

AMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULATORIO
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS
MÉDICOS

EDICIÓN ORDINARIA, LA HABANA,
SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmed.sld.cu

19/09/2012 AÑO XII

NÚMERO 00-168
ISSN 1684-1832

INFORMACIÓN A LOS LECTORES: En esta edición de nuestro Boletín publicamos la siguiente información:

Resolución No. 156/2012. Regulación No. 16/2012. Directrices sobre BPFPPF.

REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS
MÉDICOS

RESOLUCIÓN No. 156/2012

POR CUANTO: Por Resolución No. 263 de fecha 11 de mayo del año 2011, del Ministerio de Economía y Planificación, se autorizó la fusión de las unidades presupuestadas denominadas Buró Regulatorio para la Protección de la Salud, Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos y Centro de Control Estatal de Equipos Médicos y creó la unidad presupuestada denominada Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, subordinada al Ministerio de Salud Pública, la que se subroga en sus lugares y grados a todos los efectos legales, los bienes, recursos, derechos y obligaciones de toda índole, de las mencionadas unidades.

POR CUANTO: Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, se creó el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, donde se dispuso que los bienes, recursos, derechos y obligaciones de toda índole de las unidades presupuestadas que se autorizaron fusionar se transfieren al CECMED, la cual se subroga en sus lugares y grados a todos los efectos legales según corresponda.

POR CUANTO: Por Resolución No. 155 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, el que suscribe fue designado como Director General del CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución No. 1 de fecha 9 de junio del año 2006, del Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos, se aprobó y puso en vigor la Regulación No. 16-2006, "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos

farmacéuticos", donde se facultó al Director del Centro para aprobar cuantas disposiciones resultaran necesarias para cumplimentar y/o actualizar la misma, en correspondencia con los avances y el desarrollo científico y de la reglamentación sanitaria nacional e internacional.

POR CUANTO: Resulta necesaria la actualización de la antes citada Regulación No. 16-2006 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos", teniendo en cuenta la experiencia acumulada en las inspecciones a los fabricantes, el estado actual de la ciencia y la tecnología en Cuba, las exigencias del mercado internacional para los medicamentos y los elementos novedosos incorporados por la Organización Mundial de la Salud en el Anexo 3 de la Serie de Informes Técnicos 961 y recientes prácticas de la Unión Europea, Estados Unidos y de países de Latinoamérica.

POR TANTO: En el ejercicio de las facultades que me están conferidas,

RESUELVO:

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor la **Regulación No. 16-2012 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos"** la cual se anexa a la presente Resolución, constituyendo la **actualización de la Regulación No. 16 del 2006 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos"**.

SEGUNDO: La presente Resolución **deroga** a la Resolución No. 1 de fecha 9 de junio del año 2006 y cuantas disposiciones de igual o menor rango se opongan a lo aquí dispuesto.

TERCERO: La presente Resolución surtirá efectos legales en el término de 120 días naturales a partir de la fecha de su firma.

CUARTO: El CECMED es el encargado de controlar y verificar el cumplimiento de lo dispuesto en la presente Resolución, así como de proponer cualquier modificación que considere pertinente para su perfeccionamiento.

QUINTO: El Director del CECMED queda facultado para aprobar cuantas disposiciones resulten necesarias para cumplimentar la presente Resolución y/o actualización de la

misma, en correspondencia con los avances y el desarrollo científico y de la reglamentación sanitaria nacional e internacional.

COMUNÍQUESE a, todas las empresas involucradas en cualquier aspecto de la fabricación de productos farmacéuticos.

PUBLÍQUESE, en el Ámbito Regulatorio, órgano oficial del CECMED para su general conocimiento.

ARCHÍVESE, en el protocolo de Resoluciones de la Asesoría Jurídica del CECMED.

DADA en La Habana a los-17 días del mes de septiembre del año 2012. "Año 54 de la Revolución.

Dr. RAFAEL B. PEREZ CRISTIÁ
Director General

1. GENERALIDADES	1
2. DEFINICIONES	2
3. SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD	5
4. BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS (BPF)	6
5. PERSONAL	6
PERSONAL CLAVE	6
CAPACITACIÓN	8
HIGIENE DEL PERSONAL	8
6. INSTALACIONES	9
ÁREAS AUXILIARES	9
ÁREAS DE ALMACENAMIENTO	9
ÁREAS DE PESADA	10
ÁREAS DE PRODUCCIÓN	10
ÁREAS DE CONTROL DE CALIDAD	11
7. EQUIPOS	11
EQUIPOS DE MEDICIÓN Y ENSAYO	12
8. MATERIALES	12
MATERIAS PRIMAS	12
MATERIALES DE ENVASE	13
PRODUCTOS TERMINADOS	13
MATERIALES RECHAZADOS, RECUPERADOS Y REPROCESADOS	13
PRODUCTOS RETIRADOS	14
PRODUCTOS DEVUELTOS	14
REACTIVOS Y MEDIOS DE CULTIVO	14
PATRONES O MATERIALES DE REFERENCIA	14
CÉPAS DE TRABAJO	15
ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN	15
MATERIALES DE DESECHO	15
MISCELÁNEAS	15
9. DOCUMENTACIÓN	15
DOCUMENTOS LEGALES Y REGULADORES	16
ETIQUETAS	16
ESPECIFICACIONES Y PROCEDIMIENTOS DE ENSAYO	16
ESPECIFICACIONES PARA LAS MATERIAS PRIMAS	16

ESPECIFICACIONES PARA LOS MATERIALES DE ENVASE	16
FÓRMULA MAESTRA	17
INSTRUCCIONES DE ENVASADO	17
REGISTRO DE PRODUCCIÓN DE LOTES	17
REGISTRO DE ENVASADO DE LOTES	18
PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN Y REGISTROS	18
10. LIMPIEZA E HIGIENE	19
11. PRODUCCIÓN	20
PREVENCIÓN DE LA CONTAMINACIÓN CRUZADA Y MICROBIOLÓGICA EN LA PRODUCCIÓN	20
OPERACIONES DE PRODUCCIÓN	21
OPERACIONES DE ENVASADO	21
12. CONTROL DE CALIDAD	22
CONTROL DE MATERIAS PRIMAS, PRODUCTOS INTERMEDIOS, A GRANEL Y TERMINADOS	23
REQUISITOS DE LOS ENSAYOS	23
MUESTRAS DE RETENCIÓN	24
ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	24
13. CONTRATACIÓN	25
EL CONTRATANTE	25
EL CONTRATISTA	25
EL CONTRATO	25
14. CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN	26
REVALIDACIÓN	26
15. GESTIÓN DE CAMBIOS	27
16. LIBERACIÓN DE LOTES	27
17. MANEJO DE NO CONFORMIDADES Y PRODUCTOS NO CONFORMES	27
18. DISTRIBUCIÓN	28
19. QUEJAS / RECLAMACIONES	28
20. RETIRO DE PRODUCTOS	29
21. AUTOINSPECCIÓN Y AUDITORÍAS DE CALIDAD	29
AUTOINSPECCIÓN	29
AUDITORÍA DE CALIDAD	30
AUDITORÍAS Y APROBACIÓN DE LOS PROVEEDORES	30
22. ACCIONES CORRECTIVAS Y PREVENTIVAS	30
ACCIONES CORRECTIVAS	30
ACCIONES PREVENTIVAS	30
23. REVISIÓN DE LA CALIDAD DEL PRODUCTO	30
24. SEGURIDAD INTEGRAL	31
TRATAMIENTO DE DESECHOS Y RESIDUALES	31
25. BIBLIOGRAFÍA	31

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 *Auditoria*: Proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias de la auditoria y evaluarlas de manera objetiva con el fin de determinar la extensión en que se cumplen los criterios de auditoria.

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 de la 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) 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 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 relacionadas 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.

6.1 Los alrededores de las instalaciones estarán libres de elementos insalubres o que puedan influir negativamente en la calidad de los productos en cualquier forma.

6.2 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.

6.3 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.

6.4 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.

6.5 Las instalaciones usadas para la fabricación de productos farmacéuticos estarán diseñadas y construidas de forma tal que garanticen una limpieza efectiva.

6.6 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.

6.7 Las instalaciones serán limpiadas y, donde sea aplicable, desinfectadas de acuerdo con procedimientos detallados por escrito. Se mantendrán registros de estas operaciones.

6.8 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.

6.9 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.

6.10 Las instalaciones estarán diseñadas para asegurar el flujo lógico de los materiales y personal.

6.11 Los flujos de personal, material (limpio y sucio), procesos y desechos estarán definidos y documentados.

6.12 Los locales estarán bien drenados, sin peligro de formación de acumulaciones.

6.13 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.

6.14 Todas las áreas y locales estarán identificados.

6.15 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.

6.16 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

6.17 Las áreas de comedor y descanso estarán separadas de las instalaciones de producción y control.

6.18 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.

6.19 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.

6.20 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.

6.21 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.

6.22 Entre las áreas destinadas para la atención de animales se contemplarán locales para:

- a) Recepción de animales.
- b) Cuarentena.
- c) Ensayos.
- d) Animales, por especie.
- e) Manejo de cadáveres.
- f) Áreas de apoyo (fregado, esterilización, almacenamiento y otras).

Áreas de almacenamiento

6.23 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.

6.24 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.

6.25 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.

6.26 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.

6.27 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.

6.28 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.

6.29 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.

6.30 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.

6.31 Las materias primas, materiales de envase, productos intermedios y terminados se almacenarán sobre tarimas o anaqueles, evitando que se encuentren directamente sobre el piso.

6.32 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.

6.33 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

6.34 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

6.35 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, penicilínicos) 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.

6.36 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.

6.37 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.

6.38 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.

6.39 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.

6.40 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.

6.41 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.

6.42 Las instalaciones para el envasado de los productos farmacéuticos estarán diseñadas y ubicadas de tal forma que se eviten mezclas o contaminaciones cruzadas.

6.43 Las áreas de producción estarán bien iluminadas, especialmente donde se efectúen los controles visuales en línea.

Áreas de Control de Calidad

6.44 Los laboratorios de control de 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.

6.45 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.

6.46 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.

6.47 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.

6.48 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 del 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 a 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 auditorias 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.

a)

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 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 auditoria 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:

- a) identificación (nombre y dirección) del proveedor;
- b) firma del funcionario competente y declaración de su calificación;
- c) nombre del material ensayado;
- d) número de lote del material ensayado;
- e) fecha de fabricación y vencimiento del lote;
- f) especificaciones y métodos empleados;
- g) resultados obtenidos en los ensayos;
- h) fecha de los ensayos;
- i) 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 Aún 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 auditoria 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:

- a) Política de validación / revalidación.
- b) Estructura organizativa de las actividades de validación.
- c) Resumen de instalaciones, sistemas, equipos y procesos que se deben validar o calificar, según corresponda.
- d) Formato de la documentación: el formato que se emplea para los protocolos e informes.
- e) Planificación y cronograma.
- f) Control de cambios.
- g) Referencia a documentos anteriores.

14.4 La calificación y validación establecerá y proveerá evidencias documentadas que:

- a) Las instalaciones, sistemas de apoyo, equipos y procesos hayan sido diseñados en correspondencia con los requerimientos de las Buenas Prácticas (calificación del diseño, CDi)
- b) 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)
- c) Las instalaciones, sistemas de apoyo, equipos y procesos operen en correspondencia con sus especificaciones de diseño (calificación de la operación, CO)
- d) 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.

Auditoria de Calidad

21.10 Las autoinspecciones se complementarán con una auditoria 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 auditorias internas, para lo cual establecerá y mantendrá actualizados procedimientos y registros donde se definan los criterios de auditoria y la metodología a seguir para asegurar la objetividad e imparcialidad de las mismas.

21.12 Se establecerá un programa de auditorias 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 auditorias previas.

21.13 Las auditorias 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 auditorias 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 auditoria, 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 auditorias pueden extenderse también a los proveedores y contratistas (véase el apartado 13 "Contratación").

Auditorias 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 auditoria, 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 frecuencia 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 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.

Comité Editorial

Presidente

Dr.C. Rafael B. Pérez Cristiá

Editor Ejecutivo

M.C. Lic. Lisette Pérez Ojeda

Miembros

M.C. Yaquelin Rodríguez Valdés
 Dra.C. Celeste A. Sánchez González
 Dra C. Diadelys Rémirez Figueredo
 Dra. Santa Deybis Orta Hernández
 Dra. Loida Oruña Sánchez

Consejo de Redacción

Presidente:

M.C. Ing. Aymé Suárez Torra

Miembros:

Lic. Herminia Díaz Terry
 Lic. Eloísa Amada Pérez Estrada
 M.C. Ing. Carmen Portuondo Sánchez

Tel: (537) 2718645, 2718767

Fax: (537) 2714023

E-mail: cecmec@cecmec.sld.cu