

10 Consideraciones microbiológicas

- 10.1 Se establecerá y controlará periódicamente, la carga biológica (biocarga) de los equipos y/o partes, después de limpios y almacenados de acuerdo con procedimientos aprobados, para asegurar los procesos siguientes de esterilización o higienización.
- 10.2 El fabricante establecerá la frecuencia para el control de la biocarga.
- 10.3 Se contará con evidencias documentadas de que los procedimientos de rutina para la limpieza y conservación del equipamiento y los materiales no favorece la proliferación microbiana.

11 Agentes de limpieza

- 11.1 Los agentes de limpieza facilitarán el procedimiento de limpieza y serán de fácil remoción.
- 11.2 Se conocerá la fórmula cualitativa del agente de limpieza.
- 11.3 El fabricante demostrará la efectiva remoción del agente de limpieza.
- 11.4 La posibilidad de la degradación del agente de limpieza será un factor a considerar durante la validación del proceso.
- 11.5 Para la selección de los agentes de limpieza se tendrá en cuenta si:
- Remueven el contaminante identificado.
 - No dejan residuos indeseables.
 - Producen un bajo nivel de espuma que permita su uso en sistemas de limpiezas automáticos.
 - Son compatible con los materiales de construcción del equipamiento y/o materiales de limpieza.
 - Son compatibles con los métodos de tratamiento de aguas residuales.
 - Son de baja toxicidad.
 - En su composición contienen agentes que ayudan a la dispersión del residuo y/o humectan, fundamentalmente cuando se pretende usar en la limpieza de accesorios o partes permeables al agua.
- 11.6 Los agentes de limpieza utilizados en las áreas de grados A y B (según se define en el Anexo No. 04 “Buenas Prácticas para la Fabricación de productos estériles” vigente) se emplearán esterilizados.

- 11.7 El sistema de control de cambios establecerá que un cambio en la composición del agente de limpieza y/o proveedor del mismo sea investigado y evaluado.
- 11.8 La unidad de calidad evaluará la efectividad de los agentes de limpieza y los liberará antes de su uso.

12 Métodos analíticos

- 12.1 La validación de los métodos analíticos se realizará previamente a los estudios de validación del proceso de limpieza.
- 12.2 El límite de detección para cada método analítico tendrá sensibilidad suficiente para detectar el nivel aceptable establecido del residuo o contaminante.
- 12.3 Los métodos analíticos se retarán, en combinación con los métodos de muestreos usados para demostrar que el residuo puede ser recobrado desde la superficie del equipamiento en el rango del límite de aceptación del residuo.
- 12.4 Los métodos analíticos serán validados teniendo en cuenta los requisitos establecidos en la regulación vigente sobre validación de métodos analíticos.
- 12.5 Siempre que sea posible se utilizarán métodos analíticos sensibles y específicos, solos o combinados siendo recomendable utilizar más de un método.

13 Muestreos

- 13.1 Los métodos de muestreo seleccionados serán aptos para el recobrado de residuos solubles e insolubles (si procede).
- 13.2 Se pondrá especial cuidado en la identificación conservación y traslado de las muestras, con vistas a evitar interferencias, confusión y/o deterioro de las mismas.
- 13.3 Se consideran como aceptables dos métodos de muestreo:
 - a) Método de muestreo directo (muestreo por hisopado).
 - b) Método de muestreo indirecto (muestreo por enjuague).
- 13.3.1 La aplicación combinada de los dos métodos es la más deseable.
- 13.4 **Método de muestreo directo (muestreo por hisopado)**
 - 13.4.1 Este método de muestreo es el más comúnmente empleado e implica el empleo de un hisopo de un material inerte para frotar metódicamente la superficie que se desea muestrear. Se tendrá en cuenta el tipo de material con que está hecho el hisopo, ya que potencialmente puede interferir en los resultados del ensayo (por

ejemplo, algunos hisopos tienen adhesivos que provocan interferencias).

13.4.2 Cuando se utilice el método de muestreo directo, por hisopado de la superficie, se tendrá en cuenta:

- a) Realizar un análisis dimensional del área a muestrear, entre un 10 y un 20 % del área en contacto con el producto (valor guía).
- b) La naturaleza del sitio de muestreo, vidrio, acero inoxidable, plástico, etc.
- c) La selección de los puntos a muestrear se realizará haciendo una evaluación de riesgos, garantizando un balance entre los sitios difíciles y fáciles de limpiar.
- d) La selección de las torundas e hisopos se realizará de forma tal que sean inertes y no generen interferencias con el método de ensayo y si se usan secos o humedecidos.
- e) El protocolo de validación identificará la selección y localización del sitio de muestreo que constituye el peor caso.

13.4.3 El medio de muestreo y el solvente empleado serán apropiados al objetivo del estudio.

13.5 **Método de muestreo indirecto (muestreo por enjuague)**

13.5.1 Este método permite muestrear superficies muy grandes de áreas que son inaccesibles o que no pueden ser rutinariamente desmontadas, dando una visión global del sistema. El muestreo por enjuague puede dar suficientes evidencias de la efectividad del procedimiento de limpieza, cuando la accesibilidad a todas las partes del equipo es limitada y no es posible un muestreo directo. Este método de muestreo puede ser útil para el control de los residuos del agente de limpieza.

13.5.2 Se considera un recobrado ≥ 80 % como satisfactorio, superior al 50 % como razonable y < 50 % cuestionable.

13.5.3 Previo a la validación y dependiendo de las características de diseño del equipo y de los residuos se evaluarán los índices de recobrado de los métodos de muestreo aplicados.

13.5.4 Las trazas del producto precedente se buscarán en las muestras. (Se tendrá en cuenta que la sensibilidad del método de ensayo se reduce significativamente con la dilución del contaminante).

14 **Límites de aceptación**

14.1 Para establecer los límites de aceptación de residuos se tendrá en cuenta la capacidad del proceso de limpieza, la toxicidad de los ingredientes farmacéuticos activos, excipientes y agentes limpiadores y la capacidad para su detección analítica.

- 14.2 Se establecerán límites de aceptación de residuos lógicos, alcanzables y verificables, los cuales estarán definidos por la política o filosofía de validación.
- 14.3 La selección de los límites para los arrastres de residuos de productos, agentes de limpieza y contaminación microbiana, estará justificada científica y razonablemente según los materiales empleados.
- 14.4 Cada situación será evaluada individualmente. En el establecimiento de los límites de residuos pudiera no ser adecuado centrarse sólo en el reactivo principal, ya que otras variantes químicas de otros productos pudieran ser más difíciles de eliminar.
- 14.5 Para ciertos productos farmacéuticos como betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas), esteroides potentes, citotóxicos, productos de origen biológico muy potentes a baja concentración y microorganismos formadores de esporas, los límites de aceptación estarán por debajo del límite de detección del mejor método analítico disponible.
- 14.6 El enfoque para el establecimiento del límite de aceptación pudiera ser:
- Para el producto específico.
 - Para el producto seleccionado "peor caso", en grupos de productos similares.
 - Agrupando los productos en grupos, según el riesgo, por ejemplo, productos muy solubles, productos con una potencia similar, altamente tóxicos, o difíciles de detectar.
 - Utilizando factores de seguridad diferentes para distintas formas de dosificación basado en la respuesta fisiológica (este método es esencial para las sustancias muy potentes).
- 14.7 Los límites pueden ser expresados:
- Como la concentración en un producto posterior (ppm).
 - Límite por unidad de superficie ($\mu\text{g} / \text{cm}^2$).
 - Como ppm en el agua de enjuague.
- 14.1 La justificación para la selección de límites para el arrastre permitido de los residuos del producto debe cumplir con criterios definidos.
- 14.8 Los tres criterios utilizados más comúnmente son:
- Inspección visual (no deben haber residuos visibles en el equipo después de la limpieza). Se realizarán estudios para determinar la concentración a la que la mayoría de los ingredientes farmacéuticos activos son visibles. Este criterio puede no ser adecuado para productos muy potentes en bajas dosis.

- b) No más de 10 ppm de la dosis terapéutica normal del producto precedente, aparecerá en el producto siguiente (empleada para los metales pesados en los materiales de partida).
- c) No más del 0,1 % de la dosis terapéutica normal del producto precedente, aparece en la dosis diaria máxima del producto siguiente.

15 Validación

- 15.1 Será responsabilidad de cada centro productor de medicamentos (forma terminada o ingrediente farmacéutico activo), llevar a cabo el proceso de validación que más se ajuste a las especificaciones y a la naturaleza de sus productos.
- 15.2 Se utilizará un enfoque de evaluación de riesgos para realizar el diseño de los estudios de validación.
- 15.3 Se efectuará la validación de la limpieza, a fin de confirmar la eficacia de los procedimientos empleados. La estrategia para efectuar la validación de los procesos de limpieza en la producción de IFA en instalaciones multipropósito dependerá de la criticidad y/o riesgo de contaminación de los posibles residuos, de la etapa de producción y de la capacidad del proceso de remover impurezas.
- 15.4 Para facilitar la validación de los procedimientos de limpieza y reducir las posibilidades de riesgo de contaminación cruzada, durante la fabricación en instalaciones y equipos multipropósito, se adoptará el principio de producción en campaña.
- 15.5 Para efectuar la validación de los procedimientos de limpieza se considerarán tanto las superficies de contacto directo con el producto, como las superficies donde el mismo pueda migrar (membranas, juntas, sellos, etc.).
- 15.6 Se considerará un procedimiento de limpieza validado, cuando se realicen tres corridas consecutivas, como mínimo, con resultados satisfactorios, que demuestre la consistencia de su desempeño.
- 15.7 El método de “ensayar hasta que esté limpio”, no se considerará una alternativa apropiada de validación de limpieza. Este concepto implica limpiar, muestrear y ensayar repetidamente hasta que se alcance un límite de residuo aceptable, pero en realidad lo que demuestra es un inefectivo procedimiento de limpieza que no es capaz de alcanzar niveles de residuo aceptables.
- 15.8 En caso de procedimientos de limpieza para productos y procesos similares, se considerará aceptable seleccionar una gama representativa de productos y procesos parecidos. Además, se podrá realizar un único estudio de validación que siga el principio del “peor caso”.
- 15.9 Si varios IFA y productos intermedios son fabricados en el mismo equipo al que se le aplica el mismo procedimiento de limpieza, es

aceptable seleccionar un producto intermedio o IFA como representativo del resto para realizar la validación de limpieza. La selección se basará en la solubilidad y dificultad para la limpieza de la sustancia, su potencia y toxicidad.

- 15.10 El protocolo de validación de la limpieza debe incluir como mínimo:
- a) El objetivo del proceso de validación.
 - b) Las personas responsables de la ejecución y aprobación del estudio de validación.
 - c) El listado del equipamiento que será usado, incluyendo su descripción, así como el modelo, número de serie, código único de identificación interna.
 - d) Fecha de calibración de los instrumentos de medición que serán usados.
 - e) El intervalo permitido entre el final del proceso de producción y el inicio del proceso de limpieza (este intervalo debe ser un reto como parte del estudio de validación).
 - f) El tiempo máximo que puede transcurrir entre el fin de la limpieza y su uso.
 - g) El límite de microorganismos aceptables, (biocarga) a alcanzar después del proceso de limpieza.
 - h) El procedimiento de limpieza (documentado en un PNO, que incluya la definición de cualquier proceso automatizado) que se aplicará en cada producto, en cada sistema de producción o en cada pieza del equipamiento, si corresponde.
 - i) Todos los instrumentos y/o equipos utilizados para el monitoreo rutinario, por ejemplo, pHmetros, conductímetros, analizadores de carbono orgánico total, etc.
 - j) La cantidad de ciclos de limpieza que serán realizados de forma consecutiva.
 - k) El procedimiento de muestreo a ser usado (muestreo directo, por enjuague o ambos), localización de los sitios de muestreo y la justificación para su selección.
 - l) Los datos de los estudios de recuperación de la técnica de muestreo seleccionada (la eficiencia del recobrado de la técnica de muestreo debe ser determinada).
 - m) Los métodos de ensayo, declarando su especificidad, sensibilidad, límite de detección y cuantificación.
 - n) El criterio de aceptación (con la justificación de los límites específicos establecidos) incluyendo el margen de error y para la eficiencia del muestreo.
 - o) La documentación y aprobación, por la unidad de calidad, del agente de limpieza seleccionado, donde se incluya la justificación científica de su selección sobre la base de, por ejemplo:
 - La solubilidad de la sustancia a ser removida.
 - El diseño y construcción del equipamiento y los materiales de la superficie a ser limpiada.
 - La seguridad del agente de limpieza.
 - La facilidad para la remoción y detección del agente de limpieza.

- Los atributos del producto.
 - La temperatura mínima y volumen efectivos del agente de limpieza y de la solución de enjuague.
 - Las recomendaciones del fabricante del agente de limpieza.
- p) El requerimiento para la revalidación.

16 Gestión de cambio

- 16.1 Todo cambio en los equipos y materiales de limpieza, métodos analíticos y de limpieza, agentes de limpieza, procedimientos, personal e instalaciones serán solicitados, documentados, evaluados y aprobados formalmente.
- 16.2 Se evaluará y realizará una evaluación de los riesgos de los posibles efectos que sobre el producto origina el cambio. Se determinará la necesidad de una nueva calificación y revalidación y el alcance de las mismas.

17 Revalidación

- 17.1 La estrategia para establecer la frecuencia de revalidación de los procedimientos de limpieza, será justificada y documentada en el plan maestro de validación.
- 17.2 Se establecerá una frecuencia para la revalidación de los procesos de limpieza manual mayor que para los automatizados.
- 17.3 Los cambios en el procedimiento de limpieza, que pudieran afectar o modificar su desempeño, requieren de una revalidación del proceso.
- 17.4 Los cambios que requieren revalidación de los procesos de limpieza, serán definidos en el protocolo de validación.

18 Bibliografía

- 18.1 Supplementary guidelines on Good Manufacturing Practices: Validation, Appendix 3 Cleaning Validation. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report*, Geneva, World Health Organization, 2006. (WHO Technical Report Series 937), Annex 4.
- 18.2 FDA, Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes, 1993.
- 18.3 Guidance on aspects cleaning validation in active pharmaceutical ingredient plants. December 2000. APIC.
- 18.4 Pharmaceutical Inspection Convention, Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation and Cleaning Validation, 2007.
- 18.5 Cleaning validation guidelines. (GUI-0028) Health Products and Food Branch. Canada. 2008.
- 18.6 PDA Technical Report No. 49 Points to Consider for Biotechnology Cleaning Validation. 2010.

GUÍA DE ADMINISTRACIÓN DE RIESGO A LA CALIDAD

1 Generalidades

- 1.1 Las operaciones con medicamentos requieren del cumplimiento de requisitos establecidos en las Buenas Prácticas, con el objetivo de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos y así velar por los intereses del paciente, la sociedad y el Estado. Las Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos (BPF), al igual que otros documentos complementarios, forman partes esenciales del sistema de gestión de la calidad, al cual se incorpora como parte integral la administración de riesgo a la calidad, en lo adelante ARC.
- 1.2 El objetivo de este documento es establecer elementos que servirán de guía para constituir y mantener un sistema de administración de riesgo a la calidad, proveyendo un enfoque sistemático y estableciendo principios, procesos, metodología y herramientas. Esta guía es aplicable para las operaciones de fabricación de productos farmacéuticos.
- 1.3 El mantenimiento de un sistema de ARC tiene como principal objetivo facilitar, pero no eximir a las entidades del cumplimiento de las BPF, direccionando los esfuerzos y recursos disponibles hacia los aspectos que representen un mayor riesgo a la calidad de los productos farmacéuticos. Por otra parte, aporta un enfoque científico y práctico al proceso de toma de decisiones, brindando a las Autoridades mayores garantías sobre la capacidad de las entidades para el tratamiento de los riesgos potenciales, reduciendo así el alcance y el nivel de supervisión directa por parte de las mismas.
- 1.4 El sistema de ARC está dirigido principalmente a garantizar la salud del paciente, el cual se puede ver afectado tanto por la falta de disponibilidad de los medicamentos, como por una calidad, seguridad y eficacia inadecuada de estos productos.
- 1.5 La presente Guía ha sido elaborada acorde a los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) relacionados con la ARC; además se tomaron en consideración documentos vigentes sobre esta temática de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), Organización Internacional de Estandarización (ISO), Convención sobre Inspección Farmacéutica / Esquema de Cooperación sobre Inspección Farmacéutica (PIC / S), Asociación de Productos Parenterales (PDA), Unión Europea, Estados Unidos y Australia. Finalmente se enriqueció con la experiencia acumulada en las inspecciones farmacéuticas estatales efectuadas a la industria nacional y los criterios de los fabricantes. Todos estos elementos han sido convenientemente adaptados, considerando el estado actual de la ciencia y la tecnología en Cuba, así como las exigencias del mercado internacional para los medicamentos.

2 Definiciones

Las definiciones dadas a continuación se aplican a los términos empleados en esta guía. Es posible que tengan significados diferentes en otros contextos.

- 2.1 *Aceptación del riesgo*: Decisión de aceptar el riesgo.
- 2.2 *Administración de riesgo*: Aplicación sistemática de políticas, procedimientos y prácticas de gestión de calidad para la evaluación, control, comunicación y revisión de riesgos.
- 2.3 *Administración de riesgo a la calidad (ARC)*: Proceso sistemático para la evaluación, control, comunicación y revisión de los riesgos asociados a la calidad de los productos farmacéuticos a través de su ciclo de vida.
Nota: Puede aplicarse tanto de forma retrospectiva como proactiva.
- 2.4 *Análisis del riesgo*: Estimación del riesgo asociado con los peligros identificados.
- 2.5 *Ciclo de vida*: Todas las fases en la vida de los productos farmacéuticos, desde su concepción inicial hasta su disposición final o utilización.
- 2.6 *Comunicación del riesgo*: Intercambio de información relativa al riesgo y a la administración del mismo entre quienes toman las decisiones y otras partes.
- 2.7 *Control del riesgo*: Proceso en el que son tomadas las decisiones y se implementan las medidas para reducir el riesgo o mantenerlo en niveles especificados.
- 2.8 *Criterios de riesgo*: Términos de referencia contra los cuales se evalúa la importancia de un riesgo.
Nota 1: Los criterios de riesgo se basan en los objetivos de la organización, así como en el contexto interno y externo.
Nota 2: Los criterios de riesgo se pueden derivar de las normas, leyes, políticas y otros requisitos.
- 2.9 *Daño*: Daño físico o perjuicio a la salud de las personas, incluyendo el daño que le puede ocurrir a la calidad de un producto o su disponibilidad.
- 2.10 *Estimación del riesgo*: Proceso usado para asignar valores a la probabilidad de ocurrencia de un daño y la severidad del mismo.
- 2.11 *Evaluación del riesgo*: Proceso sistemático de organización de la información que apoya la toma de una decisión durante un proceso de Administración de riesgo a la calidad. Consiste en la

identificación de los peligros y en el análisis y evaluación de los riesgos asociados con la exposición a dichos peligros.

2.12 *Evaluación de riesgo planificada*: Es la evaluación que se lleva a cabo antes de realizar cualquier actividad o trabajo. Esto permite garantizar la calidad como parte de estas actividades y así reducir el riesgo.

2.13 *Evaluación de riesgo no planificada*: Es la evaluación que se lleva a cabo para evaluar el impacto de una situación que pudiera ocurrir.

2.14 *Frecuencia*: Número de eventos o resultados definidos en una unidad de tiempo.

Nota: La frecuencia se puede aplicar a hechos del pasado o para posibles eventos futuros, donde puede ser utilizado como una medida de la probabilidad.

2.15 *Identificación del riesgo*: Utilización sistemática de la información para identificar fuentes potenciales de daño referentes al riesgo en cuestión o a la descripción del problema.

2.16 *Nivel de riesgo*: Magnitud de un riesgo o de una combinación de riesgos, expresado en términos de severidad y su probabilidad de ocurrencia.

2.17 *Parte interesada*: Cualquier individuo, grupo u organización que pueden afectar, ser afectados, o perciben que son afectados por un riesgo.

Nota 1: Las personas que toman las decisiones también pueden ser partes.

Nota 2: Las partes más importantes son el paciente, el profesional de la salud, la Autoridad Reguladora y la Industria Farmacéutica.

2.18 *Peligro*: Fuente potencial de daño.

2.19 *Persona que toma las decisiones*: Persona(s) con la competencia y autoridad necesarias para tomar las decisiones convenientes y oportunas en la ARC.

2.20 *Plan de administración de riesgo*: Esquema en el marco de la administración de riesgo que especifica el enfoque y la gestión de componentes y recursos que deben aplicarse para la ARC.

Nota 1: Los componentes generalmente incluyen los procedimientos, prácticas, asignación de responsabilidades y la secuencia y calendario de las actividades.

Nota 2: El plan de administración de riesgo puede ser aplicado a productos, procesos, proyectos y como parte o totalidad de la organización.

2.21 *Política de administración de riesgo*: Declaración de las intenciones y direcciones generales de una organización relacionados con la administración de riesgo.

2.22 *Probabilidad*: Medida de la probabilidad de ocurrencia, expresada como un número entre 0 y 1, donde 0 es imposible y 1 es una certeza absoluta.

- 2.23 *Reducción del riesgo:* Acciones realizadas para reducir tanto la probabilidad de que un riesgo suceda como la severidad del mismo.
- 2.24 *Revisión del riesgo:* Revisión o control de los resultados del proceso de administración de riesgo, teniendo en cuenta, si procede, los nuevos conocimientos y la experiencia sobre este riesgo.
- 2.25 *Riesgo:* Combinación de la probabilidad de ocurrencia de un daño y la severidad del mismo.
- 2.26 *Riesgo desconocido:* Riesgo que no puede ser determinado o medido. Estos riesgos pueden ser descubiertos accidentalmente o nunca conocerse.
- 2.27 *Riesgo residual:* Riesgo remanente después de tomar las medidas para controlar los riesgos.
- 2.28 *Seguridad:* Libre de un riesgo inaceptable.
- 2.29 *Severidad:* Medida de la posible consecuencia de un daño.
- 2.30 *Sistema de Administración de Riesgo:* Conjunto de componentes que proporcionan las bases y disposiciones de la organización para el diseño, implementación, monitoreo, revisión y mejora continua de la administración de riesgo a lo largo la organización.
Nota 1: Las bases incluyen la política, objetivos, disposiciones y el compromiso de gestionar el riesgo.
Nota 2: Las disposiciones de la organización incluyen planes, relaciones, responsabilidades, recursos, procesos y las actividades.
Nota 3: El Sistema de Administración de Riesgo está integrado a las estrategias globales de la organización, así como a las políticas operativas y prácticas.
- 2.31 *Valoración del riesgo:* Comparación de la estimación del riesgo con el criterio de riesgo establecido, utilizando una escala cuantitativa o cualitativa, para determinar la aceptabilidad del mismo.

3 Requisitos generales

- 3.1 Las entidades deben asumir la responsabilidad de administrar los riesgos asociados a sus procesos y productos, con el objetivo de asegurar que los productos farmacéuticos obtenidos sean apropiados para el uso previsto y no representen un peligro para el paciente, debido a una calidad, seguridad y eficacia inadecuadas.
- 3.2 La institución debe establecer y mantener de forma sistemática, oportuna y estructurada un sistema de ARC, como parte integral del sistema de gestión de la calidad, el cual será debidamente documentado y monitoreado. Este debe contribuir a la obtención de resultados eficientes, consistentes y confiables. Los criterios de ARC que establezca cada entidad se deben definir en el Registro Sanitario.

- 3.3 Los principios básicos de la ARC son:
- la evaluación de los riesgos se base en conocimientos científicos y esté dirigida a la protección de los pacientes,
 - el nivel de esfuerzo, detalle y el volumen de documentación que suponga el proceso esté en relación con el nivel del riesgo,
 - el proceso sea dinámico, interactivo, que responda a los cambios y garantice la mejora continua.
- 3.4 El enfoque descrito en esta guía se debe utilizar para:
- analizar sistemáticamente los productos y procesos para asegurar que cuenten con una base científica que garantice las probabilidades de éxito;
 - detectar las brechas que puedan existir en el conocimiento de los productos y procesos que impidan la identificación correcta de los riesgos;
 - mejorar el proceso de comunicación con todas las partes interesadas e involucrados en el proceso de ARC;
 - facilitar la transferencia de conocimientos acerca de los procesos y la historia del desarrollo de los productos, para facilitar la progresión del producto y perfeccionar los conocimientos de las entidades;
 - permitir a la industria farmacéutica la adopción de un enfoque basado en riesgo para el desarrollo de sus productos. Los resultados del proceso de ARC deben utilizarse como documentos de referencia para apoyar debates sobre el desarrollo de los productos y las estrategias de control con las Autoridades Regulatoras.

4 Responsabilidades

- 4.1 La alta dirección debe ser la máxima responsable de velar por el establecimiento del sistema de ARC en la entidad, para esto asignará responsabilidades y obligaciones a todos los niveles apropiados y asegurará los recursos necesarios y el personal con la calificación requerida para desarrollar la actividad.
- 4.2 La dirección de la entidad debe definir, aprobar y documentar una Política relacionada con la administración de riesgo a la calidad que asegure el cumplimiento legal y reglamentario aplicable, tanto de alcance nacional como internacional e incluya:
- objetivos de la organización y el compromiso para gestionar los riesgos;
 - definición de los procesos y subprocesos relacionados con el ciclo de vida del producto, estableciendo un nivel de prioridad en los mismos, de acuerdo al riesgo que cada uno representa para la salud de los pacientes; para esto se deben emplear herramientas de administración de riesgo que se definirán más adelante;
 - declarar para cada proceso los daños potenciales, riesgos asociados y aceptabilidad del riesgo.

- 4.3 El sistema de ARC debe ser auditado como parte del sistema de gestión de la calidad, con el objetivo de confirmar su buen funcionamiento. Se realizarán revisiones periódicas de este Sistema por la Alta Dirección.

5 Personal

- 5.1 El concepto de ARC, al igual que el de Buenas Prácticas de Fabricación, aseguramiento y control de la calidad, son aspectos interrelacionados de la gestión de la calidad y deben ser de conocimiento y responsabilidad de todo el personal.
- 5.2 Cada entidad debe contar con una persona competente y responsable de la toma de decisiones para liderar y coordinar las actividades del sistema de ARC. Esta persona será la responsable de conformar los equipos de ARC que se requieran, de acuerdo al caso en particular.
- 5.3 El personal que sea seleccionado para conformar un equipo de ARC deberá tener los conocimientos y experiencia apropiados, aspectos que deben ser definidos y documentados en los requisitos de calificación del personal.
- 5.4 Las actividades del sistema de ARC se deben realizar, aunque no siempre, por equipos interdisciplinarios, con representación de todas las áreas involucradas en los procesos de mayor prioridad e incluyendo expertos en las áreas apropiadas, por ejemplo, calidad, ingeniería, registro, producción, distribución, además de personal con conocimiento en administración de riesgo.
- 5.5 Se debe mantener una capacitación continua del personal que se relacione directamente con las actividades del sistema de ARC y periódicamente se debe evaluar su efectividad, quedando constancia escrita de la misma.
- 5.6 Cuando sea contratado personal para dirigir o participar en el proceso de ARC, deben definirse documentalmente y delimitarse claramente sus responsabilidades, así como donde recae la decisión sobre la aprobación definitiva de los documentos generados como parte del proceso.

6 Documentación

- 6.1 Las entidades deben definir, documentar y revisar periódicamente los procesos relacionados con el ciclo de vida de los productos fabricados, con el objetivo de evaluar y controlar los riesgos que puedan estar asociados a los mismos, así como monitorear la efectividad de estos controles.

- 6.2 Se deben establecer y mantener procedimientos normalizados de operación, orientados a la seguridad del paciente, así como los registros asociados para la realización de la ARC, y cuando proceda, las conclusiones obtenidas en las diferentes etapas desarrolladas. Se debe considerar la evaluación tanto de los riesgos planificados como no planificados, así como las exclusiones, en caso que procedan.
- 6.3 El fabricante deberá contar con toda la documentación de ARC de cada producto y proceso evaluado, la cual evidenciará y brindará trazabilidad sobre todas las etapas desarrolladas.
- 6.4 Las entidades deben establecer, mantener y documentar un plan de ARC que permita la implementación de la política, así como la integración de la ARC a todas las actividades de la organización. El mismo debe ser trazable y contendrá al menos la siguiente información:
- el alcance del plan, incluyendo la identificación y descripción de los productos y procesos que serán considerados en la administración de riesgo;
 - actividades a realizar y sus intervalos de tiempo;
 - asignación de responsabilidades y autoridades;
 - criterios de aceptabilidad;
 - verificación de las actividades.
- 6.5 Cualquier aspecto que se presente después que esté elaborado el plan se podrá incluir con la debida información y evaluación. Este se revisará periódicamente.

7 Metodología para la administración de riesgo a la calidad

- 7.1 Para la aplicación de la ARC puede seguirse la metodología descrita en el siguiente gráfico, la cual será debidamente documentada; no obstante, pueden utilizarse otros modelos sobre la base de una justificación adecuada. El énfasis que se haga en cada etapa dependerá de cada caso, pero para que un proceso sea robusto tendrá en cuenta todos los elementos con un nivel de detalle en proporción a su riesgo específico. La toma de decisiones puede tener lugar en cualquier fase del proceso, por lo que el gráfico no señala los puntos de decisión. Algunas de las decisiones a tomar pueden ser volver al paso anterior y buscar más información, ajustar los modelos de riesgo o incluso finalizar el proceso de administración de riesgo, basando esta decisión en información que la justifique.

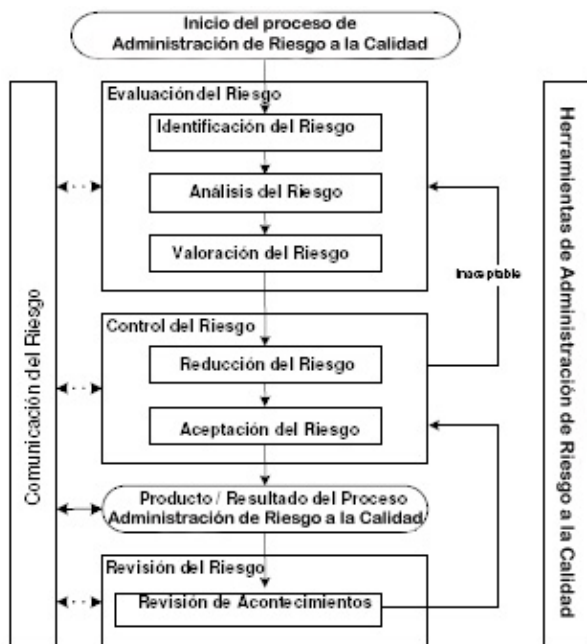


Figura 1. Metodología de la ARC, tomada de la ICH Q9.

Inicio del proceso de ARC

7.2 Antes de iniciar el proceso de ARC es importante evaluar y entender tanto el contexto interno como externo de la organización, ya que pueden influir significativamente en el diseño del proceso.

Evaluar el contexto interno de la organización puede incluir, pero no se limita a:

- la administración, estructura organizativa, funciones y responsabilidades;
- las políticas, los objetivos y las estrategias que existen para su realización;
- la capacidad, entendida en términos de recursos y el conocimiento (por ejemplo, capital, tiempo, personas, procesos, sistemas y tecnologías);
- los sistemas y flujos de información y los procesos de toma de decisiones (tanto formales como informales);
- las relaciones con los actores internos, las percepciones y los valores;
- la cultura de la organización;
- normas, directrices y modelos adoptados por la organización;
- la forma y el alcance de las relaciones contractuales.

Evaluar el contexto externo de la organización puede incluir, pero no se limita a:

- a) lo social y cultural, político, jurídico, normativo, financiero, tecnológico, económico, natural y entorno competitivo, ya sea internacional, nacional, regional o local;
 - b) los factores claves y las tendencias que tienen un impacto sobre los objetivos de la organización;
 - c) las relaciones con los actores externos, las percepciones y los valores.
- 7.3 La organización debe definir los criterios de riesgo que se utilizarán para evaluar la importancia de los riesgos identificados. Los criterios deberán reflejar los valores de la organización, objetivos y recursos. Algunos criterios pueden ser impuestos por requisitos legales y reglamentarios u otros requisitos que la organización suscriba. Los criterios de riesgo deben ser coherentes con la política de ARC y deben ser revisados periódicamente.
- 7.4 Se debe conformar el equipo que desarrollará el proceso específico de ARC y establecer los recursos necesarios.
- 7.5 El fabricante debe asegurar que toda la información que esté a su alcance, relacionada con los conocimientos y la experiencia sobre los productos y procesos determinados, se encuentre disponible para el desarrollo eficaz del proceso. El proceso de ARC debe estar sustentado sobre la base de la mejor información disponible. Las entradas del proceso pueden ser fuentes de información tales como datos históricos, experiencia, información de las partes interesadas, la observación, pronósticos y opiniones de expertos.
- 7.6 Se debe contar con una descripción completa del producto y/o proceso en particular, incluidas las correspondientes informaciones de calidad, tales como la composición, propiedades físicas y químicas, estructura, pH, temperaturas, el método de limpieza, tratamientos bactericida / bacteriostático (por ejemplo, tratamiento térmico), secado, tamizado, mezclado, envasado, así como las condiciones de almacenamiento, entre otros. El mecanismo de transportación y distribución también debe ser descrito, especialmente cuando los productos son termolábiles. Por otra parte se debe identificar el uso previsto del producto por parte del paciente y en determinados casos puede que deban ser considerados, los grupos de población vulnerables, por ejemplo, pacientes geriátricos, niños, embarazadas y pacientes inmunodeprimidos.
- 7.7 El equipo de ARC debe construir un diagrama de flujo que abarque todas las etapas y decisiones en el proceso en fase de desarrollo. Al aplicar la ARC a una determinada operación, los pasos anteriores y posteriores también deben ser considerados. A continuación se debe confirmar la operación desarrollada en la práctica contra el diagrama de flujo elaborado, en todas las etapas y las horas de operación. Las discrepancias que puedan existir deben ser analizadas, documentadas y enmendadas.

Evaluación

- 7.8 Para la identificación de los riesgos se deben enumerar y documentar todos los daños conocidos y previsible que puedan afectar al producto o proceso en cuestión, en condiciones normales y de falla, es decir, aspectos que puedan afectar la seguridad del medicamento y con esto la salud de los pacientes. Se considerará el tipo de producto y los procesos críticos.
- 7.9 Deben ser considerados, al menos, los peligros potenciales que se relacionen con los siguientes aspectos:
- materiales y componentes,
 - características físicas y composición del producto,
 - procesos de transformación,
 - límites microbianos,
 - instalaciones,
 - equipos,
 - envases,
 - limpieza e higiene,
 - personal.
- 7.10 Para el análisis de los riesgos se deben establecer razonablemente secuencias previsible o combinaciones de eventos que puedan resultar en una situación de daño y declarar el daño.
- 7.11 Para cada situación de daño identificada se deben estimar los riesgos asociados utilizando los datos y la información disponible.
- 7.12 En las situaciones de daño en que la probabilidad de ocurrencia no pueda ser estimada, se listarán las posibles consecuencias para su posterior uso en la evaluación y control del riesgo.
- 7.13 Cualquier sistema empleado para categorizar cualitativamente o cuantitativamente la probabilidad de ocurrencia del daño y la severidad del mismo debe ser documentado.
- 7.14 El equipo de ARC decidirá qué riesgos serán abordados en el plan de ARC y qué medidas de control, cuando existan, se pueden aplicar para cada riesgo. Si se detecta un peligro en una etapa donde es necesario el control para la seguridad y no existe ninguna medida de control, debe modificarse esa etapa del producto o proceso, o la etapa anterior o posterior, para incluirla. Pueden ser necesarias más de una medida de control para fiscalizar un peligro específico, así como, más de un peligro puede ser controlado por una medida de control específica.
- 7.15 Se debe evitar una inadecuada evaluación y control de riesgos que puedan ir en detrimento del paciente con el objetivo de lograr ahorros de costos.

- 7.16 Para la valoración del riesgo la entidad debe decidir, usando los criterios definidos en el plan, si se requiere una reducción del riesgo; si no se requiere, no se aplicará lo que establecen los acápites 7.17 y 7.18 para esta situación, solamente se llevará a cabo un análisis de riesgo / beneficio para los riesgos residuales.

Control

- 7.17 La entidad deberá identificar las medidas para controlar los riesgos y reducirlos a niveles aceptables. Se utilizará una o varias de estas opciones de control de riesgo, siguiendo el orden de prioridad:
1. Seguridad inherente por diseño.
 2. Medidas de protección en el producto o proceso.
 3. Información de seguridad.
- 7.18 Las medidas de control que se establezcan deberán ser implementadas, las mismas se documentarán y serán razonables y alcanzables. La efectividad de estas medidas de control se verificará.
- 7.19 Después de aplicadas las medidas de control de riesgo, cualquier riesgo residual debe ser evaluado usando los criterios definidos en el plan. Esta evaluación se documentará. Si el riesgo residual no se considera aceptable según los criterios definidos, se aplicarán otras medidas de control. Para los riesgos residuales que se consideren aceptables, la entidad decidirá cuál será comunicado y que información se incluirá.
- 7.20 Si el riesgo residual no se considera aceptable y no son factibles las medidas de control, el fabricante deberá revisar y reunir datos y literatura para determinar si los beneficios médicos para el uso determinado del producto superan el riesgo residual. Si la evidencia encontrada no es suficiente para concluir que los beneficios médicos superan el riesgo residual, este no se considerará aceptable. Si ocurriese lo contrario y el riesgo residual se considera aceptable, se procederá según el acápite anterior para estos casos.

Comunicación y consulta

- 7.21 La información relacionada con el proceso de administración de riesgo o alguna de sus etapas, según proceda, deberá ser consultada y aprobada por las personas que toman las decisiones u otras que se definan y deberá ponerse en conocimiento de todas las partes interesadas. En ocasiones se puede desarrollar un proceso formal de comunicación de riesgo, que incluya a Autoridades Reguladoras, la industria farmacéutica, así como pacientes. La información puede estar relacionada con la existencia, naturaleza, forma, probabilidad, severidad, aceptabilidad, tratamiento, detectabilidad, u otros aspectos de los riesgos a la calidad. Este proceso de comunicación se documentará adecuadamente.

Revisión

- 7.22 Los resultados obtenidos durante el proceso de ARC deberán ser documentados y revisados regularmente, con el objetivo de considerar nuevas experiencias y conocimientos que pueden obtenerse de las revisiones de los productos, inspecciones, auditorías, control de cambios, proceso de quejas y reclamaciones, retiradas, entre otros.
- 7.23 Si como resultado de este proceso se obtienen aspectos que puedan tener un impacto en las decisiones tomadas con anterioridad, se considerará la posibilidad de iniciar nuevamente las etapas de la administración de riesgo en cuestión. También pudieran reconsiderarse las decisiones de aceptar o no el riesgo.
- 7.24 Siempre que sea posible, los procesos deberán corregirse cuando los resultados de este monitoreo indiquen una tendencia hacia la pérdida de control. Estos ajustes deben hacerse antes de que ocurra una desviación o no conformidad.
- 7.25 La frecuencia con que se establezca la revisión del proceso de ARC dependerá del nivel del riesgo.
- 7.26 Con el fin de subsanar las desviaciones o no conformidades que se produzcan, deben establecerse acciones correctivas específicas para cada riesgo evaluado como parte del sistema de ARC. Estas acciones deben garantizar que los riesgos se encuentren bajo control y por tanto deben ser monitoreadas. Las acciones correctivas deben incluir como mínimo lo siguiente:
- la determinación y corrección de la causa del incumplimiento;
 - la determinación de la disposición del producto no conforme;
 - el registro de las acciones correctivas que se adopten.

8 Herramientas para la administración de riesgo a la calidad

- 8.1 Como parte del proceso de ARC, se deberán aplicar herramientas con el objetivo de establecer un proceso de toma de decisiones con una base científica y práctica, estas serán transparentes y reproducibles y se seleccionarán y documentarán debidamente.
- 8.2 Se emplearán algunas de las herramientas que se mencionan a continuación o combinaciones de ellas; aunque la entidad podrá definir otras que crea correspondientes. Cuando se considere necesario se podrán adaptar estas herramientas para su uso en áreas específicas:
- Métodos para la gestión básica de riesgos (diagramas de flujo, hojas de control...).
 - Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE).
 - Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad (AMFEC).
 - Análisis por Árbol de Fallos (AAF).
 - Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (APPCC).

- Análisis de Peligros de Operatividad (APO).
- Análisis Preliminar de Peligros (APP).
- Clasificación y filtración de los riesgos.
- Herramientas estadísticas de apoyo.

El Anexo I muestra una descripción de estas herramientas.

- 8.3 Las herramientas que emplee la entidad para desarrollar el proceso de ARC estarán basadas en un proceso de selección debidamente fundamentado y documentado.

9 Bibliografía

- 9.1 PNO 07.001 Edición 03 “Metodología para el Proceso de Reglamentación, contenido y revisión de las disposiciones reguladoras”. CECMED.2009.
- 9.2 WHO. Guideline on Quality Risk Management: draft. Geneva, 2011.
- 9.3 ICH Q9 Quality Risk Management. 2005.
- 9.4 ISO. ISO 31000 Risk management - Principles and guidelines. 2009.
- 9.5 ISO Guide 73 Risk management - Vocabulary. 2009.
- 9.6 ISO 14971 Medical devices - Application of risk management to medical devices. 2007.
- 9.7 IEC / ISO 31010 Risk management - Risk assessment techniques. 2010.
- 9.8 BS 31100:2008 Risk management. Code of practice. 2008.
- 9.9 FDA. Guidance for Industry. Q9 Quality Risk Management. U.S, 2006.
- 9.10 EMA. Part III Quality Risk Management (ICH Q9). European Union, 2011.
- 9.11 PIC / S. Annex 20 Quality Risk Management. 2009.
- 9.12 New Zealand Standard. AS / NZS ISO 31000:2009 Risk management-Principles and guidelines. Australian, 2009.
- 9.13 TGA. The Therapeutic Goods Administration's risk management approach to the regulation of therapeutic goods. Australian, 2011.
- 9.14 PDA. Technical Report No. 44 Quality Risk Management for Aseptic Processes. 2008.
- 9.15 Presentation: Using Risk Management in Manufacturing Safe, Pure, and Effective Sterile Products. Vesper, J. Proceasep 2011. Cuba, 2011.
- 9.16 Ministro de Trabajo y Seguridad Social. Resolución No. 31 / 2002 Procedimientos Prácticos Generales para la Identificación, Evaluación y Control de los Factores de Riesgo en el Trabajo. Cuba, 2002.
- 9.17 Contraloría General de la República. Resolución No. 60 / 2011 Normas del Sistema de Control Interno. Cuba, 2011.

ANEXO I: DESCRIPCIÓN DE ALGUNAS HERRAMIENTAS PARA LA ARC.

Análisis modal de fallos y efectos (AMFE)

El AMFE es un método que se emplea para evaluar los fallos que pueden acontecer en un proceso y sus probables consecuencias en los resultados y/o en el comportamiento de los productos. Una vez que se identifican los modos de fallos, se procede a eliminar, contener, reducir o controlar dichos fallos potenciales. El AMFE se basa en el conocimiento del producto y del proceso. De forma metódica, este método analiza procesos complejos y los convierte en pasos manejables. Es una poderosa herramienta, útil para identificar los fallos más importantes que pueden acontecer, los factores causantes de estos fallos y sus posibles repercusiones.

Se puede utilizar para priorizar los riesgos y monitorizar la eficacia de las actividades de control y se puede aplicar a equipos e instalaciones, así como para analizar una determinada operación de fabricación y su efecto en el producto o proceso. Identifica los elementos / operaciones del sistema que lo hacen vulnerable. Los datos y resultados del AMFE se pueden utilizar como base para el diseño, para posteriores análisis o para orientar la utilización de recursos.

Análisis modal de fallos, efectos y su criticidad (AMFEC)

El AMFE podría ampliarse introduciendo una investigación sobre el grado de importancia de las consecuencias de los fallos, la posibilidad de ocurrir y su detectabilidad, convirtiéndose entonces en un análisis modal de fallos, efectos y su criticidad, AMFEC. Para que este tipo de análisis se pueda llevar a cabo se deben establecer las especificaciones del producto o proceso. Esta herramienta permite identificar los puntos en que la adopción de acciones preventivas adicionales resulta apropiada para minimizar los riesgos.

La principal aplicación del AMFEC en la industria farmacéutica es para analizar los fallos y riesgos asociados a los procesos de fabricación (si bien puede tener otras aplicaciones). El resultado de un análisis AMFEC es una "puntuación" de riesgo relativo para cada modo de fallo, que se utiliza para clasificar los modos de fallo.

Análisis por árbol de fallos (AAF)

El AAF es un método de análisis que parte de la asunción previa de un fallo en el funcionamiento de un proceso o producto. Esta herramienta evalúa uno por uno los fallos de un sistema (o subsistema) pero puede combinar múltiples causas de fallo mediante la identificación de cadenas causales. Los resultados se representan de manera gráfica en forma de árbol de fallos. Para cada nivel en el árbol, las combinaciones de las situaciones que pueden dar lugar a la producción del fallo se describen con "operadores lógicos" (y, o, etc.). El AAF se basa en el conocimiento de proceso por parte de los expertos para identificar los factores causales.

El AAF se puede utilizar para establecer el camino hasta la causa raíz del fallo, por ejemplo, como parte de la investigación de las reclamaciones o desviaciones. Esta herramienta permite asegurar que las mejoras pretendidas resolverán completamente el fallo y no darán lugar a otros problemas. El AAF es eficaz para evaluar cómo múltiples factores afectan a una determinada cuestión. El resultado incluye una representación gráfica de los modos de fallo. Resulta útil para la gestión de riesgos y para el desarrollo de programas de supervisión.

Análisis de peligros y puntos críticos de control (APPCC)

El APPCC es una herramienta sistemática y preventiva que garantiza la calidad, seguridad y fiabilidad de un producto. Se trata de un método estructurado que aplica principios técnicos y científicos para el análisis, evaluación, prevención y control de los riesgos o de la(s) consecuencia(s) adversa(s) de los peligros debido al diseño, el desarrollo, la producción y la utilización de los productos.

El APPCC consta de siete pasos:

1. Realizar un análisis de los peligros del proceso e identificar las medidas preventivas para cada paso.
2. Determinar los puntos críticos de control.
3. Establecer límites críticos.
4. Establecer un sistema para monitorear los puntos críticos de control.
5. Establecer las acciones correctivas a adoptar siempre que la monitorización indique que los puntos críticos no están bajo control.
6. Establecer un sistema para verificar que el sistema APPCC funciona de forma eficaz.
7. Establecer un sistema de registro de datos.

El APPCC puede ser utilizado para identificar y gestionar los riesgos asociados a peligros físicos, químicos y biológicos (incluida la contaminación microbiana). Es más útil cuando el conocimiento del proceso y del producto es lo suficientemente amplio como para basar en él la identificación de los puntos críticos de control. El resultado es la información sobre la gestión de riesgos que facilita el control de los puntos críticos no solo en el proceso de fabricación, sino en otras fases del ciclo de vida del producto.

Análisis de peligros de operatividad (APO)

El APO está basado en una teoría que asume que las situaciones de riesgo están causadas por desviaciones en el diseño o en el funcionamiento. Se trata de una técnica de lluvia de ideas sistemática para identificar los peligros utilizando las llamadas “palabras guía”. Estas “palabras guía” (ej. No, más, distinta a, parte de, etc.) se aplican a los parámetros relevantes (ej. contaminación, temperatura) para ayudar a identificar potenciales desviaciones del uso normal o de las intenciones del diseño. Por lo general, en este tipo de análisis participan personas con experiencia en el diseño del producto o proceso y su aplicación.

El APO se puede aplicar a procesos de fabricación, incluyendo la producción contratada a terceros, así como a los proveedores, equipos e instalaciones. En la industria farmacéutica se utiliza también para la evaluación de los peligros para la seguridad de los procesos. Como en el caso del APPCC, el resultado de un APO es una lista de operaciones críticas para la gestión de riesgos, lo que facilita el control regular de los puntos críticos en el proceso de fabricación.

Análisis preliminar de peligros (APP)

El APP es una herramienta de análisis basada en la aplicación de la experiencia previa o en el conocimiento de un peligro o fallo, con el fin de identificar futuros peligros, situaciones de riesgo y sucesos que pueden causar daños, así como para estimar la probabilidad de que ocurran para una actividad, instalación, producto o sistema dado.

La herramienta consiste en:

- Identificar las posibilidades de que ocurra el riesgo.
- Evaluar cualitativamente el alcance del posible daño que podría derivarse del mismo.
- Clasificar el riesgo utilizando una combinación de severidad y probabilidad de ocurrencia.
- Identificar las posibles acciones correctivas.

El APP es útil cuando se analizan sistemas ya existentes o para priorizar peligros en los cuales las circunstancias impidan la utilización de una técnica más extensiva. Se puede utilizar para el diseño de productos, procesos e instalaciones, así como para evaluar los tipos de peligros para los productos. Normalmente se utiliza en las fases tempranas del desarrollo de un proyecto, cuando existe poca información sobre los detalles del diseño o de los procedimientos operativos; por ello, a menudo, esta técnica es precursora de otros estudios. Generalmente, los peligros identificados mediante APP son posteriormente valorados usando otras herramientas de gestión de riesgos.

Clasificación y filtración de los riesgos

La clasificación y la filtración de riesgos se emplea para la comparación y clasificación de los riesgos. La clasificación de riesgos en sistemas complejos requiere la evaluación de múltiples y diversos factores cualitativos y cuantitativos para cada caso. Esta herramienta implica dividir una pregunta básica sobre el riesgo en tantos componentes como sea necesario para determinar los factores involucrados en él. Estos factores se combinan dando lugar a una puntuación relativa única que puede ser utilizada posteriormente para la clasificación de riesgos. Los “filtros,” en la forma de factores de peso o puntos de corte para las puntuaciones de riesgo, pueden ser utilizados para poner a escala o adecuar la clasificación a los objetivos de la institución o de políticas.

La clasificación y filtración de riesgos se puede utilizar para priorizar las inspecciones o auditorías a plantas de fabricación por parte de las Autoridades Reguladoras o la industria. Este método es especialmente útil

en situaciones en las cuales el conjunto de riesgos y las consecuencias derivadas a gestionar, son diversos y difíciles de comparar utilizando una única herramienta, así como cuando la institución precisa evaluar los riesgos desde un punto de vista cualitativo y cuantitativo dentro del marco de la misma organización.

Herramientas estadísticas de apoyo

Las herramientas estadísticas apoyan y facilitan la gestión de riesgos, permiten evaluar de forma efectiva los datos, ayudan en la determinación del significado de los grupos de datos y facilitan la toma de decisiones de forma más fiable.

A continuación se incluye una lista de las principales herramientas estadísticas utilizadas comúnmente en la Industria Farmacéutica:

- Gráficos de control, por ejemplo:
 - de aceptación;
 - con media aritmética y límites de alarma;
 - de sumas acumuladas;
 - Gráficos de control de Shewart;
 - Media móvil ponderada.
- Diseño de experimentos.
- Histogramas.
- Gráficos de Pareto.
- Análisis de la capacidad de los procesos.

REGULACIÓN NO. 11-2012 DIRECTRICES SOBRE BUENAS PRÁCTICAS DE DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y MATERIALES

1 Generalidades

- 1.1 La distribución forma parte de la cadena de suministro de productos farmacéuticos y materiales. Con frecuencia varias entidades son responsables del manejo efectivo, eficiente y seguro, el almacenamiento y la distribución de tales productos. En algunos casos, sin embargo, una entidad relacionada con la distribución de productos farmacéuticos y/o materiales está solamente involucrada y es responsable de ciertos elementos del proceso de distribución.
- 1.2 Generalmente el almacenamiento, la comercialización y distribución de productos farmacéuticos y materiales son actividades que se llevan a cabo por varias empresas. Todas las empresas involucradas en la distribución de productos farmacéuticos tienen la responsabilidad de asegurar la calidad e integridad de los mismos en la cadena de distribución a lo largo de todo el proceso, desde el sitio de fabricación hasta la entidad responsable de dispensar o proporcionar el producto al paciente.
- 1.3 La naturaleza de los riesgos involucrados puede ser igual a los generados en una producción de medicamentos; por ejemplo, las mezclas, adulteración, contaminación y la contaminación cruzada. Hay aspectos en la distribución a los cuales los principios de Buenas Prácticas de Fabricación pueden aplicarse, esto incluye, aspectos relacionados con: almacenamiento, distribución, transportación, documentación y mantenimiento de los registros, envase, reenvase, etiquetado y reetiquetado.
- 1.4 Las falsificaciones de productos farmacéuticos constituyen una amenaza real a la seguridad y la salud pública. Por consiguiente, es esencial proteger a la cadena de suministro de medicamentos de la penetración de tales productos. Los puntos más débiles en los procesos de distribución de productos farmacéuticos proporcionan una puerta de entrada para las falsificaciones que ilegalmente puedan importarse, robarse así como para los medicamentos de calidad inferior. Esto es una preocupación tanto en países desarrollados como en desarrollo. Los métodos por los que tales productos entran en la cadena del suministro han aumentado su complejidad y han traído como consecuencia el aumento de los mercados secundarios y grises a lo largo del mundo. Solamente un trabajo de conjunto de todas las partes involucradas en la cadena de suministro puede obtener el éxito en la lucha contra los productos farmacéuticos falsos y, por consiguiente, todas estas partes deben tener una participación activa en las actividades de colaboración.
- 1.5 Esta regulación es aplicable a todas las empresas involucradas en cualquier aspecto de la distribución de productos farmacéuticos y

materiales, es decir, fabricante, importador, exportador, distribuidor mayorista y empresas transportistas. También puede utilizarse como una herramienta en la prevención de la distribución de medicamentos falsificados y de calidad inferior. Tiene como objetivo establecer los requisitos a cumplir para el aseguramiento de la calidad e identidad de productos farmacéuticos durante todos los aspectos del proceso de distribución. Estos aspectos incluyen, pero no se limitan a la adquisición, compra, almacenamiento, distribución, transporte, reenvase, reetiquetado, prácticas adecuadas para la documentación y archivo de los registros.

- 1.6 El documento es una segunda edición de la Regulación No. 11-2006 "Buenas Prácticas de Distribución de productos farmacéuticos y materiales". En el mismo se han actualizado numerosos aspectos recogidos en el Anexo 5 de la Serie de Informes Técnicos 957 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), al mismo tiempo que se han incorporados elementos contemplados en documentos vigentes sobre Buenas Prácticas de la Unión Europea, Canadá, Australia, Estados Unidos y en países de Latinoamérica. Finalmente, ha sido enriquecida con las experiencias acumuladas en las inspecciones farmacéuticas estatales (IFE) efectuadas a los distribuidores mayoristas, importadores, exportadores y a la industria nacional así como con sus criterios. Todos estos elementos han sido convenientemente adaptados, considerando el estado actual de la ciencia y la tecnología en Cuba, así como las exigencias del mercado internacional para los medicamentos.

2 Definiciones

Las definiciones dadas a continuación se aplican a los términos empleados en esta regulación. Es posible que tengan significados diferentes en otros contextos.

- 2.1 *Administración de riesgo a la calidad (ARC):* Proceso sistemático para la evaluación, control, comunicación y revisión de los riesgos asociados a la calidad de los productos farmacéuticos a través de su ciclo de vida.
Nota: Puede aplicarse tanto de forma retrospectiva como proactiva.
- 2.2 *Acuerdo:* Acuerdo contraído y legalmente definido entre las partes.
- 2.3 *Aseguramiento de la calidad:* Conjunto de medidas adoptadas con el objetivo de asegurar que los productos farmacéuticos tengan la calidad requerida de acuerdo con el uso previsto.
- 2.4 *Auditoría:* Proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias de la auditoría y evaluarlas de manera objetiva con el fin de determinar la extensión en que se cumplen los criterios de auditoría. Tiene dentro de sus objetivos ayudar a perfeccionar el funcionamiento de la organización, evaluando y mejorando la efectividad en el manejo de riesgos, control y procesos de dirección.

- 2.5 *Almacenamiento*: Depósito de los medicamentos en las condiciones de temperatura y humedad requeridas, en cualquier punto de la cadena de distribución desde el fabricante hasta el punto de uso.
- 2.6 *Buenas Prácticas de Distribución (BPD)*: Es la parte del Aseguramiento de la calidad que garantiza que se mantenga la calidad de un producto farmacéutico mediante el control adecuado de las numerosas actividades que se realizan durante el proceso de distribución, al mismo tiempo que provee una herramienta para proteger al sistema de distribución de las falsificaciones o de productos de calidad inferior.
- 2.7 *Buenas Prácticas de Fabricación (BPF)*: Conjunto de requisitos y actividades relacionadas entre sí que aseguran que los productos sean consistentemente producidos y controlados de acuerdo con los estándares de calidad adecuados al uso que se les pretende dar y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.
- 2.8 *Calificación*: Acción documentada que demuestra que cualquier instalación, sistema o parte del equipamiento opera correctamente y brinda realmente los resultados esperados.
- 2.9 *Consignación*: Cantidad de producto farmacéutico o material elaborado por un fabricante y proporcionado de una vez en respuesta a una demanda particular u orden. Una consignación puede comprender uno o más paquetes o recipientes y puede incluir material perteneciente a más de un lote.
- 2.10 *Contaminación*: La introducción no deseada de impurezas de naturaleza química o microbiológica, o de materia extraña, en o hacia un material de partida, producto intermedio o final durante la producción, muestreo, envase o reenvase, almacenamiento o transporte.
- 2.11 *Contaminación cruzada*: Contaminación de materias primas, productos intermedios o producto terminado con otra materia prima y/o producto durante la producción, almacenamiento y transportación.
- 2.12 *Contrato*: Acuerdo comercial tomado entre dos o más partes y legalmente establecido entre las partes involucradas para la prestación de un servicio.
- 2.13 *Cuarentena*: Estado de los productos farmacéuticos y materiales aislados físicamente o por otros medios efectivos (por ejemplo, electrónicamente) mientras se toma la decisión de su aprobación o rechazo.
- 2.14 *Destinatario*: Cliente final que debe recibir la mercancía transportada (distribuidor mayorista o minorista).

- 2.15 *Distribución*: La división y el movimiento de productos farmacéuticos u otros productos desde el lugar de fabricación hasta su destino. Forman parte de la distribución la solicitud, compra, mantenimiento, almacenamiento, venta, suministro, importación, exportación o transportación de productos farmacéuticos, con la excepción de la dispensación o aprovisionamiento de los productos farmacéuticos directamente a un paciente.
- 2.16 *Empresa transportista*: Persona física o jurídica que efectúa el transporte de mercancías y productos con medios de su propiedad o subcontratados.
- 2.17 *Envase*: Material empleado en el envasado de un producto farmacéutico, es decir el envase primario, secundario y el utilizado para la transportación o embarque. Los envases llamados como primarios están en contacto directo con el producto. El envase secundario contiene al envase primario y no está en contacto directo con el producto.
- 2.18 *Etiquetado*: Proceso de identificar un producto farmacéutico que incluye al menos la siguiente información: nombre del producto, ingrediente farmacéutico activo, tipo y cantidad, número de lote, fecha de vencimiento, condiciones especiales de almacenamiento y precauciones durante la manipulación, indicaciones para el uso, advertencias y precauciones, nombre y dirección del fabricante y/o suministrador.
- 2.19 *Expendedor*: Persona física o jurídica, autorizada (por su licencia sanitaria de fabricación o distribución, según corresponda, para la función que realiza), que contrata el servicio de transporte y expide la mercancía.
- 2.20 *Fabricación*: Todas las operaciones que incluyan la adquisición de materias primas, material de envase y productos, producción, control de la calidad, liberación, distribución de los productos terminados y los controles relacionados con estas operaciones.
- 2.21 *Fecha de reensayo*: Fecha después de la cual un ingrediente farmacéutico activo (IFA) o materia prima debe examinarse para asegurar que el material todavía está conforme con la especificación así como, para su conveniente uso en la fabricación de un producto farmacéutico dado.
- 2.22 *Fecha de vencimiento*: Fecha que se declara en el rotulado del medicamento (usualmente en la etiqueta) dentro de la cual se espera que el producto mantenga sus especificaciones, si es almacenado correctamente. Es establecida para cada lote teniendo en cuenta los resultados obtenidos por el fabricante en los estudios de estabilidad de vida de estante.

- 2.23 *Importación*: El acto de llevar o introducir cualquier mercancía en un territorio aduanero (territorio nacional, excluyendo cualquier zona franca)
- 2.24 *Ingrediente farmacéutico activo (IFA)*: Sustancia farmacológicamente activa usada en la fabricación de un medicamento.
- 2.25 *Lote*: Cantidad definida de materia prima, material de envase o producto terminado, elaborado en un solo proceso o una serie de procesos, de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo.
- 2.26 *Materia prima*: Toda sustancia activa o inactiva que interviene directamente en la fabricación, esté o no presente en el producto terminado.
- 2.27 *Material*: Término general usado para nombrar a los materiales de partida (IFA y excipientes), reactivos, solventes, coadyuvantes del proceso, productos intermedios, producto a granel, material de envase y etiquetas.
- 2.28 *Medicamento falsificado*: Producto etiquetado indebidamente de manera deliberada y fraudulentamente en lo que respecta a su identidad y/o la fuente. La falsificación puede aplicarse a productos de marca y genéricos. Puede incluir productos con ingredientes correctos o incorrectos, sin principios activos, con principios activos insuficientes o con envasado falsificado. También puede ser el que se fabrica o comercializa sin la autorización del dueño de la patente.
- 2.29 *Muestra*: Porción de un material o producto farmacéutico tomada según un procedimiento de muestreo definido. El tamaño de la muestra habrá de ser suficiente para que puedan realizarse todos los ensayos previstos, inclusive con repeticiones en todos los casos.
- 2.30 *Muestreo*: Operación destinada a obtener una porción representativa de un producto farmacéutico, basada en un apropiado procedimiento estadístico, para un propósito definido, ejemplo aceptación de consignaciones, liberación de lotes, etc.
- 2.31 *Número de lote*: Combinación característica de números y/o letras que identifica específicamente a un lote.
- 2.32 *Período de validez*: Período de tiempo durante el cual un medicamento, si se almacena correctamente, cumple con las especificaciones establecidas las cuales son determinadas mediante el correspondiente estudio de estabilidad. El período de validez es usado para establecer la fecha de vencimiento de cada lote.
- 2.33 *Procedimiento normalizado de operación*: Procedimiento escrito y aprobado que contiene instrucciones para realizar operaciones que no necesariamente son específicas para un producto o material

determinado, sino de naturaleza más general en lo adelante se utilizará el término procedimiento.

- 2.34 *Producto a granel*: Producto que ha completado todas las fases de producción excepto el envase.
- 2.35 *Producto farmacéutico*: Cualquier producto para uso humano en su forma de dosificación terminada, sujeto a control por legislaciones farmacéuticas en los países importadores o exportadores, incluyéndose productos que requieren o no prescripción para su venta a los pacientes, biológicos y vacunas. No se incluyen, sin embargo, los dispositivos médicos.
- 2.36 *Proveedor*: Una persona o entidad encargada de la actividad de proporcionar productos y/o servicios.
- 2.37 *Reetiquetado*: Proceso de colocar una nueva etiqueta en el producto.
- 2.38 *Reenvasado*: Acción de cambiar el envase de un producto.
- 2.39 *Retirada de producto*: Proceso de retirar un producto farmacéutico de la cadena de distribución debido a defectos en el producto, quejas o reacciones adversas serias al producto y/o preocupaciones de que el producto es o puede ser falso. La retirada podría iniciarse por el fabricante / titular / importador / distribuidor o una agencia responsable.
- 2.40 *Sistema FEFO (First Expiry / First out)*: Sistema de rotación de productos almacenados que establece que los productos que primero expiran son los que primero se distribuyen y/o usan.
- 2.41 *Sistema FIFO (First in / First out)*: Sistema de rotación de productos almacenados que establece que los productos que primero ingresan son los que primero se distribuyen y/o usan.
- 2.42 *Sistema de calidad*: Infraestructura apropiada, que abarca la estructura orgánica, los procedimientos, procesos y recursos, y las acciones sistemáticas necesarias para asegurar la confianza adecuada en un producto (o servicio) para satisfacer los requisitos de calidad.
- 2.43 *Tránsito*: Período de tiempo durante el cual los productos farmacéuticos se encuentran en el proceso de ser transportados o llevados a través de una ruta hasta su destino.
- 2.44 *Trazabilidad*: Registro completo que rastrea la propiedad y las transacciones que relacionan a un producto farmacéutico con su distribución a través de la cadena del suministro.

3 Dirección y organización

- 3.1 El distribuidor o la organización a la que pertenece estará debidamente autorizado para realizar sus funciones.
- 3.2 Toda organización que almacene y/o distribuya contará con:
 - 3.2.1 Una estructura organizativa y un reglamento adecuado para el cumplimiento de sus funciones.
 - 3.2.2 Un director nombrado oficialmente, con la calificación, autoridad y recursos necesarios para el cumplimiento de sus funciones y comprometido con la actividad de la cual es responsable.
 - 3.2.3 El personal directivo y técnico con la autoridad y los recursos necesarios para llevar a cabo sus deberes y establecer y mantener un sistema de calidad, así como para identificar y corregir las desviaciones del sistema.
 - 3.2.4 Un organigrama detallado que contemple la estructura organizativa del Centro. El mismo abarcará todos los puestos de trabajo desde los niveles superiores hasta el último en cada operación.
 - 3.2.5 Personal responsable de Calidad independiente del personal responsable de las actividades técnicas relacionadas con la distribución.
 - 3.2.6 Una descripción detallada y documentada de cada puesto de trabajo que incluya las tareas y responsabilidades específicas de cada individuo.
 - 3.2.7 Requisitos de calificación definidos y documentados para todo el personal, de acuerdo con las características y necesidades de la actividad.
 - 3.2.8 La política y los procedimientos para garantizar una completa trazabilidad en todos los pasos del proceso.
- 3.3 La Dirección de la organización garantizará que todo el personal conozca, comprenda y aplique las BPD.
- 3.4 La línea de sucesión de mando a todos los niveles estará bien definida y documentada, así como la responsabilidad, autoridad e interrelación del personal.

4 Personal

- 4.1 La organización contará con personal competente suficiente, el cual será seleccionado sobre la base de su idoneidad, calificación técnica, entrenamiento y experiencia necesaria para el desarrollo de las funciones que se le asignen, además las responsabilidades

asignadas a una persona no serán tan numerosas como para constituir un riesgo para la calidad.

- 4.2 El personal no estará sujeto a presiones o conflictos de intereses que puedan influir en la calidad del servicio prestado.
- 4.3 El personal clave (persona responsable de la calidad, el almacenamiento y la distribución) poseerá la habilidad y la experiencia adecuada acorde con su responsabilidad de garantizar que los productos farmacéuticos y materiales sean distribuidos apropiadamente.
- 4.4 Capacitación
 - 4.4.1 Todo el personal involucrado en las actividades de distribución, será capacitado en la teoría y la práctica de las BPD y en los documentos del sistema de calidad de acuerdo con las responsabilidades que se le asignen (o de acuerdo con su puesto de trabajo), así como en los aspectos relacionados con la higiene y la Seguridad Integral.
 - 4.4.2 El personal recibirá una capacitación inicial y sistemática relacionada con sus funciones, sobre la base de un programa escrito preparado y aprobado para todos los empleados. Se llevará un registro de dicho programa.
 - 4.4.3 Será necesario que el personal dedicado a la transportación de productos farmacéuticos y materiales tenga conocimiento de los productos transportados, peligrosidad y riesgos en su manipulación, así como de las acciones a tomar en caso de incidentes o accidentes que afecten la integridad de la carga.
 - 4.4.4 Adicionalmente, el entrenamiento del personal incluirá temas relacionados con la seguridad de los productos, así como aspectos para su identificación, descubrimiento de falsificaciones y la forma de evitar que entren en la cadena de suministro.
 - 4.4.5 Se establecerán programas especiales de capacitación para el personal que manipula productos farmacéuticos y materiales peligrosos (sumamente activos, radioactivos, tóxicos, infecciosos o sensibles).
 - 4.4.6 El distribuidor establecerá y mantendrá procedimientos apropiados para asegurar que el personal que cambia de puesto de trabajo dentro de la empresa, reciba el adiestramiento necesario antes de comenzar a desempeñar el nuevo cargo.
 - 4.4.7 Se archivará un registro de toda la capacitación, incluyendo información de los aspectos que cubrió cada acción realizada y los participantes. La efectividad de la capacitación se evaluará periódicamente, quedando constancia escrita en un expediente que se habilitará para cada trabajador.

4.5 Higiene

4.5.1 La organización establecerá un programa de higiene que describa, entre otros aspectos, los siguientes:

- a) procedimientos para la limpieza de todas las áreas, haciendo referencia a aquellos que requieran de una atención especial.
- b) procedimientos para la limpieza del equipamiento que lo requiera;
- c) procedimientos adecuados para la limpieza de cualquier derramamiento de un producto para garantizar su eliminación completa y evitar cualquier riesgo de contaminación;
- d) periodicidad de la limpieza y los métodos que se utilizan;
- e) control de los vectores y verificación de la eficacia de dichos procedimientos. Los agentes que se utilicen para el control de vectores y plagas serán seguros y no pueden generar riesgo de contaminación de los materiales y productos farmacéuticos.

4.5.2 Se establecerán por escrito los requisitos indispensables de salud para el personal. Todo el personal, antes de ser contratado y durante el tiempo de empleo, según sea apropiado, será sometido a exámenes médicos.

4.5.3 Estará reglamentada y señalizada la prohibición de comer, beber, fumar, así como la presencia de plantas y medicamentos personales en aquellas áreas de trabajo donde esta práctica pueda afectar los resultados de la actividad o conllevar un riesgo o perjuicio real potencial a la salud de las personas y/o la calidad del producto farmacéutico.

4.5.4 Se establecerán procedimientos detallados de higiene del personal de acuerdo con la situación individual y tipo de medicamento o material a manipular. Tales procedimientos incorporarán acápite de salud, higiene y requerimientos de vestuario del personal.

4.5.5 La organización proveerá los recursos necesarios para garantizar el adecuado aseo, vestuario e higiene del personal, así como la higiene de las instalaciones.

5 Seguridad integral

5.1 La organización contará con un responsable de la Seguridad Integral y trabajará por la participación consciente de todo el personal en esta actividad.

5.2 Esta actividad se regirá por un Manual de Seguridad Integral, desarrollado teniendo en cuenta las regulaciones nacionales e internacionales en esta materia, a partir de las características propias de cada centro. Además, se confeccionará con el objetivo de orientar y facilitar el trabajo que en materia de Seguridad Integral, se

realizará encaminado a la prevención de accidentes, incidentes y enfermedades profesionales del personal que labora en la entidad.

- 5.3 Se emprenderán acciones de capacitación que ofrezcan al personal los conocimientos y la formación de hábitos necesarios en materia de Seguridad e Higiene para realizar un trabajo seguro, con calidad y eficiencia y que simultáneamente le permita participar activamente en la prevención y eliminación de los riesgos.
- 5.4 Teniendo en cuenta las características del medicamento que se manipula, el personal puede requerir condiciones especiales de vestuario o medios de protección (guantes, calzado, delantales, cascos, careta antigas, antipolvo y otros), los que estarán disponibles y su uso reglamentado.
- 5.5 Estarán disponibles los procedimientos de primeros auxilios y los equipos para casos de emergencias que involucran al personal.
- 5.6 La confección de los planes para casos de emergencia y el entrenamiento del personal será en sí mismo un apéndice de la actividad de capacitación del personal y complementa los entrenamientos del personal para el desempeño dentro de las áreas. Se ofrecerá además un inventario de los riesgos más significativos presentes en las áreas y se indicarán los medios de protección individual recomendados para enfrentar las posibles emergencias.
- 5.7 Se realizará una evaluación de riesgos (biológicos, químicos o físicos) para caracterizar las áreas en lo que respecta a los riesgos de accidente y enfermedades con el objetivo de dirigir los esfuerzos hacia la disminución y/o eliminación de los mismos, permitiendo la confección de las fichas técnicas de las instalaciones en materia de Seguridad Integral.
- 5.8 Las investigaciones de los incidentes y accidentes serán documentadas y discutidas con el personal, lo que constituye uno de los aspectos potenciadores de la actividad de Seguridad Integral. El sentido de responsabilidad de cada trabajador por su puesto de trabajo y la certeza y calidad con que se ejecute el mismo, será una herramienta que facilite la cuantificación de las pérdidas asociadas a estos eventos.
- 5.9 La atención médica al trabajador permitirá establecer las bases generales y la documentación de soporte para la realización de los exámenes médicos preventivos (pre-empleo, periódicos) a los trabajadores. El personal que manipula medicamentos o materiales tóxicos o peligrosos, se someterá periódicamente a chequeos médicos especializados.
- 5.10 El sistema de control de vectores dotará a los beneficiarios de absoluta independencia en la programación y ejecución de los tratamientos, minimizando por esta vía el uso de plaguicidas con

especial énfasis en la reducción de las posibilidades del uso indiscriminado de los mismos.

6 Sistema de calidad

- 6.1 Dentro de una organización, el sistema de calidad sirve como una herramienta de dirección. existirá una política de calidad documentada que describa las intenciones generales y requerimientos del distribuidor con respecto a la calidad, expresada formalmente y autorizada por la dirección.
- 6.2 El sistema de calidad incluirá una estructura orgánica apropiada, procedimientos, procesos, recursos y acciones sistemáticas necesarias para garantizar una adecuada confianza en el producto o servicio sustentada en una efectiva administración de riesgo a la calidad (ARC). Su documentación cumplirá los requisitos dados para la calidad.
- 6.3 El sistema de calidad incluirá las provisiones para asegurar que el poseedor de la autorización de comercialización, entidad identificada en la etiqueta (si difiere del fabricante), sea el aprobado por la Autoridad Reguladora Nacional (ARN) y/o autoridades internacionales, así como por otras autoridades competentes pertinentes.
- 6.4 Todas las partes involucradas en la distribución de productos farmacéuticos y materiales compartirán la responsabilidad por la calidad y seguridad de los productos para asegurar que estén aptos para su uso posterior.
- 6.5 Aseguramiento de la calidad garantizará que:
 - 6.5.1 todas las operaciones estén claramente especificadas por escrito y se adopten en ellas los requisitos de las BPD;
 - 6.5.2 las responsabilidades del personal de dirección estén claramente especificadas en las descripciones de los puestos de trabajo;
 - 6.5.3 se establezcan y apliquen los procedimientos necesarios para asegurar que los materiales y productos farmacéuticos sean almacenados, distribuidos y manejados de forma tal que su calidad se mantenga durante todo el período de validez;
 - 6.5.4 exista una metodología de registro, análisis y comunicación de las incidencias ocurridas durante la transportación y de tratamiento de las reclamaciones en las entregas.
 - 6.5.5 se establezcan y apliquen procedimientos de autoinspección y/o auditorías de calidad mediante los cuales se evalúe periódicamente la aplicabilidad y efectividad del sistema de calidad.

- 6.6 Cuando se utilice el comercio electrónico (e-comercio), es decir se utilizan medios electrónicos para cualquiera de los pasos de la distribución, existirán procedimientos definidos y sistemas adecuados para asegurar trazabilidad y confianza en la calidad de productos farmacéuticos y materiales involucrados. Las transacciones electrónicas (incluyendo aquellas dirigidas por vía Internet), relacionadas con la distribución de productos farmacéuticos, se realizarán únicamente por personas o entidades autorizadas.
- 6.7 La autorización de solicitudes y los procedimientos de liberación serán en el momento en que se requieran para asegurar que los productos farmacéuticos y materiales sean los apropiados, vengan de proveedores aprobados y se distribuyan por entidades autorizadas.
- 6.8 Se realizará una evaluación de los Riesgos a la Calidad para administrarlos adecuadamente. Los Sistemas de Calidad se desarrollarán e implementarán con el objetivo de identificar cualquier riesgo potencial y se revisarán periódicamente para buscar nuevos riesgos durante los análisis.
- 6.9 La certificación del Sistema de Gestión de la Calidad de la entidad que almacena, distribuye y transporta medicamentos e IFA por una entidad acreditada es un valor añadido que avala el trabajo de la Empresa en materia de calidad y no sustituye a la Licencia de Distribución con que deben contar para realizar sus operaciones.
- 6.10 Trazabilidad de productos farmacéuticos
- 6.10.1 Todas las entidades en la cadena de suministro serán trazables y la información estará disponible a las autoridades pertinentes, otras entidades de la cadena y al usuario. Existirán los documentos en el lugar que aseguren la trazabilidad del producto recibido y distribuido, para facilitar la devolución del mismo u otra acción necesaria.
- 6.10.2 Se tomarán medidas que aseguren que los productos farmacéuticos tengan la documentación que facilite la trazabilidad a lo largo del canal de distribución desde el fabricante / importador hasta la entidad responsable de la entrega del producto al paciente. Los registros que incluyen las fechas del vencimiento y números del lote serán parte de la documentación que respalda la distribución segura y que permiten la trazabilidad.

7 Documentación

- 7.1 El sistema de documentación es una parte esencial del sistema de calidad y como tal estará relacionado con cada una de las partes de las BPD. Su propósito es:

- 7.1.1 Asegurar que todo el personal relacionado con el almacenamiento y la distribución conozca lo que tiene que hacer y cuándo hacerlo.
- 7.1.2 Prevenir errores.
- 7.1.3 Garantizar que el personal responsabilizado con el almacenamiento y la distribución tenga a su alcance toda la información necesaria para tomar decisiones.
- 7.1.4 Constituir la historia del material o medicamento que permita realizar una exhaustiva investigación ante cualquier sospecha de calidad deficiente.
- 7.1.5 Lograr la uniformidad en la forma de redactar y dar formato a los documentos de una organización.
- 7.2 Requisitos generales
 - 7.2.1 Todos los documentos, en particular las instrucciones y los procedimientos relativos a cualquier actividad que pueda tener un impacto sobre la calidad de los productos farmacéuticos, serán diseñados, llenados, revisados y distribuidos cuidadosamente.
 - 7.2.2 Los documentos serán firmados y fechados por las personas que los elaboran, revisan, y aprueban. Ninguno se modificará sin la debida autorización.
 - 7.2.3 El contenido de los documentos estará libre de expresiones ambiguas; se expresará claramente el título, la naturaleza y el propósito. Se redactarán en forma ordenada y serán fáciles de verificar. Las copias serán claras, legibles y controladas. Los documentos de trabajo reproducidos a partir de los originales no contendrán errores originados en el proceso de reproducción.
 - 7.2.4 Los documentos se revisarán regularmente y se mantendrán actualizados. Si se modifica un documento, se establecerá un sistema por el cual se impida el uso accidental de documentos que ya hayan sido modificados.
 - 7.2.5 Los documentos aprobados para la realización de todas las operaciones administrativas y técnicas estarán en el lugar donde se apliquen.
 - 7.2.6 Cuando en un documento se ingresen datos, estos serán claros, legibles e indelebles. Habrá suficiente espacio para el ingreso de todos los datos solicitados.
 - 7.2.7 Cuando sea necesario rectificar errores, se hará de forma tal que sea posible la lectura del dato errado sin eliminar el mismo y se establecerá un método de aprobación para esto.

- 7.2.8 Los registros se llenarán en el momento en que la actividad es realizada y de forma tal que permitan la trazabilidad de todos los pasos significativos.
- 7.2.9 Se mantendrá un registro de todas las acciones efectuadas o completadas, de tal forma que se pueda tener conocimiento de todas las actividades importantes relacionadas con el almacenamiento y la distribución de materiales y productos farmacéuticos. Todos los registros que demuestren trazabilidad durante el almacenamiento y la distribución de los productos terminados o materiales, así como aquellos que evidencien las condiciones de temperatura y humedad relativa a las cuales fueron expuestos se archivarán por un período de 6 años.
- 7.2.10 La documentación se archivará de forma segura, de fácil y rápido acceso cuando se requiera para inspecciones autorizadas, investigaciones o con cualquier otro fin.
- 7.2.11 Se permitirá registrar datos por medio de sistemas electrónicos de procesamiento de datos, o bien por sistemas fotográficos y otros medios confiables. Los procedimientos detallados que se refieran al sistema en uso estarán disponibles y se verificará la exactitud de los datos registrados.
- 7.2.12 Si la documentación se maneja a través de métodos de procesamiento de datos, solo las personas autorizadas podrán ingresar nuevos datos a la computadora, modificar los existentes y realizar salvadas a intervalos de tiempo preestablecidos con vistas a prevenir la pérdida accidental de datos. Se mantendrá un registro de las modificaciones y supresiones; para el acceso al sistema se establecerá una contraseña u otro medio de restricción y el ingreso de datos importantes se verificará independientemente. Es especialmente importante que, durante el período de retención, pueda disponerse fácilmente de los datos pertinentes.
- 7.2.13 Existirán mecanismos que permitan el traslado de información, incluso reguladora o de calidad, entre un fabricante y un cliente, así como a la ARN si fuese necesario.

7.3 Documentos

La organización contará con:

- 7.3.1 Documentación legal para el ejercicio de distribución de productos farmacéuticos y materiales. Se contará, al menos, con los siguientes documentos legales y regulatorios:
- Las versiones vigentes de las leyes, resoluciones, reglamentos, regulaciones del CECMED, normas cubanas y otras disposiciones aplicables a la actividad específica que realice el distribuidor.

- Las versiones actualizadas y aprobadas de los Reglamentos de carácter interno, el organigrama de la empresa, la línea de sucesión de mando, la relación de firmas autorizadas, la descripción y los requisitos de calificación de los puestos de trabajo.
- Nombramiento oficial del director y del personal clave.
- Los planos oficiales de las instalaciones de almacenamiento y los flujos de personal y de los procesos en las áreas.
- Las licencias otorgadas por las autoridades pertinentes nacionales o internacionales, así como los informes de inspecciones y auditorías efectuados por las mismas.
- Los contratos de cualquier índole.

7.3.2 Procedimientos normalizados de operación

- Se establecerán los procedimientos para realizar todas las operaciones en una organización; estos brindarán una forma de trabajo uniforme.
- Los procedimientos a elaborar abarcarán, entre otras, las siguientes actividades:
 - a) Aspectos relativos al personal como: calificación, entrenamiento, uso correcto del uniforme e higiene.
 - b) Recepción de cada envío de materiales y productos farmacéuticos.
 - c) Muestreo.
 - d) Despacho.
 - e) Manejo de la documentación y actividades relacionadas como: codificación, control de cambios, nivel de elaboración y aprobación, entre otros.
 - f) Mantenimiento y limpieza de las áreas del almacén.
 - g) Condiciones de almacenamiento y monitoreo de las mismas.
 - h) Transportación.
 - i) Programa de control de vectores y plagas.
 - j) Quejas, reclamaciones y devoluciones.
 - k) Retiro de productos del mercado.
 - l) Medicamentos falsificados.
 - m) Destrucción de materiales y productos farmacéuticos rechazados.
 - n) Distribución.

7.3.3 Registros

- Registros de distribución. Estos registros son de suma importancia cuando se producen quejas, reclamaciones, devoluciones o se detectan alteraciones que requieran acciones, los mismos incluirán:
 - a) Nombre, fortaleza, forma de dosis y presentación del producto.
 - b) Número de lote y fecha de vencimiento, si procede.
 - c) Nombre y dirección del destinatario.
 - d) Nombre y dirección del fabricante.
 - e) Cantidad enviada.

- f) Fecha de envío.
 - g) Número de conduce o factura.
 - h) Vía de distribución o embarque.
 - i) Certificados o declaración que avale la calidad.
 - j) Declaración del suministrador (cuando proceda).
- Registro de quejas y reclamaciones. Cualquier queja o reclamación relativa a un defecto en el producto será registrada con todos los detalles originales para su exhaustiva investigación, incluyendo:
 - a) Nombre, fortaleza, forma de dosis y presentación del producto.
 - b) Número de lote, cantidad involucrada y fecha de vencimiento.
 - c) Nombre y dirección del reclamante.
 - d) Nombre y dirección del fabricante.
 - e) Fecha y motivo de la queja o reclamación. En caso de ser verbal, nombre de la persona que recibe.
 - Registro de devoluciones. Las devoluciones y su tratamiento serán registradas, incluyendo:
 - a) Nombre, fortaleza, forma de dosis y presentación del producto.
 - b) Número de lote y fecha de vencimiento.
 - c) Cantidad devuelta, incluyendo la conciliación entre la cantidad entregada y la devuelta.
 - d) Tiempo que estuvo el producto fuera de los almacenes del distribuidor.
 - e) Evidencias de condiciones de almacenamiento a las que estuvo expuesto el producto, si requiere condiciones controladas de temperatura y humedad.
 - f) Estado de los envases.
 - g) Nombre y dirección del que devuelve.
 - h) Nombre y dirección del fabricante.
 - i) Fecha y motivo de la devolución.
 - j) Decisión del área de calidad, fechada y firmada por el personal responsable.

8 Instalaciones, condiciones de almacenamiento

8.1 Requisitos generales

Se tendrán en cuenta los siguientes requisitos:

- 8.1.1 La ubicación y el diseño de las instalaciones reducirán al mínimo el riesgo de errores y permitirán una limpieza efectiva y el mantenimiento del orden, a fin de evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo o suciedad y en general, cualquier efecto adverso sobre la calidad de los productos.

- 8.1.2 Los alrededores estarán libres de medios insalubres, contaminantes aéreos, terrestres y/o acuosos, basura y otros.
- 8.1.3 Las instalaciones serán regularmente limpiadas y donde sea aplicable, desinfectadas de acuerdo con procedimientos detallados por escrito. Se mantendrán registros de cada una de estas operaciones.
- 8.1.4 Las instalaciones estarán diseñadas y equipadas de tal forma que ofrezcan la máxima protección contra la entrada de insectos u otros vectores. El control de roedores y plagas estará documentado.
- 8.1.5 Los locales estarán bien drenados sin peligro de formación de acumulaciones.
- 8.1.6 Los locales se mantendrán en buen estado de conservación, asegurándose que las operaciones de reparación o mantenimiento no supongan ningún riesgo para la calidad de los productos.
- 8.1.7 El suministro eléctrico de las instalaciones, así como la iluminación, temperatura, humedad y ventilación serán los adecuados, de tal forma que no afecten a los productos farmacéuticos y materiales durante su almacenamiento, se realicen con exactitud y seguridad todas las operaciones, garanticen el funcionamiento exacto de los equipos y el confort.
- 8.1.8 Se garantizará la seguridad de los locales a través del control del acceso restringido solo al personal autorizado.
- 8.1.9 Las áreas de almacenamiento no serán usadas como vías de paso del personal.
- 8.1.10 Las instalaciones estarán diseñadas para asegurar el flujo lógico de los materiales y personal.
- 8.2 Áreas auxiliares
- 8.2.1 Las áreas destinadas al descanso y la alimentación estarán separadas de las áreas del almacén.
- 8.2.2 Las instalaciones para el cambio y la conservación de la ropa, así como los lavados y baños, serán suficientes para el número de usuarios.
- 8.2.3 Ninguna de las áreas auxiliares se comunicará directamente con las áreas de almacenamiento.
- 8.3 Áreas de almacenamiento
- 8.3.1 Las áreas de almacenamiento estarán diseñadas, construidas o adaptadas para asegurar buenas condiciones de almacenamiento

incluyendo protección de la luz, adecuada humedad y temperatura. En particular, estarán limpias, secas, libre de desechos acumulados y vectores. Cuando se requieran condiciones especiales de almacenamiento (determinada temperatura y/o humedad) estas serán garantizadas de forma continua, controladas, monitoreadas y registradas.

- 8.3.2 Las áreas de almacenamiento poseerán la capacidad suficiente para almacenar ordenadamente los materiales y productos farmacéuticos de diversas categorías, es decir, que se encuentren en cuarentena (en ensayo, devueltos, retirados, decomisados o sean sospechosos de ser falsos), aprobados, rechazados.
- 8.3.3 Tendrán una efectiva disposición, de modo que se permita realizar todas las operaciones de forma precisa, segura y sin interferencias entre ellas, incluyendo la limpieza e inspección.
- 8.3.4 No se almacenarán los contenedores directamente en el piso, sino sobre paletas o estanterías, separados de la pared a una distancia establecida. Estará documentada la altura de la estiba para cada caso en particular, así como la distancia entre estibas. Las paletas o estanterías utilizadas para el almacenamiento se mantendrán en buen estado de limpieza y reparación.
- 8.3.5 Las áreas de recepción y despacho protegerán a los materiales y productos farmacéuticos de las inclemencias del tiempo. El área de recepción estará diseñada y equipada para permitir que los envases sean higienizados antes de ser colocados en las áreas de almacenamiento.
- 8.3.6 Los productos sometidos a cuarentena, se almacenarán en una zona separada, esta zona estará señalizada claramente y su acceso quedará restringido al personal autorizado. Cualquier sistema eventual validado que sustituya a la cuarentena (por ejemplo, electrónico) proporcionará condiciones equivalentes de seguridad. Se pueden utilizar sistemas computarizados siempre que estén validados y demuestren la seguridad del acceso. Los medicamentos objeto de decomisos serán almacenados en el área de cuarentena hasta que se tome una decisión con respecto a ellos.
- 8.3.7 Cuando proceda, existirá un área para el muestreo separada de las demás. Si el muestreo se realiza en el área de almacenamiento, se efectuará de forma tal que evite la contaminación o contaminación cruzada de los productos allí almacenados.
- 8.3.8 Las áreas previstas para el almacenamiento de materias primas y/o productos rechazados, vencidos, retirados, decomisados, reclamados, devueltos o sospechosos de ser falsos se encontrarán segregadas del resto físicamente o mediante cualquier sistema eventual validado (por ejemplo, electrónico); el acceso a ellas estará restringido y debidamente señalizado para evitar el uso de los

productos allí almacenados hasta que se tome una decisión con respecto a su destino final.

8.3.9 Se tomarán precauciones especiales de seguridad y protección para el almacenamiento de productos peligrosos y sensibles como:

- Gases presurizados.
- Estupefacientes, psicotrópicos y sustancias similares.
- Sustancias peligrosas.
- Materiales radioactivos.

8.3.10 Existirá un área de almacenamiento de productos inflamables que esté separada y debidamente protegida del resto del almacén a fin de evitar la propagación de posibles incendios.

8.3.11 Los materiales y productos farmacéuticos se manipularán y almacenarán de una manera tal que se evite la mezcla, la contaminación, y la contaminación cruzada.

8.3.12 Las drogas narcóticas se almacenarán conforme a las leyes y regulaciones nacionales sobre narcóticos.

8.4 Condiciones de almacenamiento

8.4.1 Las condiciones de almacenamiento estarán establecidas de conformidad con lo declarado en la etiqueta del producto, lo cual está basado en los resultados de estudios de estabilidad realizados por el fabricante y aprobados por la ARN para el caso de los productos farmacéuticos.

8.5 Monitoreo de las condiciones de almacenamiento

8.5.1 La temperatura y la humedad relativa serán monitoreadas a intervalos previamente definidos.

8.5.2 Se llevarán registros del monitoreo de la temperatura y la humedad relativa de las áreas de almacenamiento, los cuales estarán disponibles para su revisión. Los datos obtenidos serán graficados para evidenciar tendencias. Los registros y gráficos se archivarán durante un período de 6 años.

8.5.3 Los instrumentos utilizados para la medición y el monitoreo serán verificados periódicamente; los resultados serán registrados y archivados y será colocado el sello en los casos procedentes con la condición correspondiente.

8.5.4 Las cámaras frías y áreas de almacenamiento se calificarán como mínimo cada dos años, para determinar el perfil de temperatura y humedad relativa, la homogeneidad de estos parámetros dentro del local, la determinación del punto más frío y el más caliente y el adecuado funcionamiento de las alarmas, así como la autonomía de las cámaras.

- 8.5.5 Los instrumentos de medición de la temperatura se colocarán en el punto más caliente del local, determinado por el estudio de calificación (mapeo de temperatura y humedad, acorde con procedimientos escritos). En cámaras frías donde se almacenen vacunas y otros biológicos, también será monitoreado el punto más frío, determinado en el estudio de mapeo de la temperatura y humedad. El procedimiento para la realización de estos estudios establecerá la realización de los mismos en el periodo más caliente del año.

9 Recepción

- 9.1 El medicamento o material entregado por el suministrador se mantendrá en un área separada del resto hasta que el personal encargado realice una inspección de entrada formal y completa del embarque, si es necesario se subdividirá si la entrega incluye más de un lote, de acuerdo con el número de lote del suministrador.

- 9.2 La inspección incluirá, como mínimo, la revisión de:

9.2.1 Embalaje:

- a) que la identificación corresponda al producto;
- b) que el material del embalaje esté limpio, no arrugado, quebrado o húmedo que indique deterioro del producto; y
- c) que no se encuentre abierto.

9.2.2 Envases:

En el envase secundario:

- a) que la identificación corresponda al producto;
- b) que el envase secundario esté limpio, no arrugado, quebrado o húmedo que indique deterioro del producto; y
- c) que no se encuentre abierto.

En el envase primario:

- a) que no se observen manchas o cuerpos extraños;
- b) que no presenten grietas, rajaduras, roturas o perforaciones;
- c) que el cierre o sello sea seguro y cuando lleve la banda de seguridad, esta se encuentre intacta;
- d) que no se detecten alvéolos vacíos en blísteres;
- e) que el contenido de los envases en los cuales no sea posible su visualización, por ejemplo envases plásticos, se mueva libremente en su interior al "maraquear" los envases;
- f) que no se encuentren deformados; y
- g) que corresponda a los requerimientos del producto en caso de condiciones especiales.

- 9.2.3 Rotulados. Los rótulos serán legibles, indelebles, en caso de etiquetas, éstas estarán bien adheridas al envase y en ellos se revisará:

- a) nombre del producto;
- b) ingrediente farmacéutico activo;
- c) contenido (cantidad);
- d) concentración;
- e) forma farmacéutica;
- f) forma de presentación;
- g) número de lote;
- h) fecha de fabricación;
- i) fecha de vencimiento;
- j) Registro Sanitario;
- k) identificación del fabricante y del importador cuando corresponda;
- l) precauciones durante la manipulación; y
- m) condiciones de almacenamiento.

9.2.4 Contenido. En los productos farmacéuticos, siempre que no haya riesgo de alteración de los mismos, se revisará:

Líquidos no estériles

- Homogeneidad del producto;
- Uniformidad del contenido;
- Presencia de gas y otros signos que podrían indicar contaminación del producto.

Líquidos estériles

- Ausencia de partículas extrañas detectables visualmente;
- Ausencia de turbidez en la solución;
- Cambio de color; y
- Uniformidad de contenido.

Sólidos no estériles

- Uniformidad en las características específicas del producto (forma, color, tamaño, etc);
- Ausencia de manchas, roturas, rajaduras, pegajosidad o material extraño incrustado o adherido al producto;
- Existencia de cápsulas vacías, rotas o abiertas;
- Que los polvos para reconstruir no estén apelmazados.

Sólidos estériles

- Ausencia de material extraño; y
- Cambios en el color u otras características físicas que podrían indicar alteración en el producto.

Semisólidos

- Envase vacío o parcialmente vacío;
- Cambio de las características organolépticas del producto.

9.2.5 Condiciones de almacenamiento. Se chequeará que coincidan las condiciones de almacenamiento del producto durante la

transportación y en el momento de ser recepcionado, con las declaradas en la etiqueta del envase primario y secundario.

- 9.3 La inspección de recepción se realizará siguiendo un procedimiento para tal efecto y se registrarán, como mínimo, los datos procedentes del proveedor que verifiquen la conformidad del contrato, factura, lista de embarque o conduce:
- a) Fecha de la recepción.
 - b) Fecha de la inspección de recepción.
 - c) Nombre del medicamento contratado.
 - d) Nombre asignado por el productor y el código.
 - e) Certificado de Calidad del fabricante.
 - f) Fortaleza y/o concentración.
 - g) Número de contenedores recibidos.
 - h) Número de paquetes en cada contenedor.
 - i) El nombre del suministrador, el productor y el país de procedencia.
 - j) El lote del producto y el número de referencia.
 - k) Fecha de vencimiento.
 - l) Condiciones de almacenamiento.
 - m) Algún comentario relevante, "como el estado de los contenedores", o alguna situación que denote una no conformidad en el producto.
- 9.4 Se establecerá por el distribuidor un mínimo de defectos en los productos inspeccionados. Una vez que se sobrepase este límite se notificará al fabricante según el mecanismo de quejas y reclamaciones aprobado en la entidad.
- 9.5 Cualquier contenedor sospechoso de contaminación, falsificación y daño o si es necesario la entrega completa, se pondrá en cuarentena para una investigación adicional.
- 9.6 Existirá un sistema mediante el cual se conozca la fecha y de ser posible, la hora aproximada, tipo y cantidades de medicamento a recepcionar.
- 9.7 Cuando se requiera muestrear:
- 9.7.1 Las muestras serán tomadas por un personal calificado y entrenado apropiadamente.
- 9.7.2 La toma de muestra se realizará con arreglo a procedimientos escritos y aprobados que describan:
- a) La(s) persona(s) autorizada(s) para recoger muestras.
 - b) El método y plan de muestreo basado en criterios estadísticos.
 - c) El equipamiento a utilizar.
 - d) La cantidad de muestra que se tomará.
 - e) El Nivel de Calidad Aceptable (NCA) establecido de mutuo acuerdo con el fabricante para cada material o forma farmacéutica.

- f) Identidad de la muestra.
 - g) Instrucciones para la posible subdivisión de la muestra.
 - h) Tipo y condiciones del envase que se utilizará para la muestra, cuando proceda.
 - i) Identificación de los envases muestreados.
 - j) Precauciones en el muestreo para evitar la contaminación o confusión de los materiales sometidos al muestreo. Precauciones especiales en relación con el muestreo de materiales estériles y nocivos, cuando proceda.
 - k) Las condiciones de almacenamiento.
 - l) Métodos de limpieza y desinfección si es necesario y almacenamiento del equipamiento de muestreo.
 - m) Tiempo de vigencia de la muestra tomadas.
- 9.7.3 Las muestras serán representativas del lote del material o producto farmacéutico que se muestree.
- 9.7.4 Los envases con sus muestras, cuando proceda, serán cuidadosamente resellados después del muestreo y llevarán una etiqueta que indique:
- a) el contenido,
 - b) el número de lote,
 - c) la fecha del muestreo,
 - d) el número de los contenedores de los que se han tomado muestras y
 - e) la identificación de la persona que tomó la muestra.
- 9.7.5 Los equipos empleados en el muestreo de materiales se limpiarán y, si fuese necesario, esterilizarán, antes y después de cada uso y se almacenarán en forma separada de los demás equipos utilizados por el distribuidor.
- 9.8 Después del muestreo, las mercancías se someterán a cuarentena. La segregación del lote se mantendrá durante la cuarentena y todo el almacenamiento subsiguiente.
- 9.9 Los materiales y productos farmacéuticos permanecerán en cuarentena hasta que se aprueben o se tome otra decisión con respecto al lote.
- 9.10 Se tomarán medidas que garanticen que los materiales y productos farmacéuticos rechazados en recepción no se puedan utilizar. Se almacenarán segregados del resto de los productos y el acceso a ellos estará restringido mientras esperan la devolución al proveedor u otra decisión, tomada por la persona responsable, con respecto a su destino.

10 Despacho

- 10.1 Los productos farmacéuticos solamente serán vendidos y/o distribuidos a entidades autorizadas según la legislación nacional vigente.
- 10.2 Se establecerán procedimientos escritos para la expedición de productos farmacéuticos. Estos procedimientos considerarán la naturaleza del producto, así como cualquier precaución especial a tener en cuenta cuando, excepcionalmente, sea imprescindible despachar, para la expedición, productos en estado de cuarentena. Este despacho será realizado o supervisado por la persona de calidad responsable.
- 10.3 Previo a la expedición de los productos farmacéuticos y/o materiales, el proveedor se asegurará que las entidades contratadas para la transportación, conocen y garantizan las condiciones apropiadas de almacenamiento y transportación.
- 10.4 Para cada entrega existirá un documento que se llenará cuidadosamente, teniendo en cuenta las especificaciones solicitadas. El despacho y la transportación de los materiales y productos farmacéuticos solo se realizarán después de la recepción de dicho documento.
- 10.5 Los registros de despacho contarán con la información suficiente, de manera que sea factible la trazabilidad del producto farmacéutico desde su origen hasta su destino final. La información registrada facilitará la retirada de cualquier lote de producto, si fuera necesario. Cada parte involucrada en la distribución tendrá bien definida su responsabilidad en relación con la trazabilidad.
- 10.6 Existirá un plan de distribución conforme a las necesidades reales y que no exceda las capacidades de almacenamiento existentes en el lugar de destino.

11 Rotación y control de las existencias

- 11.1 Existirá un procedimiento que garantice la adecuada rotación de lotes en el almacén asegurando que los productos farmacéuticos y materiales que expiran primero sean vendidos y/o distribuidos primero (Sistema FEFO). Excepcionalmente, cuando no exista fecha de vencimiento para los productos se aplicará el principio de lo primero que entra es lo primero que sale (Sistema FIFO). De producirse desviación de este procedimiento se establecerá por escrito y será aprobada por el responsable.
- 11.2 Se realizará, a intervalos definidos de tiempo, una reconciliación de las existencias mediante la comparación de las existencias actuales y las que se encuentran registradas.

- 11.3 Se investigarán todas las discrepancias significativas de las existencias, por ejemplo una verificación para evitar la mezcla inadvertida de productos y/o entradas y salidas incorrectas. La documentación relacionada con la investigación se archivará por un periodo de tiempo predeterminado.
- 11.4 En las instalaciones del fabricante los contenedores parcialmente utilizados de materiales y productos farmacéuticos se volverán a cerrar con seguridad y resellar para evitar que se echen a perder y/o contaminen durante el almacenamiento subsiguiente. Los materiales procedentes de los contenedores que han sido abiertos o parcialmente utilizados son los que se utilizarán antes de usar los que nunca se han abierto.
- 11.5 No se dará salida a contenedores dañados a no ser que se demuestre que la calidad del material no se encuentra afectada, y siempre que el envase primario del producto no esté afectado en su integridad o sellado. Se informará a la persona responsable de la calidad y se documentará cualquier acción tomada.
- 11.6 Control de los materiales y productos farmacéuticos obsoletos y vencidos
- 11.6.1 Se investigarán y registrarán las causas de los vencimientos de los productos farmacéuticos y materiales. Éstos productos pasarán a almacenarse al área de rechazados hasta su destrucción final.
- 11.6.2 Se verificarán regularmente todas las existencias de los materiales y productos farmacéuticos obsoletos y vencidos y se tomarán todas las precauciones debidas para evitar la salida de estos productos.
- 11.6.3 Los productos farmacéuticos y materiales no serán distribuidos después de su fecha de vencimiento o fecha de reensayo (aplicable a los IFA y las materias primas).

12 Envase y etiquetado del envase

- 12.1 Los productos farmacéuticos se almacenarán y distribuirán en envases secundarios que no tengan un efecto adverso sobre su calidad, estos envases ofrecerán protección adecuada contra todas las influencias externas, incluyendo la contaminación.
- 12.2 Las etiquetas que se colocan a los contenedores, equipos, locales o con cualquier otro fin, serán claras, inequívocas, permanentemente fijadas al envase e indelebles. La información sobre la etiqueta obedecerá a la legislación vigente.
- 12.3 El etiquetado se escribirá, al menos, en español de forma tal que se entienda por las personas involucradas en la cadena de distribución.

- 12.4 Será recomendable el empleo de colores diferentes para indicar el estado de aprobado, cuarentena y rechazado.
- 12.5 En la etiqueta se declararán las condiciones especiales de almacenamiento y transportación. Si se prevé transportar un producto farmacéutico o material fuera del control del fabricante de dichos productos, serán incluidos en la etiqueta, el nombre y dirección del fabricante, la calidad del material, las condiciones especiales de transportación y cualquier requisito legal especial, incluso los símbolos de seguridad.
- 12.6 No se utilizarán abreviaturas, nombres o códigos no autorizados en el etiquetado de los envases.
- 12.7 Los envases que se encuentren rotos o dañados se retirarán y separarán de las existencias que se están utilizando conforme se establezca en procedimientos escritos. Se prestará especial atención a los envases que contengan productos potencialmente tóxicos y peligrosos.

13 Reenvase y reetiquetado

- 13.1 El reenvase y reetiquetado de productos farmacéuticos será limitado, por representar estas operaciones un riesgo para la seguridad de la cadena de suministro.
- 13.2 El reenvase de materiales y productos farmacéuticos (incluyendo el reetiquetado) sólo se realizará por distribuidores debidamente autorizados y con licencia para estas operaciones, en concordancia con los principios de BPF.
- 13.3 Cuando el reenvase se realice por una entidad diferente al fabricante que posee la autorización de comercialización, estas operaciones darán como resultado medios equivalentes de identificación y autenticación de los productos.
- 13.4 Existirán procedimientos en el lugar para la disposición segura del envase original.

14 Vehículos y equipamiento

- 14.1 Los vehículos y equipos utilizados en la distribución, almacenamiento o manipulación de productos farmacéuticos serán convenientemente adaptados para su propósito y estarán apropiadamente equipados para prevenir la exposición de los productos a condiciones que podrían afectar su estabilidad e integridad de sus envases, y para prevenir la contaminación de cualquier índole.
- 14.2 El diseño y uso de vehículos y equipos buscará minimizar el riesgo de errores y permitirá la limpieza eficaz y/o mantenimiento para

evitar la contaminación, el aumento de polvo o suciedad y/o cualquier efecto adverso en la calidad de los productos farmacéuticos que sean distribuidos.

- 14.3 Para aquellos productos que no requieran almacenarse y transportarse a temperaturas controladas se utilizarán vehículos cerrados. Estos vehículos dispondrán en su caja de algún tipo de aislamiento o acondicionamiento para evitar temperaturas extremas y poseerán un sistema de cierre seguro a fin de impedir el acceso a la carga.
- 14.4 Excepcionalmente podrán utilizarse vehículos abiertos, siempre y cuando se garantice la integridad de la carga durante todo el trayecto (por ejemplo, mediante el uso de cubiertas y cuerdas) y no sean expuestos a condiciones climáticas adversas como la lluvia o la incidencia del sol. Existirán evidencias de la inspección realizada al transporte por el expendedor, previo a la salida de los productos del almacén mayorista.
- 14.5 La empresa que transporte medicamentos e IFA y utilice vehículos abiertos para realizar sus operaciones debe demostrar cual es el tiempo y la distancia máxima a la que estos productos pueden estar expuestos a estas condiciones.
- 14.6 Cuando sea posible, podría considerarse la posibilidad de agregar tecnología, como el sistema de posicionamiento global (GPS), a los vehículos, lo que aumentaría la seguridad de los productos farmacéuticos durante el trayecto.
- 14.7 Los vehículos utilizados para la transportación de medicamentos e IFA serán dedicados para este fin con el objetivo de evitar la contaminación, contaminación cruzada o la mezcla.
- 14.8 Cada vehículo que transporte medicamentos e IFA será objeto de inspección por el CECMED en el momento que se considere necesario y poseerá un permiso emitido por éste con la identificación del vehículo y su periodo de vigencia, emitido sobre la base del cumplimiento de lo establecido para el manejo y la distribución de tales productos.
- 14.9 Cuando se utilicen vehículos y equipos no dedicados, los procedimientos estarán disponibles en el lugar para garantizar que la calidad de los productos farmacéuticos y materiales no se vea comprometida así como para evitar que otros artículos se trasladen conjuntamente con ellos.
- 14.10 Los vehículos y equipos defectuosos no serán usados, se retirarán de las áreas o serán identificados como defectuosos para evitar su uso.

- 14.11 Existirán procedimientos en el lugar para el funcionamiento y mantenimiento de todos los vehículos y equipos involucrados en el proceso de distribución.
- 14.12 Se realizarán adecuadas limpiezas regularmente, las que se supervisarán y registrarán por escrito garantizando que se mantengan los vehículos y equipos limpios y secos en el momento en que se cargue la mercancía y mientras los productos estén en tránsito.
- 14.13 Los vehículos, contenedores y equipos estarán libres de roedores, pájaros y otros vectores. Existirán programas escritos y registros para el control de vectores. La limpieza y los agentes de fumigación utilizados no tendrán efectos adversos en la calidad del producto.
- 14.14 Los materiales y/o utensilios utilizados para efectuar la limpieza de los vehículos y equipos se seleccionarán teniendo en cuenta que no constituyan una fuente de contaminación. Estos utensilios sólo se utilizarán para este fin y estarán debidamente identificados.
- 14.15 Los vehículos y contenedores serán de capacidad suficiente para permitir el almacenamiento ordenado de varias categorías de productos farmacéuticos y materiales durante la transportación.
- 14.16 Se tomarán medidas para evitar que personas no autorizadas accedan o dañen los vehículos o equipamiento.

15 Transportación y productos en tránsito

- 15.1 El productor comunicará todas las condiciones relevantes para el almacenamiento y transportación a la(s) entidad(es) responsable(s) de la transportación de productos farmacéuticos y materiales. Tales entidades asegurarán el cumplimiento de estos requerimientos durante la transportación y en cualquier estado intermedio de almacenamiento.
- 15.2 Para todos los recorridos el transportista planificará, y será de conocimiento y aprobación de todos los destinos implicados en la distribución de los productos, las paradas, su duración así como las condiciones del lugar donde se detenga el vehículo, de manera que éstas no representen una exposición inaceptable a condiciones extremas.
- 15.3 Los bultos serán estibados cuidadosamente con una sistematicidad que cumpla en orden con lo primero que salga es lo último que entra, con el fin de ahorrar tiempo y prevenir daños físicos.
- 15.4 Los productos farmacéuticos y materiales serán transportados y manipulados durante el tránsito, de acuerdo con los procedimientos establecidos de forma tal que:
 - a) no se pierda la identidad de los productos y/o materiales,

- b) se garanticen registros de trazabilidad de todos los bultos que son transportados,
- c) se establezcan los requisitos para la recogida de los bultos en el expendedor o distribuidor (si difiere) y su entrega al destinatario,
- d) los productos y/o materiales no contaminen y no sean contaminados por otros productos / materiales,
- e) se tomen las precauciones adecuadas para evitar derramamientos, roturas, malversación y robo; y
- f) se mantengan las condiciones apropiadas de temperatura y humedad en el caso de que se requieran. Cualquier desviación en las condiciones de almacenamiento que sean consideradas aceptables será determinada en consulta con el fabricante (avalada por estudios de estabilidad realizados y presentados para el Registro del producto por la ARN).

- 15.5 Los materiales radiactivos y de alta actividad, drogas y sustancias que presenten riesgo especial de abuso, fuego o explosión (ejemplo, sólidos y líquidos combustibles y gases presurizados) serán transportados de manera segura, en contenedores y vehículos dedicados. Además, se aplicará la legislación nacional existente para tales productos.
- 15.6 Los derramamientos serán limpiados de manera inmediata para prevenir una posible contaminación, contaminación cruzada y otros riesgos.
- 15.7 Se garantizará una separación física para la distribución durante la transportación de productos farmacéuticos rechazados, vencidos, retirados, devueltos, decomisados y sospechosos de falsificaciones. Cuando no es posible la separación durante la transportación, éstos productos serán identificados indicando su condición, envasados de manera segura, claramente etiquetados, y estarán acompañados por la documentación de soporte apropiada.
- 15.8 Se tomarán las medidas para la transportación adecuada y segura de los materiales a destruir. Las sustancias tóxicas y materiales inflamables serán transportados en contenedores diseñados adecuadamente, separados y cerrados, tomando en cuenta la regulación nacional.
- 15.9 Cuando el distribuidor utilice los servicios de una empresa transportista para el traslado de productos farmacéuticos y/o materiales existirá un contrato escrito firmado por ambas partes donde se establezcan claramente las responsabilidades de cada una de ellas y los acuerdos técnicos que sean convenientes, incluyendo el mantenimiento de la documentación apropiada y los registros.
- 15.10 Se acordará previamente con la empresa transportista las cargas que serán enviadas y se mantendrán registros de las cargas transportadas por cada envío. El expendedor y el transportista

pueden acordar y aprobar los puntos específicos en los cuales se tenga que establecer un control en proceso.

- 15.11 Si el transportista no pertenece al fabricante o distribuidor mayorista y realiza alguna identificación de los bultos, diferente a la realizada por ellos, la misma garantizará la trazabilidad hasta el destinatario y no sustituirá ni contradecirá la efectuada anteriormente.
- 15.12 Se tomarán las medidas para prevenir el acceso desautorizado a los productos farmacéuticos y materiales que se transportan.
- 15.13 Cada conductor que esté capacitado para transportar productos farmacéuticos dispondrá de una identificación que lo acredite, la misma será mostrada cuando sea solicitada.
- 15.14 El expendedor establecerá por escrito cómo procederá el transportista cuando durante el tránsito ocurran roturas, deterioros o pérdidas de productos.
- 15.15 Todas las discrepancias relacionadas con la cantidad de producto que debe entregar el transportista al destinatario serán registradas e informadas al departamento pertinente, entidad o autoridad, y se investigarán. Se realizarán análisis estadísticos que favorezcan la toma de acciones (si procede) de manera tal que disminuyan su recurrencia. La implementación de las acciones correctivas será supervisada por el personal responsable.
- 15.16 El transportista informará inmediatamente al expendedor sobre las incidencias detectadas y las reclamaciones recibidas del destinatario. Existirá un documento escrito que precise estas actuaciones.
- 15.17 Los productos farmacéuticos y los materiales en tránsito estarán acompañados por la documentación apropiada.
- 15.18 Productos farmacéuticos y materiales que requieren temperatura controlada
- 15.19 Los productos como vacunas, insulinas, hemoderivados y otros materiales proteínicos, normalmente requieren temperatura de almacenamiento entre 2 y 8 °C. Dichos productos no serán expuestos a congelación, incluso en breves períodos de tiempo.
- 15.20 La empresa transportista dispondrá de documentación adecuada que demuestre que en el punto más caliente de la caja del vehículo de transporte se mantienen las condiciones de temperatura establecidas durante todo el envío. Cuando la cámara de refrigeración del vehículo de transporte es el único medio para mantener la temperatura del producto, esta cámara estará calificada.

- 15.21 Para los pequeños envíos transportados en contenedores individuales (cajas termos), donde el tiempo de tránsito se mide en horas en lugar de días, se contará con datos soportados por el monitoreo de la temperatura en el momento en que sale el producto del almacén del expendedor, así como en la entrega al destinatario, demostrando que se garantiza la protección del producto.
- 15.22 Las condiciones especiales de almacenamiento durante la transportación, serán proporcionadas, verificadas, monitoreadas y registradas.
- 15.23 Los vehículos refrigerados estarán provistos de dispositivos de registro continuo o, alternativamente, de otros dispositivos de cadena de frío (ejemplo, monitores portátiles) colocados dentro de la carga. El número de monitores de temperatura dependerá del tamaño de la carga y estarán situados en los puntos más calientes para garantizar que las temperaturas en todas las partes de la carga siguen siendo aceptables. Este registro continuo estará disponible para el momento que se solicite por el distribuidor, la ARN u otra entidad autorizada.
- 15.24 Todos los registros del monitoreo estarán disponibles y se revisarán en la recepción de los productos farmacéuticos y materiales para evaluar si se mantuvieron las condiciones de almacenamiento requeridas mientras se transportaron. Si estos registros evidencian la existencia de desviaciones en el mantenimiento de las condiciones durante el transporte, es preciso evaluar y documentar el estado del producto según los procedimientos escritos así como reflejar en los registros las acciones tomadas para investigar la desviación ocurrida y corregirla. Los registros se archivarán por un período mínimo de 6 años.
- 15.25 Los instrumentos utilizados para supervisar las condiciones de temperatura y humedad en el interior de los vehículos y contenedores durante la transportación estarán identificados y serán verificados y/o calibrados a intervalos predeterminados, según un programa o plan de calibración.
- 15.26 Se tendrá 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 garantizará obligatoriamente que los materiales o productos no estén en contacto directo con el hielo seco, ya que éste puede afectar adversamente la calidad del producto por congelación.

16 Quejas

- 16.1 Se designará una persona responsable de atender todas las quejas y decidir qué medidas se adoptarán, así como personal suficiente para asistirle en esa tarea. Si la designación recae en una persona

diferente a la "persona responsable", entonces ésta será informada acerca de toda queja, investigación o retiro de productos.

- 16.2 Todas las quejas y otras informaciones relacionadas con productos potencialmente defectuosos o falsificados serán cuidadosamente registradas, revisadas e investigadas, de conformidad con procedimientos escritos con el objetivo de identificar la causa raíz, y como resultado se tomarán las acciones correctivas y preventivas necesarias, incluyendo el posible retiro del producto.
- 16.3 Los procedimientos establecidos describirán las medidas a adoptar. Se diferenciará el tipo de queja, identificando si la misma se relaciona con el producto, el envase, la transportación o la distribución. En el caso que la queja acerca de la calidad o el envasado sea resultado de defectos de fabricación el productor será informado lo más pronto posible.
- 16.4 Si se descubre un defecto en un lote o si se sospecha que un defecto existe, se tendrá en consideración el control de otros lotes para determinar si también están afectados por dicho defecto.
- 16.5 Para cada queja se archivará:
- Tratamiento dado, investigación, resultados, conclusiones, fecha y firma de la persona encargada de la atención a la queja y/o reclamación y de la persona que apruebe las conclusiones. En caso de no realizarse investigación, se describirá la razón por la que se considere improcedente.
 - Copia de la respuesta al reclamante.
 - Seguimiento dado en los casos necesarios: delimitación de responsabilidades y medidas correctivas adoptadas.
- 16.6 Los registros de las quejas serán regularmente revisados, con el fin de buscar indicios de problemas específicos o recurrentes que requieran una atención especial y puedan justificar el retiro de productos del mercado.
- 16.7 Se informará al CECMED si un fabricante o distribuidor tiene intenciones de adoptar alguna medida como resultado de una posible falla durante la fabricación o distribución, deterioro de un producto, falsificación o cualquier otro problema serio de calidad.

17 Retiro de productos

- 17.1 Existirá un sistema debidamente documentado para retirar rápida y eficientemente un producto del mercado, cuando se conozca o sospeche que posee un defecto o es falsificado. Se establecerán procedimientos escritos, los que serán revisados y actualizados periódicamente e incluirán la instrucción de almacenar los productos retirados en un área segura y segregada, hasta que se decida su destino final.

- 17.2 Los planes de emergencia de retirada urgente y no urgente estarán documentados, así como la manera de proceder ante cada una de ellas. Se nombrará o designará una persona responsable para la retirada, la cual garantizará la ejecución y coordinación de los retiros del mercado. Dicha persona tendrá a su disposición el personal suficiente para iniciar las operaciones de retiro lo más pronto posible, al menos al nivel de instituciones de salud.
- 17.3 En el caso de la retirada de un lote todos los consumidores (distribuidores mayoristas, minoristas, farmacias de hospitales y personal responsabilizado con la venta de medicamentos a la población) a quienes el lote fue distribuido, serán informados con el grado adecuado de urgencia. En esta comunicación se solicitará que los productos retirados sean separados inmediatamente del surtido comercializable y almacenados en un área segregada hasta que se tome una decisión con respecto a su destino final.
- 17.4 Para que el retiro del producto sea efectivo, los registros de distribución estarán disponibles a la persona autorizada, los cuales contendrán información suficiente sobre los clientes mayoristas y los destinatarios directos de la distribución (incluyendo, en el caso de los productos exportados, los destinatarios que han recibido muestras para ensayos clínicos y muestras médicas).
- 17.5 Cuando una retirada es efectuada por una entidad diferente al fabricante será consultada con éste e informado de todos los detalles al respecto.
- 17.6 Si el material o producto farmacéutico ha sido distribuido fuera del territorio nacional se notificará a todas las ARN competentes de todos los países en los que pudo haber sido distribuido el producto retirado del mercado.
- 17.7 Las condiciones de almacenamiento aplicables a un producto farmacéutico retirado, se mantendrán durante el almacenamiento y la transportación hasta el lugar y momento donde se tomen las medidas definitivas con respecto al producto.
- 17.8 El desarrollo del proceso de retiro será monitoreado y registrado. Los registros incluirán la disposición o decisión tomada respecto al producto (incluyendo la información relacionada con las exportaciones). Se emitirá un informe final sobre el proceso de retiro, el que incluirá una reconciliación entre las cantidades de productos distribuidos y retirados, asegurando la recogida total de las existencias.
- 17.9 Los registros estarán disponibles a las autoridades competentes en cuyo territorio el producto fue distribuido. Toda la documentación concerniente a una retirada se conservará por 6 años.

- 17.10 Periódicamente se efectuará una revisión y evaluación de la eficacia del sistema de retiro. Esta evaluación tendrá en cuenta el comportamiento del distribuidor ante los planes de aviso emitidos, la recogida (en tiempo) del total de las existencias físicas del lote de producto objeto de retiro desde las unidades minoristas hasta las instalaciones del distribuidor mayorista, teniendo como fecha inicial aquella que se corresponda con la emisión del plan de aviso.
- 17.11 Como resultado de la evaluación de la efectividad del sistema de retirada se tomarán acciones correctivas y/o preventivas que permitan darle solución a los aspectos identificados como debilidades, mejorando así el desempeño del sistema.

18 Rechazo y devoluciones de productos

- 18.1 Los productos rechazados y aquellos que son devueltos al distribuidor se identificarán apropiadamente y manejarán de acuerdo con un procedimiento que involucra la segregación física de tales productos en un área dedicada u otra segregación equivalente (por ejemplo, electrónica), para evitar la confusión y prevenir la distribución, hasta que se haya tomado una decisión con respecto a su disposición. El proceso garantizará que la operación realizada sea segura y que no se permita la entrada de productos falsificados.
- 18.2 Se realizará la valoración necesaria y se tomará la decisión con respecto a la disposición de tales productos por una persona designada. Cuando se origine alguna duda con respecto a la calidad de un producto farmacéutico devuelto no se considerará conveniente su regreso al surtido comercializable.
- 18.3 Los medicamentos devueltos por situaciones que no impliquen fallas en su calidad y que se han encontrado fuera de los almacenes del distribuidor mayorista sólo pueden ser retornados al surtido comercializable si:
- 18.3.1 Se encuentran en sus contenedores originales, los que mantienen el cierre previsto y están en buenas condiciones.
- 18.3.2 No se ha alterado la naturaleza del producto.
- 18.3.3 Es conocido que han sido almacenados y manipulados bajo condiciones adecuadas.
- 18.3.4 El tiempo transcurrido desde que fue expedido y el período de vencimiento remanente es aceptable.
- 18.3.5 La persona responsable libera formalmente y de forma documentada, los medicamentos que son retornados al surtido comercializable y se colocan de forma tal de que el principio "lo primero que vence se distribuye primero" opere efectivamente.

- 18.4 Cuando sea necesario se destruirán los productos farmacéuticos y materiales de acuerdo con los requisitos internacionales, nacionales y locales vigentes con respecto a la disposición de tales productos, y con la debida consideración para la protección del ambiente.
- 18.5 Los registros de todos los productos farmacéuticos y materiales devueltos, rechazados y/o destruidos serán archivados por 6 años.

19 Falsificaciones

- 19.1 Cualquier medicamento falsificado o sospechoso de ser falso encontrado en la red de distribución será segregado inmediatamente de otros productos farmacéuticos y materiales para evitar confusiones hasta que se tome una decisión con respecto a su destino final, siguiendo para ello el procedimiento establecido al efecto.
- 19.2 Se tomarán medidas para la identificación visual y/o analítica de productos sospechosos de ser falsificados. El procedimiento a seguir cuando se identifica un producto sospechoso incluirá la notificación inmediata al proveedor, titular del Registro Sanitario u otra autorización de comercialización, la ARN y/o las pertinentes agencias reguladoras internacionales.
- 19.3 La notificación a las entidades pertinentes aportará, de ser posible, los siguientes datos:
- a) Nombre del medicamento.
 - b) Fabricante.
 - c) Lote.
 - d) Procedencia.
 - e) Cantidad en existencia.
 - f) Datos de interés obtenidos en la investigación inicial.

20 Importación

- 20.1 Los productos farmacéuticos y materiales importados estarán en los paquetes originales excepto aquellos productos a granel importados para envasar.
- 20.2 En el puerto de entrada (puerto o aeropuerto) las consignaciones de productos farmacéuticos y materiales se almacenarán bajo condiciones adecuadas por el tiempo mínimo posible. Se tomarán todas las medidas, por los importadores, para asegurar que los productos no se maltraten o expongan a condiciones adversas durante su estancia en estas instalaciones.
- 20.3 El personal involucrado en toda la actividad de importación, incluyendo aquel involucrado en los procedimientos de aduana, estará capacitado en las BPD.

21 Contratos

- 21.1 Cualquier actividad relacionada con la distribución de un producto farmacéutico que se delega a otra persona o entidad se realizará de acuerdo a un contrato escrito establecido entre el contratante y el contratista.
- 21.2 La organización establecerá y mantendrá procedimientos y registros actualizados para la concertación y revisión de contratos y la coordinación de las actividades relacionadas con éstos.

El contratante

- 21.3 El contratante es responsable de evaluar si el contratista es suficientemente competente para efectuar debidamente el trabajo y de asegurar, por medio del contrato, que se cumplan las BPD descritas en esta regulación.
- 21.4 El contratante facilitará al contratista toda la información necesaria para llevar a cabo correctamente todas las operaciones previstas en el contrato, conforme a la autorización de comercialización y cualquier otro requisito legal. El contratante tendrá la seguridad de que el contratista tiene pleno conocimiento de todos los problemas relacionados con el producto.

El contratista

- 21.5 El contratista contará con instalaciones, equipos, conocimientos y experiencia suficiente para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo que le asigne el contratante.
- 21.6 El contratista no podrá 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, quien verificará el cumplimiento adecuado de las BPD.

El contrato

- 21.7 Existirá un contrato escrito entre el contratante y el contratista, el cual definirá las responsabilidades de cada una de las partes, incluso la observancia de los principios de BPD y BPF cuando proceda. Este documento incluirá las medidas adoptadas por el contratista para evitar la entrada de productos falsificados en la cadena de distribución.
- 21.8 Los aspectos técnicos del contrato serán redactados por personas competentes que tengan conocimientos suficientes de BPD.
- 21.9 Todos los acuerdos convenidos por ambas partes, estarán en correspondencia con la autorización de comercialización.

21.10 El contrato describirá la manera de proceder en caso de que materiales y productos farmacéuticos sean retirados del mercado. También incluirá la responsabilidad de las partes en la destrucción de estos productos cuando sean rechazados.

21.11 El contrato permitirá que el contratante someta a auditoría las instalaciones del contratista.

22 Autoinspecciones y auditorías de calidad

22.1 La autoinspección tiene por objeto evaluar el cumplimiento de las BPD por parte del distribuidor en todos los aspectos del almacenamiento y la distribución. El programa de autoinspección se diseñará de tal forma que sirva para detectar cualquier incumplimiento de las Buenas Prácticas y si es necesario, para la toma de acciones correctivas y preventivas.

22.2 Las autoinspecciones se efectuarán según un programa y cuando sea necesario, por ejemplo: en caso de repetidos retiros del mercado o rechazos de un producto o bien, cuando las autoridades de salud hayan anunciado una inspección.

22.3 El procedimiento de autoinspección estará documentado y se instituirá un programa efectivo de seguimiento.

22.5 Puntos de la autoinspección

22.5.1 Los procedimientos referentes a la autoinspección proveerán un mínimo de normas y requisitos uniformes que abarquen al menos los siguientes puntos:

- a) personal;
- b) sanitización e higiene;
- c) documentación;
- d) instalaciones, incluyendo las destinadas al personal;
- e) mantenimiento de instalaciones y equipos;
- f) almacenamiento de materiales y productos farmacéuticos;
- g) vehículos y equipos;
- h) verificación o calibración de instrumentos o sistemas de medición;
- i) procedimientos de retiro de productos del mercado;
- j) manejo de quejas;
- k) resultados de las autoinspecciones anteriores y medidas correctivas adoptadas.

22.6 Equipo de autoinspección

22.6.1 La administración designará un equipo de autoinspección formado por personas con los conocimientos necesarios para evaluar objetivamente el cumplimiento de las BPD.

- 22.7 Frecuencia de la autoinspección
 - 22.7.1 La frecuencia de la autoinspección dependerá de los requerimientos de cada organización y se realizarán preferiblemente como mínimo una vez al año. Dicha frecuencia se establecerá en el procedimiento.
- 22.8 Informe de la autoinspección
 - 22.8.1 Una vez terminada la autoinspección se preparará un informe sobre la misma, el cual incluirá entre otros aspectos:
 - a) resultados de la autoinspección;
 - b) evaluación y conclusiones.
- 22.9 Auditoría de Calidad
 - 22.9.1 Podría ser conveniente complementar las autoinspecciones con una auditoría de calidad. Por lo general la auditoría de la calidad se encarga a especialistas independientes ajenos a la institución o bien a un equipo designado por la administración específicamente con ese fin. Tales auditorías pueden extenderse también a los proveedores y contratistas.

23 Bibliografía

- 23.1 PNO 07.001 Procedimiento Normalizado de Operación. Metodología para el proceso de Reglamentación, contenido y revisión de las disposiciones reguladoras. CECMED, 2009.
- 23.2 Annex 5 Good distribution practices for pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-fourth report (WHO Technical Report Series, No 957). Geneva, 2010.
- 23.3 Annex 9 WHO Guide to good storage practices for pharmaceuticals. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report (WHO Technical Report Series, No. 908). Geneva, World Health Organization, 2003.
- 23.4 Annex 4 WHO Good manufacturing practices: main principles. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report (WHO Technical Report Series, No. 908). Geneva, World Health Organization, 2003.
- 23.5 WHO good manufacturing practices. In: Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Good manufacturing practices and inspection, Vol. 2, 2nd updated ed. Geneva, World Health Organization, 2007.
- 23.6 Annex 12 Guidelines on import procedures for pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth Report (WHO Technical Report Series, No 863). Geneva, World Health Organization, 1996.
- 23.7 Annex 2 Good trade and distribution practices for pharmaceutical starting materials. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-eighth report (Technical Report Series, No. 917). Geneva, World Health Organization, 2004.

- 23.8 Australian. Code of Good Wholesaling Practice for Therapeutic Goods for Human Use. TGA. P.J. GRILLS, Commonwealth Government Printer, Canberra. 1991. ISBN 0 642 16974 8.
- 23.9 Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing or Holding of drugs and Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals. Code of Federal Regulations Parts 210 and 211. Food and Drug Administration, USA.
- 23.10 Managing Medicine Supply. The selection, procurement, distribution, and use of pharmaceuticals. Management Sciences for Health in collaboration with World Health Organization. 2nd Ed. Connecticut, USA. Kumarian Press, Inc., 1997.
- 23.11 Guía de Buenas Prácticas en el Transporte de Medicamentos. Versión 1. Generalitat de Catalunya Departament de Salut. Direcció General de Recursos Sanitaris. Subdirecció General de Farmacia y Productos Sanitarios. 2005.
- 23.12 NC-ISO 9001:2008 Sistemas de Gestión de la calidad - Requisitos, 2008.
- 23.13 Guidelines for Temperature Control of Drug Products during Storage and Transportation (GUIDE-0069). Health Products and Food Branch Inspectorate. Health Canada, 2005.
- 23.14 Resolución No. 49 / 02 (MERCOSUR / GMC / RES. No 49 / 02) que pone en vigor el Reglamento Técnico MERCOSUR sobre Buenas Prácticas de Distribución de Productos Farmacéuticos, LXVIII GMC-Brasil, 2002.
- 23.15 Guidelines on good distribution practice for medicinal products for human use (94 / C63 / 03). Official Journal C 63, 01.03.1994.
- 23.16 Buenas Prácticas de Almacenamiento y Transporte. Farmacopea de los Estados Unidos de América- Formulario Nacional USP 31-NF 26, Trigésima Primera Revisión. Volumen 1, Información General / <1079>: 563-568. 2008.
- 23.17 The control and monitoring of storage and transit temperatures: Medicines Agency Information Letter (MAIL) No 99, January / February 1997.
- 23.18 Protocol for the control of storage temperatures of medicinal products: British Association of Pharmaceutical Wholesalers, 1999.

REGULACIÓN NO. 37-2012 BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO PARA EL CONTROL DE MEDICAMENTOS

1 Generalidades

- 1.1 La verificación de los requisitos de calidad es la función esencial de los laboratorios de control durante la fabricación de medicamentos. La elaboración de una regulación de Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Medicamentos (BPLCM) posibilita la armonización de los procedimientos técnicos y de calidad de los laboratorios de control de medicamentos, así como la incorporación coherente de estos a los sistemas de gestión de la calidad.
- 1.2 Esta regulación de BPLCM tiene como objetivo principal proveer pautas o requisitos para alcanzar el adecuado desempeño de los laboratorios para el control de medicamentos, con vistas a garantizar el cumplimiento de las especificaciones de calidad de materias primas farmacéuticas, productos intermedios, productos terminados y material de envase, y contribuir a la reducción de los riesgos asociados a la fabricación de estos productos.
- 1.3 El presente documento es aplicable a todos los laboratorios para el control de medicamentos, incluyendo los laboratorios de control de procesos para implementar el sistema de gestión de la calidad para demostrar la confiabilidad de los resultados de ensayos obtenidos. Se incluyen aspectos de la ISO / IEC 17025: 2006. De igual modo puede ser utilizado como complemento de la regulación "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos". Los requisitos de esta regulación pueden ser aplicables a laboratorios de investigación que participen en el desarrollo de medicamentos.

2 Definiciones

Acción correctiva: Acción tomada para eliminar la causa de una no conformidad detectada o de otra situación indeseable.

Acción preventiva: Acción tomada para prevenir la aparición o recurrencia de una no conformidad u otra situación indeseable.

Área limpia: Local o serie de locales con definido control ambiental de la contaminación por partículas viables y no viables, diseñado, construido y usado con el objetivo de reducir la introducción, generación y retención de contaminantes.

Auditoría: Examen sistemático e independiente con el fin de determinar si las actividades y los resultados relativos a la calidad satisfacen las disposiciones preestablecidas y si estas disposiciones son aplicadas de forma efectiva y son apropiadas para alcanzar los objetivos.

Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Medicamentos, BPLCM: Conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas adecuadas para garantizar que los datos generados por los laboratorios de control de medicamentos sean confiables.

Calibración: Un conjunto de operaciones que establecen, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición (especialmente de pesada), registro y control, o los valores representados por una medición de material con los correspondientes valores conocidos de un estándar de referencia. Deben establecerse los límites de aceptación de los resultados de la medición (1)

Calificación de equipos: Acción de probar y documentar que cualquier equipo analítico cumple con las especificaciones requeridas y funciona adecuadamente para su uso previsto.

Calificación de la instalación: La ejecución de pruebas para asegurar que los equipos analíticos usados en un laboratorio están instalados correctamente y operan de acuerdo con las especificaciones establecidas.

Calificación del desempeño: Verificación documentada de que un equipo analítico opera consistentemente y da reproducibilidad dentro de los parámetros y especificaciones definidas durante períodos prolongados.

Calificación del diseño: Verificación documentada de actividades que definen las especificaciones operacionales y funcionales del equipo o instrumento y criterios para la selección del vendedor, basándose en el uso previsto del equipo o instrumento.

Calificación operativa: Verificación documentada de que el equipo analítico se desempeña según lo planeado en todos los intervalos de operación previstos.

Cepas de Referencia: microorganismos definidos por lo menos a nivel de género y especie, catalogados y descritos según sus características y preferiblemente de origen conocido [ISO 11133-1:2000]. Normalmente obtenidos de una colección nacional o internacional reconocida.

Cepas de reserva: Cepas idénticas obtenidas mediante un único subcultivo de una cepa de referencia. [ISO 11133-1:2000]

Cepas de trabajo: Subcultivo primario obtenido de una cepa de reserva. [ISO 11133-1:2000]

Certificado de análisis: Lista de los procedimientos de análisis aplicados a una muestra particular con los resultados obtenidos y los

criterios de aceptación aplicados. Indica si la muestra cumple o no con la especificación.

Control de cambios: Sistema que permite reducir los riesgos que pueden afectar la calidad del producto a través de un proceso de notificación formal al personal involucrado del cambio propuesto, antes de su implementación.

Desviación: Parámetro del proceso o del ensayo que se aparta del procedimiento establecido.

Ensayo / prueba: Determinación de una o más características de una muestra, de acuerdo con un procedimiento o método establecido.

Ensayo de aptitud del sistema: Un ensayo que se realiza para asegurar que el procedimiento analítico cumple con los criterios de aceptación que se establecieron durante la validación del procedimiento. Este ensayo se realiza antes de comenzar el procedimiento analítico y se repite regularmente, según corresponda, a lo largo del ensayo para asegurar que el desempeño del sistema es aceptable en el momento del ensayo.

Especificación: Documento que describe detalladamente los requisitos de calidad que deben reunir las materias primas, productos, materiales y servicios. Las especificaciones sirven de base para la evaluación de la calidad.

Excipiente farmacéutico: Toda sustancia, distinta del ingrediente farmacéutico activo (API), que ha sido evaluada de manera apropiada respecto a su seguridad y que se la incluye en un sistema de liberación del fármaco para:

- ayudar al procesamiento del sistema de liberación del fármaco durante su fabricación;
- proteger, mantener o aumentar la estabilidad, biodisponibilidad o aceptación por parte del paciente;
- ayudar a la identificación del producto farmacéutico; o
- mejorar cualquier otro atributo general de seguridad y eficacia del producto farmacéutico durante su almacenamiento o uso.

Incertidumbre de la medición: Parámetro no negativo que caracteriza la dispersión de valores cuantitativos que se atribuyen a un mensurando (análito), basándose en la información usada.

Informe de análisis: Un informe de análisis incluye por lo general una descripción del (de los) procedimiento empleado, los resultados de los análisis, la discusión y las conclusiones y/o recomendaciones para una o más muestras enviadas para el análisis.

Ingrediente farmacéutico activo: Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a ser usadas en la fabricación de una forma

farmacéutica, y que cuando se usa de esa manera, se transforma en un ingrediente activo de esa forma farmacéutica. Tales sustancias tienen por objeto suministrar actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de una enfermedad o afectar la estructura y función del cuerpo

Instrumento de medición: Dispositivo diseñado para ser usado en hacer mediciones, sólo o en unión de dispositivos suplementarios.

Inspección: Actividades de examen, medición y ensayo de una o varias características de un medicamento (así como de las materias primas y materiales, procesos, procedimientos, equipos, actividades o sistemas que intervienen en su fabricación) y comparación de los resultados con los requisitos especificados para determinar si se obtiene la conformidad para cada una de las características.

Laboratorio de Control de Medicamentos (LCM): Conjunto de instalaciones, equipos, procedimientos y personal destinados a la comprobación y evaluación de la calidad de los medicamentos.

Manual de calidad: Un manual que describe los diferentes elementos del sistema de gestión de calidad para asegurar la calidad de los resultados de los ensayos generados por el laboratorio.

Material de referencia: Material suficientemente homogéneo y estable con respecto a una o más de las propiedades especificadas, que se ha establecido que es apropiado para el uso para el cual está destinado en un proceso de medición.

Método analítico: Descripción de una o más técnicas analíticas, en la cual se identifican los recursos materiales y la secuencia de actividades para verificar la calidad de una muestra.

Muestra: Parte o porción finita representativa de materias primas, materiales de envase o lote de que se somete a análisis a los efectos de verificar las características de calidad o su adecuación para el uso.

Muestra de retención: Muestra de cada lote de producto terminado, materia prima o material destinada a ser conservada por un tiempo establecido para cualquier referencia futura o ensayo que sobre ella determine realizarse. Término permisible: testigo.

No conformidad: Incumplimiento de un requisito.

Organización: A los efectos de este documento entiéndase a las empresas, laboratorios, centros de producción, de investigación o entidades responsabilizadas o involucradas en la fabricación y control de medicamentos.

Procedimiento normalizado de operación (PNO): Un procedimiento escrito autorizado que suministra instrucciones para efectuar operaciones generales y específicas.

Política de calidad: Totalidad de las intenciones y tendencias de una organización relacionadas con el cumplimiento de los requisitos de calidad, formalmente expresadas por la máxima dirección.

Política de reensayo: Definición de pautas para la investigación y el tratamiento de resultados fuera de especificación.

Registro: Documento que presenta resultados obtenidos o proporciona evidencias de actividades desempeñadas.

Registro de ensayo: Un formulario impreso, un cuaderno de trabajo analítico o formularios electrónicos (e-registros) para registrar la información sobre la muestra, como así también los reactivos y solventes usados, el procedimiento de análisis aplicado, los cálculos realizados, los resultados y cualquier otra información o comentario relevante.

Resultado fuera de especificación: Todo resultado derivado de la evaluación de una muestra que se desvíe de la especificación o criterio de aceptación establecido.

Revalidación: Repetición total o parcial de una validación debido a cambios efectuados que pueden afectar la bondad del método.

Sistema de gestión de calidad: Una infraestructura apropiada, que abarca la estructura organizativa, los procedimientos, procesos y recursos, y las acciones sistemáticas necesarias para asegurar la confianza adecuada de que un producto o servicio satisface determinados requisitos de calidad

Sustancia o estándar de referencia: Un material autenticado y uniforme que está destinado para el uso en ensayos químicos o físicos especificados, en los que sus propiedades son comparadas con las del producto a analizar, y que posee un grado de pureza adecuado para el uso al que está destinado

Trazabilidad: Capacidad para seguir la historia, la aplicación o la localización de todo aquello que está bajo consideración.

Validación: Establecimiento de pruebas documentales que aportan un alto grado de seguridad, de que un proceso planificado se efectuará uniformemente en conformidad con los resultados previstos especificado.

Verificación: Todas las operaciones llevadas a cabo por un órgano del servicio de Metrología Legal (u otras organizaciones autorizadas legalmente) que tiene por objetivo determinar y confirmar que el

instrumento de medición satisface totalmente los requerimientos de las regulaciones para la verificación.

Verificación de desempeño: Procedimiento de prueba aplicado regularmente a un sistema (ejemplo, sistema de cromatografía líquida) para demostrar consistencia en la respuesta.

3 Organización y gestión

- 3.1 El laboratorio o la organización de la cual éste forma parte será una entidad con responsabilidad legal.
- 3.2 El laboratorio debe estar organizado y realizar sus funciones de manera que cumplan con los requisitos establecidos en esta guía.
- 3.3 Es responsabilidad del laboratorio realizar sus actividades de ensayos de forma tal que cumplan los requisitos de esta regulación y satisfagan las necesidades del cliente.
- 3.4 El sistema de gestión del laboratorio debe abarcar el trabajo llevado a cabo en instalaciones propias o subcontratadas.
- 3.5 Si el laboratorio forma parte de una organización que realiza otras actividades que no sean de ensayo, estarán definidas las responsabilidades del personal clave de la organización que está involucrado o que influye en las actividades de ensayo del laboratorio con vistas a identificar potenciales conflictos de intereses.
- 3.6 Todo laboratorio de control de medicamentos debe:
 - a) contar con una estructura organizativa y un reglamento interno que defina las funciones y responsabilidades de cada unidad y las atribuciones, deberes y obligaciones del personal.
 - b) tener un personal directivo y técnico con la autoridad y los recursos necesarios para realizar sus funciones e identificar la ocurrencia de desviaciones e iniciar acciones para prevenir o corregir tales desviaciones.
 - c) poseer un organigrama que permita identificar el mecanismo jerárquico de delegación de autoridad y asignación de responsabilidades, así como las líneas de comunicación para la toma de decisiones y la aplicación de acciones correctivas cuando corresponda.
 - d) establecer medidas para asegurar que la dirección y el personal no estén sujetos a presiones comerciales, políticas, financieras y de otro tipo o conflictos de interés que puedan afectar en forma adversa la calidad de los resultados de los ensayos.
 - e) tener políticas y procedimientos al alcance de todo el personal para garantizar:
 - la confidencialidad de la información que genere el laboratorio
 - la transferencia de los resultados y registros analíticos

- y la protección de los documentos de los archivos (papel y electrónicos)
 - f) contar con una descripción documentada de cada puesto de trabajo, especificando responsabilidades, autoridades e interrelaciones de todo el personal.
 - g) nombrar sustitutos entrenados para personal dirección clave y personal científico especializado.
 - h) tener definidos y documentados los requisitos de calificación para todo el personal, de acuerdo con las características y necesidades de la actividad, incluyendo las evidencias de dicha calificación.
 - i) tener procedimientos para garantizar una completa trazabilidad en todos los pasos del proceso.
 - j) tener una política y procedimientos para el tratamiento de resultados fuera de especificaciones obtenidos durante la ejecución de los ensayos.
 - k) asegurar la adecuada supervisión del personal, incluyendo personal en entrenamiento, por personas familiarizadas con los métodos y los procedimientos, los objetivos de cada ensayo y con la evaluación de los resultados de los mismos.
 - l) tener una dirección que tenga responsabilidad total por las operaciones técnicas y el suministro de los recursos necesarios para asegurar la calidad requerida de las operaciones del laboratorio.
 - m) designar un personal responsable de las actividades relacionadas con el aseguramiento de calidad quien(es), además de otras funciones, tendrá definida su responsabilidad y autoridad para asegurar que el sistema de gestión de la calidad es implementado y seguido en todo momento. Además, tendrá acceso directo al nivel de dirección en el cual se toman decisiones sobre la política o recursos del laboratorio.
 - n) asegurar la trazabilidad de la muestra desde la recepción, a través de todas las etapas analíticas, hasta completar el informe de análisis.
 - o) mantener actualizada todas las especificaciones de calidad y documentos (papel o electrónico) usados en el laboratorio.
 - p) tener procedimientos y programas apropiados de seguridad.
- 3.7 La Dirección de la organización garantizará que todo el personal conozca, comprenda y aplique los objetivos de calidad y las BPLCM.
- 3.8 La realización de los ensayos debe programarse de forma que no se produzcan interferencias que impliquen pérdida de tiempo en el uso de los equipos, reactivos, materiales y otros medios empleados, lo cual puede incidir directamente en los resultados de los ensayos.

4 Sistema de gestión de la calidad

- 4.1 La dirección del laboratorio establecerá, implementará y mantendrá un sistema de calidad apropiado al alcance de sus actividades. Establecerá sus políticas, sistemas, programas, procedimientos que

permitan al laboratorio asegurar la calidad de los resultados que genera.

- 4.2 La documentación del sistema de calidad del laboratorio debe ser comunicada, estar disponible, entendida por todo el personal del laboratorio.
- 4.3 Los elementos del sistema deben estar documentados, en un manual de calidad el cual debe ser mantenido y actualizado.
- 4.4 El laboratorio debe establecer, implementar y mantener procedimientos aprobados tales como:
- a) calificación y entrenamiento del personal
 - b) control de documentos y registros
 - c) control de las modificaciones de los documentos almacenados en soporte electrónico
 - d) tratamiento de quejas y reclamaciones
 - e) manipulación, transporte y mantenimiento de los equipos de medición
 - f) auditorías internas
 - g) confección, aprobación y conservación de los informes de ensayos y/o certificados de ensayo
 - h) transporte, recepción, manipulación, almacenamiento y conservación de las muestras de ensayos
 - i) aseguramiento de la calidad de los resultados de ensayos
 - j) implementación y verificación de acciones correctivas y preventivas
 - k) compra y recepción de materiales y reactivos
 - l) recepción, preparación, control y almacenamiento de sustancias de referencia y materiales de referencias
 - m) calificación de equipos
 - n) calibración de instrumentos
 - o) mantenimiento preventivo y verificación de instrumentos y equipos
 - p) muestreo, si está realizado por el laboratorio
 - q) métodos de análisis de las muestras
 - r) resultados fuera de especificaciones
 - s) validación de procedimientos analíticos
 - t) limpieza de instalaciones del laboratorio
 - u) monitoreo de las condiciones ambientales, ej. temperatura y humedad
 - v) tratamiento de desechos
- 4.5 El sistema de calidad será revisado sistemática y periódicamente (auditorías internas y externas) para verificar el cumplimiento de los requisitos del sistema de gestión de calidad. Las auditorías deben ser llevadas a cabo por personal calificado y entrenado, que sea independiente de la actividad a ser auditada.
- 4.6 Cuando los resultados de la auditoría provoquen dudas sobre la seguridad de las operaciones o validez de los ensayos que se

realizan en el laboratorio, éste debe tomar acciones correctivas oportunas, en particular si las investigaciones muestran que pueden haber sido afectados los resultados de los ensayos.

- 4.7 Toda la documentación utilizada en la auditoría (plan de la auditoría, listas de chequeo, planillas de no conformidades y observaciones, informe de la auditoría y plan de acciones correctivas, según corresponda) debe ser conservada.
- 4.8 La revisión del sistema de calidad por la dirección debe realizarse regularmente (1 vez al año), la cual debe incluir entre otros aspectos:
- Informes de auditorías o inspecciones internas y externas
 - El resultado de las investigaciones llevadas a cabo como consecuencia de las quejas recibidas, resultados de los ensayos colaborativos y/o ensayos de la competencia y las acciones correctivas y preventivas tomadas como resultados de estas investigaciones.
- 4.9 Aseguramiento de la calidad de los ensayos
- 4.9.1 El laboratorio contará con procedimientos para monitorear la validez de los resultados de los ensayos realizados. Este monitoreo debe ser planificado y revisado y podrá incluir:
- Utilización sistemática de materiales de referencia certificados y/o control interno de la calidad utilizando materiales de referencia secundarios.
 - Participación en estudios colaborativos, ensayos de aptitud y estudios interlaboratorios.
 - Reensayo de muestras retenidas y evaluación de la competencia de los analistas.
 - Correlación de resultados para diferentes características de una misma muestra.
 - Otros métodos adecuados.
- 4.10 Autoinspecciones
- 4.10.1 Las autoinspecciones tienen como objetivo controlar la calidad de la actividad dentro del laboratorio, así como evaluar el cumplimiento de las BPL. Estas se ejecutarán de modo que permita la detección de desviaciones o deficiencias en el cumplimiento de las Buenas Prácticas y la correspondiente adopción de las acciones correctivas y/o preventivas necesarias, a fin de contribuir al mejoramiento continuo de la calidad.
- 4.10.2 Las autoinspecciones se realizarán siguiendo un programa anual, el cual será diseñado de acuerdo a las características de cada laboratorio y la frecuencia de las mismas dependerá de las necesidades de cada laboratorio u organización.

- 4.10.3 El laboratorio designará un equipo de inspectores debidamente calificado, el cual puede estar formado por personal de la organización.
- 4.10.4 Cada laboratorio contará con un procedimiento escrito para realizar las autoinspecciones. Estas pueden abarcar todos o parte de los requisitos de Buenas Prácticas descritos en esta regulación.
- 4.10.5 El informe de la autoinspección debe incluir todas las no conformidades detectadas durante la inspección, evaluación y conclusiones. Dicho informe se le entregará al Jefe del laboratorio quien debe elaborar el plan de acciones correctivas. Todas las autoinspecciones que se realicen quedarán registradas, así como las acciones correctivas.
- 4.10.6 El laboratorio debe realizar autoinspecciones de seguimiento para evaluar el cumplimiento y efectividad de las acciones correctivas implantadas.

5 Personal

- 5.1 Cada laboratorio contará con personal suficiente el cual será seleccionado sobre la base de su idoneidad, calificación técnica, entrenamiento, experiencia y/o habilidad demostrada para el desarrollo de las funciones que se le asignen. Ellos deben estar libres de cualquier conflicto de interés y no sujetos a presiones, que pudieran interferir en la calidad de los resultados.
- 5.2 El laboratorio debe tener el siguiente personal técnico y de gestión:
- a) Jefe del laboratorio: debe tener la calificación adecuada con gran experiencia en el análisis de medicamentos y gestión en un laboratorio de control de la calidad de productos farmacéuticos. Esta persona es responsable de asegurar que:
 - Todo el personal tenga la competencia necesaria (educación, experiencia y entrenamiento) para realizar las funciones requeridas
 - Se revise periódicamente la competencia y calificaciones de todo el personal técnico del laboratorio.
 - Los procedimientos de verificación, calibración, control de las condiciones ambientales estén provistos y se lleven a cabo se requieran.
 - Se preparen programas de capacitación para actualizar y mejorar las habilidades y destrezas de todo el personal.
 - b) Analistas que deben tener la experiencia y educación requerida (graduados en farmacia, química analítica, microbiología u otras materias) con el requisito de destreza y habilidades para ejecutar adecuadamente las tareas asignadas por el jefe del laboratorio.
 - c) Personal técnico que deben tener la experiencia y educación requerida para realizar adecuadamente las tareas asignadas.

- d) Técnico o responsable de la calidad que además de otras funciones asegure el sistema de gestión de la calidad y tenga acceso al más alto nivel de dirección donde se tomen decisiones sobre la política y los recursos del laboratorio.
- 5.3 El personal técnico que ingresa al laboratorio debe laborar junto con el personal de mayor experiencia en la actividad o junto al jefe o responsable del laboratorio, sección o grupo de trabajo hasta que haya adquirido los conocimientos, el adiestramiento y la confianza necesaria.
- 5.4 Existirá un programa específico para la capacitación y el entrenamiento sistemático del personal del laboratorio que contemple cursos, seminarios, talleres.
- 5.5 Todo el personal será capacitado en las BPLCM y en los procedimientos afines con su actividad, así como en los aspectos relacionados con la higiene y Bioseguridad o Seguridad Biológica.
- 5.6 El personal que comienza a trabajar en el laboratorio debe recibir una capacitación inicial que abarque:
- a) Características, objetivos y funciones de la institución a la que pertenece el laboratorio, que incluya estructura organizativa, reglamentos, procedimientos de operación y sistemas de la calidad entre otros aspectos.
 - b) Actividades y responsabilidades específicas del cargo.
- 5.7 La capacitación en general será sistemática y su efectividad se evaluará periódicamente.
- 5.8 El personal es responsable de la emisión de resultados, incluidos en los informes de ensayos.

6 Instalaciones y locales

6.1 Requisitos generales

- 6.1.1 Las instalaciones del laboratorio deben ser de tamaño, construcción y ubicación adecuados. El diseño se realizará atendiendo a requerimientos técnicos que faciliten el flujo de muestras, reactivos, personal, equipos y otros medios requeridos para el trabajo.
- 6.1.2 Las instalaciones del laboratorio deben disponer de equipos de seguridad, situados adecuadamente. Cada laboratorio deberá estar equipado con instrumentos y equipos apropiados, incluyendo mesas de trabajo y campanas de extracción de gases.
- 6.1.3 Deben contar con procedimientos para el tratamiento de residuos incluyendo desechos tóxicos (químicos y biológicos), reactivos, muestras, solventes y filtros de aire.

- 6.1.4 Las áreas de archivo de la documentación deben garantizar el almacenamiento seguro y la recuperación de todos los documentos. El acceso a los archivos debe estar restringido al personal designado.
- 6.1.5 El laboratorio asegurará que las condiciones ambientales no invaliden los resultados o comprometan la calidad requerida de cualquier medición. Se tendrá particular cuidado cuando se realizan muestreos y ensayos y/o calibraciones en sitios diferentes a las instalaciones permanentes del laboratorio. Serán documentados los requisitos técnicos para las instalaciones y condiciones ambientales que puedan afectar en los resultados de los ensayos y calibraciones.
- 6.1.6 El espacio proyectado permitirá que el personal pueda realizar el trabajo de acuerdo con los requisitos de seguridad establecidos y sin hacinamiento.
- 6.1.7 El diseño de los locales, incluyendo la ubicación y distribución de las puertas, oficinas y otras instalaciones responderá 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.
- 6.1.8 Cada área de trabajo dispondrá de la iluminación y ventilación de acuerdo con las características de la labor que en cada una de ellas se realiza.
- 6.1.9 Las superficies de las mesas de trabajo estarán construidas de un material apropiado a sus propósitos.
- 6.1.10 El laboratorio realizará 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 en áreas controladas, interferencia electromagnética, radiación, humedad, temperatura, suministro eléctrico, niveles de ruidos y vibraciones
- 6.1.11 Los sistemas de evacuación de los efluentes se construirán de un material que asegure su integridad frente a los mismos.
- 6.1.12 Existirá una separación efectiva entre áreas adyacentes en las cuales se realicen actividades incompatibles. Se tomarán medidas para evitar la contaminación cruzada. Con independencia de la organización interna que adopte el laboratorio y de acuerdo con sus características y objetivos, el mismo dispondrá de las siguientes áreas:
- Ensayos físicos, químicos y bioquímicos
 - Ensayos microbiológicos
 - Ensayos biológicos

- Áreas para la recepción, cuarentena, manipulación, conservación y análisis de animales
- Lavado y acondicionamiento de cristalería, material plástico y desinfección de materiales y descontaminación
- Elaboración, recepción, almacenamiento y distribución de muestras, materiales de referencia y sustancias de referencias.
- Baños y taquillas
- Áreas administrativas, servicios generales
- Almacenes

Nota: Las áreas de ingestión de alimento deben estar separadas de las áreas del laboratorio. Las áreas de cambio de ropa y los baños deben estar ubicados en lugares de fácil acceso y apropiadas para la cantidad de personas que laboran en los laboratorios.

6.1.13 Se tomarán las medidas para asegurar un buen servicio de limpieza del laboratorio.

6.2 Requisitos específicos para cada tipo de laboratorio

6.2.1 Instalaciones (laboratorio) para ensayos físicos, químicos, físico-químicos y bioquímicos

- Contará con áreas adecuadas para la realización de ensayos que exijan el uso de solventes peligrosos, sustancias radioactivas o que provoquen la emisión de gases o vapores
- Las campanas de extracción proporcionarán un balance correcto del movimiento del aire para asegurar una ventilación adecuada y tener motores a prueba de explosión.
- Se construirán y operarán de acuerdo a requisitos específicos para este tipo de instalación.

6.2.2 Instalaciones (laboratorio) para ensayos microbiológicos

- Los ensayos microbiológicos serán conducidos en una unidad del laboratorio diseñada y construida apropiadamente con espacio suficiente para todas las actividades.
- Deberá tener espacio adecuado para las muestras, los organismos de referencia, los medios de cultivo (si es necesario con refrigeración), pruebas y registros.
- Debido a la naturaleza de algunos materiales, deben tener lugares de almacenamiento separados, por ejemplo, para los indicadores biológicos, microorganismos de referencia y medios de cultivo.
- Los laboratorios de microbiología deberán proyectarse con materiales de construcción que permitan la adecuada limpieza y desinfección, para minimizar los riesgos de contaminación. Las paredes, pisos y techos serán lisos y las esquinas redondeadas para facilitar la limpieza.
- El suministro de aire deberá ser independiente de las áreas de producción. La calidad del aire suministrado deberá ser apropiada para las pruebas que se realizan y no deben ser una fuente de contaminación.
- Las actividades del laboratorio, tales como preparación de muestras, preparación de medios, equipamiento y enumeración

de microorganismos deben ser segregadas por espacio o al menos por tiempo para minimizar la contaminación cruzada y los falsos positivos. Donde no se empleen áreas dedicadas se deben aplicar los principios de manejo de riesgo. El ensayo de esterilidad se realizará siempre en un área dedicada.

- Contarán con un área destinada al trabajo con microorganismos, provisto de cabina de flujo laminar, y un local apropiado para la conservación, reproducción e inactivación de microorganismos de ensayo y otros sistemas celulares.
- Contarán con locales de preparación de medios de cultivo, soluciones y materiales y con un área para la descontaminación y fregado de material.
- Los laboratorios que realicen de ensayos de esterilidad poseerán un área limpia para el montaje de esta prueba. El ensayo se realizará bajo condiciones asépticas que deben ser equivalentes a los estándares de calidad de aire requeridos para la manufactura aséptica de los productos farmacéuticos.
- El ensayo de esterilidad se debe realizar dentro de una zona Grado A con flujo de aire unidireccional o en un gabinete de seguridad biológica que se debe localizar dentro de un área limpia con un ambiente grado B. Alternativamente el ensayo se puede realizar en un aislador localizado en un ambiente controlado. Se deberá tener cuidado con el diseño y la distribución de la instalación para que no se rompa el flujo de aire unidireccional.
- El área limpia estará provista de presión positiva, temperatura y humedad controlada.
- La clasificación del área limpia y del equipamiento de suministro de aire debe ser recalificada al menos anualmente por un personal competente.
- Contarán con esclusas que permitan el cambio de vestuario para el acceso del personal al área limpia. Estas dispondrán de un sistema de interbloqueo, de forma tal que no se alteren las condiciones ambientales y deberán tener un tamaño adecuado para que se facilite el cambio. Debe haber una clara demarcación de las diferentes zonas.
- Se ubicarán locales para lavado y acondicionamiento del material usado en los ensayos, así como la preparación y conservación del material estéril.
- Las operaciones para los ensayos microbiológicos se deberán llevar a cabo preferentemente en las siguientes zonas:

Zona	Grado de la Instalación	Propósito
Recepción de muestras	No clasificada	No clasificada
Preparación de medios	No clasificada	No clasificada
Carga del autoclave	No clasificada	No clasificada
Descarga del autoclave	Grado B	ISO 5 (turbulento) & < 50 ufc / m ³
Ensayo de esterilidad - bajo flujo laminar	Grado A	ISO 5 (bajo flujo laminar) & < 1 ufc / m ³
Ensayo de esterilidad - ambiente alrededor del flujo laminar	Grado B	ISO 5 (turbulento) & < 50 ufc / m ³
Ensayo de esterilidad - aislador	Grado A	ISO 5 (bajo flujo laminar) & < 1 ufc / m ³

Zona	Grado de la Instalación	Propósito
Ensayo de esterilidad - ambiente alrededor del aislador	No clasificada	No clasificada
Incubación	No clasificada	No clasificada
Enumeración	No clasificada	No clasificada
Descontaminación	No clasificada	No clasificada

- Las áreas no clasificadas, deben tener como mínimo un filtro F9, algunas compañías podrían clasificarlas como grado D.

6.2.3 Instalaciones (laboratorio) para ensayos biológicos

- Deben estar diseñados para efectuar ensayos *in vitro* y/o *in vivo*.
- Los requisitos constructivos, ambientales y de operación deben responder a las descripciones dadas en las principales farmacopeas, que le permita responder a las exigencias de los ensayos que se realizan en sus locales (pirógeno, inocuidad, bioensayos y otros) incluyendo sistema de ventilación, extracción y acondicionamiento de aire.
- Las instalaciones para el trabajo con animales de experimentación deben poseer las condiciones establecidas en las reglamentaciones y recomendaciones específicas para este tipo de instalación.
- 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 ensayos a efectuar, con vistas a 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.
- En dichas áreas debe existir un monitoreo de aquellos factores que pueden incidir en los resultados de los ensayos con los animales, incluyendo temperatura, humedad relativa, cambio de aire por hora, iluminación, calidad del agua, alimentación y control microbiológico ambiental.

6.3 Almacenes

- 6.3.1 Los locales destinados al almacenamiento de materia primas, materiales, reactivos, medios de cultivos, repuestos de equipos, elementos de uso general y otros insumos, deben estar diseñados y contruidos de forma que permitan la conservación de los mismos de los efectos negativos producidos por las variaciones de temperatura y humedad, los olores, el polvo y del acceso de vectores.
- 6.3.2 El tamaño del almacén debe ser suficiente y poseer zonas diferenciadas de acuerdo con las características de los productos de modo que permita un almacenamiento adecuado.
- 6.3.3 Las áreas del almacén deben poseer cámaras refrigeradas de 2-8 °C y freezer de -20 °C, -70 y/o -80°C) para los reactivos, materiales, materiales de referencias que deban ser almacenadas bajo estas

condiciones. Deben ser controladas, monitoreadas y registradas estas condiciones específicas de almacenamiento.

6.3.4 Los accesos a las áreas de almacén deben ser restringida al personal designado para estos fines.

6.3.5 Procedimientos apropiados de seguridad se deben elaborar e implementar donde se almacenan productos tóxicos e inflamables. Deben preverse áreas especiales para el almacenamiento de líquidos y sólidos inflamables, gases bajo presión, sustancias estupefacientes y tóxicas, materiales radioactivos y productos fitofarmacéuticos. Estas áreas estarán preferentemente separadas de los edificios dedicados a otras actividades, que permitan su manejo adecuado, seguro y controlado.

6.3.6 Los gases deben almacenarse en áreas dedicadas, si fuera posible aislada del edificio principal del laboratorio. Deben evitarse recipientes de gas en el laboratorio y es preferible la distribución desde un depósito externo de gas.

Nota: Se deben establecer consideraciones especiales para la instalación de generadores de gas.

7 Documentación y control de documentos

7.1 El laboratorio debe establecer y mantener procedimientos para el control y revisión de toda la documentación que forma parte de la documentación de calidad. Se debe establecer una lista maestra y estar disponible fácilmente, para identificar el estado de la versión actual y la distribución de los documentos.

7.2 Los laboratorios de control de medicamentos contarán como mínimo con los siguientes documentos:

- Documentación legal: incluye organigramas, descripciones de los puestos de trabajo, entre otros documentos reguladores aplicables.
- Especificaciones de los ensayos por producto, así como para las materias primas.
- Manuales, procedimientos y/o instructivas.
- Documentación de validación y/o estandarización
- Registros
- Informes de resultados

7.3 Las actividades regulares del laboratorio deben realizarse según se establece en procedimientos escritos, los cuales describirán en forma minuciosa las operaciones y controles necesarios para asegurar la confiabilidad de los resultados de los ensayos.

7.4 Los procedimientos deben asegurar que:

- cada documento tenga Identificación única, número de versión y fecha de implementación,

- los procedimientos normalizados de operación estén aprobados y disponibles en los lugares pertinentes: Ejemplo, cerca de los instrumentos,
- los documentos se mantengan actualizados, revisados cuando sea requeridos y disponer de un sistema que impida el uso accidental de documentos que ya hayan sido modificados,
- los documentos obsoletos sean eliminados y reemplazados por la nueva versión,
- los documentos obsoletos se conserven en los archivos para asegurar la trazabilidad de la evolución de los procedimientos y destruir todas las copias,
- la documentación de calidad, incluyendo los registros se conserven como mínimo por 5 años y 15 años para un producto en investigación.

7.5 Debe establecerse un sistema de control de cambio de toda la documentación.

7.6 La utilización de instructivas dependerá de la complejidad de la actividad que se desea describir.

7.7 La elaboración de otros documentos utilizados por los laboratorios (especificaciones, protocolos de validación, etc.) debe ser minuciosamente detallada en procedimientos.

7.8 Los documentos serán elaborados, revisados y distribuidos adecuadamente. Ningún documento puede modificarse sin la autorización correspondiente.

7.9 El contenido de los documentos debe estar libre de expresiones ambiguas, expresar claramente el título, la naturaleza y el propósito. La redacción de los mismos será de forma ordenada y fácil de verificar. Las copias deben ser claras y legibles. Los documentos de trabajo reproducidos a partir de los originales no contendrán errores originados en el proceso de reproducción.

8 Registros

8.1 El laboratorio debe establecer procedimientos para la identificación, almacenamiento, recuperación y acceso a todos los registros técnicos.

8.2 Los datos primarios, observaciones, registros de calibración, validación y resultados finales deben conservarse por un periodo de tiempo establecido.

8.3 Los registros de cada ensayo deben contener suficiente información para permitir que los ensayos sean repetidos y/o los resultados recalculados, si fuera necesario. Los registros deben incluir la identidad del personal involucrado en el muestreo, preparación y análisis de las muestras.

- 8.4 La información contenida en los registros debe ser clara, legible e indeleble.
- 8.5 Cuando sea necesario rectificar errores, se hará de forma tal que sea posible la lectura del dato errado sin eliminar el mismo. Estas correcciones serán firmadas y fechadas por la persona que las realiza.
- 8.6 Deben registrarse todas las actividades vinculadas a los ensayos (observaciones, datos, cálculos) en el momento en que tuvieron lugar a fin de garantizar la trazabilidad.
- 8.7 Todos los registros serán supervisados con la frecuencia que establezca el laboratorio.
- 8.8 Toda la documentación se archivará de forma segura y que facilite el acceso al personal autorizado para su manipulación y conservación.

9 Equipos procesadores de datos

- 9.1 Para computadoras, equipos automatizados utilizados para la recolección, procesamiento, registro, informe, almacenamiento o recuperación de datos de análisis, el laboratorio debe asegurar que:
- Los programas informáticos desarrollados por el usuario deben estar documentados, validados o verificados para demostrar que son adecuados para su uso.
 - Se establezcan e implementen procedimientos para proteger la integridad de los datos, los mismos deben incluir medidas que aseguren la integridad y transcripción de los datos. En particular, los datos electrónicos deben estar protegidos contra el acceso no autorizado y debe mantenerse evidencia de cualquier enmienda realizada.
 - las computadoras y equipos automáticos se mantengan para que funcionen correctamente y estén provistos con las condiciones operativas y ambientales necesarias para asegurar la integridad de los datos de ensayo.
 - se establezcan e implementen los procedimientos para realizar, documentar y controlar los cambios de información almacenados en los sistemas computarizados.
 - se realice una copia de seguridad de los datos electrónicos a intervalos regulares apropiados, de acuerdo a un procedimiento documentado.

10 Equipos e instrumentos de medición

- 10.1 El laboratorio debe contar con todos los equipos e instrumentos de medición requeridos para la correcta ejecución de los ensayos (incluyendo los de muestreo, preparación de los objetos de ensayo y análisis de los datos de los mismos) y para el control de los factores ambientales que influyen en los ensayos.

- 10.2 Los equipos del laboratorio deben someterse a calificaciones de diseño, instalación, operativa y de desempeño. El desempeño de equipos debe ser verificado a intervalos apropiados de acuerdo al plan establecido por el laboratorio, según se aplique. Dependiendo de la función y operación del instrumento, la calificación del diseño de un instrumento estándar disponible comercialmente puede ser omitida ya que las calificaciones por instalación, operación y desempeño pueden ser consideradas como indicadores suficientes de su diseño adecuado.
- 10.3 Todos los equipos, instrumentos y otros dispositivos (ej. cristalería de vidrio volumétrico y dispensadores automáticos) que requieran calibración deben ser etiquetados, codificados o identificados para indicar el estado de calibración y la fecha en que debe repetirse la calibración.
- 10.4 Los equipos e instrumentos de medición deben estar instalados en el lugar y la forma apropiada y poseer el diseño, la capacidad, el intervalo de medición y el nivel de precisión adecuados que garanticen la correcta ejecución de los ensayos.
- 10.5 Los instrumentos y equipos de medición deben ser mantenidos, verificados y/o calibrados periódicamente de acuerdo a un programa que garantice la confiabilidad y se conozca la incertidumbre de las mediciones realizadas durante los ensayos. Estos deben ser calibrados o verificados antes de ser puestos en servicio.
Nota: Los equipos medidores de pH deben verificarse antes de usar con soluciones buffer estándar certificadas y las balanzas analíticas deben verificarse diariamente utilizando calibración interna y regularmente usando pesas de ensayos adecuadas y debe realizarse una recalificación anual usando pesas de referencias certificadas.
- 10.6 Los equipos deben ser operados por personal autorizado. Su empleo estará regulado por procedimientos o instructivas, disponibles para su uso por el personal del laboratorio, así como también los manuales suministrados por los fabricantes de los equipos.
- 10.7 Se deben establecer procedimientos de mantenimiento, ej. El mantenimiento periódico debe realizarse por un equipo de especialistas en mantenimiento ya sea interno y/o externo, seguido por la verificación del desempeño.
- 10.8 Con relación a cada equipo deben existir los siguientes documentos:
- Expedientes o fichas técnicas que incluyan el nombre, marca, modelo, número de serie, código, país de fabricación, ubicación actual, rango de medición, intervalo de calibración o verificación.
 - Los manuales o las instrucciones del fabricante y la referencia para su localización.
 - Los certificados de todas las calibraciones y/o verificaciones.
 - El plan de mantenimiento en los casos apropiados y los mantenimientos realizados hasta la fecha.

- Todas las reparaciones a los equipos por cualquier daño, mal funcionamiento o modificaciones.
 - Registros de uso, los cuales deben ser colocados junto a los equipos correspondientes.
- 10.9 Deben ser retirados del servicio todos los equipos e instrumentos que ofrezcan resultados dudosos, que hayan estado defectuosos o fuera de los límites especificados. Será claramente identificada su condición de fuera de servicio hasta que haya sido reparado y calibrado.
- 10.10 Cuando un equipo salga del control directo del laboratorio, debe comprobarse el funcionamiento del mismo y el estado de la calibración, demostrando su condición satisfactoria antes de reintegrarlo al servicio.
- 10.11 Deben documentarse las comprobaciones intermedias que se realicen, para mantener la confianza en el estado de la calibración de los instrumentos de medición.
- 10.12 Se garantizará la reposición adecuada de los equipos y las piezas de repuesto para el mantenimiento y reparación de los mismos.

11 Trazabilidad

- 11.1 El resultado de los análisis debe ser trazable a una sustancia de referencia primaria, cuando corresponda.
- 11.2 Todas las calibraciones o calificaciones de instrumentos deben ser trazables a materiales de referencia certificados y al Sistema Internacional de Unidades (trazabilidad metrológica).

12 Contratos

12.1 Adquisición de servicios y suministros

- 12.1.1 El laboratorio debe tener un procedimiento para la selección y adquisición de servicios y suministros utilizados, que afectan la calidad de los ensayos.
- 12.1.2 El laboratorio debe evaluar los proveedores de insumos críticos, suministros y servicios que afectan la calidad de los ensayos, mantener registros de estas evaluaciones y listas de proveedores aprobados, que han demostrado ser de una calidad adecuada respecto a los requisitos del laboratorio.

12.2 Subcontratación de los ensayos

- 12.2.1 Cuando un laboratorio subcontrata un ensayo específico, se debe realizar con organizaciones autorizadas para el tipo de actividad

requerida. El laboratorio es responsable de la evaluación periódica de la competencia de la organización contratada.

- 12.2.2 Cuando un laboratorio realiza ensayos para un cliente y subcontrata parte de los mismos, debe informarse por escrito al cliente de los acuerdos y, si corresponde, obtener su aprobación.
- 12.2.3 Debe establecerse un contrato escrito que establezca claramente los derechos y responsabilidades de cada parte, defina los trabajos contratados y los acuerdos técnicos y de calidad realizados en relación al mismo. El contrato debe permitir al laboratorio auditar las instalaciones y competencias de la organización contratada y asegurar el acceso del laboratorio a los registros y muestras retenidas.
- 12.2.4 El laboratorio debe mantener un registro de todos sus subcontratistas y un registro de la evaluación de la competencia de los mismos.
- 12.2.5 El laboratorio es responsable por todos los resultados informados, incluyendo aquellos proporcionados por la organización subcontratada.

13 Reactivos, soluciones, medios de cultivo, suspensiones celulares y animales de experimentación

- 13.1 Los reactivos y medios de cultivo a emplear en el laboratorio serán de calidad analítica certificada de fabricantes o distribuidores reconocidos. En el momento de su adquisición, deben contar con el certificado de calidad analítica correspondiente.
- 13.2 Los reactivos y medios de cultivo se adquirirán en recipientes originales y serán manipulados de forma cuidadosa para mantener su integridad.
- 13.3 Los reactivos serán almacenados de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Dicha área poseerá la menor cantidad de conexiones eléctricas para evitar cargas electrostáticas peligrosas. Los medios de cultivo deben conservarse en lugares limpios y secos, de forma ordenada y a la temperatura recomendada por el proveedor.
- 13.4 Durante la recepción de reactivos y medios de cultivo se debe realizar un chequeo 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.
- 13.5 Durante el almacenamiento de los reactivos se deben separar aquellos cuya evaporación o sublimación pueda resultar contaminante para otros, o que causan daños en la etiqueta de los frascos que los contiene.

- 13.6 Debe mantenerse un estricto control de los medios de cultivo, reactivos y demás materiales existentes en el laboratorio.
- 13.7 Los reactivos deben poseer la etiqueta original del fabricante y la misma debe contener los siguientes datos:
- Nombre del reactivo
 - Fabricante
 - Concentración, si corresponde
 - Las condiciones de almacenamiento y
 - La fecha de vencimiento y reanálisis, según se justifique
- Nota: En la etiqueta se debe especificar la fecha de recepción y la fecha en que se abrió el envase.
- 13.8 La preparación de soluciones reactivos y medios de cultivo en el laboratorio debe estar a cargo de un personal designado y debidamente entrenado, el cual procederá según los métodos establecidos en los procedimientos aprobados o en las farmacopeas vigentes.
- 13.9 Cuando se trate de soluciones, reactivos a emplear en diferentes áreas o laboratorios, se designará un responsable para la preparación y distribución al resto del personal.
- 13.10 Cada solución reactivo preparada en el laboratorio, incluyendo las de uso microbiológico y los medios de cultivo, deberá ser identificada con una etiqueta apropiada, indicando como mínimo:
- Nombre de la solución
 - Identificación específica (lote de la solución y/o número de parte)
 - Concentración de la solución (p/v, v/v, %, N o M)
 - Factor de corrección de la concentración (para soluciones valoradas)
 - Fecha de preparación
 - Fecha de vencimiento
 - Condiciones de almacenamiento
 - Nombre o iniciales de la persona que la preparó
- Nota: El laboratorio debe asegurar que las soluciones volumétricas sean adecuadas en el momento del uso.
- 13.11 El proceso de preparación de cada solución debe ser registrado de modo que se asegure la trazabilidad, reflejando la siguiente información:
- Nombre de la solución
 - Identificación específica (lote de la solución y/o número de parte)
 - Tipo de solución (reactivo, valorada, buffer, indicador)
 - Código del lote y calidad de agua utilizada en su preparación
 - Cantidad total de solución preparada
 - Nombre, número de lote, procedencia y cantidad de cada reactivo o medio de cultivo empleado en su preparación

- Descripción simplificada de las operaciones ejecutadas durante su preparación y cálculos realizados
 - Referencia bibliográfica (cuando proceda)
 - Fecha de preparación y fecha de vencimiento
 - Nombre y firma del analista responsable de la preparación, y nombre y firma de la persona que supervisa.
- 13.12 En el transporte y fraccionamiento de los reactivos:
- cuando sea posible, deben transportarse en los envases originales; y
 - cuando sea necesario fraccionarlos, se deben usar recipientes limpios y apropiadamente etiquetados.
- 13.13 Los reactivos que parezcan haber sido adulterados deben rechazarse. Sin embargo, este requisito puede ser omitido de manera excepcional si la identidad y pureza del reactivo respectivo puede confirmarse por análisis.
- 13.14 No deben emplearse medios de cultivo ni reactivos vencidos.
- 13.15 Se realizarán controles de calidad adecuados a los medios de cultivo que se utilicen en el laboratorio, incluyendo promoción de crecimiento, esterilidad, características organolépticas y pH. Se deberá determinar y verificar el periodo de validez de los medios preparados en las condiciones de conservación especificadas.
- 13.16 En el caso de que los laboratorios utilicen cultivos celulares como sustratos en los ensayos, éstos deben garantizar que las células son 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.
- 13.17 Las suspensiones celulares serán identificadas una vez recepcionadas en el laboratorio y contarán con documentación que asegure su trazabilidad. En el momento de su utilización, las suspensiones celulares deben hallarse en una fase temprana de crecimiento a fin de conservar su susceptibilidad para los ensayos.
- 13.18 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 Centro proveedor de animales de laboratorio. Las condiciones de salud deben ser óptimas y presentar la edad y peso adecuado según los requerimientos del ensayo. El pienso que se le suministre a los animales cumplirá con los requerimientos nutricionales necesarios según la especie animal y debe venir acompañado por el certificado del centro suministrador. Durante el período de conservación del pienso se garantizará la calidad definida por el proveedor.

- 13.19 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.
- 13.20 Cada lote de agua que se emplee en el laboratorio, será previamente analizado, notificándose en el registro correspondiente, el número de lote, ensayos 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.
- 13.21 El recipiente para el agua será identificado con una etiqueta que especifique al menos su origen, lote y fecha de producción. Para su almacenamiento se emplearán envases que la preserven de la contaminación química y que se limpiarán con una frecuencia establecida en procedimientos. Además, será protegida de temperaturas que puedan fomentar la contaminación microbiana.

14 Muestras de ensayo

14.1 Muestreo

- 14.1.2 Las muestras de ensayo deben estar a cargo de un personal autorizado para realizar su recepción, distribución y conservación.
- 14.1.3 El laboratorio debe contar con un plan de muestreo (basado en métodos estadísticos apropiados) y procedimientos para la ejecución del mismo, cuando realiza el muestreo de sustancias, materiales o productos destinados al ensayo. El plan de muestreo, así como el procedimiento de muestreo, debe estar disponible en el lugar donde se realiza el muestreo.
- 14.1.4 El laboratorio debe tener procedimientos para registrar los datos pertinentes y las operaciones relacionadas con el muestreo. Estos registros deben incluir el procedimiento de muestreo utilizado, identificación del técnico que lo realiza y las condiciones ambientales.
- 14.1.5 Las muestras para ensayo deben ser representativas del lote del cual son extraídas y la selección se realizará según los requisitos establecidos en cada caso. En ningún caso las muestras deben retornarse al lote del cual salieron.
- 14.1.6 Las muestras deben dividirse en tres porciones aproximadamente iguales para enviarlas al laboratorio:
- una para análisis inmediato
 - la segunda para confirmación del ensayo según se requiera; y
 - la tercera para retención

Nota: Debe haber suficiente cantidad de muestras retenidas para permitir al menos 2 reanálisis.

14.2 Recepción de muestras

14.2.1 Las muestras deben ser recepcionadas en el área destinada a tal fin. Deben existir áreas separadas para la recepción y conservación de las muestras de productos a ser ensayados y para su retención después de los ensayos, que asegure su integridad e inviolabilidad teniendo en cuenta las condiciones de seguridad, temperatura y humedad. En el caso de laboratorios que no realicen el muestreo, las muestras vendrán acompañadas de una solicitud de ensayo debidamente revisada y firmada que debe contener la siguiente información:

- Nombre del producto, dosis y forma farmacéutica
- No lote, fecha de fabricación
- Nombre de la institución o inspector que proporcionó la muestra;
- Cantidad de muestra
- Propósito de la solicitud
- Fecha en la cual se tomó la muestra
- Condiciones de almacenamiento
- Ensayos solicitados y especificaciones de calidad a ser usada en el análisis
- Fecha de vencimiento (para producto farmacéutico) o fecha de reanálisis (para ingrediente farmacéutico activo o excipiente farmacéutico)

14.2.2 La muestra recibida debe ser revisada inmediatamente por el personal designado para asegurar que el etiquetado está en conformidad con la información contenida en la solicitud de análisis. Cualquier discrepancia o daño de la muestra detectada debe ser registrada en la solicitud de ensayo.

14.2.3 El laboratorio debe tener un sistema para identificar las muestras de ensayo. La identificación debe ser mantenida durante todo el ciclo de vida de la muestra en el laboratorio y deberá 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.

14.2.4 Deben mantenerse registros que evidencien la actividad de recepción que contengan la siguiente información:

- Nombre de la muestra
- Número de control o registro
- Número de lote
- Fecha de recepción
- La unidad o laboratorio a donde se distribuyó la muestra

14.2.5 El laboratorio debe tener procedimientos para la transportación, 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.

- 14.2.6 Durante la recepción de la muestra de ensayo, será registrada cualquier desviación de las condiciones normales o especificadas, según se describen en los métodos de ensayo correspondientes. Si existen dudas en cuanto a la idoneidad de la muestra de ensayo, o si la misma no se corresponde con la descripción que la acompaña, el laboratorio solicitará al cliente instrucciones adicionales antes de proceder y registrará lo acordado entre las partes.

14.3 Para laboratorios que reciben muestras para investigación

- 14.3.1 Las muestras para ensayos de investigación (Identificación y cuantificación) pueden ser proporcionadas por varias fuentes incluyendo aduana, policía e inspectores de medicamentos. Estas muestras comprenden productos o sustancias sospechosas, ilegales o falsificadas.
- 14.3.2 El laboratorio debe poseer procedimiento de detección selectiva bien documentado, así como procedimientos analíticos de confirmación para identificar positivamente la sustancia o ingrediente activo en estudio.

14.4 Almacenamiento de las muestras

- 14.4.1 Las muestras para análisis, las muestras retenidas (en su envase original) y cualquier porción de muestras remanentes después de realizar todos los ensayos requeridos deben ser almacenadas según las condiciones de almacenamiento especificadas por el fabricante de la muestra.

15 Materiales de referencia

- 15.1 Los materiales de referencias (sustancia de referencia primaria o sustancia de referencia secundaria) empleados deben estar a cargo de un personal autorizado para realizar su recepción, distribución y conservación, la cual mantendrá el control de las cantidades existentes y programará su reposición, de modo que no se afecte la realización de los ensayos.
- 15.2 Los materiales de referencia estarán disponibles en forma de materiales de referencia oficiales, contando con toda la documentación que avale dicha condición. Estos se utilizarán solamente de acuerdo al propósito para el cual fueron caracterizados.

- 15.3 El laboratorio debe tener procedimientos y registros para la recepción, manipulación, transportación, almacenamiento y uso seguros de los materiales de referencia a fin de prevenir su contaminación o deterioro y proteger su integridad.
- 15.4 Se debe asignar un número de identificación a todas las sustancias de referencia.
- 15.5 Para cada nuevo lote se debe asignar un nuevo número de identificación.
- 15.6 Este número debe indicarse sobre cada vial de sustancia de referencia.
- 15.7 El número de identificación debe ser citado en el registro de ensayo analítico, cada vez que se use la sustancia de referencia.
- 15.8 El registro de todas las sustancias de referencia y los materiales de referencia se debe mantener y contener la información siguiente:
- el número de identificación de la sustancia o el material;
 - una descripción precisa de la sustancia o el material;
 - el origen;
 - la fecha de recepción;
 - la designación del lote u otro código de identificación;
 - la ubicación del almacenamiento en el laboratorio y las condiciones especiales de almacenamiento;
 - cualquier información adicional necesaria (ej. resultados de inspecciones visuales);
 - la fecha de vencimiento o de reanálisis;
 - un certificado (declaración de validez del lote) de la sustancia de referencia farmacopeica y/o un certificado del material de referencia certificado, que indique su uso, el contenido asignado si corresponde, y su estado (validez); y (en el caso de sustancias de referencia secundaria preparadas y suministradas por el fabricante, el certificado de análisis)
- Nota: cuando no se disponga de material de referencias primario o secundario, el laboratorio puede usar sus propios materiales de referencia de trabajo, los cuales deben estar debidamente estandarizado y poseer toda la documentación que avale su uso
- 15.9 Los ensayos utilizados para la caracterización y establecimiento de los materiales de referencia deben ser idóneos. Si la caracterización de un material de referencia involucrara a más de un laboratorio (en forma de estudio colaborativo) se demostrará el control sobre todo el proceso.
- 15.10 Los laboratorios deben utilizar materiales de referencia secundarios o de trabajo para uso rutinario, los cuales deben ser trazables contra materiales de referencia primarios (internacionales o no).

- 15.11 Los materiales de referencia serán almacenados en las condiciones recomendadas, de forma segregada con respecto a las muestras de ensayo y a otros materiales de referencia e identificados inequívocamente.
- 15.12 Los materiales de referencia (en particular los biológicos) deben estar sometidos a comprobaciones intermedias para mantener la confianza en el estado de calibración de los mismos, de acuerdo a lo establecido en programas y procedimientos definidos al respecto.
- 15.13 Durante el tiempo de uso de los materiales de referencia, estos serán monitoreados a intervalos regulares mediante gráficos de control u otras herramientas que posibiliten mantener el control sobre el comportamiento de los materiales de referencia y de los correspondientes ensayos.
- 15.14 Cuando el resultado del monitoreo refleja que el material de referencia no cumple con las especificaciones establecidas es necesario realizar un análisis retrospectivo de todos los ensayos en los cuales fue utilizado el mismo para la toma de acciones correctivas, se requiere un análisis de riesgo.
- 15.15 Los materiales de referencias de Farmacopea no requieren monitoreo o retestaje en el laboratorio, los mismos son monitoreados por la farmacopea y sus resultados están disponibles en el sitio Web o catálogos. En estos casos se requiere mantener el control de las condiciones de almacenamiento.
- 15.16 Se debe mantener un archivo con toda la información sobre las propiedades de cada sustancia de referencia incluyendo las hojas con datos de seguridad.
- 15.17 Para sustancias de referencia preparadas en el laboratorio, el archivo debe incluir los resultados de todos los ensayos y verificaciones usadas para establecer las sustancias de referencia y la fecha de vencimiento o fecha de reanálisis; éstos deben estar firmados por el analista responsable de los materiales de referencias.
- 15.18 Cepas de referencia
- 15.18.1 Las cepas de referencia son necesarias para demostrar que los medios de cultivo (incluidos los kits de análisis) poseen características aceptables, para validar métodos y para controlar que se mantienen sus características. La trazabilidad es necesaria, por ejemplo, al establecer las características de los medios utilizados en kits de análisis y validaciones de métodos. Para demostrar la trazabilidad, el laboratorio debe utilizar cepas de referencia de microorganismos obtenidos directamente de una colección nacional o internacional reconocida, cuando exista alguna. Alternativamente también podrían utilizarse cepas comerciales siempre que el

laboratorio pueda demostrar en el momento de su uso que todas las propiedades relevantes son equivalentes.

- 15.18.2 En el caso de las cepas de referencia, se debe contar con un programa que contemple la elaboración de las mismas, la reposición, el control de las cantidades existentes, el establecimiento de la frecuencia de ejecución de las comprobaciones tales como viabilidad, pureza, estabilidad del material biológico, entre otros aspectos aplicables. Además, debe definirse al menos un método adecuado para la conservación de las cepas de referencia y su almacenamiento debe ser en más de un lugar para velar por la seguridad de las mismas
- 15.18.3 Las cepas de referencia podrán ser subcultivadas una vez para obtener cepas de reserva, realizando en paralelo los controles de pureza y las pruebas bioquímicas que sean necesarias. Generalmente no se pueden hacer más de 5 subcultivos a partir de la cepa de referencia original si se define por un método normalizado o si el laboratorio puede proveer la evidencia documentada de que no han ocurrido cambios en ninguna propiedad relevante. Se recomienda conservar las cepas de reserva en alícuotas ultracongeladas o liofilizadas. Si las cepas de reserva se han descongelado, no deben volver a congelarse y reutilizarse.
- 15.18.4 Las cepas de trabajo para el uso rutinario en el laboratorio deben ser subcultivos primarios de las cepas de reserva. Las cepas de trabajo no deben ser subcultivadas salvo que así se requiera y se defina en un método normalizado o que el laboratorio pueda aportar evidencias documentadas de que no se ha producido ningún cambio en ninguna propiedad importante. Las cepas de trabajo no deben ser subcultivadas para sustituir las cepas de reserva. Los derivados comerciales de las cepas de referencia pueden utilizarse sólo como cepas de trabajo.

16 Métodos de ensayo

- 16.1 Los laboratorios de control de medicamentos utilizarán métodos de ensayo que resulten idóneos para la evaluación correspondiente, los cuales deben ser preferentemente métodos reconocidos en normas internacionales o nacionales. En cualquier caso, debe demostrarse que los mismos tienen un desempeño adecuado en las condiciones del laboratorio antes de su implementación oficial.
- 16.2 Se deben implementar procedimientos apropiados para todas las fases de los ensayos, incluyendo la preparación de las muestras a ser ensayadas y las técnicas estadísticas para el análisis de los datos del ensayo.
- 16.3 Las desviaciones de los ensayos deben ser adecuadamente registradas e investigadas, a fin de detectar no conformidades y adoptar las acciones correctivas que posibiliten su solución. Su aprobación estará respaldada desde el punto de vista técnico y puede requerir la conformidad del cliente.

- 16.4 Las normas internacionales, regionales o nacionales u otras especificaciones reconocidas que contengan información suficiente y concisa sobre cómo realizar los ensayos, no requieren ser anexadas o reescritas como procedimientos internos si las mismas permiten su utilización, tal como ha sido publicadas, por el personal del laboratorio. Puede ser necesario proporcionar documentación adicional para etapas opcionales en el método o detalles adicionales. El laboratorio debe asegurar que utiliza la versión más actualizada de la norma a menos que no sea apropiado o posible.
- 16.5 En el caso de ensayos propios del laboratorio que de forma permanente o temporal sean realizados por otra institución o en instalaciones que no pertenecen al laboratorio, éstos deberán estar recogidos en contratos oficiales entre las partes, los cuales describirán minuciosamente las responsabilidades y las actividades relacionadas con los ensayos en cuestión. El laboratorio que subcontrata los ensayos debe velar porque estos hayan sido adecuadamente estandarizados y/o validados.

17 Validación de métodos analíticos

- 17.1 Todos los procedimientos analíticos empleados para análisis deben ser adecuados para el uso al que están destinados. Esto se demuestra por validación.
- 17.2 La validación debe realizarse de acuerdo al protocolo de validación, que incluye las características de desempeño analítico a ser verificadas para los diferentes tipos de procedimientos analíticos. Las características típicas que deben considerarse son listadas en la Tabla 1 (en la fase de desarrollo de un procedimiento analítico debe considerarse también la robustez, es decir, la capacidad del procedimiento para proporcionar resultados de exactitud y precisión aceptables bajo una variedad de condiciones). Los resultados deben ser documentados en el informe de validación.

Tabla 1. Tipo de procedimiento analítico

Parámetro	Identidad	Impurezas		Contenido o Potencia Disolución (solo medición)
		Cuantificación	Límites	
Exactitud	-	+	-	+
Precisión	-	+	-	+
Linealidad e intervalo	-	+	-	+
Paralelismo	-	-	-	+
Especificidad	+	+	+	+
Límite de detección	±	±	+	-
Límite de cuantificación	-	+	-	-

Leyenda:

+ el parámetro debe ser evaluado obligatoriamente

- el parámetro no tiene que ser evaluado

± el parámetro no tiene que ser necesariamente evaluado, pero puede requerirse su determinación bajo determinadas circunstancias.

- 17.3 Se considera que los métodos farmacopeicos están validados para el uso previsto como se establece en la monografía. Sin embargo, el laboratorio debe también 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, 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.
- 17.4 Los métodos microbiológicos descritos en las farmacopeas también se consideran validados, pero se necesita demostrar que son adecuados para el uso previsto en la recuperación de bacterias, hongos y levaduras en presencia del producto específico. El laboratorio necesita demostrar que los criterios de desempeño del método estándar pueden ser satisfechos antes de la introducción de la prueba con fines de rutina (verificación del método) y que el método es adecuado para un producto específico (adecuación del método).
- 17.5 Requieren validación completa los métodos no normalizados, los diseñados o desarrollados en el laboratorio y los métodos normalizados modificados o utilizados fuera del alcance previsto. Todo el proceso de validación debe ser rigurosamente documentado, desde su diseño hasta su conclusión, a fin de que sea perfectamente auditable.
- 17.6 No se requieren verificaciones para métodos farmacopeicos básicos tales como (pero no limitados a) pH, pérdida por secado y métodos de determinación de humedad.
- 17.7 Si se introducen cambios en métodos que han sido validados anteriormente en el laboratorio, se debe evaluar la influencia de los mismos sobre el proceso y, si estos resultan significativos, realizar una revalidación. Este proceso también debe documentarse adecuadamente y su alcance se corresponderá con la naturaleza de los cambios realizados al método. Debe, además, definirse en procedimientos un sistema para el control de cambios.
- 17.8 Los ensayos de aptitud del sistema se emplean para la verificación de métodos farmacopeicos o procedimientos analíticos validados que lo requieran y deben realizarse antes de ejecutar los análisis. Siempre que los criterios de aptitud del sistema se cumplan, el método o procedimiento se considera adecuado para el propósito previsto.

Nota: Si se analiza en secuencia un número grande de muestras, los ensayos apropiados de aptitud del sistema deben ser realizados a lo largo de la secuencia para demostrar que el desempeño del procedimiento es satisfactorio.

18 Evaluación de los métodos de ensayos

- 18.1 Los resultados de los ensayos deben ser revisados y, cuando corresponda, evaluados estadísticamente después de completar todos los ensayos para determinar si son consistentes y si cumplen con las especificaciones aprobadas. Siempre que se obtengan resultados dudosos (atípicos) estos deberán ser investigados. El procedimiento completo de análisis necesita ser verificado de acuerdo al sistema de gestión de calidad.
- 18.2 El tratamiento de los resultados fuera de especificación y la ejecución de los reensayos se realizarán de acuerdo a una política definida en procedimientos, el cual debe proporcionar una guía clara del número de reanálisis permitidos. Todas las investigaciones y sus conclusiones deben ser registradas. En el caso de un error, cualquier acción correctiva tomada y cualquier medida preventiva introducida deben ser registradas e implementada.
- 18.3 La investigación del resultado fuera de especificación debe seguir los siguientes pasos:
- confirmar con el analista o técnico que realizó el ensayo que se utilizaron los procedimientos apropiados y los mismos se realizaron adecuadamente.
 - analizar los datos originales para identificar los posibles errores;
 - verificar todos los cálculos;
 - verificar que el equipo utilizado estaba calificado y/o calibrado y que los ensayos de aptitud del sistema fueron realizados y los mismos cumplieron con los parámetros establecidos.
 - asegurar que fueron usados los reactivos, solventes y sustancias de referencia apropiados y;
 - verificar que la cristalería utilizada está calibrada
 - asegurar que las preparaciones originales de la muestra no se desechen hasta que se complete la investigación.
- 18.4 La identificación de un error que ha causado un resultado aberrante invalidará el resultado y será necesario el reanálisis de la muestra. Los resultados dudosos pueden ser invalidados sólo si fueron debidos a un error identificado.
- 18.5 Cuando el resultado de la investigación no es concluyente—sin ninguna causa obvia que pueda ser identificada—un ensayo de confirmación debe ser realizado por otro analista tan competente y experimentado en el procedimiento de ensayo como el analista original. Un valor similar indicaría un resultado fuera de especificación. Sin embargo, se puede aconsejar una nueva confirmación usando otro método validado, si estuviera disponible.
- 18.6 Deben informarse todos los resultados individuales de los ensayos con sus criterios de aceptación en el registro de ensayo analítico.

19 Registro de ensayo analítico

- 19.1 El registro de ensayo analítico es un documento interno para ser usado por el analista para registrar información acerca de la muestra, los procedimientos de ensayo, cálculos y los resultados de los análisis. Deben registrarse los datos originales obtenidos en el análisis.
- 19.2 El laboratorio debe utilizar un registro de ensayo analítico separado para cada muestra o grupos de muestras numeradas
- 19.3 El registro de las observaciones, datos y cálculos debe ser identificable con la operación específica correspondiente. Los registros de ensayos deben incluir al menos:
- denominación del producto (o materia prima) y forma farmacéutica.
 - número de control o número de registro de la muestra
 - número de lote, fabricante y/o suministrador.
 - fecha solicitud del análisis
 - referencia de las especificaciones y descripción completa de los métodos de ensayos con los cuales la muestra fue analizada.
 - resultados de los ensayos, con observaciones, cálculos y límites de aceptación.
 - identificación de los equipos de ensayo usados
 - número de identificación de cualquier sustancia de referencia usada
 - resultados del ensayo de aptitud del sistema, si procede
 - identificación de los reactivos y solventes empleados
 - interpretación de los resultados y las conclusiones aprobadas por el personal designado
 - fecha de realización de los ensayos.
 - identificación de las personas que realizan los ensayos, que supervisan los ensayos y verifican los cálculos.
 - declaración inequívoca de aprobación o rechazo, fecha y firma del responsable designado.
 - cualquier otro elemento determinante para garantizar la trazabilidad de las operaciones realizadas durante el ensayo.
- 19.4 Debe registrarse en los registros de ensayos inmediatamente todos los valores obtenidos en cada ensayo, incluyendo los gráficos obtenidos los cuales deben ser anexados o trazables a un registro electrónico disponible.
- 19.5 Cuando se comete un error en un registro de ensayo o cuando los datos o el texto necesita ser corregido, la información anterior debe anularse trazando una línea simple a través de ella (no debe borrarse o hacerla ilegible) y la nueva información agregada al lado. Tales alteraciones deben ser firmadas por la persona que hace las correcciones e incluir la fecha del cambio. El motivo del cambio deberá figurar en la hoja de trabajo.

20 Selección de las especificaciones de calidad

- 20.1 Las especificaciones de calidad utilizadas para evaluar las muestras deben ser las referidas en la solicitud de análisis o las especificaciones del fabricante aprobadas. De no existir referencias puede usarse la especificación de la farmacopea reconocida oficialmente.
- 20.2 El laboratorio debe poseer las versiones vigentes de las especificaciones de calidad de las materias primas, productos terminados, materiales de envases y las farmacopeas oficiales.

21 Informe de los resultados

- 21.1 Los resultados de cada ensayo o serie de ensayos realizados por el laboratorio serán informados con exactitud, claridad, sin ambigüedades y objetivamente, de acuerdo con las instrucciones específicas de los métodos de ensayo.
- 21.2 Los resultados deben reportarse en un informe de ensayo e incluir toda la información solicitada por el cliente y necesaria para la interpretación de los resultados del ensayo. Debe ser emitido por el laboratorio y basado en el registro de ensayo.
- 21.3 Cada informe de ensayo incluirá, al menos, la siguiente información:
- a) denominación del documento
 - b) número de control o de registro de la muestra en el laboratorio
 - c) nombre y lugar donde se realizaron los ensayos, si es diferente a la dirección del laboratorio
 - d) nombre y dirección del solicitante del ensayo
 - e) nombre del producto objeto de análisis, número de lote y fechas de fabricación y vencimiento
 - f) la identificación del método utilizado y los límites de especificación utilizados
 - g) introducción que proporcione los antecedentes y el propósito de la investigación
 - h) la fecha de recepción del producto a ensayar y fecha de realización del ensayo
 - i) descripción de las sustancias químicas de referencia o patrones biológicos empleados
 - j) los resultados de ensayo realizados o valores numéricos con el valor de la desviación estándar relativa si procede
 - k) discusión de los resultados obtenidos
 - l) una conclusión si la muestra ensayada se encuentra dentro los límites de especificación usada.
 - m) normas, farmacopeas y otra bibliografía empleadas
 - n) cualquier dato adicional que pueda influir en la interpretación del resultado
 - o) una declaración de conformidad, no conformidad con los requisitos y/o las especificaciones
 - p) el nombre y firma del analista responsable de la ejecución del ensayo

- q) el nombre, función y firma de la persona que autoriza el informe de ensayo
- r) una declaración que indique que el informe del análisis, o cualquier parte del mismo, no puede ser reproducido sin la autorización del laboratorio.

21.4 Además de los requisitos relacionados en 21.3, los informes de ensayos deberán incluir, donde sea necesario, lo siguiente:

- a) las desviaciones, adiciones o exclusiones del método de ensayo, así como información sobre condiciones específicas del ensayo, tales como las condiciones ambientales.
- b) una declaración de la incertidumbre estimada de la medición (esta información es necesaria cuando resulta importante para la validez o aplicación de los resultados de ensayo, cuando las instrucciones del cliente así lo requieren, o cuando la incertidumbre afecte en la conformidad con un límite de especificación)

21.5 Los informes de ensayo que contienen los resultados del muestreo deben incluir lo siguiente para la interpretación de los resultados del ensayo:

- a) la fecha del muestreo
- b) identificación clara de la sustancia, el material o el producto muestreado (incluyendo el nombre del fabricante)
- c) lugar donde se realiza el muestreo
- d) una referencia al plan y los procedimientos de muestreo utilizados
- e) detalles de cualquier condición ambiental durante el muestreo que pueda afectar en la interpretación de los resultados del ensayo
- f) cualquier norma u otra especificación para el método o procedimiento de muestreo, así como las desviaciones, las adiciones o exclusiones de la especificación en cuestión

21.6 El formato de los informes de ensayo debe ser diseñado para responder a cada tipo de ensayo y reducir al mínimo la posibilidad de incomprensión o uso inadecuado. Los encabezamientos deberán estar normalizados tanto como sea posible.

21.7 Las modificaciones sustanciales a un informe de ensayo una vez emitido deben ser realizadas sólo en forma de un documento adicional, o de transferencia de datos, el que incluirá una declaración de suplemento al informe de ensayo.

21.8 Cuando sea necesario emitir un informe de ensayo completamente nuevo, debe estar identificado de forma única y debe contener una referencia al original que éste sustituye.

22 Certificado de análisis

22.1 Los laboratorios confeccionarán un certificado de análisis para cada lote de principio activo o producto el cual debe contener la siguiente información:

- a) número de control o de registro de la muestra en el laboratorio
- b) el nombre y dirección del laboratorio que analiza la muestra
- c) fecha de recepción de la muestra
- d) nombre, descripción y número de lote
- e) nombre y dirección del fabricante original de la muestra
- f) referencias de la especificación utilizada para analizar la muestra
- g) los resultados de todos los ensayos realizados (media y desviación
- h) estándar, si corresponde) con los límites establecidos;
- i) una conclusión si la muestra ensayada se encuentra dentro los límites de especificación usada
- j) fecha de vencimiento y reanálisis si corresponde
- k) fecha en que se realizaron todos los ensayos
- l) firma del jefe del laboratorio o persona autorizada

23 Seguridad integral

- 23.1 El laboratorio deberá integrarse al comité de seguridad implantado por la institución, en el cual estarán bien definidos los objetivos, funciones y responsabilidades del mismo y sus integrantes. De igual forma, existirá un responsable que vele por la Seguridad del laboratorio.
- 23.2 Cada laboratorio debe diseñar e implantar un programa de seguridad que contendrá informaciones tales como la política de seguridad del laboratorio, las responsabilidades del personal, 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 formación del personal profesional y auxiliar.
 - e) Programa de salud.
 - f) Programa de seguridad de la documentación.
 - g) Programa de aseguramiento del equipamiento.
 - h) Programa de inspecciones de seguridad.
 - i) Manual de seguridad.
- 23.3 Debe contar con un manual de seguridad integral donde se establezca la descripción de las áreas, así como las características de cada una, y el reglamento interno del laboratorio que debe incluir los siguientes requisitos:
- Prohibido fumar, comer y beber en las áreas del laboratorio
 - Capacitación del personal con el uso de equipos contra incendios, incluyendo extintores, y máscaras de gas;
 - Uso de batas de laboratorios u otra ropa protectora, incluyendo espejuelos protectores
 - No realizar trabajos de forma aislada o solitaria
 - Establecer las normas de seguridad y procedimientos para el personal que trabaja con microorganismos patógenos y con animales de experimentación tales como: tratamientos de

desechos y residuales, desinfección y esterilización de materiales, control de vectores y plagas

- Los envases de sustancias químicas deben estar completamente etiquetados e incluir advertencias destacadas (ejemplo, “veneno”, “inflamable”, “radioactivo”), cuando corresponda;
- Los cables y equipos eléctricos, incluyendo refrigeradores, deben estar provistos de aislamiento adecuado y ser a prueba de chispas;
- Establecer reglas de seguridad en el manejo de cilindros de gases comprimidos, y el personal debe estar familiarizado con los códigos de identificación por color;
- Proporcionar materiales de primeros auxilios y el personal debe estar instruido en técnicas de primeros auxilios, cuidados de emergencia y uso de antídotos.

23.4 Cada laboratorio debe tener bien establecido las señalizaciones de riesgo biológico, el control de acceso a las áreas, las zonas de mayor y menor riesgo, la ubicación en lugares apropiados de extintores y tener bien clasificados los mismos.

23.5 Contar con los medios de protección individual y colectivo adecuado como ropa protectora, mascarilla facial, guantes, anteojos, pantallas de protección, cámara de seguridad biológica, autoclaves, recipientes resistentes a pinchazos, bolsas de seguridad para los materiales de desechos, entre otros.

23.6 Cada laboratorio debe contar con un botiquín de primeros auxilios dotado con los materiales adecuados para accionar sobre cualquier accidente o incidente que ocurra, los cuales serán registrados en el laboratorio.

23.7 Los laboratorios deben disponer de una política definida con respecto al tratamiento de los desechos, de acuerdo a los riesgos inherentes a cada laboratorio.

24 Bibliografía

24.1 PNO 07.001 Metodología para el proceso de reglamentación, contenido y revisión de las disposiciones reguladoras. Edición 03. 2009.

24.2 Buenas Prácticas de la OMS para laboratorios de Control de la calidad de Productos Farmacéuticos Series de Informes Técnicos No. 957. Anexo 1.

24.3 Regulación No. 16-2006 Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos. CECMED. 2006.

24.4 NC-ISO / IEC 17025. Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración. ISO. 2006.

VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

(Anexo No. 01 de la Regulación No. 37-2012)

1 Generalidades

La validación de los métodos analíticos utilizados en las actividades de control desempeña un papel determinante pues de ellos depende la comprobación confiable y reproducible de los índices de calidad de las materias primas y productos, lo cual contribuye notablemente al aseguramiento de la calidad, seguridad y eficacia de los mismos.

Este documento constituye un anexo a la regulación “Buenas Prácticas de Laboratorio para el control de medicamentos” provee pautas generales sobre cómo diseñar y acometer la validación de un método analítico. Establece requisitos mínimos, definidos en guías internacionales tales como la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) que deben ser adoptados por los laboratorios para el desarrollo de las validaciones de sus métodos analíticos.

El presente documento es aplicable fundamentalmente a los laboratorios de control de medicamentos para métodos físico químicos, biológicos y microbiológicos (incluyendo los laboratorios de control de proceso), pero en términos generales es extensible a laboratorios que participan en las fases de desarrollo de productos farmacéuticos.

2 Definiciones

Las definiciones dadas a continuación se aplican a los términos empleados en esta guía. Es posible que tengan significados diferentes en otros contextos:

2.1 *Analito*: Componente de una magnitud medible. Sustancia de la muestra ensayada que va a ser determinada.

2.2 *Blanco*: Muestra que contiene alguno o todos los componentes de la muestra, con la excepción del analito de interés.

2.3 *Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Medicamentos, BPLCM*: Conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas adecuadas para garantizar que los datos generados por los laboratorios de control de medicamentos sean confiables.

2.4 *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 medida material y los

correspondientes valores conocidos de un patrón de referencia. Es preciso establecer los límites de aceptación de los resultados de las mediciones.

2.5 Condición de insaturación: Se establece cuando el volumen final del medio de disolución sobrepasa de 5 a 10 veces el volumen de saturación del ingrediente farmacéutico activo en el mismo.

2.6 Control de cambio: Procedimiento escrito que describe la(s) acción(es) a tomar si se propone un cambio de instalaciones, materiales, sistemas, equipos o procesos usados en la fabricación, ensavado o ensayo de un producto farmacéutico o que puede afectar la operación del sistema de gestión de la calidad o de apoyo. Su objetivo es determinar las acciones necesarias para garantizar y documentar que el sistema se mantiene en un estado validado. Es también definido como un sistema que permite reducir los riesgos que pueden afectar la calidad del producto a través de un proceso de notificación formal al personal involucrado del cambio propuesto, antes de su implementación.

2.7 Desviación: Alteración no prevista, resultado de variaciones accidentales, negligentes o aleatorias, que afecta o puede afectar potencialmente la calidad de un producto o proceso. A los efectos de la validación de un método analítico se considera desviación a cualquier modificación realizada en el protocolo original aprobado cuando se ejecuta el procedimiento experimental. Parámetro del proceso o del ensayo que se aparta del procedimiento establecido.

2.8 Ensayo / prueba: Determinación de una o más características de una muestra, de acuerdo con un procedimiento o método establecido.

2.9 Especificidad: Habilidad de evaluar inequívocamente el analito en presencia de componentes que se puede esperar que estén presentes. Típicamente éstos pueden incluir impurezas, productos de degradación, la matriz, etc. La falta de especificidad de un procedimiento analítico individual puede compensarse usando otros procedimientos analíticos complementarios.

2.10 Exactitud: Proximidad de la concordancia entre el resultado de un ensayo y el valor de referencia aceptado.

Nota: Dentro del control de la calidad, los ensayos pueden clasificarse, según sus principios en físico - químicos, microbiológicos o biológicos.

2.11 Grupo de expertos: Grupo formado por científicos relevantes en su campo para evaluar una temática determinada.

2.12 Intervalo: Intervalo existente entre la concentración superior e inferior de analito susceptible de ser medido con exactitud, linealidad y precisión aceptables.

2.13 *Laboratorio de control de medicamentos (LCM)*: Conjunto de instalaciones, equipos, procedimientos y personal destinados a la comprobación y evaluación de la calidad de los medicamentos.

2.14 *Límite de detección*: Cantidad más baja de analito que puede detectarse, pero no necesariamente cuantificarse como una concentración o cantidad exacta en las condiciones experimentales indicadas. Las pruebas de límite simplemente comprueban que la cantidad de analito se encuentra por encima o por debajo de un nivel determinado. El límite de detección se expresa habitualmente como concentración de analito (p.ej., porcentaje, partes por billón) en la muestra.

2.15 *Límite de cuantificación*: El límite de cuantificación es una característica de las valoraciones cuantitativas de compuestos que se encuentran en baja concentración en la matriz de una muestra, tales como: impurezas en fármacos a granel y productos de degradación en productos farmacéuticos terminados. Es la mínima cantidad de analito en una muestra que se puede determinar con precisión y exactitud aceptables en las condiciones experimentales indicadas. El límite de cuantificación se expresa habitualmente como concentración de analito (por ejemplo, porcentaje, partes por billón) en la muestra.

2.16 *Linealidad*: Capacidad de una prueba de generar resultados directamente proporcionales a la característica del analito. Puede expresarse como la pendiente de la línea de regresión y su varianza o como el coeficiente de determinación (R^2) y el coeficiente de correlación (R).

2.17 *Material (patrón) de referencia*: Material o sustancia del cual uno o más de sus valores propios son suficientemente homogéneos y están bien 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.

2.18 *Método analítico (o de ensayo)*: Es el procedimiento donde se describe y detalla cómo tienen que llevarse a cabo las acciones necesarias para conseguir el objetivo del ensayo.

2.19 *Muestra*: Parte o porción finita representativa del material que se somete a análisis a los efectos de verificar las características de calidad o su adecuación para el uso.

2.20 *Muestras usadas en la validación*:

- Reales a escala productiva o resultado de un desescalado Enriquecidas no unidas a la matriz con analito o con una interferencia particular
- Enriquecidas unidas a la matriz; por ejemplo, ingredientes activos añadidos en la etapa de formulación
- Caracterizadas usando otros métodos

2.21 *Paralelismo*: Relación paralela que se requiere entre las curvas dosis - respuesta de las muestras de ensayo y de referencia, para obtener estimados de potencia relativa o en función de definir la validez de un ensayo biológico.

2.22 *Plan maestro de validación*: Es un documento estratégico que identifica los elementos a ser validados, el enfoque que debe adoptarse para la validación de cada elemento, las responsabilidades de la organización y de la documentación que se produce con el fin de garantizar un examen completo de atención a los aspectos de calidad del producto.

2.23 *Precisión*: Es el grado de concordancia de los valores de una serie repetida de ensayos analíticos, efectuados sobre una muestra homogénea. Es la distribución de los valores analíticos alrededor de su media y se expresa como el coeficiente de variación (CV). Esta puede relacionarse a tres niveles, mediante la repetibilidad, la precisión intermedia y la reproducibilidad.

2.24 *Precisión intermedia*: Medida de la precisión dentro de un laboratorio cuando se emplea una muestra homogénea y se analiza en condiciones diferentes, es decir analista diferente y día diferente en equipo diferente. Se recomienda el uso de un diseño experimental. Refleja las condiciones reales dentro del laboratorio.

2.25 *Registro*: Documento que presenta resultados obtenidos o proporciona evidencias de actividades desempeñadas.

2.26 *Repetibilidad*: Medida de la precisión de un método llevada a cabo sobre la base de un número suficiente de determinaciones de una mezcla homogénea del producto, en las mismas condiciones, sobre la misma muestra, por un mismo analista, en el mismo laboratorio con los mismos equipos y reactivos; generalmente en un corto intervalo de tiempo, por lo cual evalúa la variabilidad intrínseca del proceso. También se nombra precisión intraensayo.

2.27 *Reproducibilidad*: Medida de la precisión de los resultados de un método analítico que se efectúa sobre la misma muestra, pero en condiciones diferentes: analistas, laboratorios, equipos y días, entre otras. Es decir, evalúa la variabilidad debida a un factor intrínseco al método. Es la precisión interlaboratorio que se evalúa en el marco de estudios colaborativos.

2.28 *Resultados de una prueba*: Es el valor o valores de una característica que se obtiene al llevar a cabo un método de prueba específico.

2.29 *Revalidación*: Repetición total o parcial de una validación debido a cambios efectuados que pueden afectar la bondad del método.

2.30 *Robustez*: La robustez de un procedimiento analítico es una medida de su capacidad para no ser afectado por variaciones pequeñas, aunque deliberadas, en los parámetros del procedimiento indicados en la documentación y provee una indicación de su aptitud durante condiciones normales de uso. La robustez debe determinarse durante la etapa de desarrollo del procedimiento analítico.

2.31 *Transferencia de un método analítico*: La transferencia de procedimientos analíticos, también referida como transferencia de métodos, es el proceso documentado que califica a un laboratorio (la unidad receptora) para emplear un procedimiento de prueba analítico que se originó en otro laboratorio (la unidad que transfiere), con lo que se asegura que la unidad receptora cuente con el conocimiento adecuado sobre el procedimiento y la capacidad para llevar a cabo el procedimiento analítico transferido según lo previsto.

2.32 *Trazabilidad*: Capacidad para seguir la historia, la aplicación o la localización de todo aquello que está bajo consideración. También se conoce como rastreabilidad (capacidad de reconstruir la historia, o localización de un elemento o de una actividad por medio de registros de identificación).

2.33 *Validación de procedimientos analíticos*: Es el proceso que establece, mediante estudios en laboratorio que las características de desempeño del procedimiento cumplen los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas.

2.34 *Verificación de procedimientos analíticos*: Es la evaluación que sirve para determinar si el procedimiento puede ser utilizado para el propósito previsto, en las condiciones de uso reales.

3 Organización del proceso de validación

3.1 Plan maestro de validación

3.1.1 Cada laboratorio contará con un plan maestro de validación de métodos analíticos.

3.1.2 En el plan maestro de validación se especificarán los ensayos que requieren validación o revalidación.

3.1.3 Se especificará en dicho plan el período en que tendrá lugar la validación / revalidación y las responsabilidades en este proceso.

3.1.4 El plan maestro de validación contará al menos con la siguiente información:

- a) Objetivo y alcance.
- b) Responsabilidades.
- c) Características y enfoque de los métodos que se van a validar.

- d) Etapas de la validación de los métodos.
- e) Selección de los ensayos y criterios de aceptación.
- f) Parámetros para los ensayos de adecuación del sistema.
- g) Modificación y revalidación de métodos.
- h) Verificación de métodos compendiales y estándar.
- i) Transferencia de métodos analíticos.
- j) Lista de los procedimientos requeridos si procede.
- k) Proceso de documentación, aprobación y archivo.
- l) Modelos para la recopilación de los resultados y de los informes de validación.

3.2 Protocolo de validación

3.2.1 Cada método analítico a validar contará con un protocolo de validación.

3.2.2 Los protocolos de validación contarán al menos con la siguiente información:

- a) Identificación del laboratorio y/o institución a la que pertenece el mismo.
- b) Título del estudio de validación.
- c) Niveles de aprobación del protocolo. Responsabilidades.
- d) Objetivo y alcance de la validación. En el alcance se debe definir si es parcial o total. En caso de que se trate de una revalidación, deberá indicarse la causa de la misma.
- e) Categoría a la que pertenece el método y parámetros de validación según sus características.
- f) Relación de materiales, reactivos, patrones, equipos y documentos involucrados en el estudio.
Nota: Se debe especificar códigos, lotes de reactivos y soluciones y en el caso del equipamiento, referencias a los datos de calificación y/o calibración.
- g) Muestras utilizadas.
- h) Fundamento teórico del método y la referencia del mismo.
- i) Relación de los parámetros a evaluar durante la validación.
- j) Diseño experimental y criterios de aceptación por parámetro.
- k) Análisis estadístico a ser utilizado para el procesamiento de los resultados.
- l) Planillas, registros o certificados de validación de los resultados obtenidos, cálculos y procesamiento estadístico, desviaciones, etcétera.

3.2.3 Cualquier cambio que se requiera efectuar a un protocolo ya aprobado, deberá estar bien justificado y ser incorporado al protocolo sin desechar la información anterior. El mismo debe estar sujeto al sistema de control de cambios establecido en la institución.

3.3 Categorización de los métodos analíticos para su selección

3.3.1 Para favorecer la selección adecuada de los métodos analíticos, los laboratorios deberán guiarse por las siguientes categorías:

- a) Métodos oficiales: Se considerarán como tales aquellos métodos descritos en Farmacopeas (USP, BP, Farmacopea Europea), en Series de Informes Técnicos y manuales de

métodos de la OMS, además de otras normas y manuales de métodos de aceptación internacional.

- b) Métodos estandarizados: Se considerarán como tales los derivados de estudios colaborativos internacionales cuyos resultados han sido publicados y se encuentran en fase de aceptación por entidades reguladoras internacionales y nacionales.
- c) Métodos modificados: Serán aquellos métodos normalizados o estandarizados con variaciones de mayor o menor relevancia (cambios en su ejecución, utilización fuera de su alcance, etc.).
- d) Métodos desarrollados en el laboratorio: Se considerarán como tales los métodos de ensayo generados por el propio laboratorio como alternativa a los métodos normalizados y estandarizados.
- e) Métodos alternativos: Categoría especial que sólo incluirá a los métodos de ensayo diseñados con el propósito de reemplazar, refinar o reducir la utilización de animales de experimentación en los ensayos.
- f) Métodos para el control del producto en proceso: Los ensayos que generan informaciones adicionales pero que no son usados para apoyar una decisión de proceso por ejemplo electroforéticos, bioensayos, con los cuales no se determinan especificaciones para los productos intermedios, requieren de la estandarización para demostrar que los componentes de la muestra no invalidan los resultados.

3.4 Aspectos a tener en cuenta para la selección de un método analítico

3.4.1 La selección del método a ser evaluado e implementado dependerá de factores como la disponibilidad de literatura sobre el mismo, la experiencia del personal, la disponibilidad de equipamiento, reactivos y otros materiales de laboratorio, el tiempo de análisis, la especificidad, exactitud y precisión requeridas según el propósito para el cual se destina el ensayo, la sensibilidad y el costo, entre otros factores.

3.4.2 No resultará obligatoria la utilización de métodos de ensayo descritos en Farmacopea, sin embargo, éstos deben usarse siempre que sea posible. El empleo de métodos estandarizados o desarrollados en el laboratorio es aceptable siempre y cuando se demuestre su equivalencia y relevancia.

3.5 Extensión de la validación según la categoría a la que pertenece el método

3.5.1 Los métodos oficiales y estandarizados no requieren validación exhaustiva sino una verificación. No obstante, para la introducción de los mismos, cada laboratorio definirá sus criterios de evaluación caso a caso, tomando en consideración las características, tipo y pasos específicos del procedimiento, los equipos e instrumentos asociados y la experiencia que se tenga en la caracterización del producto en cuestión.

- 3.5.2 Los requisitos de verificación deben basarse en la evaluación de la complejidad tanto del procedimiento como del material al que se aplica el mismo. Puede realizarse por la evaluación limitada de algunos parámetros de validación (o la combinación de ellos) como la exactitud, la precisión y la especificidad de la muestra en cuestión.
Nota: La evaluación de la especificidad es un parámetro clave en la verificación de que un procedimiento oficial es apto para su uso en la valoración de un producto farmacéutico ya que la composición del mismo (excipientes, antioxidantes, amortiguadores o material extraíble del envase) puede interferir con el procedimiento oficial. Por ejemplo, se puede verificar la especificidad aceptable para un método cromatográfico por conformidad con los requisitos de resolución de aptitud del sistema (si se especifican en el procedimiento). Sin embargo, los fármacos de proveedores distintos pueden tener perfiles de impurezas diferentes que no son considerados por el procedimiento de prueba farmacopeico.
- 3.5.3 No se requiere la verificación de los procedimientos de ensayos farmacopeicos básicos que se llevan a cabo de forma rutinaria como por ejemplo: pérdida por secado, residuo de incineración, índice de acidez y métodos instrumentales simples como las mediciones de pH.
- 3.5.4 Los métodos modificados requieren validación y su extensión dependerá de la naturaleza del cambio introducido.
- Si las modificaciones realizadas poseen poco impacto sobre el desempeño del método analítico, sólo se requiere una validación del cambio. Siempre que sea posible, deberá compararse el método modificado contra el método original para demostrar que no existen diferencias significativas entre ellos.
 - Si las modificaciones son significativas, se procederá a una validación exhaustiva del método (reevaluación de todos los parámetros de validación aplicables).
- 3.5.5 Los métodos desarrollados en el laboratorio requieren validación exhaustiva.
- En caso de que los mismos pretendan sustituir algún método establecido, se determinará la equivalencia entre ambos métodos.
- 3.5.6 Los métodos alternativos requieren validación exhaustiva. Esto incluirá la validación del método incluyendo el estudio de la correlación con el método original y el material de referencia debe en el caso de vacunas haber sido evaluado en la clínica o ser trazable con los datos de esta (Anexo 2).
- 3.5.7 Para la presentación al CECMED de métodos alternativos novedosos (basados en nuevas tecnologías o diseños) se requerirá el aval de paneles de expertos (Anexo 2).
Nota: En el caso de métodos utilizados durante el proceso como ensayos complementarios, es decir, que no son usados para verificar cumplimiento de especificaciones de calidad, se realizará una verificación sólo para demostrar que los componentes de la muestra no invalidan los resultados. Igual procedimiento es aplicable a los métodos utilizados para la caracterización de productos biofarmacéuticos, que se utilizan para la evaluación de la comparabilidad ante cambios en los procesos productivos y para el establecimiento de las especificaciones y los métodos analíticos utilizados en las fases de desarrollo (preclínica, fase I y II de estudios clínicos) de nuevos productos excepto los ensayos de actividad biológica.

3.6 Transferencia de métodos analíticos

Para realizar la transferencia de un método desarrollado en otro laboratorio, se definirán criterios para la introducción del mismo. Si el método ha sido validado, se realizará una evaluación del desempeño o ensayo de funcionalidad, y posteriormente se realizará un estudio entre ambos laboratorios con análisis de las mismas muestras para demostrar equivalencia. En caso de que el ensayo no haya sido validado o se transfiera con modificaciones al original, se acometerá una validación exhaustiva.

Nota: Los métodos analíticos a transferir, el alcance de las actividades de transferencia y la estrategia de implementación deberán basarse en un análisis de riesgo que tome en cuenta las experiencias y conocimientos previos de la unidad receptora, la complejidad y las especificaciones del producto, así como el procedimiento.

3.6.1 Las transferencias de procedimientos analíticos se pueden realizar y demostrar usando diferentes enfoques:

- **Ensayo comparativo:** Es el método más común de transferencia de métodos, muestras representativas bien caracterizadas son analizadas por ambos laboratorios (laboratorio que recibe y laboratorio que transfiere). El número de muestras a analizar depende de la criticidad y complejidad del método y si el laboratorio receptor tiene experiencia con metodologías similares.
- **Co-validación entre dos o más laboratorios:** El laboratorio que transfiere el método analítico puede involucrar al laboratorio receptor en una co-validación entre laboratorios, incluyéndolo como parte del equipo de validación en el laboratorio que transfiere y por consiguiente, en la obtención de datos para la evaluación de la reproducibilidad. Esta evaluación se lleva a cabo usando un protocolo de transferencia o validación pre-aprobado que proporciona los detalles del procedimiento, las muestras que se utilizarán y los criterios de aceptación.
- **Revalidación:** La revalidación o revalidación parcial es otro enfoque aceptable para la transferencia de un procedimiento validado. Se deben tener en cuenta las características que serán afectadas.
- **Exención de la transferencia:** Las transferencias convencionales se pueden omitir en ciertas circunstancias. Para tales casos, se considera que el laboratorio receptor está calificado para usar los procedimientos de ensayos analíticos sin necesidad de comparar ni generar datos comparativos entre los laboratorios. Por ejemplo:
 - La composición del producto nuevo es comparable con la de un producto existente y/o la concentración de un ingrediente activo es similar a la de un producto existente y se analiza mediante procedimientos con los que la unidad receptora tiene experiencia previa.
 - El procedimiento analítico que se transfiere está descrito en las farmacopeas oficiales y se mantiene sin cambios. Para este caso, se debe realizar la verificación.

- El procedimiento analítico transferido es el mismo o muy similar a un procedimiento que ya se encuentra en uso.
- El personal a cargo del desarrollo, validación o análisis de rutina del producto en la unidad que transfiere se traslada a la unidad receptora.

Nota: Si el laboratorio receptor es elegible para una exención de transferencia, éste debe documentar dicha exención incluyendo las justificaciones apropiadas.

3.6.2 El proceso de transferencia tiene que estar documentado en cada una de sus etapas. A continuación se listan los documentos que se deben generar en este proceso:

- Protocolo de transferencia: Dicho documento expresa el consenso entre las partes, el cual indica una estrategia de ejecución y debe incluir los requisitos y responsabilidades de cada una de las partes. Se recomienda incluir en el protocolo los siguientes temas:
 - Objetivo y alcance
 - Responsabilidades de la unidad que transfiere y de la unidad receptora
 - Materiales e instrumentos que se utilizarán
 - Procedimientos analíticos y diseño experimental
 - Criterios de aceptación para todos los ensayos
 - Características del desempeño analítico
 - Análisis estadísticos a utilizar para analizar los resultados
- Informe de transferencia: Donde se describen los resultados obtenidos con respecto a los criterios de aceptación, junto con las conclusiones que confirmen que la unidad receptora está calificada para implementar el método analítico en estudio.

3.7 Cumplimiento de Buenas Prácticas para asegurar los resultados de la validación

3.7.1 Los laboratorios que desarrollen estudios de validación cumplirán como requisito indispensable los requerimientos de Buenas Prácticas de Laboratorio aplicables en función de asegurar los resultados obtenidos.

3.7.2 En particular, se pondrá énfasis en garantizar los siguientes aspectos.

Se garantizará:

- a) La calidad de los reactivos utilizados en los estudios.
- b) El control sobre la preparación de las soluciones de ensayo (incluyendo el agua utilizada), la identificación inequívoca de las mismas y su conservación.
- c) El empleo de materiales de referencia adecuadamente caracterizados, bien sean primarios o secundarios calibrados contra los primarios. Se dispondrá de la documentación de tales patrones.
- d) La calibración y/o verificación de aquellos equipos que lo requieran antes de comenzar el estudio de validación. El

laboratorio debe disponer de toda la documentación que avale el estado de la calibración y/o verificación.

- e) El control sobre la manipulación y conservación de las muestras para el estudio. Además, se garantizará la homogeneidad de dichas muestras de ensayo.
- f) La conservación de la documentación en función de la trazabilidad.
- g) La calificación y entrenamiento requeridos del personal que ejecuta la validación e interpreta los resultados obtenidos.

3.8 Clasificación de los métodos de ensayo según su propósito. Definición de parámetros

3.8.1 Según su propósito los métodos de ensayo se clasificarán en 3 grupos: ensayos de identidad, determinación de impurezas, contenido y actividad biológica o potencia:

- Los ensayos de identidad agrupan aquellos diseñados para identificar un analito en una muestra por comparación de una propiedad físico-química (comportamiento cromatográfico, espectro, reactividad química) o inmunoquímica (interacción antígeno-anticuerpo) con la de una sustancia de referencia.
- Los ensayos de determinación de impurezas agrupan aquellos utilizados para determinar impurezas cualitativa o cuantitativamente.
- Los ensayos de contenido y actividad biológica agrupan los empleados para la evaluación de la actividad biológica o potencia, así como los empleados para la cuantificación del ingrediente farmacéutico activo y preservos u otro componente del producto estrictamente asociado a la actividad farmacológica. De igual forma pueden incluirse otros tipos de métodos analíticos como los ensayos de disolución.

Nota: Los ensayos de seguridad son métodos oficiales y están destinados a la evaluación de sustancias que puedan tener incidencia sobre la seguridad de un producto, tales como la determinación de pirógenos, la inocuidad o seguridad integral, la toxicidad específica, general, la esterilidad y la reversión a la toxicidad de toxoides, entre otros. Estos ensayos tienen sus propios requisitos de verificación descritos en las Farmacopeas.

3.8.2 La selección de los parámetros se realizará de acuerdo a la siguiente Tabla:

Parámetro	Identidad	Impurezas		Contenido o Potencia
		Cuantificación	Límites	
Exactitud	-	+	-	+
Precisión	-	+	-	+
Linealidad e intervalo	-	+	-	+
Paralelismo	-	-	-	+
Especificidad	+	+	+	+
Límite de detección	±	±	+	-
Límite de cuantificación	-	+	-	-

Leyenda:

+ el parámetro debe ser evaluado obligatoriamente

- el parámetro no tiene que ser evaluado

± el parámetro no tiene que ser necesariamente evaluado, pero puede requerirse su determinación bajo determinadas circunstancias

3.8.3 En los métodos analíticos que no están en la clasificación descrita en 3.8.1, la definición de los parámetros se realizará caso a caso, según el propósito y las características del método.

3.9 Robustez

3.9.1 La evaluación de la robustez es relevante en los métodos desarrollados por el fabricante, debe realizarse durante la fase de desarrollo del método y depende del tipo de procedimiento, la validación está tan ligada al desarrollo del método mismo que a menudo no es posible determinar dónde termina el desarrollo y dónde comienza la validación. En tal caso, si las mediciones son susceptibles a variaciones en las condiciones analíticas estas deben ser cuidadosamente controladas e incluidas en el procedimiento.

3.9.2 En la evaluación de la robustez deben tenerse en cuenta los siguientes criterios:

a) En ensayos donde la preparación de las muestras resulte prolongada, se analizará la estabilidad del analito en función de determinar si pequeñas variaciones del mismo en el tiempo pueden incidir en el desempeño del método.

Nota: Para ensayos físico-químicos, esto puede ser recomendable en el caso de métodos colorimétricos, conductimétricos y ensayos de disolución, entre otros, y para ensayos biológicos será aplicable donde la preparación de la muestra resulte larga y engorrosa o se analice un número de muestras excesivo.

b) Cuando se pretenda evaluar varios factores de variabilidad en un método, deberán introducirse varios cambios a la vez, para evaluar las interacciones.

c) Para conocer la influencia de los factores seleccionados sobre el sistema de ensayo, se determinarán la exactitud y la precisión (u otro parámetro equivalente y aplicable) de cada condición con el objetivo de estimar el grado de tolerancia de ellos en las condiciones normales de ensayo.

3.10 Desviaciones del protocolo de validación

3.10.1 Las actividades de validación se ejecutarán según lo establecido en los protocolos de validación.

3.10.2 Cualquier desviación de lo descrito en el protocolo debe ser adecuadamente justificada y documentada, ya sea como información anexa o como parte del propio protocolo. Además, debe evaluarse y documentarse la repercusión de la desviación en el proceso de validación.

3.10.3 Las desviaciones del protocolo serán analizadas y autorizadas por la dirección del laboratorio y Aseguramiento de la calidad.

4 Desarrollo del proceso de validación. Evaluación de los parámetros

4.1 Determinación de la exactitud

4.1.1 Tipos de muestras usadas en el estudio de la exactitud:

- Enriquecidas unidas a la matriz
- Caracterizadas
- Matrices sin analito + MR reales

4.1.2 La exactitud puede realizarse según los siguientes métodos:

- Para cuantificación de ingrediente farmacéutico activo (IFA).
 - Aplicación del método analítico a un analito de pureza conocida (ejemplo, un material de referencia).
 - Comparación de resultados obtenidos utilizando el método analítico con un segundo método bien caracterizado con exactitud probada y definida.
- Para cuantificación de producto terminado (PT).
 - Mezcla de excipientes de la formulación del PT (Blanco), al que se adicionan cantidades conocidas del IFA.
 - Cuando no se dispone de todos los excipientes de la formulación, es aceptable adicionar cantidades conocidas de analito puro (MR) al PT y comparar los resultados con un segundo método bien caracterizado con exactitud probada y definida.
- Para cuantificación de impurezas.
 - Muestras (IFA o PT) a las que se adicionan cantidades conocidas de impurezas o productos de degradación.
 - Cuando no se dispone de las impurezas, es aceptable comparar los resultados de las muestras sometidas a condiciones extremas de degradación con un segundo método bien caracterizado.
 - Para el ensayo de disolución, si la forma de dosis es una cápsula, deberá agregarse a la mezcla el mismo tipo de cápsula, en cuanto a color y tamaño. Las soluciones deben ser ensayadas estableciendo los mismos parámetros del método (temperatura, velocidad de rotación, filtros, tipo de muestreo y modo de detección). Si las soluciones de exactitud son preparadas a 5 niveles de concentraciones a través del intervalo, las alícuotas pueden ser colectadas en el intervalo de muestreo especificado en el método y analizadas de acuerdo al procedimiento cuantitativo establecido.

Nota: Se recomienda realizar al menos 9 determinaciones en 3 concentraciones cubriendo el intervalo especificado (Ej.: 3 concentraciones / 3 réplicas de cada una) en condiciones de repetibilidad. Además, debe calcularse el porcentaje de recuperación de la cantidad valorada con respecto a la cantidad conocida de analito añadida a la muestra o como la diferencia entre la media de la valoración y el valor verdadero considerando los intervalos de confianza.

4.1.3 La evaluación de la exactitud se puede realizar calculando el porcentaje de recuperación en todo el intervalo de la valoración o evaluando la linealidad de la relación entre las concentraciones estimadas y las reales.

4.1.4 El criterio estadístico más utilizado es que el intervalo de confianza para la pendiente esté comprendido dentro de un intervalo alrededor

de 1.0, o alternativamente, que el valor de la pendiente esté cercano a 1.0.

4.1.5 El criterio de aceptación dependerá de la valoración, de su variabilidad y del producto.

4.1.6 Para que la evaluación de la exactitud se considere satisfactoria, no existirán diferencias significativas entre los valores obtenidos experimentalmente y los valores asignados.

4.1.7 La exactitud puede ser inferida una vez que la precisión, linealidad y especificidad hayan sido evaluadas como satisfactorias.

4.1.8 En ensayos biológicos los métodos antes descritos pueden no ser aplicables. En su lugar (o de forma concomitante) la determinación de la exactitud podrá realizarse por la siguiente variante:

a) Valor teórico en el intervalo de confianza del valor experimental: Se utilizarán diluciones diferentes (al menos 5) de un material de referencia, las cuales serán analizadas por duplicado en 3 ensayos como mínimo. En todos los casos, el valor teórico (esperado) deberá estar comprendido en el intervalo de confianza del valor experimental (hallado).

Nota: Podrá ser utilizado cualquier otro método siempre que se demuestre estadísticamente la exactitud.

4.2 Determinación de la precisión

4.2.1 Las muestras utilizadas para evaluar la precisión deben ser muestras reales de producto terminado tanto para la determinación cuantitativa del principio activo en la muestra como para la determinación cuantitativa de impurezas.

4.2.2 La determinación de la precisión se realizará a 3 niveles, siempre que proceda: intraensayo (repetibilidad), interensayo (precisión intermedia) e interlaboratorios (reproducibilidad).

4.2.2 En ensayo físico - químicos la evaluación de la precisión podrá seguir los siguientes diseños experimentales:

a) Evaluación de la repetibilidad: (1) se prepararán muestras de 3 concentraciones diferentes, una inferior, media y superior del intervalo especificado y realizar 3 réplicas de cada una o (2) realizar un mínimo de 6 determinaciones a la concentración del 100 %.

b) Evaluación de la precisión intermedia: Se implementará un diseño donde se evaluarán 3 concentraciones de una muestra (como mínimo), o realizar 3 réplicas de la concentración al 100 % por triplicado en días diferentes por al menos 2 analistas. Pueden emplearse instrumentos diferentes.

c) Evaluación de la reproducibilidad: La reproducibilidad es evaluada por medio de ensayos interlaboratorios. Este parámetro no es obligatorio a menos que se quiera estandarizar

el procedimiento analítico, por ejemplo, para su inclusión en farmacopeas.

Nota: Podrá ser utilizado cualquier otro método siempre que se demuestre estadísticamente la precisión.

- d) Para el ensayo de disolución se determina ensayando al menos 6 alícuotas de la mezcla homogénea de la muestra de cada fortaleza o dosis del producto. Puede ser evaluado también en el intervalo especificado de la forma de dosis ensayada. Si la forma de dosis requiere el uso de la condición de insaturación, la condición de insaturación especificada en el método debe ser evaluada en la precisión.

4.2.3 En cada caso se evaluará la media, desviación estándar típica y el coeficiente de variación (CV).

4.2.4 Los resultados de los estudios de precisión se expresarán en términos de CV, el límite debe establecerse en dependencia de la especificación y de la variabilidad de cada método. Según el estado del arte para ensayos físico-químico el CV no debe exceder el 5 %. Generalmente se aceptarán variabilidades menores para algunos métodos como los cromatográficos ($\leq 2\%$) y los espectrofotométricos ($\leq 3\%$). La variabilidad aceptada en estudios de repetibilidad será menor para análisis de IFA que para determinación de impurezas o de producto terminado, por la influencia de la concentración de analito. El intervalo de confianza debe ser reportado para cada tipo de precisión investigada.

4.2.5 En ensayos biológicos la evaluación de este parámetro podrá seguir los siguientes diseños experimentales:

- a) Evaluación de la repetibilidad: Para los ensayos *in vitro* (inmunoensayos y ensayos en cultivos celulares) se prepararán no menos de 5 réplicas de cada dilución de muestra utilizada en el ensayo y se evaluarán en un mismo ensayo (3 veces como mínimo por el mismo analista). Para los ensayos *in vivo*, se seleccionarán 3 concentraciones (rango alto, medio y bajo del ensayo) y se prepararán 3 réplicas de cada una, las cuales se analizarán en un mismo ensayo o en ensayos diferentes por un mismo analista. Se calculará el CV y el límite se establecerá en dependencia de la especificación y de la variabilidad de cada método.
- b) Evaluación de la precisión intermedia: Se evaluará en el intervalo de trabajo, en al menos 6 determinaciones independientes, involucrando diferentes analistas, instrumentos y materiales de laboratorio. Se evaluará la variabilidad entre analistas y días. Se calculará el CV y el límite se establecerá en dependencia de la especificación y de la variabilidad de cada método.
- c) Evaluación de la reproducibilidad: Se implementará en forma de estudio interlaboratorio. Se evaluarán entre 3 y 5 lotes de fabricación, de ser posible de diferentes actividades biológicas, en todo el rango de trabajo en al menos 10 ensayos

independientes, involucrando diferentes analistas, reactivos e instrumentos en cada laboratorio.

4.3 Determinación de la especificidad

4.3.1 El diseño de los estudios de especificidad dependerá de las características del método, del uso propuesto y del tipo de muestra que se vaya a analizar.

4.3.2 Las muestras utilizadas para evaluar la especificidad pueden ser muestras blanco, caracterizadas y muestras reales sometidas a condiciones de estrés.

4.3.3 La evaluación de la especificidad, en función de las características de los métodos de ensayo, deberá estar dirigido a los siguientes aspectos:

- a) Identidad: (1) Se demostrará que el método es capaz de identificar el principio activo en presencia de otras sustancias con estructuras estrechamente relacionadas realizando una comparación con un material de referencia bien caracterizado. (2) Tratamiento del placebo con el reactivo utilizado para provocar la reacción química y demostrar que no existe interferencia o reacción del placebo con el reactivo químico.
- b) Cuantificación de impurezas: Se demostrará que el método permite cuantificar con exactitud el contenido de impurezas de un analito (por ejemplo, prueba de sustancias relacionadas, límite de metales pesados, impurezas orgánicas volátiles). (1) Se puede determinar mediante la adición al principio activo o producto terminado una cantidad conocida de impurezas en concentraciones adecuadas y demostrar que las impurezas se determinan con exactitud y precisión adecuada. (2) Si no se dispone de estándares de impurezas o de productos de degradación puede demostrarse la especificidad comparando los resultados de las pruebas de las muestras que contengan impurezas o productos de degradación con los de un segundo método bien caracterizado. Estas comparaciones deben incluir muestras sometidas a condiciones forzadas relevantes (por ejemplo, luz, calor, humedad, hidrólisis ácida y alcalina y oxidación).
- c) Determinación cuantitativa de un componente (o para ensayos de actividad): Se asegurará que la señal medida por el método analítico corresponde exclusivamente al analito sin interferencias de excipientes, productos de degradación y/o impurezas. (1) Se puede determinar adicionando al principio activo o al producto terminado una cantidad conocida de excipiente o impurezas en concentraciones adecuadas y demostrar que el análisis no resulta afectado por la presencia de estas sustancias. (2) Si no se dispone de impurezas o productos de degradación proceder según método 2 de la cuantificación de impurezas.

- d) Para los ensayos de disolución una mezcla del medio de disolución y el excipiente (incluyendo las cápsulas si procede) debe ser ensayada en el estudio de especificidad. La estabilidad del principio activo en el medio de disolución debe ser considerada desde que el ensayo expone al principio activo en el medio hidrolítico a 37 °C durante el intervalo de tiempo especificado. El monitoreo simple del espectro de absorción de las soluciones no es suficiente para determinar la degradación ya que muchos productos de degradación tienen el mismo espectro de absorción que el principio activo. Por lo tanto, el ensayo de especificidad puede ser confirmado por el análisis de las muestras de exactitud por un método de análisis más selectivo como por ejemplo HPLC. Si el material de la cápsula interfiere en la cuantificación del principio activo, se pueden corregir los resultados con un factor de corrección. Factores de corrección mayores que el 25 % de la cantidad o dosis es inaceptable.

- 4.3.4 La falta de especificidad de un método no implicará su invalidación para el uso propuesto, pero sí requerirá la utilización de un procedimiento complementario que garantice la especificidad del método analítico o el uso de un patrón interno para compensar las pérdidas del analito.

Nota: Cuando se utilizan procedimientos cromatográficos deberán presentarse cromatogramas representativos para demostrar el grado de selectividad y los picos deberán identificarse adecuadamente. Las pruebas de purezas de pico (por ejemplo, utilizando arreglo de diodos o espectrometría de masa) pueden resultar útiles para demostrar que el pico cromatográfico del analito no puede atribuirse a más de un solo componente.

- 4.3.5 Para ensayos biológicos los diseños descritos anteriormente resultan aplicables. También se puede analizar la especificidad a través de la dilución paralela de la muestra de referencia con y sin la adición de la interferencia potencial. Si las curvas son similares y la potencia se ajusta a lo esperado de la comparación entre ambas muestras, el ensayo es específico con respecto al compuesto. Tanto la similitud como la potencia pueden ser evaluadas usando métodos equivalentes apropiados.

4.4 Determinación de la linealidad e intervalo

- 4.4.1 La linealidad debe establecerse en el intervalo del método analítico. Este estudio se efectuará sobre solución patrón de analito que contenga concentraciones crecientes que cubran el intervalo del método.

- 4.4.2 En ensayos físico - químicos los estudios de linealidad responderán a diseños similares a los que se describen a continuación:

- 4.4.2.1 Se utiliza normalmente un mínimo de 5 concentraciones en los intervalos especificados a continuación:

- Cuantificación del Ingrediente farmacéutico activo y Producto Terminado:(80 - 120) % de la concentración del valor nominal a cuantificar.
- Uniformidad de contenido: (70 - 130) % de la concentración del ensayo.
- Ensayos de disolución: ± 20 % del rango especificado.
- Determinación de impurezas: desde el nivel reportado hasta el 120 % de la especificación.

Nota 1: En los ensayos de disolución si las especificaciones de un producto de liberación controlada cubren una región que varía de 20 % después de una hora de administrado a 90 % después de 24 horas, el intervalo validado debe comprender entre 0 y 110 % del valor especificado en la etiqueta.

Nota 2: Para impurezas conocidas como extraordinariamente potentes o que producen efectos tóxicos farmacológicos inesperados los límites de detección y cuantificación estarán en proporción con el nivel al cual las impurezas deben ser controladas.

Nota 3: Si se realiza el ensayo de cuantificación y pureza al mismo tiempo, se debe utilizar un estándar al 100 % y la linealidad debe cubrir el intervalo reportado para el ensayo de impurezas.

4.4.2.2 Se evaluarán los datos estadísticamente a fin de verificar la linealidad y proporcionalidad con alguna de las siguientes opciones:

- Significación de la regresión: Se determinará el coeficiente de correlación (debe ser ≥ 0.990) y el de determinación (valores superiores a 0.98).
- Verificación de linealidad: Se efectuará por determinación del CV de los factores de respuesta (cociente respuesta / concentración), el cual no será superior al 5 %. También se evaluará la varianza de la pendiente de la línea de regresión.
- Verificación de proporcionalidad: Los resultados de este ensayo deberán incluir el 0 para el grado de probabilidad definido.

Nota: Podrá ser utilizado cualquier otro método siempre que se demuestre estadísticamente la linealidad.

4.4.3 En ensayos biológicos la determinación de la linealidad involucrará la preparación de 3 a 6 diluciones de la muestra en el intervalo definido y su análisis por triplicado en 3 ensayos independientes. En este caso, se calculará la exactitud y precisión para cada dilución, los cuales deberán ser aceptables para que se considere lineal el método.

Nota: En algunos ensayos biológicos para determinación de potencia, los programas estadísticos para conocer la actividad biológica del producto evalúan el cumplimiento de la linealidad como parte de los criterios de validez del ensayo, de modo que resulta adecuado utilizar tales confirmaciones para estimar la linealidad del sistema.

4.5 Determinación del paralelismo

4.5.1 Aplicable a ensayos biológicos en los cuales la curva dosis - respuesta sea lineal, de forma natural o transformada. Este estudio resultará un test de identidad entre 2 preparaciones, el material de referencia y el analito diluidos en un mismo tampón de ensayo o fluido, y deberá realizarse de forma concomitante al estudio de linealidad.

4.6 Determinación del límite de detección y cuantificación

4.6.1 La evaluación de ambos parámetros puede efectuarse bajo el mismo diseño y se utilizan muestras blancas.

- a) Relación señal ruido: Se compararán la respuesta del blanco (matriz sin analito) con las muestras que contienen pequeñas cantidades de analito adicionadas al blanco. Deberá obtenerse el nivel medio de ruido del blanco y se multiplicará por 2 o 3 para el límite de detección o por 6 o 10 para el límite de cuantificación. Posteriormente se compararán estos valores con las respuestas de las series blanco - analito y se hallará la concentración de analito que corresponda al valor de la señal.
- b) Estudio de la menor cantidad detectable: Muy recomendado para cromatografía de capa delgada en la detección de impurezas y/o productos de degradación en IFA. Se determinará la carga máxima de muestra que se separa correctamente en las condiciones cromatográficas establecidas, y posteriormente se prepararán diluciones (a una concentración ya evaluada) más cantidades decrecientes del analito a estudiar. El límite de detección se calculará a partir de la dilución en que no sea posible distinguir entre la respuesta del analito y la del blanco. El resultado se expresará en valor absoluto o en porcentaje (con respecto a la carga máxima).
- c) Por estimación: El límite de detección y el de cuantificación podrán extrapolarse del valor de la ordenada en el origen (en unidades de concentración), de la recta del ensayo de linealidad o por análisis repetido del blanco de la muestra. En todos los casos se aplicarán cálculos matemáticos para estimar ambos límites y estos serán verificados mediante el análisis de muestras que contengan el analito en concentraciones iguales o aproximadas a los límites estimados.

4.6.2 Tanto el límite de detección como el de cuantificación son valores numéricos. No se aceptarán como especificaciones índices cualitativos como “no presencia o ausencia del analito” o la expresión “no contiene”.

4.7 Pruebas de idoneidad del sistema

Nota: Las pruebas de adecuación del sistema son parte esencial de muchos métodos analíticos y dan la seguridad de que el sistema analítico se ejecuta correctamente. Se basa en el concepto de que el equipamiento, las operaciones analíticas y las muestras utilizadas en el ensayo son evaluados de forma integral para demostrar la estabilidad del sistema durante la medición o cuantificación del analito. Las farmacopeas establecen las pruebas de idoneidad del sistema que deben realizarse antes de acometer el ensayo para cada método analítico.

4.7.1 La prueba de idoneidad del sistema debe establecerse para cada método analítico en particular dependiendo del tipo de método que se va a validar.

4.7.2 En los métodos cromatográficos (líquido y gaseoso) se establecerá el número de réplicas de inyecciones de la solución estándar, la resolución entre dos picos consecutivos, el número de platos

teóricos de la columna, el factor de simetría del pico cromatográfico, etc.

- 4.7.3 En los métodos volumétricos se establecerán las condiciones de estandarización de las soluciones volumétricas utilizadas en los ensayos.
- 4.7.4 En el caso de los métodos espectrofotométricos se establecerá, al menos, el número de réplicas necesario de los espectros de absorción de las soluciones estándar.
- 4.7.5 En los estudios de disolución la idoneidad del sistema puede efectuarse a través de la calibración química del disolutor utilizando tabletas calibradoras antes de ejecutar la validación del método analítico.
- 4.7.6 La respuesta generada por la solución estándar debe exhibir desviaciones estándar relativas o coeficientes de variación dentro de los límites permitidos según el método analítico utilizado.

5 Validación de los parámetros intrínsecos del ensayo de disolución

- 5.1 La validación del método de análisis para cuantificar el porcentaje de ingrediente activo se realiza según lo descrito en esta Guía.
- 5.2 En la validación de los parámetros intrínsecos del ensayo de disolución deben evaluarse los siguientes aspectos:
 - a) Estabilidad de las soluciones analíticas: La solución estándar se almacena bajo condiciones que aseguren la estabilidad. La estabilidad del estándar se analiza durante un período específico, empleando una solución estándar recién preparada a cada intervalo para realizar la comparación. La solución muestra usualmente se almacena a temperatura ambiente, la misma se analiza durante un período específico empleando la respuesta de la solución de muestra original para realizar la comparación. El intervalo típico aceptable para la estabilidad de la solución muestra puede encontrarse entre 98 % y 102 % comparado con el análisis inicial de las soluciones de la muestra. Si la solución no es estable, los aspectos a considerar pueden ser la temperatura (puede requerirse refrigeración), protección de la luz y material de los vasos (plástico o vidrio). El procedimiento puede indicar que los estándares y las muestras requieren ser analizados dentro de un período durante el cual se demuestre la estabilidad aceptable de la solución de muestra y la del estándar.
 - b) Evaluación del filtro: Este parámetro debe ser estudiado debido a la necesidad de filtrar los medios de disolución antes de comenzar el ensayo y antes de la cuantificación. Típicamente se utiliza un filtro desechable con un tamaño de poro entre 0,2 y 10 μm . El mismo, además, debe ser compatible con el medio de

disolución y no debe alterar significativamente la concentración del medicamento en la solución. Puede lograrse mediante la preparación de una solución estándar adecuada o una solución de muestra completamente disuelta (p.ej., preparada como una muestra típica en un vaso o una muestra colocada en un vaso de precipitados mezclada con un mezclador magnético durante 1 hora). Para soluciones estándar, comparar los resultados de las soluciones filtradas (después de desechar el volumen apropiado) con los resultados de soluciones sin filtrar. Para soluciones de muestra, comparar los resultados de las soluciones filtradas (después de desechar el volumen apropiado) con los resultados de soluciones sin filtrar y centrifugadas.

- c) Validación de los sistemas automatizados: Es similar a la validación realizada para el muestreo manual, con la particularidad de que es necesario demostrar que el ingrediente farmacéutico activo en estudio no se adsorbe en las tuberías del sistema y que el arrastre del sistema automatizado no introduce errores de cuantificación significativos. Algunos instrumentos están equipados con muestreo a través del eje de la paleta o la canastilla. Estos casos pueden requerir una validación apropiada (p.ej., probada equivalencia en función de los resultados con el procedimiento de muestreo usual). Se debe tener en cuenta la perturbación de la hidrodinámica del vaso ocasionada por sondas de muestreo y se debe realizar una validación adecuada para garantizar que las sondas de muestreo no causan un cambio significativo en la velocidad de disolución. Se deben comparar los procedimientos manuales con los automatizados para evaluar la intercambiabilidad de los procedimientos. Esto puede lograrse al comparar los datos de diferentes corridas o, en algunos casos, mediante un muestreo que se realice de ambas maneras a partir del mismo vaso. Los resultados deben ser coherentes con los requisitos para la precisión intermedia (descritos en esta regulación) si se considera que los procedimientos son intercambiables. Otros aspectos de la validación de la automatización pueden incluir el arrastre de residuos del fármaco, los efectos de mantener la sonda en el vaso durante el ensayo (los muestreos simultáneos mencionados previamente pueden no ser apropiados en este caso), adsorción del fármaco y los ciclos de limpieza y/o enjuague.

6 Documentación de los resultados de la validación

- 6.1 Todos los datos primarios serán perfectamente auditables y trazables en la documentación del laboratorio.
- 6.2 Una vez concluidos los estudios de validación y analizados los resultados, se elaborarán los informes técnicos o de validación correspondiente, los cuales deberán incluir:
- a) Identificación del laboratorio y/o institución a la que pertenece.

- b) Identificación del Informe Técnico.
- c) Título del estudio de validación.
- d) Referencias de la calibración, verificación y/o calificación de instrumentos de medición y equipos utilizados.
- e) Resultados de las determinaciones de cada parámetro contra las especificaciones, incluyendo datos primarios (esquemas, curvas de calibración, espectros y cromatogramas originales, lecturas de absorbancia, fotos, figuras, etc.).
- f) Discusión de los resultados y conclusiones.
- g) Nivel de aprobación de los resultados.
- h) Fechas de inicio y conclusión del estudio.

6.3 Toda la documentación (protocolo, informes, datos primarios, registros de ensayo, cromatogramas y espectros) se archivará adecuadamente mientras se encuentre en uso el método validado.

7 Aseguramiento de los resultados y monitoreo de los ensayos validados

7.1 Aseguramiento de los resultados de los métodos validados

7.1.1 Durante el uso rutinario de los ensayos validados o verificados se insertarán, con la frecuencia establecida por cada laboratorio y en dependencia de las características de cada técnica analítica, muestras controles positivos y negativos.

Nota: En el caso de ensayos biológicos, en todos los ensayos deben incluirse controles positivos y negativos.

7.2 Utilización de gráficos de control

7.2.1 Los ensayos validados deberán ser monitoreados a intervalos regulares a través de gráficos de control (donde proceda) u otras herramientas estadísticas que permitan mantener el control sobre el desempeño rutinario de los ensayos.

7.3 Revalidación de métodos analíticos

7.3.1 Los métodos se revalidarán si existen cambios reales o posibles en su ejecución, de acuerdo a las siguientes recomendaciones.

- a) Cambios menores en el método: Si el o los cambios son menores sólo se requerirá una validación parcial (validación del cambio), dirigida a demostrar que el cambio no posee impacto en el desempeño del método. Cambios esperados como la sustitución de un lote de material de referencia de trabajo por otro, cambio en el lote de conjugado o recubrimiento (por sólo citar algunos ejemplos), no implicarán la necesidad de revalidar, sino que se demostrará que el sistema analítico permanece bajo control tras los cambios a través de gráficos de control o herramientas equivalentes.
- b) Cambios mayores en el método: Se requerirá revalidación exhaustiva (revalidación de todos los parámetros aplicables), la

cual se ejecutará de acuerdo a lo establecido en esta guía (Apartado 4.).

- 7.3.2 Igualmente, los métodos analíticos serán revalidados si existen cambios mayores en los procesos de fabricación tanto del ingrediente farmacéutico activo como del producto terminado y si existen cambios en las matrices o rangos de las muestras ensayadas.

Nota: Otros tipos de cambio, podrán ser enfrentados según un análisis de riesgo que evalúe su impacto en la validación y de acuerdo con esto se define la necesidad o no de revalidar y su alcance.

- 7.3.3 La documentación relativa a los resultados de la revalidación se elaborará según se establece en el Apartado 4 de esta guía.

8 Bibliografía

- 8.1 Anon. Minitab Statistical Software Release 8. QC Supplement: Quality Control and Improvement 1991. Rosemont, PA, USA: Quickset: 21.15-21.20.
- 8.2 Balls M Et al. Practical aspects of the validation of toxicity test procedures. The report and recommendations of ECVAM workshop 5. ATLA 1995; 23: 129-147.
- 8.3 Balls M Et al. Report and recommendations of the CAAT / ERGATT workshop on the validation of toxicity test procedures. ATLA 1990; 18: 313-337.
- 8.4 Balls M y Karcher W. The validation of alternative test methods. ATLA 1995; 23: 884-886.
- 8.5 Council of Europe. Analytical Validation. In Pharmeuropa Technical Guide 1996: 28-40. Strasbourg France: Council of Europe.
- 8.6 Curren RD et al. The role of prevalidation in the development, validation and acceptance of alternative methods. ATLA 1995; 23: 211-217.
- 8.7 FDA. Guidance for Industry. Bioanalytical methods validation for human studies. CDER. 1998.
- 8.8 Fentem J. y Balls M. The ECVAM approach to validation. In Animal Alternatives, Welfare and Ethics (ed. LFM van Zutphen and M Balls): 1083-1089. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier.
- 8.9 Fentem JH et al. Validation: lesson learned from practical experience. Toxicology in Vitro 1995; 9: 857-862.
- 8.10 Ferguson M et al. Conferencias Magistrales del II Curso de la Red Global de Entrenamiento de OMS "Implementación de un sistema de calidad en laboratorios nacionales de control" 1998.
- 8.11 Finney DJ. Control Charts. In Statistical Method in Biological Assay 1964. London, UK: Charles Griffin and Company Limited: 161-162.
- 8.12 G-ENAC-04. Guía para la acreditación Laboratorios que realizan análisis microbiológicos. Marzo 1997.
- 8.13 Griffiths E. Assuring the quality of vaccines: regulatory requirements for licensing and batch release. In Methods in Molecular Medicine: Vaccine Protocols (ed. A Robinson, G Farrar and C Wiblin). Totowa, NJ, USA: Humana Press 1996: 269-288.

- 8.14 Guidance for Industry (Draft). Analytical procedures and methods validation. CBER and CDER. 2000.
- 8.15 ICH. Validation of Analytical Procedures: text and methodology Q2(R1).2005
- 8.16 International Organization for Standardization. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. ISO 5725-1, ISO 5725-2, ISO 5725-3, ISO 5725-4, ISO 5725-6, Ginebra 1994.
- 8.17 NC 376:2004 "Terminología sobre Laboratorios Clínicos y Diagnosticadores".
- 8.18 Regulación 41-2007 "Validación de Métodos Analíticos".
- 8.19 NC-ISO / IEC 17025. Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración. ISO. 2008.
- 8.20 OMS. Comité de Expertos en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. Serie de Informes Técnicos No 957 Anexo 1, OMS Ginebra, 2010.
- 8.21 OMS. Comité de Expertos en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. Validación de los procedimientos analíticos empleados en el examen de los materiales farmacéuticos. Serie de Informes Técnicos No 823 Anexo 5, 1992.
- 8.22 PDA. Analytical Methods Validation and Transfer for Biotechnology Product Report No.57. 2012
- 8.23 PNO 07.001 Forma y contenido de las disposiciones reguladoras. CECMED. Cuba.2013
- 8.24 Reglamentación, contenido y revisión de las disposiciones reguladoras. CECMED. Cuba.
- 8.25 Regulación 37-2012 "Buenas Prácticas para Laboratorios de Control de Medicamentos".
- 8.26 USP. Validation of Compendial Methods (1225), General Information. The United States Pharmacopeia 35. 2012
- 8.27 WHO good practices for pharmaceutical microbiology laboratories. WHO Technical Report Series 961, Annex 2, 2011.
- 8.28 WHO. Supplementary Guidelines on GMP: Validation. 2003.

ANEXO 1

Validación de métodos microbiológicos

- 1 Los principios generales de esta regulación relativa a la organización del proceso de validación, la caracterización de los métodos, su selección, la extensión de la validación y el cumplimiento de BP, resultan aplicables a los ensayos microbiológicos.
- 1.1 Los aspectos contemplados en el apartado 4 pueden tener una aplicabilidad más limitada, aunque se recomienda su consulta rigurosa durante la planificación de la validación de los métodos microbiológicos.
- 2 Los métodos microbiológicos no oficiales o alternativos a los descritos en las farmacopeas, deben ser validados antes de su uso.
- 2.1 En la validación de los **ensayos microbiológicos cualitativos** se evaluará, cuando sea apropiado: la especificidad, el límite de detección, la robustez, la repetibilidad y la tolerancia
- 2.1.1 **Especificidad:** La especificidad de un método microbiológico cualitativo es la capacidad para detectar una gama de microorganismos que pueden estar presentes en la muestra. Se determina a través de la promoción del crecimiento en los medios para métodos cualitativos que dependen del crecimiento para demostrar la presencia o ausencia de microorganismos. En los métodos que no requieren del crecimiento como indicador de la presencia de microorganismos, la especificidad de la valoración de microorganismos asegura que la materia extraña en el Sistema de prueba no Interfiere con la prueba.
- 2.1.2 **Límite de detección:** Es el número más bajo de microorganismos que en una muestra puede detectarse, pero no necesariamente cuantificarse, bajo las condiciones experimentales establecidas. Una prueba de límite microbiológico determina la presencia o ausencia de microorganismos. Dada la naturaleza de la microbiología, el límite de detección se refiere al número de organismos presentes en la muestra original antes de los pasos de dilución o incubación; no se refiere al número de organismos presentes en el momento de la valoración.
- 2.1.3 **Tolerancia (fortaleza o resistencia):** La tolerancia de un método microbiológico cualitativo es el grado de precisión de los resultados de la prueba obtenidos mediante el análisis de las mismas muestras bajo diversas condiciones normales de prueba, tales como el empleo de analistas, instrumentos, lotes de reactivos y laboratorios diferentes. Se puede definir como la resistencia intrínseca a influencias ejercidas por variables operativas y ambientales sobre los resultados del método microbiológico. La tolerancia es el parámetro de validación más apropiado para la determinación del método de prueba por parte del proveedor que tenga fácil acceso a múltiples instrumentos y lotes de los componentes.

- 2.1.4 **Robustez:** La robustez de un método microbiológico cualitativo es la medida de la capacidad del método para no ser afectado por variaciones pequeñas, aunque deliberadas, en los parámetros del método, y representa un indicador de su confiabilidad durante uso normal.
- 2.2 En la validación de los **ensayos microbiológicos cuantitativos** se evaluará cuando sea apropiado: la exactitud, la precisión, especificidad, el límite de detección, el límite de cuantificación, la linealidad, el intervalo operativo, robustez, repetibilidad y la tolerancia
- 2.2.1 **Exactitud:** La exactitud de un método microbiológico cuantitativo es la proximidad de los resultados de la prueba obtenidos mediante el método de prueba alternativo con respecto a los obtenidos por el método tradicional. Debe demostrarse a lo largo del intervalo operativo de la prueba. Usualmente, la exactitud se expresa como el porcentaje de la recuperación de los microorganismos mediante el método de valoración.
- 2.2.2 **Precisión:** La precisión de un método microbiológico cuantitativo es el grado de coincidencia entre los resultados de las pruebas individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a muestreos múltiples de suspensiones de microorganismos de laboratorio a lo largo del intervalo de la prueba. La precisión de un método microbiológico habitualmente se expresa como la desviación estándar o la desviación estándar relativa (coeficiente de variación). Sin embargo, se pueden aplicar otras medidas adecuadas.
- 2.2.3 **Especificidad:** La especificidad de un método microbiológico cuantitativo es su capacidad para detectar un panel de microorganismos aptos para demostrar que el método sirve al objetivo propuesto. Esto se demuestra empleando los organismos adecuados para el propósito del método alternativo. Es importante desafiar el método a validar de forma tal que se promuevan resultados falsos positivos (específicos para el método alternativo) para así demostrar la aptitud del método alternativo en comparación con el método tradicional.
- 2.2.4 **Límite de cuantificación:** Es el número más bajo de microorganismos que pueden contarse con exactitud. Dado que no es posible obtener una muestra confiable que contenga un número conocido de microorganismos, es esencial que el límite de cuantificación de una valoración se determine a partir de un número de repeticiones ($n > 5$) en al menos 5 puntos diferentes a lo largo del intervalo operativo de la valoración. El límite de cuantificación no debería ser mayor que el del método tradicional.
- 2.2.5 **Linealidad:** La linealidad de un método microbiológico cuantitativo es la capacidad para generar resultados que sean proporcionales a la concentración de microorganismos presentes en la muestra dentro de un intervalo dado. La linealidad debería determinarse en el

intervalo de la prueba. Un método para su determinación consiste en seleccionar por lo menos 5 concentraciones de cada microorganismo de desafío estándar y llevar a cabo por lo menos 5 lecturas repetidas de cada concentración. Una medida adecuada sería calcular el cuadrado del coeficiente de correlación, r^2 , a partir de un análisis de regresión lineal de los datos generados previamente. El método alternativo no debería tener un valor r^2 menor de 0,95.

2.2.6 **Límite de detección:** (Ver 2.1.2). Un método para demostrar el límite de detección para una valoración cuantitativa consiste en evaluar los dos métodos (alternativo y farmacopeico) por medio de la inoculación de un número bajo de microorganismos de desafío (no más de 5 ufc por unidad), seguido de una medición de la recuperación. El nivel de inoculación debe ajustarse hasta observar crecimiento en por lo menos el 50 % de las muestras con la prueba farmacopeica. Es necesario repetir esta determinación varias veces, puesto que el límite de detección de una valoración se determina a partir de un número de repeticiones (no menor de 5). La capacidad de los dos métodos para detectar la presencia de números bajos de microorganismos puede demostrarse empleando la prueba del Chi cuadrado.

2.2.7 **Intervalo:** El intervalo operativo de un método microbiológico cuantitativo es el intervalo que existe entre los niveles superiores e inferiores de microorganismos que han demostrado poder determinarse con precisión, exactitud y linealidad.

2.2.8 **Tolerancia:** (Ver 2.1.3)

2.2.9 **Robustez:** (Ver 2.1.4)

2.3 Se debe tener en cuenta un importante grado de variabilidad y los efectos potencialmente inhibitorios de la muestra.

2.4 Los resultados de los ensayos se deben evaluar por métodos estadísticos apropiados como los descritos en las farmacopeas.

3 Los métodos microbiológicos oficiales (ej. farmacopeicos) se consideran validados, pero el laboratorio necesita demostrar la aptitud del método para la recuperación de bacterias, levaduras y hongos en presencia del producto específico.

3.2 Se debe demostrar que los criterios de desempeño del método son conocidos por el laboratorio antes de su introducción con propósitos de rutina (verificación del método) y que el método de ensayo es apto para el producto específico (aptitud del método incluyendo controles negativos y positivos).

ANEXO 2

Validación de métodos alternativos

- 1 Los elementos descritos en esta regulación son perfectamente aplicables a los métodos alternativos. El establecimiento de un método alternativo contemplará su validación exhaustiva (según se define en el Apartado 4 de la regulación) y la validación de su correlación con el ensayo normalizado o estandarizado de referencia o con los resultados de la eficacia del producto (ensayos clínicos).

- 2 La validación de un método alternativo deberá dividirse en 5 fases, como se describirá a continuación:
 - a) Fase de desarrollo: Se definirán el propósito, las necesidades, la aplicabilidad, el procedimiento y el modelo predictivo para la interpretación de los resultados.
 - b) Fase de pre - validación: Se asegurará que cualquier método incluido en un estudio de validación formal cumple con los criterios definidos para su inclusión en él. Los principales aspectos a considerar en esta etapa son:
 - Definición de las bases y objetivos del ensayo
 - Desarrollo del protocolo
 - Desarrollo de los valores control
 - Perfeccionamiento de los datos / resultados del modelo de predicción
 - Medición de la reproducibilidad entre los laboratorios
 - Identificación de las limitaciones del ensayo
 - Análisis del desarrollo del ensayo y los resultados de la pre-validación
 - Normalización del protocolo
 - c) Validación: Se implementará por la ejecución de un estudio colaborativo a doble ciego como base para evaluar si el ensayo es relevante y confiable para su propósito específico de acuerdo a los criterios de desempeño definidos. Los elementos a tener en cuenta en esta fase son:
 - Definición del objetivo del estudio de validación
 - Diseño del estudio
 - Selección de los laboratorios participantes
 - Establecimiento de los procedimientos de gestión y supervisión
 - Selección, codificación y distribución de las sustancias de referencia
 - Realización de los ensayos correspondientes
 - Análisis y resumen de los resultados del ensayo
 - Comparación de los resultados con el modelo de predicción establecido
 - Aceptación o rechazo del modelo de predicción
 - d) Evaluación independiente: Los resultados serán evaluados por paneles de expertos que realizarán un análisis exhaustivo de la relevancia del ensayo como método alternativo.

- e) Solicitud de la aprobación del ensayo por la autoridad reguladora: Se presentará toda la documentación necesaria que avala la solicitud y se realizará la evaluación por órganos reguladores que decidirán su aceptación o no como método alternativo y promoverán su utilización a gran escala.
- 3 Los estudios de correlación con respecto a ensayos normalizados o estandarizados de referencia deberán realizarse con no menos de 10 muestras (preferiblemente de actividades o concentraciones diferentes, dentro y fuera de especificación) y por triplicado. Se determinarán comparativamente las características del desempeño (exactitud y precisión) del método alternativo contra el método de referencia. Los coeficientes de correlación serán calculados y se implementarán pruebas de significación apropiadas para estimar el grado de correlación entre los métodos.
- 4 Una vez aceptado el método alternativo, éste será utilizado de forma paralela al ensayo de referencia durante un tiempo (no menos de 10 ensayos), a menos que se justifique su aplicación oficial y ésta sea aprobada por la Autoridad Reguladora de Medicamentos.
- 5 Los métodos alternativos serán igualmente monitoreados para asegurar su desempeño, y serán revalidados según se establece en 7.3, incluyendo nuevamente, si procede, la correlación con el ensayo de referencia.

GUÍA M 71-14 CLASIFICACIÓN DE NO CONFORMIDADES DETECTADAS EN INSPECCIONES ESTATALES DE BUENAS PRÁCTICAS A OPERACIONES CON MEDICAMENTOS

Generalidades

Durante el desarrollo de las Inspecciones Estatales de Buenas Prácticas que realiza el CECMED a las entidades que operan con medicamentos, pueden detectarse desviaciones de las regulaciones nacionales y de las Buenas Prácticas aplicables y vigentes, las cuales son identificadas como no conformidades y consideradas en la toma de decisiones para el otorgamiento, renovación, modificación o cancelación de la licencia sanitaria de operaciones farmacéuticas (LSOF), así como el otorgamiento o derogación de una certificación de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).

Como parte del proceso de evaluación del cumplimiento y aplicación de las Buenas Prácticas, las no conformidades son clasificadas teniendo en cuenta su naturaleza y riesgo sanitario, así como la categoría de los productos evaluados. Como es sabido, aquellas que pueden producir medicamentos no conformes o las que involucran fraude, adulteración o falsificación de productos o datos, pueden tener serias consecuencias para la organización inspeccionada, desde la toma de acciones correctivas urgentes hasta la suspensión (temporal o permanente) de la LSOF o certificado de BPF. Por ello es necesario que las no conformidades estén claramente definidas, sin ambigüedad y soportadas por las regulaciones aplicables y vigentes.

Este documento tiene como objetivos:

- clasificar las no conformidades identificadas en las inspecciones a los establecimientos que operan con medicamentos o sus ingredientes farmacéuticos activos, de acuerdo con el riesgo potencial inherente que impliquen para la calidad, seguridad y eficacia de los productos, y
- proporcionar una metodología para uniformar los criterios de los inspectores, en la clasificación de las no conformidades.

Como parte del documento aparecen ejemplos de situaciones que constituyen no conformidades, clasificadas en las diferentes categorías, intentando no reflejarlas de forma compleja y exhaustiva. No conformidades adicionales serán incluidas o añadidas, siempre y cuando proceda.

El presente documento constituye una actualización de la guía para la clasificación de las no conformidades detectadas en las inspecciones farmacéuticas estatales, del año 2003. El mismo cubre todos aquellos medicamentos que se destinan a la administración en humanos con fines de prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o estado patológico o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien es administrado, en cuyas operaciones de fabricación, distribución, importación o exportación son aplicables normas de Buenas Prácticas.

Términos y definiciones

A los efectos del presente documento se aplican las definiciones que a continuación se relacionan. Es posible que en otro contexto puedan tener significados diferentes.

1. **No conformidad (NC):** Incumplimiento de un requisito. Puede clasificarse en Crítica, Mayor u Otra.

Nota: Por extensión se aplica al incumplimiento de cualquiera de los requisitos especificados en las disposiciones reguladoras nacionales vigentes para medicamentos, incluyendo los productos biológicos.

Crítica: Aquella que produce o pudiera dar lugar a un producto perjudicial para la salud, representa un riesgo inmediato o latente o que involucra fraude, adulteración o falsificación de productos o datos.

Mayor: Aquella que, sin clasificarse como crítica, puede derivar en un producto que no cumpla con su autorización de comercialización, o que indica una falla en los procedimientos de liberación de lotes o es la suma de no conformidades clasificadas como otras, que por sí solas no se clasifican como mayores, pero que juntas pueden representar una deficiencia mayor.

Otra: Aquella que no es clasificada como crítica ni mayor, pero que indica un incumplimiento de las Buenas Prácticas.

2. **Producto de alto riesgo:** Producto que puede desencadenar o representar un alto riesgo para la salud aún a bajos niveles. Aquí se incluye, pero no está limitado a, penicilinas, antineoplásicos, esteroides, hormonas y algunos biológicos.

3. **Producto crítico (Pc):** Producto donde se cumple uno o más de los siguientes criterios:

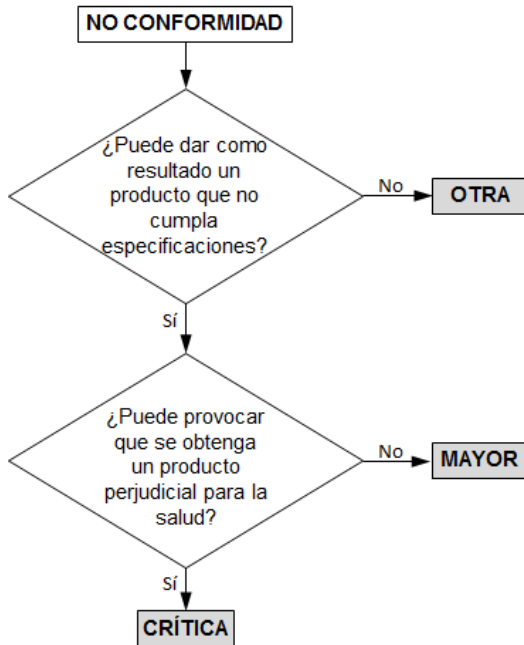
- Estrecha ventana terapéutica
- Alta toxicidad
- Estéril
- Biológico

• Proceso de producción complejo: Proceso donde una pequeña desviación en el control de parámetros puede resultar en productos no uniformes o que no reúnan especificaciones. Por ejemplo, mezclado o granulación de polvos en formas sólidas de baja dosificación, medicamentos de acción prolongada y retardada.

Se exceptúan de esta categoría las preparaciones vitamínicas y minerales, aun cuando los procesos de producción involucrados sean complejos.

Procedimiento

Para la clasificación de las no conformidades se seguirá el flujo siguiente:



La determinación de no conformidades críticas puede tener como consecuencia la aplicación de una medida sanitaria de seguridad prevista en la legislación vigente, por lo que reclaman la atención y toma de acciones correctivas inmediatas y a corto plazo por parte de las entidades. Esta decisión podrá tenerse en cuenta también cuando sean señaladas o detectadas numerosas no conformidades (lo cual indica que los procesos u operaciones no están controlados suficientemente o existe un fallo de uno o más sistemas) o cuando se mantengan o repitan no conformidades mayores que ya han sido identificadas en inspecciones anteriores, señalando que la entidad no ha implementado las acciones correctivas necesarias para evitar la recurrencia de tales desviaciones.

En ocasiones, numerosas deficiencias que por sí solas no constituyen una no conformidad mayor, cuando se agrupan sí lo representan y por lo tanto podrá ser explicada y reportada como tal. Las no conformidades clasificadas como mayores en una inspección, serán tratadas como críticas en las inspecciones siguientes de no estar superadas; las no conformidades clasificadas como otras serán consideradas como mayores en las inspecciones posteriores, pero nunca como críticas.

La clasificación asignada a cada no conformidad estará en relación con la naturaleza y extensión de la desviación, así como su recurrencia y la categoría de los productos evaluados.

Ejemplos de no conformidades

A continuación relacionamos *ejemplos* de situaciones que constituyen no conformidades. Ciertas no conformidades mayores, en dependencia del contexto, pueden ser evaluadas como críticas y en este documento están identificadas con una flecha (↑).

Unidad de calidad

CRÍTICAS

- Unidad de calidad no constituye una unidad independiente, perdiendo poder real de decisión, con evidencias de que las decisiones de la unidad de calidad son tomadas frecuentemente por personal de producción o la dirección.

MAYORES

- Pérdida de la autoridad de la unidad de calidad para entrar a las áreas de producción. (↑)
- Productos fabricados disponibles para la comercialización sin que hayan sido aprobados por la unidad de calidad. (↑)
- Decisiones de la unidad de calidad no autenticadas mediante firma y fecha.

Personal

CRÍTICAS

- Individuos a cargo de control de la calidad o de la producción de productos críticos que no estén calificados de acuerdo con la educación, entrenamiento y experiencia.

MAYORES

- Individuos a cargo del control de la calidad o producción que no están calificados de acuerdo con la educación, entrenamiento y experiencia.
- Delegación de responsabilidades de la unidad de calidad o de producción a personal no suficientemente calificado.
- No contar con el personal en cantidad suficiente para las operaciones de producción y control de la calidad que pueda representar una alta probabilidad de error. (↑en Pc).
- Ausencia o inadecuado programa de entrenamiento para el personal involucrado en la producción y control, con evidencias de insuficientes conocimientos de los procesos.
- Inadecuada formación o entrenamiento del personal involucrado en la producción y el control, dando lugar a desviaciones de las Buenas Prácticas.
- No evaluación del entrenamiento o no mantenimiento de los registros. (↑en Pc).
- Insuficiente entrenamiento y experiencia de los individuos responsables de las operaciones de envase.
- Requisitos de salud no definidos, incompletos o no implementados, con incidencia sobre la calidad de los productos.
- Prácticas de vestuario inadecuadas para el trabajo en áreas limpias.

- Personal dentro de las áreas de producción en operación, para los productos de alto riesgo, sin el vestuario y medios de protección requeridos.

OTRAS

- Inexistencia de organigrama.
- Línea de sucesión de mandos no definida.
- Programa de higiene y salud del personal no adecuadamente implementado o seguido.
- Inadecuados registros de capacitación.
- Programa de formación o entrenamiento insuficiente.

Instalaciones

CRÍTICAS

- Inadecuada segregación de las áreas de producción o muestreo de los productos de alto riesgo de otras áreas de producción.

MAYORES

- Uso de las instalaciones para fines no autorizados por la Autoridad Reguladora Nacional. (↑)
- Clasificación inadecuada de las áreas de procesamiento / llenado aséptico. (↑)
- Áreas de procesamiento aséptico con presión negativa en relación con áreas limpias C y D. Áreas de clasificación C y D con presión negativa en relación con áreas adyacentes no clasificadas (a menos que proceda por razones de contención). (↑)
- Instalaciones y equipamiento no diseñados o mantenidos para minimizar la contaminación / generación de partículas. (↑)
- Procedimientos, prácticas y precauciones inadecuados para minimizar la contaminación o prevenir las mezclas. (↑)
- Paredes porosas en las áreas de producción con evidencia de contaminación (enmohecimiento, manchas, polvo de producciones anteriores, etc.). (↑)
- Insuficiente espacio de producción que pueda propiciar mezclas. (↑)
- Temperatura y humedad no controlada o monitoreada donde sea necesario (por ejemplo, almacenamiento o traslado de productos a temperaturas que no han sido aprobadas por el CECMED) o fuera de especificaciones.
- Deterioro (orificios, grietas o desprendimiento de la pintura) de paredes y techos inmediatamente adyacentes o encima de las áreas de producción o equipamiento donde el producto está expuesto.
- Superficies no lavables creadas por tuberías, roturas o fisuras en contacto directo con el producto o equipamiento de producción.
- Terminación de las superficies (pisos, paredes y techos) que no permita una limpieza efectiva.
- Falta de sistemas para la extracción localizada de polvos y filtración de aire en área de pesada.

- Temperatura, humedad o iluminación inapropiadas en local de pesada, para materias primas que requieran el control de estos parámetros ambientales.

OTRAS

- Drenajes no sanitarios y sin trampas.
- Tuberías para líquidos y gases no identificadas.
- Deterioro (orificios, grietas, pérdida de pintura) de superficies que no se encuentren cerca, adyacentes o sobre productos expuestos.
- Insuficiente iluminación en áreas de producción y almacenamiento.
- Inadecuados o insuficientes locales para el descanso, cambio y lavado del personal.
- Insuficiente distancia entre equipos y paredes que no permite una limpieza efectiva.
- Áreas no identificadas.
- Falta de orden o higiene en baños y vestuarios.

Equipos

CRÍTICAS

- Equipamiento usado para operaciones complejas de producción de productos críticos no calificados o con evidencias de mal funcionamiento.

MAYORES

- Equipamiento que no opera dentro de sus especificaciones. (↑)
- Equipamiento no calificado usado para operaciones complejas de producción. (↑)
- Almacenamiento del equipamiento no protegido de la contaminación. (↑)
- Equipamiento inapropiado para la producción: superficies porosas y no lavables / material que desprende partículas. (↑)
- Evidencia de contaminación de productos por materiales extraños tales como grasa, aceite, herrumbre y partículas provenientes de los equipos.
- Ubicación del equipamiento que no previene la contaminación cruzada o posibles mezclas para operaciones que se desarrollan en áreas comunes. (↑)
- Equipamiento con "limpieza en el lugar" o CIP (siglas de esta expresión al inglés, *cleaning in place*) no validado.
- Uniones a tanques para la producción de líquidos y semisólidos que no sean sanitarias.
- Tanques, tolvas y otros equipos similares no protegidos o cubiertos.
- Fugas en las uniones de equipos, tuberías o válvulas.
- Inexistencia de un programa de calibración / mantenimiento para el equipamiento automático, mecánico, electrónico o de medición / ausencia de los registros.
- Inexistencia de registros de uso del equipamiento.
- Chequeos no regulares de los instrumentos de medición / ausencia de registros.
- Falta de registradores continuos de tiempo y temperatura en los equipos de esterilización / despirogenización.

OTRAS

- Líneas o tuberías no etiquetadas indicando el contenido y flujo.
- Equipos defectuosos o que no están en uso que no han sido retirados de las áreas o no están identificados como tales.

Agua de uso farmacéutico

CRÍTICAS

- Sistema de agua para inyección no calificado con evidencias de conteos microbiológicos y de endotoxinas que no cumplen especificaciones.

MAYORES

- Sistemas de agua purificada y para inyección no calificados.
- Sistema de agua purificada no mantenido u operado de forma que provea agua de calidad adecuada. (↑)
- Inadecuado mantenimiento del sistema de agua de uso farmacéutico.
- Inadecuada revalidación de los sistemas de agua purificada y para inyección luego de los mantenimientos, mejoras o cambios y resultados fuera de especificación o tendencia.
- Agua para inyección o vapor limpio no obtenido a partir de agua purificada.
- Límites de alerta y de acción no definidos para los sistemas de agua de uso farmacéutico.
- No revisión periódica de los sistemas de agua de uso farmacéutico.

OTRAS

- Falta de controles del agua potable.

Sistema de calentamiento, ventilación y aire acondicionado (CVAA) y otros sistemas críticos

CRÍTICAS

- Inexistencia de un sistema de ventilación y acondicionamiento del aire para eliminar los contaminantes del aire que puedan ser generados durante el proceso de fabricación.
- Funcionamiento inadecuado del sistema de ventilación y acondicionamiento del aire con evidencias de contaminación cruzada.

MAYORES

- Mal funcionamiento del sistema de ventilación constituyendo una posible fuente de contaminación cruzada o de migración de productos entre las áreas de producción. (↑)
- Sistemas de apoyo (sistema de calefacción, ventilación y acondicionamiento de aire, suministro de aire comprimido y gases en contacto con el producto, vapor puro, vacío central, colección de polvos, etc.) no calificados.
- No se desarrollan verificaciones o mantenimientos periódicos al sistema de ventilación y acondicionamiento del aire, incluyendo cambios de filtros, monitoreo de los diferenciales de presión.

OTRAS

- Vapor usado para la esterilización no monitoreado para asegurar su calidad y la ausencia de aditivos.
- Aire comprimido no monitoreado para verificar su calidad.

Materiales

MAYORES

- Materias primas, productos en proceso, graneles y materiales de envase usados en producción que no han sido previamente aprobados por la unidad de calidad. (↑)
- Uso de ingredientes farmacéuticos activos después de la vigencia de los ensayos sin que hayan sido reensayados. (↑)
- Uso de excipientes después de la vigencia de los ensayos sin que hayan sido reensayados.
- Agua usada en la formulación que no cumpla con especificaciones o no se corresponda con la declarada y aprobada en el Registro de Medicamentos. (↑)
- Agua para inyección usada en la preparación de parenterales que no es testada en cuanto a microbiología o endotoxinas. (↑)
- Agua para inyección usada en enjuagues finales de componentes y contenedores usados en la producción de parenterales que no es testada en cuanto a microbiología o endotoxinas.
- Documentación sobre los suministradores no disponible oportunamente.
- Ausencia de procedimiento para la manipulación de materiales y productos.
- Materias primas no dispensadas por personal calificado, según se describe en los procedimientos.
- Inadecuado control del material de envase impreso y no impreso (incluyendo almacenamiento, dispensación, impresión y disposición).
- Chequeo inadecuado de los materiales que se reciben / no investigación de los contenedores dañados por parte de la unidad de calidad.
- Productos devueltos disponibles para la comercialización sin la evaluación y aprobación previa de la unidad de calidad. (↑)

OTRAS

- Procedimiento incompleto para la manipulación de materiales y productos.
- Inadecuado chequeo de los materiales de entrada.

Documentación

CRÍTICAS

- Fórmula maestra no escrita o aprobada.
- Fórmula maestra que muestre desviaciones o errores significativos en los cálculos.
- Ausencia de registros de producción y control.
- Falsificación o adulteración de registros.

- Falsificación o adulteración de las órdenes de fabricación y envase (incluyendo la combinación de lotes sin la documentación apropiada) así como de los registros de producción y envasado.

MAYORES

- Órdenes de producción y envase con información incompleta y errónea.
- Fórmula maestra preparada y verificada por personal no calificado.
- Fórmula maestra incompleta o que presente inexactitudes en las operaciones de producción.
- Especificaciones incompletas o inadecuadas.
- Especificaciones no aprobadas por la unidad de calidad.
- Ausencia de registros maestros de producción y control.
- Registros de producción y control incompletos.
- Insuficiente información / ausencia de datos que no permitan conocer la historia completa de un lote (ausencia de trazabilidad del producto).

OTRAS

- Planos y especificaciones incompletos de las instalaciones de producción o sistemas críticos.
- Documentación incompleta sobre el personal supervisor.
- Insuficiente período de conservación de los registros u otros documentos.

Limpieza e higiene

CRÍTICAS

- Incumplimiento del programa de limpieza y desinfección / higienización, combinado con instalaciones de producción y equipos sucios (acumulación de residuos y materia externa que indican una limpieza inadecuada).
- Evidencia de contaminación cruzada o de alta contaminación microbiológica.

MAYORES

- Ausencia o incumplimiento del programa de limpieza y desinfección / higienización pero las instalaciones se encuentran en estado aceptable de limpieza.
- Procedimientos de limpieza no documentados o inexistencia de registros de limpieza.
- Programa de higienización incompleto o inadecuado en la fabricación de productos estériles.

OTRAS

- Registros incompletos sobre la aplicación del programa de desinfección / higienización.
- No definición de la persona responsable para la aplicación de los procedimientos de limpieza.
- Presencia de polvo o residuos en algunas áreas de producción y equipos.

Producción

CRÍTICAS

- Ausencia de controles ambientales durante la producción de estériles.
- No monitoreo de microorganismos viables durante el llenado aséptico.
- Mantenimiento de las operaciones de llenado aséptico luego de resultados insatisfactorios en el llenado con medio de cultivo.
- Condiciones ambientales inadecuadas para operaciones asépticas.
- No realización de prueba de hermeticidad en ampollitas.
- Evidencia de contaminación de materias primas, materiales de envase, productos intermedios o terminados con materiales extraños, como grasa, aceites, herrumbre, partículas o elementos provenientes de los equipos, agentes fumigantes y rodenticidas.

MAYORES

- Carencia de procedimientos normalizados de operación (PNO) para el monitoreo microbiológico y ambiental, sin límites de acción para las áreas donde los productos susceptibles no estériles son fabricados.
- Inadecuado chequeo de materiales que entran a producción.
- No documentación de desviaciones de las instrucciones o procedimientos durante la producción o no aprobadas por la unidad de calidad.
- Discrepancias no investigadas en el rendimiento o en la reconciliación de la producción y el envase.
- Delimitación entre la producción y el envase de los diferentes productos, no amparados por un procedimiento y no documentado.
- Etiquetado inadecuado o erróneo de las materias primas, productos en proceso, graneles y materiales de envase.
- Cambios en el tamaño del lote no preparados o verificados por personal calificado.
- Unión de lotes sin la aprobación de la unidad de calidad / no cubierto por un PNO.
- Operaciones de envase no cubiertas por procedimientos escritos / procedimientos escritos incompletos.
- Incidentes durante el envase no investigados por personal calificado.
- No conciliación de los materiales de envase impresos emitidos o despachados, utilizados, rechazados, devueltos y destruidos.
- Productos estériles de base acuosa no sujetos a esterilización terminal por vapor sin la adecuada justificación o aprobación en el Registro Sanitario del Medicamento.
- Carga microbiana (biocarga) inicial no evaluada antes de la esterilización.
- Gas utilizado para purgar o recubrir un producto estéril sin filtración esterilizante.
- Realización de actividades ajenas a la fabricación en áreas de fabricación o realización de actividades de fabricación en áreas ajenas a ese fin.
- Controles ambientales insuficientes / insuficiente monitoreo de microorganismos viables durante el llenado aséptico. (↑)

- Insuficiente número de muestras tomadas para el monitoreo ambiental / inadecuados métodos de muestreo. (↑)
- Inspección inadecuada de partículas y defectos en productos estériles o no realizada sobre el 100 % de las unidades. (↑)
- Pérdida de la identificación de los materiales en proceso y locales de producción lo que puede resultar en una alta probabilidad de mezclas. (↑)
- Etiquetas no controladas adecuadamente. (↑)
- Prueba de integridad a los filtros esterilizantes o de venteo no realizada o inadecuada. (↑)

OTRAS

- Acceso a las áreas de producción no restringido al personal autorizado.
- Procedimientos incompletos para las operaciones de envase.
- Retorno de producto muestreado a la línea de envase.
- Inadecuada segregación de material de envase desactualizado u obsoleto.
- Inadecuado control del número máximo permisible de personal dentro de áreas limpias y asépticas.

Control de la calidad

CRÍTICAS

- Falsificación o adulteración de los resultados de los ensayos analíticos de materias primas o productos terminados / falsificación del certificado de análisis.
- Materias primas no ensayadas para asegurar su cumplimiento con las especificaciones.
- Productos terminados no analizados o ensayados antes de que sean liberados.
- Datos no disponibles sobre los estudios de estabilidad de vida de estante.
- Falsificación o adulteración de los datos de estabilidad.

MAYORES

- Programa continuo de estabilidad inexistente o inadecuado / datos de estabilidad no disponibles.
- Métodos de ensayos no validados (para materias primas, productos terminados o los utilizados en estudios de estabilidad).
- No consideración de la estabilidad / no reensayo a intervalos apropiados cuando se requiera.
- Ausencia de acciones con datos de estabilidad que muestran que los productos no reúnen especificaciones antes de la fecha de vencimiento.
- Inadecuadas condiciones de almacenamiento de las muestras de estabilidad.
- Falta de sistema que asegure que los ensayos han sido desarrollados por un laboratorio competente.
- Programa reducido de ensayos (en materias primas y materiales de envase) sin la adecuada evaluación y certificación del suministrador o proveedor.

- No realización del ensayo de identidad después de la recepción.
- Ensayo de identidad no realizado en cada contenedor después de la manipulación o reenvase por una tercera parte.
- Ensayos no realizados o incompletos en materias primas y productos terminados.
- Ausencia de ensayos para materiales de envase.
- Muestreo, ensayo y liberación de diferentes lotes de una misma materia prima como un lote único si son recibidos en una misma partida.
- Carencia de un sistema de notificación de cambios en las especificaciones o procesos por parte de los suministradores.
- Número insuficiente de lotes y de datos (a temperatura de conservación o en condiciones aceleradas) para el establecimiento del período de validez.
- Inexistencia de política de conservación de muestras de retención de productos terminados.
- Inadecuadas instalaciones, personal y equipos de ensayo.
- Ausencia de procedimientos aprobados y disponibles para el muestreo, inspección, ensayo y liberación de los materiales.
- Contenedores con las muestras sin identificación.
- Cantidad de muestras para el ensayo de esterilidad no representativas del lote completo o insuficiente número de unidades.
- Productos esterilizados en momentos diferentes no considerados como lotes independientes para los ensayos de esterilidad.
- Ensayo de esterilidad no desarrollado en Grado A, rodeado de un ambiente grado B, o en un aislador Grado A situado en un ambiente apropiado y con acceso controlado a personal no autorizado.
- Resultados fuera de especificación o en los límites de especificación y desviaciones no debidamente investigados y documentados, de acuerdo con un procedimiento escrito. (↑)

OTRAS

- Inexistencia de política de conservar muestras de retención de materias primas.
- Cantidad insuficiente de muestras de retención de productos terminados e ingredientes farmacéuticos activos.
- Inadecuadas condiciones de almacenamiento de las muestras de retención.
- Validación incompleta de los métodos de ensayo.
- Contenedores con las muestras que no son adecuadamente identificadas.
- Ensayos incompletos para los materiales de envase.
- Muestreo, ensayo y liberación de diferentes lotes de un mismo material de envase como un lote único si son recibidos en una misma partida.
- Insuficiente número de lotes en el programa continuo de estabilidad.
- Cantidades insuficientes de muestras para la realización de todos los ensayos en estudios de estabilidad.
- No seguimiento del programa de los estudios de estabilidad aprobado.

Contratación

MAYORES

- Sistema insuficiente / inexistente para asegurar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de los contratistas y suministradores.
- Contratos no definidos o aprobados para la realización de producción, análisis y servicios por contrato.

Calificación / Validación

CRÍTICAS

- Procedimientos de esterilización no validados.
- Pérdida de la validación de los procedimientos de esterilización.
- No realización de llenados con medio de cultivo como parte de la validación de las operaciones de llenado aséptico.
- Falsificación de los resultados del llenado con medio de cultivo.

MAYORES

- Procedimientos inadecuados o inexistentes para el llenado con medio de cultivo.
- Insuficiente número de unidades durante el llenado con medio de cultivo.
- Llenado con medio de cultivo que no simula las operaciones reales de producción.
- No evaluación de la capacidad de los medios de cultivo para el crecimiento de un amplio espectro de microorganismos.
- Procedimiento de limpieza del equipamiento de producción no validado (incluyendo métodos analíticos).
- Intervalo de tiempo (tiempo límite) entre la limpieza, esterilización y uso de los productos, materiales, contenedores y equipos no validado.
- Intervalo de tiempo entre el inicio de la producción y esterilización o filtración no validado.
- Procedimiento de limpieza del equipamiento de producción de productos de alto riesgo no validado y no se usan equipos dedicados. (↑)
- Procesos de producción complejos para los productos críticos no validados. (↑)
- Procesos de producción complejos para los productos no críticos no validados.
- Estudios de validación y reportes para procesos de producción complejos incompletos (pérdida de la evaluación / aprobación) (↑)
- Inadecuada calificación, operación, calibración y mantenimiento de equipos, materias primas, soluciones y registros que no aseguran que los resultados y conclusiones generados sean exactos, precisos y reproducibles. (↑)
- Insuficiente número de muestras para la clasificación de locales / métodos de muestreo inadecuados. (↑)

OTRAS

- Equipamiento menor no calificado usado en la fabricación de productos no críticos.

Gestión de cambios

MAYORES

- Ausencia de o insuficiente sistema de gestión de cambios.
- Cambios en la producción (formulación) / materiales de envase sin estudios de estabilidad.
- Cambios en los procedimientos de producción que no han sido validados / no disponibles.
- Cambios mayores no aprobados o no documentados en relación con los documentos maestros de producción. (↑)
- Cambios mayores en la producción o control de los productos que no han sido registrados por el CECMED. (↑)
- Cambios no clasificados, evaluados o tratados en correspondencia con el riesgo a la calidad que estos poseen.

Liberación de lotes

CRÍTICAS

- Lotes que no cumplen con el ensayo inicial de esterilidad que son liberados sobre la base de un segundo ensayo, sin realizar las investigaciones correspondientes.

MAYORES

- Productos liberados sin la adecuada verificación de la documentación de producción y envase.

Manejo de no conformidades y productos no conformes

CRÍTICAS

- Productos terminados no conformes disponibles para la comercialización.

MAYORES

- Inexistencia / inadecuado registro e investigación de las desviaciones y no conformidades.
- Materias primas con resultados fuera de especificación utilizadas en producción. (↑)
- Reproceso de lotes no conformes sin la aprobación previa de la unidad de calidad. (↑)

OTRAS

- Investigaciones de no conformidades no completadas en un tiempo oportuno.

Almacenamiento y distribución

MAYORES

- Cuarentena física y electrónica accesible a personal no autorizado.
- Cuarentena física no definida o no identificada adecuadamente o no respetada.

- Inexistencia de área o insuficientes precauciones para prevenir la contaminación o contaminación cruzada durante el muestreo de las materias primas.
- Cuarentena y prácticas de disposición inapropiadas que permiten que las unidades retiradas / rechazadas sean retornadas a la comercialización.
- Materias primas, productos en proceso, productos a granel y materiales de envase no mantenidos en Cuarentena hasta que sean liberados por Control de la calidad.
- Procedimientos de las operaciones que pueden afectar la calidad de los productos, como la transportación, almacenamiento, entre otras, inexistentes o no aprobados por la unidad de calidad / procedimientos no implementados.
- Ausencia de registros de distribución primaria de productos terminados.
- Inadecuado etiquetado y almacenamiento de los materiales y productos rechazados que pudieran generar mezclas.

Quejas / reclamaciones

MAYORES

- Carencia de sistema para el manejo de las quejas / reclamaciones.

Retiro de productos

MAYORES

- Ausencia de procedimiento para el retiro de productos, combinado con prácticas de distribución que podrían propiciar su inadecuado retiro (registros de distribución no disponibles o no mantenidos).
- Destrucción inadecuada de los medicamentos retirados, rechazados o vencidos y que puedan afectar la calidad, seguridad o eficacia de otros medicamentos o incidir sobre la seguridad de los trabajadores.

OTRAS

- Procedimiento de retiro incompleto.

Autoinspección y auditorías

MAYORES

- Inexistencia de autoinspecciones / auditorías.
- Registros de autoinspecciones / auditorías no mantenidos.

OTRAS

- Inadecuado programa de autoinspecciones / auditorías.
- Registros de autoinspecciones / auditorías incompletos.
- Calificación de auditores internos insuficiente o inexistente.

Acciones correctivas y preventivas

MAYORES

- No toma de acciones correctivas / preventivas para no conformidades.
- Ausencia o inadecuado seguimiento a efectividad de acciones correctivas / preventivas.

Revisión de la calidad del producto

MAYORES

- Actividad de revisión de la calidad del producto no implementada, incompleta o no realizada para todo el surtido comercializable.

OTRAS

- Revisión de la calidad del producto incompleta / inexacta.
- Revisión de la calidad del producto que no considera los resultados de revisiones anteriores.

Seguridad integral

OTRAS

- Operarios de inspección de partículas y defectos no rotados durante toda la jornada, o sin control oftalmológico periódico.
- Chequeos médicos o inmunización del personal no realizados con la frecuencia establecida.

Bibliografía

- 1 Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT. Disposición 2372 / 2008 Guía para Inspectores sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos y Clasificación de Deficiencias de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación. Argentina, 2008.
- 2 Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública. Resolución No. 02 / 07. Reglamento sobre el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas y la Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación. La Habana, 2007.
- 3 CECMED. Resolución 48 / 2011. Buenas Prácticas para la Fabricación de productos estériles, Anexo No. 04 de la Regulación No. 16-2012 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos". La Habana, 2011.
- 4 CECMED. Resolución No. 156 / 2012. Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos". La Habana, 2012.
- 5 Health Products and Food Branch, Health Canada. Guide-0023 "Risk Classification of GMP Observations". Canada, 2012.
- 6 NC-ISO 19011-2012 Directrices para la auditoría de los sistemas de gestión. 2012.
- 7 PNO. 07.003 "Forma y contenido de las disposiciones reguladoras". Edición 01. CECMED, 2013.
- 8 Therapeutic Goods Administration. Guidance on licensing / certification inspections. Australian Government, 2013





El CECMED es la Autoridad Reguladora Nacional de medicamentos de la República de Cuba, cuya misión es promover y proteger la salud de la población mediante un sistema de regulación, fiscalización y vigilancia sanitaria eficaz y transparente, que asegure medicamentos, equipos y dispositivos médicos, servicios y otros productos para la salud con seguridad, eficacia y calidad.



✉ Calle 5ta A, № 6020, entre 60 y 62, Reparto Miramar.
Playa, La Habana. CUBA. Código Postal 11300.
☎ (+53 7) 2164100, 2164147, 2164148
✉ cecmed@cecmed.cu 🌐 www.cecmed.cu