

ÁMBITO REGULADOR

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

EDICIÓN ORDINARIA

LA HABANA 27/10/2014

AÑO XV

NÚMERO: 00-222

SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmecmed.cu

ISSN 1684-1832

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

Contenido

Pag.

RESOLUCIÓN No. 92/2014: Otorgar el Certificado de Buenas Prácticas para Establecimientos de Sangre al Banco de Sangre Provincial de La Habana, para la obtención de componentes sanguíneos1

RESOLUCIÓN No. 93/2014: Aprobar y poner en vigor la actualización de las "Buenas Prácticas Ingenieras para la producción de aguas de uso farmacéutico y vapor limpio", documento que constituye la nueva edición del Anexo 06 de la Regulación No. 16-2012 y derogar la Resolución No. 07 de fecha 21 de septiembre del año 2004, del BRPSP, que aprobó y puso en vigor el Anexo No. 06 de la Regulación No. 16-2000 "Buenas Prácticas Ingenieras para la producción de aguas de uso farmacéutico y de vapor limpio" y cualquier disposición de igual o inferior rango que se oponga a lo establecido en este acto.....2

BUENAS PRÁCTICAS INGENIERAS PARA LA PRODUCCIÓN DE AGUAS DE USO FARMACÉUTICO Y VAPOR LIMPIO3

1. Generalidades3
2. Definiciones4
3. Suministro y almacenamiento de agua potable.....4
4. Organización4
5. Operación de los sistemas.....4
6. Locales5
7. Diseño e instalación de los sistemas5
8. Producción, aseguramiento y control de la calidad...7
9. Muestreo.....8
10. Mantenimiento y metrología.....8
11. Limpieza e higienización.....8
12. Usos.....9
13. Validación10
14. Sistema de vapor limpio11
15. Bibliografía.....11
16. Anexos.....12

RESOLUCIÓN No. 94/2014: Renovar la Licencia Sanitaria de Distribución a la UEBMM Ciego de Ávila, para la distribución de diagnosticadores.....13

RESOLUCIÓN No. 95/2014: Renovar la Licencia Sanitaria de Distribución a la UEBMM Guantánamo, para la distribución de diagnosticadores.....14

RESOLUCIÓN No. 96/2014: Otorgar la Licencia Sanitaria de Fabricación al Centro Nacional de Biopreparados (BioCen), para la etapa de formulación y el llenado de la Solución de urea estéril al 40 % y el llenado del HemoCen Aerobio Neonatal.....15

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

RESOLUCIÓN No. 92/2014

POR CUANTO: Por Resolución No. 263 de fecha 11 de mayo 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 la creación de la unidad presupuestada denominada Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, todas subordinadas al Ministerio de Salud Pública.

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 fusionan se transfieren al CECMED, el 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: El Decreto No. 139 del Comité Ejecutivo del Consejo de Ministros, de fecha 4 de febrero del año 1988, aprobó el "Reglamento de la Ley de la Salud Pública de la República de Cuba" y

especifica en su artículo 186, que los establecimientos donde se realice la producción farmacéutica para uso humano, cualquiera que sea su naturaleza, característica o destino, cumplirán los requisitos sanitarios establecidos por el Ministerio de Salud Pública, con el fin de garantizar su óptima calidad.

POR CUANTO: Por Resolución No. 487 de fecha 16 de octubre del año 2013, aprobada por el Ministro de Economía y Planificación, se modificó del objeto social del CECMED que consiste en brindar servicios científicos y tecnológicos en la regulación, control y fiscalización de productos y servicios para la salud, así como emitir las correspondientes certificaciones.

POR CUANTO: Por Resolución No. 165 de fecha 14 de abril del año 2014, emitida por el Ministro de Salud Pública, se aprobó y puso en vigor la misión y las funciones que rigen el funcionamiento del CECMED y dispone en su RESUELVO SEGUNDO, apartados 14, 15 y 25, que consisten en realizar la inspección estatal a productos y servicios para la salud humana, certificar el cumplimiento de Buenas Prácticas y controlar el cumplimiento del Sistema de Regulación, fiscalización y vigilancia sanitaria de la Sangre, sus componentes sanguíneos para la hemoterapia, su uso como materia prima farmacéutica en la producción de hemoderivados, así como las prácticas a seguir en sus establecimientos y emitir las certificaciones y dictámenes correspondientes.

POR CUANTO: La Resolución No. 103 de fecha 27 de junio del año 2012, aprobada por Director General del CECMED, estableció el "Reglamento del Sistema de Autorización y Control a los Establecimientos de Sangre" y regula en su artículo 42 que el Certificado de Buenas Prácticas para Establecimientos de Sangre se expide una vez que el establecimiento de sangre ha cumplimentado satisfactoriamente las disposiciones establecidas al efecto y se ha demostrado, mediante inspección, que presenta un cumplimiento de las Buenas Prácticas para Bancos de Sangre y otros requisitos aplicables y vigentes en la República de Cuba.

POR CUANTO: En Inspección Estatal de Buenas Prácticas realizada en agosto del año 2014 al Banco de Sangre Provincial de La Habana, se comprobó el cumplimiento de las Buenas Prácticas para Bancos de Sangre, según se argumenta en el informe conclusivo correspondiente.

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

RESUELVO

PRIMERO: Otorgar el Certificado de Buenas Prácticas para Establecimientos de Sangre 01-14-1S al Banco de Sangre Provincial de La Habana, para la obtención de componentes sanguíneos para la hemoterapia y como materia prima para la industria farmacéutica.

SEGUNDO: El certificado es válido por 24 meses a partir de la fecha de emisión.

TERCERO: Emítase el certificado correspondiente.

CUARTO: La presente Resolución surtirá efectos a partir de la fecha de su firma y deroga cuantas disposiciones de igual o menor rango se opongan a lo aquí dispuesto.

QUINTO: Las discrepancias que surjan se solucionarán conforme a lo dispuesto en la Regulación del CECMED "Quejas, Reclamaciones y Reconsideración de Decisiones Reguladoras" y otras vigentes, en dependencia del asunto.

SEXTO: El interesado inconforme con alguna decisión final o sanción aplicada por el CECMED, podrá interponer Recurso de Apelación ante el Ministro de Salud Pública en el término que se disponga en la norma que dicte esa instancia.

COMUNÍQUESE a Banco de Sangre Provincial de La Habana.

La presente Resolución quedará archivada en el protocolo de la Asesoría Jurídica del Centro desde el que se emitirán las copias fieles que sean menester.

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

DADA en La Habana a los 23 días del mes de septiembre del año 2014.

"Año 56 de la Revolución".

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá
Director General

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

RESOLUCIÓN No. 93/2014

POR CUANTO: Por Resolución No. 263 de fecha 11 de mayo 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 la creación de la unidad presupuestada denominada Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, todas subordinadas al Ministerio de Salud Pública.

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 fusionan se transfieren al CECMED, el 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. 487 de fecha 16 de octubre del año 2013, emitido por el Ministro de Economía y Planificación, se aprobó la modificación del objeto social del CECMED que consiste en brindar servicios científicos y tecnológicos en la regulación, control y fiscalización de productos y servicios para la salud, así como emitir las correspondientes certificaciones.

POR CUANTO: Por Resolución No. 165 de fecha 14 de abril del año 2014, se aprobó y puso en vigor por el Ministro de Salud Pública la misión y las funciones que rigen el funcionamiento del CECMED y dispone en su RESUELVO SEGUNDO apartado 1 que consiste en "establecer las disposiciones legales, técnicas y administrativas para el ejercicio de las funciones de regulación y vigilancia de productos y servicios para la salud humana así como su implementación, revisión y actualización sistemática en correspondencia con la política nacional y la práctica internacional".

POR CUANTO: Por Resolución No. 07 de fecha 21 de septiembre del año 2004, emitida por el Director del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud, en forma abreviada BRPS, se aprobó y puso en vigor el Anexo No. 06 de la Regulación No. 16-2000 "Buenas Prácticas Ingenieras para la producción de aguas de uso farmacéutico y de vapor limpio".

POR CUANTO: Por Resolución No. 156 de fecha 17 de septiembre del año 2012, aprobada por el Director General del CECMED se puso en vigor la Regulación No. 16-2012 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos", donde se establecen los requisitos para que los medicamentos se produzcan, controlen, liberen y almacenen de acuerdo con los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación vigentes en el país y donde se facultó al CECMED para controlar y verificar el cumplimiento de lo dispuesto en la misma, así como proponer cualquier modificación que considerara pertinente para su perfeccionamiento.

POR CUANTO: Por Resolución No. 25 de fecha 15 de febrero del año 2013, emitida por el Director General del CECMED, se resolvió mantener la plena vigencia de las "Regulaciones de Buenas Prácticas" y considerar dichas regulaciones como anexos de la Resolución mencionada en el POR CUANTO anterior, dentro de los cuales se incluyó al Anexo No. 06 "Buenas Prácticas Ingenieras para la producción de aguas de uso farmacéuticos y vapor limpio", facultando al CECMED para controlar y verificar el cumplimiento de lo dispuesto, así como proponer cualquier modificación que considere pertinente para su perfeccionamiento.

POR CUANTO: Resulta necesaria la actualización del Anexo 06 "Buenas Prácticas Ingenieras para la producción de aguas de uso farmacéutico y vapor limpio", teniendo en cuenta no solo la experiencia acumulada en las inspecciones a las entidades que realizan operaciones farmacéuticas con medicamentos de uso humano, sino también las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, la Agencia Europea de Medicamentos y prácticas promulgadas por otras Autoridades Reguladoras Nacionales.

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

RESUELVO

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor la actualización de las "Buenas Prácticas Ingenieras para la producción de aguas de uso farmacéutico y vapor limpio", documento que constituye la nueva edición del Anexo 06 de la Regulación No. 16-2012.

SEGUNDO: Derogar la Resolución No. 07 de fecha 21 de septiembre del año 2004, del BRPS, que aprobó y puso en vigor el Anexo No. 06 de la Regulación No. 16-2000 "Buenas Prácticas Ingenieras para la producción de aguas de uso farmacéutico y de vapor limpio" y cualquier disposición de igual o inferior rango que se oponga a lo establecido en este acto.

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

CUARTO: La presente Resolución surtirá efectos legales a partir de la fecha de su publicación.

COMUNÍQUESE a todas las entidades que realizan operaciones con medicamentos de uso humano y a cuantas personas naturales y/o jurídicas proceda.

La presente Resolución quedará archivada en el protocolo de la Asesoría Jurídica del Centro desde el que se emitirán las copias fieles que sean menester.

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

DADA en La Habana a los 23 días del mes de septiembre del año 2014.

"Año 56 de la Revolución".

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá
Director General

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

Anexo No. 06 de la Regulación No. 16-2012 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos."

1. GENERALIDADES

1.1 Teniendo en cuenta no solo la experiencia acumulada en las inspecciones a las entidades que realizan operaciones farmacéuticas con medicamentos de uso humano, sino también las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, la Agencia Europea de Medicamentos y prácticas promulgadas por otras Autoridades Reguladoras Nacionales, resulta necesaria la actualización de la presente regulación Anexo No. 06 "Buenas Prácticas Ingenieras para la producción de aguas de uso farmacéuticos y vapor limpio", que constituye un complemento a la regulación vigente 16-2012 "Directrices

sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos", la cual es de estricto cumplimiento para la producción de aguas de uso farmacéutico y vapor puro.

1.2 Este documento está destinado a proporcionar información sobre las especificaciones para el agua de uso farmacéutico y vapor puro, orientando acerca de qué calidad utilizar en aplicaciones específicas, tales como la fabricación de ingredientes farmacéuticos activos (IFA) y formas terminadas de medicamentos. Además, proporciona orientación sobre el diseño, instalación y operación de estos sistemas.

1.3 Los requerimientos establecidos en este documento están dirigidos al agua procesada, almacenada, y distribuida a granel; el mismo no cubre las especificaciones de agua formulada para la administración en pacientes. En las farmacopeas se incluyen las especificaciones para ambos tipos de agua, granel y forma terminada.

2. DEFINICIONES

2.1 Especificaciones de calidad de agua.

2.1.1 Agua potable: Agua natural que ha sido tratada para el consumo humano; cumplirá con el estándar establecido nacionalmente.

2.1.2 Agua purificada: Agua obtenida a partir del agua potable como mínimo, que es usada como excipiente en la formulación oficial de productos farmacéuticos no estériles; cumplirá con las especificaciones establecidas en las Farmacopeas vigentes (USP, EP, BP). Puede ser obtenida utilizando la combinación de sistemas que incluyen el intercambio iónico, ósmosis inversa, electrodesionización, destilación, etc.

2.1.3 Agua para inyección: A los efectos de este documento el agua para inyección es un agua no estéril considerada un producto intermedio a granel requerido en la fabricación de formas terminadas farmacéuticas inyectables y en la producción de IFA que así lo requieran. Su obtención se acepta por destilación, ósmosis inversa de doble paso o cualquier otro proceso equivalente o superior de remoción de impurezas químicas y microorganismos. Constituye el agua de mayor calidad establecida en las farmacopeas vigentes.

2.1.4 Agua de proceso: Cuando un proceso específico requiere un grado especial de agua no establecido en farmacopea, su especificación debe ser documentada en el sistema de calidad de la empresa. Como mínimo debe cumplir con los requisitos requeridos para el tipo de forma farmacéutica o paso del proceso según apartado 12 de este documento.

2.1.5 Vapor puro: Denominado en ocasiones como vapor limpio, se prepara a partir de agua de alimentación previamente tratada en forma adecuada, de manera análoga al tratamiento previo que se usa para el Agua Purificada o el Agua para Inyección. Sus atributos de pureza se miden en el condensado, el cual cumplirá con las especificaciones de agua para inyección.

2.1.6 Zonas muertas: Áreas donde el agua no está constantemente en movimiento y puede estancarse

constituyendo una zona propicia para el crecimiento bacteriano y la consiguiente contaminación del sistema. En la práctica para determinar la presencia de una zona o pierna muerta se debe comprobar que la distancia entre la pared interior de la tubería maestra hasta el elemento final (válvula, manómetro, etc.) sea menor o igual a tres veces el diámetro de la tubería maestra. En la actualidad se pueden emplear elementos llamados "cero pierna muerta".

3. SUMINISTRO Y ALMACENAMIENTO DE AGUA POTABLE

3.1 El agua usada en la producción de fármacos o la que se usa como fuente de alimentación para la preparación de distintos tipos de aguas de uso farmacéutico, cumplirá los requisitos de las Reglamentaciones Nacionales relativas al Agua Potable.

3.2 El sistema de suministro de agua potable es considerado un "sistema de impacto indirecto" y no requiere ser calificado.

3.3 La calidad del agua potable será monitoreada considerando cambios ambientales, estaciones del año y cambios en la fuente de suministro de agua.

3.4 Donde se almacene y distribuya agua potable, las características del diseño de los medios de almacenamiento y distribución garantizarán que se mantenga su calidad. Además, estarán protegidos contra la entrada de insectos, aves y otros animales.

3.5 La vigilancia e inspección física de los medios de almacenamiento, así como el control de la calidad del agua potable almacenada se llevará a cabo con una frecuencia establecida en procedimientos de operación.

3.6 Se garantizará la limpieza de los medios de almacenamiento de agua potable a través de procedimientos escritos y se dispondrá de evidencias del desarrollo de esta actividad.

3.7 Si es necesario se garantizará la desinfección periódica de los medios de almacenamiento. Si se utilizaran compuestos de cloro, su contenido se vigilará, especialmente si el agua está expuesta a la luz solar.

4. ORGANIZACIÓN

4.1 La operación del sistema ingeniero utilizado para efectuar la producción, almacenamiento y distribución de agua de uso farmacéutico será dirigida por un personal nombrado, calificado, capacitado, entrenado y con la autoridad necesaria para garantizar estas actividades.

4.2 El sistema de aseguramiento de la calidad garantizará una estrecha relación entre el responsable de ingeniería, operadores del sistema de producción de agua de uso farmacéutico, control de la calidad y la persona autorizada para efectuar la liberación del agua para la producción.

5. OPERACIÓN DE LOS SISTEMAS

5.1 Los sistemas para la producción, almacenamiento y distribución de agua de uso farmacéutico (ver Anexo) serán diseñados, instalados, calificados y mantenidos para

asegurar la producción consistente de agua de calidad apropiada. Es necesario validar el proceso de su producción para asegurar que el agua generada, almacenada y distribuida no esté fuera de la capacidad diseñada y de sus especificaciones.

5.2 La operación de los sistemas para la producción, almacenamiento y distribución de agua de uso farmacéutico se realizará siguiendo procedimientos escritos aprobados y establecidos a partir de las instrucciones y recomendaciones del fabricante y sobre la base de los resultados obtenidos en la validación.

5.3 Se registrarán los parámetros de operación, los controles realizados al proceso en las diferentes etapas y cualquier incidencia significativa en la operación, especificándose los límites recomendados por el fabricante o los obtenidos como resultado de la validación del sistema.

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

6. LOCALES

6.1 La edificación donde se encuentren instalados los sistemas dedicados a la producción de agua de uso farmacéutico permitirá el acceso controlado del personal autorizado para la operación, el control, la higiene y el mantenimiento adecuado de los mismos.

6.2 Los locales se mantendrán organizados y en buen estado de limpieza e higiene.

6.3 El nivel de alumbrado facilitará la operación, el registro de los datos, el muestreo, así como el chequeo y la calibración de la instrumentación.

6.4 Se instalarán sistemas de extracción de aire para efectuar la evacuación de los vapores irritantes en los lugares que así lo requieran. Se pondrá especial énfasis en los procedimientos de seguridad para efectuar la manipulación de los reactivos químicos, como por ejemplo el ácido clorhídrico y el hidróxido de sodio utilizados en la regeneración de las resinas de intercambio iónico.

7. DISEÑO E INSTALACIÓN DE LOS SISTEMAS

7.1 El diseño se realizará mediante una combinación de unidades de pretratamiento y purificación, de acuerdo con la calidad del agua a obtener, forma farmacéutica del producto terminado, calidad del agua de abasto y una correcta evaluación de la relación entre capacidad y demanda, que garantice la producción consistente de agua de la calidad requerida.

7.2 Se realizará, como parte del diseño, un análisis de riesgo de los peligros potenciales de contaminación microbiológica. Debe prestarse especial atención a los filtros de arena, los lechos de carbón y a los suavizadores, ya que una vez que los microorganismos infecten estos dispositivos, la contaminación puede formar rápidamente

biopelículas y esparcirse por el resto del sistema.

7.3 Se garantizará que la conexión entre el agua de alimentación desde la fuente de suministro local y su almacenamiento previo a su tratamiento sea directa.

7.4 Los materiales de construcción en contacto directo con el agua de uso farmacéutico, incluyendo tuberías, válvulas, accesorios, juntas, sellos e instrumentación cumplirán los siguientes requisitos:

a) Compatibilidad: La compatibilidad de los materiales abarcarán todo el rango de temperatura de trabajo y de compuestos químicos que entrarán en contacto con el sistema durante la conservación, la operación y la higienización.

b) Prevención de extraíbles: Todos los materiales en contacto con el agua para uso farmacéutico no contendrán sustancias químicas que puedan ser extraídas por el agua en las condiciones de trabajo y durante la higienización.

c) Materiales y resistencia a la corrosión: El agua de uso farmacéutico es altamente corrosiva. Se acepta el uso de materiales plásticos sanitarios y del acero inoxidable. Los materiales plásticos serán no tóxicos, compatibles con los productos químicos usados y tendrán como mínimo calidad grado alimento. Cuando es utilizado acero inoxidable, este será al menos de grado AISI 316L o equivalente. Otros materiales como el cloruro de polivinilo pueden ser empleados en los equipos de tratamiento previo como los intercambiadores iónicos y los suavizadores.

d) Acabado interno de la superficie: El acabado superficial interno ayuda a evitar la posible acumulación de microorganismos y el desarrollo de biopelículas. El acabado interior será de una media aritmética de rugosidad de la superficie (Ra) menor de 0,8 µm. Cuando se utiliza acero inoxidable, el empleo de electropulido mejora la resistencia a la corrosión.

e) Soldaduras: Los materiales seleccionados serán fácilmente soldables de manera controlada. Este control debe incluir, como mínimo, calificación del operador, documentación de la configuración del dispositivo de soldar, cupones testados, registro de todas las soldaduras, así como la inspección visual de una parte definida de ellas (por ejemplo 100 % de las soldaduras manuales y 10 % de las automáticas).

f) Uniones: Las uniones utilizadas entre tuberías, válvulas, instrumentos y otros accesorios deben ser de diseño sanitario. Se garantizará que sus juntas sean correctamente apretadas, al igual que las membranas de las válvulas. No está permitido el uso de uniones roscadas.

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

7.6 Los manómetros conectados a las líneas de agua de uso farmacéutico serán del tipo sanitario (separado por membrana).

7.7 Los sistemas para la purificación de agua, en su diseño, estarán provistos de sistemas de control automático que impidan que el agua no apta para el uso sea utilizada.

7.8 Tanques de almacenamiento.

7.8.1 Como parte de los sistemas de distribución de agua se incluirán tanques de almacenamiento, lo que permitirá optimizar la capacidad del equipo de obtención de agua de uso farmacéutico y mantener un suministro continuo de la misma.

7.8.2 Los tanques de almacenamiento de agua de uso farmacéutico serán cerrados con interiores lisos y sin ángulos rectos. Dispondrán de aspersores con la capacidad de rociar el espacio libre superior del tanque usando el retorno de agua del lazo de distribución.

7.8.3 El uso de tanques con aislamiento al calor o camisas facilitará la higienización térmica.

7.8.4 Los tanques de almacenamiento requieren ventilación para compensar la dinámica del cambio de los niveles de agua. Esto se garantizará equipando al tanque con un filtro de membrana hidrófoba de retención microbiana ($0,2 \mu\text{m}$), unido a una ventilación atmosférica. Alternativamente, puede emplearse un sistema que proporcione una atmósfera de gas comprimido filtrado.

7.8.5 Se dispondrá de un sistema adecuado para realizar la comprobación de la integridad de los filtros de venteo hidrófobos en el lugar. También se acepta realizar esta actividad fuera del lugar.

7.8.6 Los filtros de venteo garantizarán que no se acumule condensado en el filtro, lo que bloquearía el paso del aire y promovería el crecimiento microbiano.

7.8.7 Se dispondrá de discos de ruptura u otro dispositivo de seguridad para asegurar la integridad mecánica del tanque, la cual puede verse comprometida por filtros de venteo bloqueados por presencia de condensado. Estos discos de ruptura o dispositivos de seguridad estarán equipados con un dispositivo de alarma.

7.9 Sistema de distribución.

7.9.1 La configuración del sistema de distribución garantizará un flujo continuo de agua en la tubería a través de un lazo de recirculación.

7.9.2 Cuando se requiera garantizar una temperatura específica de recirculación en el lazo o reducir la temperatura en los puntos de uso se proveerá a los sistemas de almacenamiento y distribución de agua de uso farmacéutico con intercambiadores de calor tipo sanitario.

7.9.3 Los intercambiadores de calor estarán dispuestos en el lazo de recirculación o en un sub- lazo de manera que se eviten zonas muertas en el sistema.

7.9.4 Los intercambiadores de calor empleados tendrán mecanismos para prevenir que el fluido de intercambio térmico contamine el agua de uso farmacéutico.

7.9.5 Cuando la temperatura es reducida por requerimientos del proceso, esta reducción deberá ocurrir por el tiempo mínimo necesario. El ciclo de enfriamiento y su duración será probado durante la calificación del sistema.

7.9.6 No se permitirá el uso de sistemas o segmentos de un solo sentido sin salida o no recirculantes en sistemas de agua para inyección.

7.9.7 Si en un sistema de agua purificada no es posible el empleo de un lazo de recirculación, el mismo se purgará periódicamente y se realizará un monitoreo exhaustivo. La selección de este tipo de sistema estará sustentado mediante un análisis de riesgo.

7.9.8 Las bombas de recirculación estarán diseñadas para que proporcionen condiciones de flujo de turbulencia total ($Re > 20,000$) para retardar el desarrollo de biopelículas y reducir la tendencia de estas a desprender bacterias al agua.

7.9.9 El flujo turbulento también se requiere para facilitar la distribución uniforme del calor (para sistemas higienizados mediante agua caliente), así como para facilitar una homogeneización efectiva de las sustancias químicas desinfectantes.

7.9.10 Las bombas de recirculación tendrán diseño sanitario, con sellos adecuados que prevengan la contaminación del sistema.

7.9.11 En los sistemas de distribución se evitarán las zonas muertas y las condiciones de flujo bajo. Las válvulas y otros dispositivos conectados al lazo tendrán una relación de longitud menor de tres respecto al diámetro.

7.9.12 Si se usan bombas redundantes conectadas en paralelo, las mismas estarán configuradas y serán utilizadas de manera que se impida la contaminación del sistema. Cuando una de las bombas se encuentre en espera (*standby*) se proveerá un mecanismo o una configuración que evite zonas muertas dentro de ella, ya que esta bomba en paralelo puede poseer agua estancada cuando no está siendo usada.

7.9.13 Los componentes y las líneas de distribución tendrán una pendiente mayor al 1% (1 cm de altura por metro lineal). Además, estarán equipados con puntos de drenaje, de modo que el sistema pueda vaciarse por completo.

7.9.14 El sistema de distribución estará diseñado para permitir la higienización de manera continua o para ser higienizado en forma periódica.

7.9.15 No se utilizarán sistemas de filtración en línea en el lazo de distribución.

7.9.16 El empleo de filtros en los puntos de uso es aceptado para mejorar la calidad del agua utilizada en el proceso, pero esto no exonera de mantener la calidad microbiológica requerida dentro del sistema de

almacenamiento y distribución.

7.9.17 El material de aislamiento utilizado en las líneas rígidas que así lo requieran no tendrán en su composición cloruros, con vistas a evitar la corrosión, la contaminación del sistema y la destrucción de los componentes críticos.

7.9.18 En la instalación del sistema de almacenamiento y distribución de agua de uso farmacéutico se aplicarán adecuadamente las técnicas de soldadura.

7.9.19 La selección del equipamiento auxiliar (intercambiadores de calor, bombas, válvulas, instrumentos y otros dispositivos) se realizará de forma tal que asegure que no constituya una fuente de contaminación.

7.9.20 El sistema será pasivado después de la instalación inicial y ante cambios significativos en el mismo. En caso de realizar una pasivación acelerada, el sistema será limpiado rigurosamente previo a este proceso de acuerdo con procedimientos definidos.

8. PRODUCCIÓN, ASEGURAMIENTO Y CONTROL DE LA CALIDAD

8.1 El control de calidad de aguas de uso farmacéutico se realizará según las especificaciones de las Farmacopeas y normas vigentes.

8.2 El fabricante dispondrá de especificaciones para todos los tipos de agua utilizadas en la fabricación, tanto para la limpieza, lavado y enjuague como para su uso en la elaboración del producto.

8.3 Los métodos de ensayos utilizados para realizar el control estarán de acuerdo con la calidad del agua declarada a obtener según su uso y cumpliendo con lo establecido en las Farmacopeas y normas vigentes.

8.4 Los métodos de ensayo utilizados en el control, si son propios del fabricante, serán validados. Si se utilizan métodos de Farmacopea serán verificados de acuerdo con las condiciones del productor.

8.5 Se controlará periódicamente el abastecimiento del agua de alimentación a los sistemas de producción de aguas de uso farmacéutico, con respecto a su calidad físico-química y microbiológica. Se prestará especial atención al control del contenido de cloro residual.

8.6 Se dispondrá en los sistemas de intercambio iónico de un régimen de regeneración que asegure el control microbiológico del sistema. Además, se dispondrá de especificaciones para todos los materiales utilizados, incluyendo resinas de intercambio iónico, aire comprimido y productos químicos usados en la regeneración.

8.7 Se garantizará que en los sistemas de pretratamiento no se adicionen sustancias contaminantes al agua que no puedan ser removidas por el sistema de purificación para obtener consistentemente la calidad de agua deseada.

8.8 Se establecerá un plan de monitoreo rutinario basado en los resultados de la validación. La frecuencia asegurará que el sistema se encuentre bajo control, produciendo consistentemente agua de la calidad requerida.

8.9 El monitoreo de los sistemas de agua de uso farmacéutico incluirá una combinación de instrumentos en línea para la medición de parámetros tales como flujo, presión, temperatura, conductividad y carbono orgánico total; con muestras ensayadas fuera de línea para atributos físicos, químicos y microbiológicos.

8.10 Los datos del monitoreo estarán sujetos a análisis de tendencias (dentro de 2 sigmas como valor típico). Los límites de alerta y de acción se establecerán sobre la base de datos históricos.

8.11 Los límites de alerta y acción serán usados para la toma de decisiones de aceptación o rechazo en la vigilancia del sistema.

8.12 Cuando se excedan los límites de acción, se investigará la causa raíz y se tomarán acciones para corregir el problema. Cualquier tendencia de exceder frecuentemente los límites de alerta, igualmente desencadenará el mecanismo de investigación de la causa raíz y la toma de acciones correctivas. Se evaluará el impacto de la contaminación microbiana en el (los) producto(s) fabricado(s) con el agua, así como se documentarán los resultados de dicha investigación.

8.13 Se establecerá un registro de las incidencias en relación con las averías, alarmas y cualquier aspecto establecido o no en los procedimientos de operación, así como con las desviaciones de las especificaciones de calidad del agua o con los parámetros de operación del sistema.

8.14 Se asegurará que todos los componentes del sistema (equipos, válvulas, filtros, instrumentos de medición y control, tanques) sean identificados. Además, se incluirá en las líneas de distribución la indicación de la dirección del flujo, así como la señalización del tipo de fluido, por ejemplo, mediante código de colores.

8.15 El sistema de almacenamiento y distribución de agua de uso farmacéutico contará con métodos de control de la contaminación microbiológica, los cuales pueden ser utilizados solos o combinados. Los métodos de control de la contaminación microbiológica a emplear son:

a) Mantenimiento del sistema caliente (temperatura > 65 °C).

b) Higienización periódica del sistema utilizando agua sobrecalentada o vapor puro.

c) Higienización periódica del sistema utilizando agua caliente (temperatura > 70 °C).

d) Radiación ultravioleta en la línea de distribución.

e) Higienización química rutinaria utilizando ozono u otro agente químico adecuado. Cuando este método es utilizado, es imprescindible demostrar que el agente químico ha sido removido previo a la utilización del agua. El ozono puede ser removido satisfactoriamente utilizando radiación ultravioleta a 254 nm.

8.16 La selección del método de control microbiológico garantizará la calidad microbiológica de agua deseada. Los sistemas que son mantenidos calientes serán los menos susceptibles a la contaminación microbiológica.

9. MUESTREO

9.1 La entidad dispondrá de un plan de muestreo donde exista una descripción y un plano del sistema especificando los puntos de uso y muestreo.

9.2 Se tomarán muestras para ensayos en los puntos de uso. Donde estos no puedan ser muestreados, se habilitarán puntos dedicados sólo al muestreo.

9.3 El muestreo se realizará teniendo en cuenta las localizaciones o puntos más representativos dentro del sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua.

9.4 Todas las muestras serán tomadas utilizando la misma metodología, la cual estará detallada en los procedimientos correspondientes.

9.5 Se dispondrá de un personal calificado y debidamente entrenado para realizar la actividad de muestreo (procedimiento aséptico) para evitar la contaminación del punto o la muestra durante la operación.

9.6 Los puntos de muestreo serán higienizados y se efectuará el drenado de suficiente cantidad de agua antes de efectuar la toma de muestra.

9.7 Si las muestras tomadas contienen higienizantes requerirán una neutralización previa para realizar el ensayo microbiológico.

9.8 Se pondrá especial cuidado al escoger el tipo de envase para el muestreo, de forma tal que sea de un material inerte y con cierre hermético, para evitar interferencias y riesgos de contaminación.

9.9 La identificación de las muestras se realizará de forma que la etiqueta quede firmemente adherida al recipiente o contenedor. Los diluentes de los adhesivos no reaccionarán con los envases plásticos. Además, se evitarán las mezclas y se garantizará la trazabilidad de la información.

9.10 Si se utiliza material de envase no desechable para el muestreo, se pondrá especial cuidado en el control de la limpieza para evitar la contaminación cruzada y la distorsión de los resultados del ensayo. Se eliminará la identificación (etiqueta) anteriormente usada.

9.11 El ensayo microbiológico de las aguas de uso farmacéutico se realizará de inmediato (menos de 2 horas). Si no es posible realizar el ensayo inmediatamente, las muestras serán conservadas de 2 a 8 °C por un período no mayor de 48 horas.

9.12 Los laboratorios de control dispondrán de evidencias documentadas de las condiciones y la temperatura a la que fue conservada la muestra, así como el momento en que comienza el ensayo microbiológico.

9.13 Los puntos de muestreo intermedios entre los diferentes sistemas de pretratamiento y purificación estarán lo más cercanos posible a la entrada del sistema contiguo para reflejar mejor la calidad del agua de alimentación.

9.14 El tamaño de las muestras será suficiente para garantizar cada ensayo, en correspondencia con lo establecido en las Farmacopeas y normas vigentes.

9.15 En caso de emplear filtros en los puntos de uso, el muestreo se realizará en un punto antes y en un punto después de cada filtro.

10. MANTENIMIENTO Y METROLOGÍA

10.1 El equipamiento para el pretratamiento, purificación, almacenamiento y distribución de agua de uso farmacéutico, se mantendrá en buen estado de conservación.

10.2 El mantenimiento se establecerá a través de un programa que asegure que el sistema permanece bajo control. Se habilitarán registros para la obtención de evidencias de estas actividades. Este programa incluirá:

- a) Procedimientos para la operación del sistema.
- b) Esquemas para la higienización periódica.
- c) Evaluación periódica de la integridad de los filtros de venteo.
- d) Mantenimiento preventivo de los componentes y control de cambio de los sistemas mecánicos y condiciones de operación.
- e) Programas de vigilancia para los atributos de calidad y condiciones de operación incluyendo la calibración y verificación de la instrumentación.

10.3 Se conservarán evidencias documentadas de las intervenciones realizadas al equipamiento, tanto planificadas como no planificadas.

10.4 Los instrumentos de medición tendrán una exactitud y precisión adecuadas para su uso. Estos serán calibrados en el rango de operación.

10.5 En el caso particular de la calibración de los conductímetros, esta se llevará a cabo desconectando la celda de conductividad y utilizando resistores de precisión certificados o dispositivos equivalentes con una incertidumbre no mayor del 0,1 % del valor certificado. Si la celda de conductividad no puede ser desmontada, la calibración puede ser realizada con un conductímetro calibrado colocado cerca de la celda a evaluar.

10.6 La constante de conductividad de la celda estará certificada por el suministrador y será verificada posteriormente a intervalos regulares utilizando una solución de referencia con una conductividad menor de 1500 µS/cm, o por comparación con una celda certificada.

10.7 El fabricante proveerá las partes o piezas del sistema para su repuesto y se conservarán según recomendaciones del fabricante.

11. LIMPIEZA E HIGIENIZACIÓN

11.1 La frecuencia establecida para la realización de la limpieza e higienización garantizará que el sistema opere en todo momento bajo un estricto control microbiológico.

11.2 El crecimiento microbiológico puede inhibirse

mediante la higienización periódica utilizando agua caliente (temperatura > 70 °C como valor guía), agua sobrecalentada o vapor limpio.

11.3 Cuando sean utilizados métodos químicos para efectuar el proceso de higienización por ejemplo utilizando ozono, peróxido de hidrógeno o ácido peracético, tendrá que disponerse de un procedimiento de limpieza validado con el objetivo de demostrar la remoción del agente químico.

11.4 Se establecerán las medidas de seguridad necesarias para efectuar la manipulación de los agentes higienizantes.

11.5 Este proceso ha de efectuarse teniendo en cuenta la compatibilidad del método a utilizar con los materiales de construcción del sistema y según lo recomendado por el fabricante.

12. USOS

12.1 La calidad del agua usada en la fabricación de productos farmacéuticos (formas terminadas) dependerá de la naturaleza, el uso y la vía de administración del producto. En el caso de la producción de IFA dependerá además, de la etapa de fabricación y de la capacidad del proceso de eliminar las impurezas.

12.2 La calidad del agua utilizada en la limpieza e higienización de áreas, equipos y materiales dependerá de una evaluación del nivel de riesgo, para evitar una posible contaminación cruzada.

12.3 La calidad de agua aceptada en general para la fabricación de formas terminadas estériles se muestra a continuación:

Forma farmacéutica	Calidad de agua mínima aceptable
Inyectable	Agua para inyección
Oftálmico	Agua purificada
Solución para Hemofiltración o Hemodiafiltración	Agua para inyección
Solución para diálisis peritoneal	Agua para inyección
Solución para irrigación	Agua para inyección
Nasal y ótica	Agua purificada
Tópica	Agua purificada

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

Forma farmacéutica	Calidad de agua mínima aceptable
Oral	Agua purificada
Inhalación*	Agua purificada
Cutánea	Agua purificada

Nasal y ótica	Agua purificada
Rectal y vaginal	Agua purificada

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

12.5 Calidad de agua para la fabricación de IFA.

Tipo de fabricación	Requisitos del producto	Calidad de agua mínima aceptable
Síntesis química de producto intermedio de IFA previo al aislamiento y purificación final	El IFA no tiene requisitos de esterilidad y apirogenicidad, ni el producto farmacéutico en el cual será utilizado	Agua potable*
Producción de extractos herbarios	El IFA no tiene requisitos de esterilidad y apirogenicidad, ni el producto farmacéutico en el cual será utilizado	Agua potable**
Medio de fermentación	El IFA no tiene requisitos de esterilidad y apirogenicidad, ni el producto farmacéutico en el cual será utilizado	Agua potable*
Aislamiento y purificación final	El IFA no tiene requisitos de esterilidad y apirogenicidad, ni el producto farmacéutico en el cual será utilizado	Agua potable*
Aislamiento y purificación final	El IFA no es estéril, pero es utilizado en un producto estéril no parenteral	Agua purificada
Aislamiento y purificación final	El IFA es estéril y no es utilizado en producto parenteral	Agua purificada
Aislamiento y purificación final	El IFA no es estéril, pero es utilizado en un producto estéril parenteral	Agua purificada con límite de endotoxinas (0.25 UE/mL)
Aislamiento y	El IFA es estéril	Agua para

purificación final	y apirogénico	inyección
--------------------	---------------	-----------

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

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

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

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

12.7 Calidad el agua usada en los procesos de limpieza.

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

Enjuague final** mediante la limpieza en el lugar del equipamiento, envases primarios y cierres, si es aplicable	Productos parenterales	Agua para inyección
--	------------------------	---------------------

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

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

13. VALIDACIÓN

13.1 El Plan Maestro de Validación incluirá la validación del sistema de purificación, almacenamiento y distribución de agua de uso farmacéutico.

13.2 Todos los sistemas de obtención y distribución de agua de uso farmacéutico y vapor limpio son considerados de impacto directo, por tanto son sistemas críticos que requieren ser calificados. Esta calificación se regirá por las etapas típicas de validación: Calificación del Diseño (CDi), Calificación la Instalación (CI), Calificación de la Operación (CO) y Calificación del Desempeño (CD).

13.3 El establecimiento de la CD del sistema requerirá de un apropiado período de vigilancia dividido en 3 fases para demostrar su consistencia y eficacia.

13.3.1 Fase 1: Un período de 2 semanas como mínimo será dedicado a un monitoreo intensivo. Durante este período el sistema operará continuamente sin fallas o desviaciones. Usualmente, el agua producida en este período no puede utilizarse en la fabricación de formas farmacéuticas terminadas. Las siguientes actividades serán incluidas en esta etapa:

- Muestreo o monitoreo continuo del agua de alimentación para verificar su calidad.
- Pruebas químicas y microbiológicas de acuerdo a un plan predefinido.
- Muestreo o monitoreo continuo después de cada etapa de tratamiento de agua.
- Muestreo o monitoreo continuo de cada punto de uso o muestreo definido.
- Desarrollo de los rangos de operación.
- Elaboración, comprobación y aprobación de los procedimientos de operación, limpieza, higienización y mantenimiento (incluido fallas).
- Demostración de la producción y liberación de agua con la calidad y la cantidad requerida.
- Verificación de niveles provisionales de alerta.

13.3.2 Fase 2: Un período adicional de 2 semanas como mínimo será dedicado a un monitoreo intensivo con posterioridad al completamiento satisfactorio de la fase 1. El esquema de monitoreo será igual a la fase 1. El agua producida en esta fase puede ser utilizada en la fabricación

de formas farmacéuticas terminadas, proveyendo una aprobación por aseguramiento de la calidad de que los datos de la fase 1 y la Calificación de la Operación garantizan una calidad de agua apropiada. Las siguientes actividades serán desarrolladas en esta etapa:

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

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

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

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

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

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

14. SISTEMA DE VAPOR LIMPIO

14.1 El diseño de los sistemas de vapor limpio garantizará la utilización de doble coraza o doble tubo en componentes críticos para el intercambio de calor, por ejemplo, evaporadores, precalentadores, condensadores,

etc., para evitar la contaminación cruzada por piteras o fugas, con el vapor industrial o el agua de enfriamiento.

14.2 El condensado del vapor limpio utilizado en los procesos de esterilización de materiales y superficies de contacto directo con el producto (esterilización en el lugar) tendrá la misma calidad química y de endotoxinas que el agua para inyección.

14.3 Se garantizará la utilización de un diseño que permita el drenaje total del sistema y evite la existencia de lugares para el estancamiento del condensado.

14.4 Se seleccionarán trampas de vapor limpio de diseño sanitario para garantizar la remoción del condensado. Se garantizará que su instalación sea en posición vertical para ayudar a la remoción del aire en la línea de distribución.

14.5 Se seleccionarán materiales de construcción inertes para las superficies de contacto fundamentalmente acero inoxidable 316L o equivalente, con superficie pulida y acabado de al menos 0,8 f.Jm (Ra).

14.6 El sistema será pasivado después de la instalación inicial y ante cambios significativos en el mismo. En caso de realizar una pasivación acelerada, el sistema será limpiado rigurosamente previo a este proceso de acuerdo con procedimientos definidos.

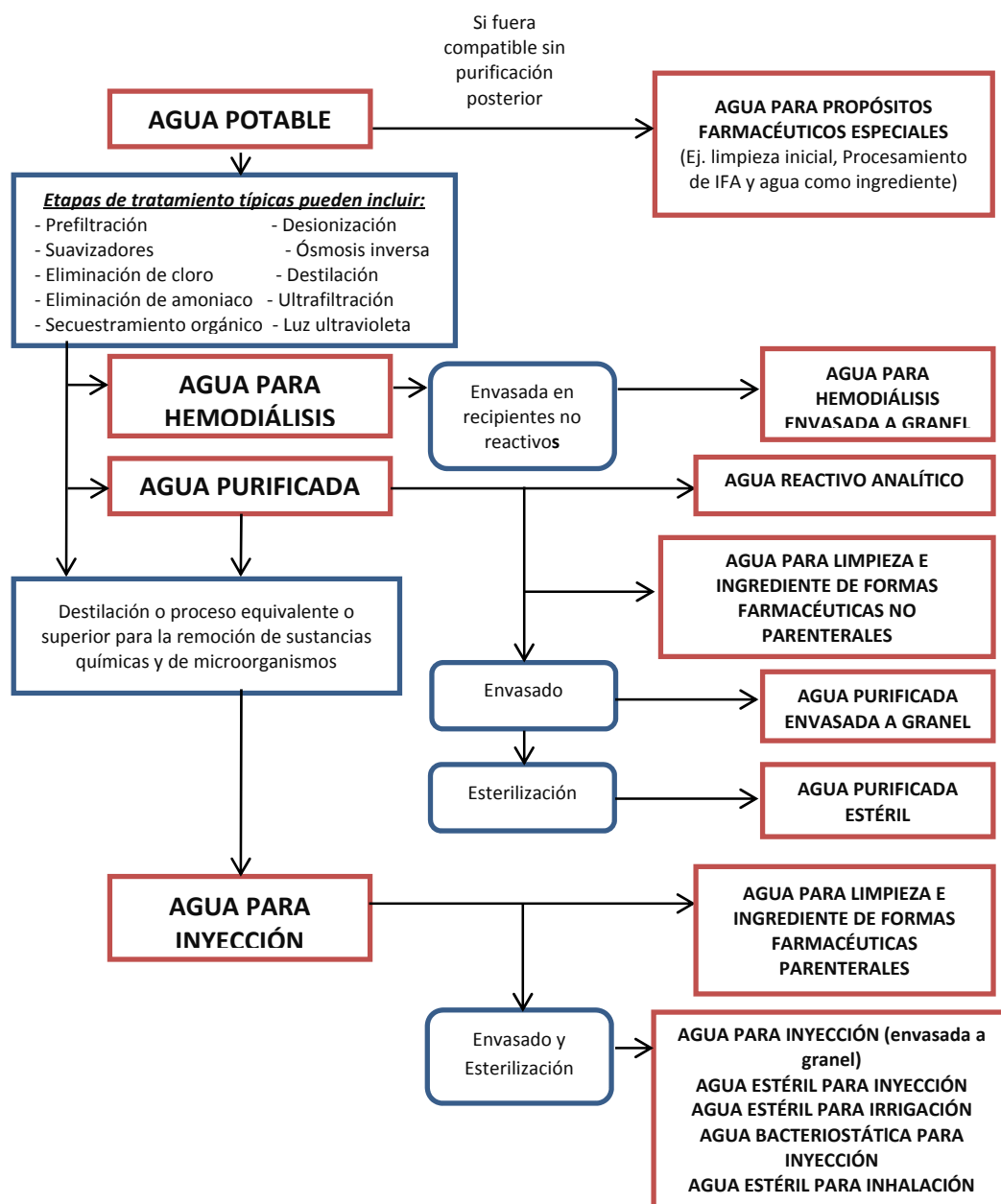
14.7 La calidad del agua de alimentación a este sistema dependerá del diseño del equipamiento y de las recomendaciones del fabricante.

14.8 Se garantizará una velocidad en las líneas de distribución de vapor limpio que minimice el efecto de erosión y el ruido.

15. BIBLIOGRAFÍA

- 15.1 CECMED. Anexo 06 "Buenas Prácticas Ingenieras para la producción de aguas de uso farmacéuticos y vapor limpio". Regulación 16-2000.
- 15.2 CECMED Regulación No. 16-2012 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos".
- 15.3 European Pharmacopoeia 7.0. Water for Injections. 01/2009:0169.
- 15.4 European Pharmacopoeia 7.0. Water Purified. 01/2009:0008.
- 15.5 Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 35/ NF 30). Información General 1 <1231> Agua para Uso Farmacéutico. 2012.
- 15.6 EMEA. Guidance on quality of water for pharmaceutical use. EMEA/CVMP/QWP 158/01. Revision London, May 2002.
- 15.7 FDA. Guide to Inspections of high purity water systems FDA. 1993.
- 15.8 WHO. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Technical Report Series 970 (Forty-sixth report). Annex 2 WHO good manufacturing practices: Water for Pharmaceutical Use. 2012.

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



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

RESOLUCIÓN No. 94/2014

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 la creación de la unidad presupuestada denominada Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, todas subordinadas al Ministerio de Salud Pública.

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 fusionan se transfieren al CECMED, el 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. 487 de fecha 16 de octubre del año 2013, emitida por el Ministro de Economía y Planificación, se aprobó la modificación del objeto social del CECMED que consiste en brindar servicios científicos y tecnológicos en la regulación, control y fiscalización de productos y servicios para la salud, así como emitir las correspondientes certificaciones.

POR CUANTO: Por Resolución No. 165 de fecha 14 de abril del año 2014, se aprobó y puso en vigor por el Ministro de Salud Pública la misión y las funciones que rigen el funcionamiento del CECMED y dispone en su RESUELVO SEGUNDO apartado 11 que consiste en "conceder licencias de funcionamiento a las entidades donde se realicen operaciones de importación, fabricación, distribución, almacenamiento y exportación de otros productos para la salud humana en correspondencia con las disposiciones vigentes y emitir las licencias correspondientes".

POR CUANTO: Por Resolución No. 34 de fecha 16 de abril del año 2003, aprobada por el Director del Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos, se puso en vigor el "Reglamento del Sistema de Licencias Sanitarias para Operaciones con Diagnosticadores", el cual abarca las actividades de fabricación, distribución, importación y exportación de estos productos.

POR CUANTO: Tanto las "Buenas Prácticas para Operaciones con Diagnosticadores", aprobadas y puestas en vigor mediante la Resolución No. 83 de fecha 14 de

octubre del año 2005, emitidas por el Director del Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos; como las "Directrices sobre Buenas Prácticas de Distribución de Productos Farmacéuticos y Materiales", emitidas por el Director General del CECMED mediante la Resolución No. 23 de fecha 8 de febrero del año 2012, comparten numerosos requisitos, similares para medicamentos y diagnosticadores en las operaciones de almacenamiento y distribución.

POR CUANTO: Las Droguerías Provinciales almacenan y distribuyen medicamentos y diagnosticadores con procedimientos similares, utilizando recursos, equipos e instalaciones comunes, lo cual es verificado periódicamente por el CECMED mediante las Inspecciones Estatales de Buenas Prácticas, tanto Farmacéuticas como de Diagnosticadores.

POR CUANTO: Resulta conveniente utilizar la información derivada de las Inspecciones Farmacéuticas efectuadas a las Droguerías Provinciales, con el propósito de renovar las Licencias Sanitarias de Distribución de Diagnosticadores, siempre que hayan demostrado un desempeño satisfactorio en las mismas, optimizando así los recursos humanos y materiales disponibles.

POR CUANTO: Tomando como base los resultados de la inspección integral realizada a la Unidad Empresarial de Base Mayorista de Medicamentos (UEBMM) Ciego de Ávila, los días 25, 26 y 27 de junio del año 2014, en la cual se pudo comprobar que existe cumplimiento de los requisitos de las Buenas Prácticas de Distribución, tal como se argumenta en el Informe correspondiente (Ref. IEBP 138114).

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

RESUELVO

PRIMERO: Renovar la Licencia Sanitaria de Distribución No. 043-03-20 a la UEBMM Ciego de Ávila, para la distribución de diagnosticadores.

SEGUNDO: Emitase la certificación correspondiente, la cual tendrá la misma vigencia que la actual Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas, puesta en vigor por la Resolución No. 71 de fecha 4 de agosto del año 2014 cuya fecha de vencimiento es el 4 de agosto del año 2019.

TERCERO: La presente Resolución surtirá efectos a partir de la fecha de su firma y deroga cuantas disposiciones de igual o menor rango se opongan a lo aquí dispuesto.

CUARTO: Las discrepancias que surjan se solucionarán conforme a lo dispuesto en la Regulación del CECMED "Quejas, Reclamaciones y Reconsideración de Decisiones Reguladoras" y otras vigentes, en dependencia del asunto.

QUINTO: El interesado inconforme con alguna decisión final o sanción aplicada por el CECMED, podrá interponer Recurso de Apelación ante el Ministro de Salud Pública en el término que se disponga en la norma que dicte esa instancia al efecto.

COMUNÍQUESE a los órganos de Dirección de la UEBMM Ciego de Ávila, a EMCOMED y cuantas personas naturales o jurídicas proceda.

La presente Resolución quedará archivada en el protocolo de la Asesoría Jurídica del Centro desde el que se emitirán las copias fieles que sean menester.

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

DADA en La Habana a los 23 días del mes de septiembre del año 2014.

“Año 56 de la Revolución”.

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá
Director General

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

RESOLUCIÓN No. 95/2014

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 la creación de la unidad presupuestada denominada Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, todas subordinadas al Ministerio de Salud Pública.

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 fusionan se transfieren al CECMED, el 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. 487 de fecha 16 de octubre del año 2013, emitida por el Ministro de Economía y Planificación, se aprobó la modificación del objeto social del CECMED que consiste en brindar servicios científicos y tecnológicos en la regulación, control y fiscalización de productos y servicios para la salud, así como emitir las correspondientes certificaciones.

POR CUANTO: Por Resolución No. 165 de fecha 14 de abril del año 2014, se aprobó y puso en vigor por el Ministro de Salud Pública la misión y las funciones que rigen el funcionamiento del CECMED y dispone en su RESUELVO SEGUNDO apartado 11 que consiste en

"conceder licencias de funcionamiento a las entidades donde se realicen operaciones de importación, fabricación, distribución, almacenamiento y exportación de otros productos para la salud humana en correspondencia con las disposiciones vigentes y emitir las licencias correspondientes".

POR CUANTO: Por Resolución No. 34 de fecha 16 de abril del año 2003, probada por el Director del Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos, se puso en vigor el "Reglamento del Sistema de Licencias Sanitarias para Operaciones con Diagnosticadores", el cual abarca las actividades de fabricación, distribución, importación y exportación de estos productos.

POR CUANTO: Tanto las "Buenas Prácticas para Operaciones con Diagnosticadores", aprobadas y puestas en vigor mediante la Resolución No. 83 de fecha 14 de octubre del año 2005, emitidas por el Director del Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos ; como las "Directrices sobre Buenas Prácticas de Distribución de Productos Farmacéuticos y Materiales", emitidas por el Director General del CECMED mediante la Resolución No. 23 de fecha 8 de febrero del año 2012, comparten numerosos requisitos, similares para medicamentos y diagnosticadores en las operaciones de almacenamiento y distribución.

POR CUANTO: Las Droguerías Provinciales almacenan y distribuyen medicamentos y diagnosticadores con procedimientos similares, utilizando recursos, equipos e instalaciones comunes, lo cual es verificado periódicamente por el CECMED mediante las Inspecciones Estatales de Buenas Prácticas, tanto Farmacéuticas como de Diagnosticadores.

POR CUANTO: Resulta conveniente utilizar la información derivada de las Inspecciones Farmacéuticas efectuadas a las Droguerías Provinciales, con el propósito de renovar las Licencias Sanitarias de Distribución de Diagnosticadores, siempre que hayan demostrado un desempeño satisfactorio en las mismas, optimizando así los recursos humanos y materiales disponibles.

POR CUANTO: Tomando como base los resultados de la inspección integral realizada a la Unidad Empresarial de Base Mayorista de Medicamentos (UEBMM) Guantánamo, los días 3, 4 y 5 de junio del año 2014, en la cual se pudo comprobar que existe cumplimiento de los requisitos básicos de las Buenas Prácticas de Distribución, tal como se argumenta en el Informe correspondiente (Ref. IEBP 123/14).

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

RESUELVO

PRIMERO: Renovar la Licencia Sanitaria de Distribución No. 001-12-20 a la UEBMM Guantánamo, para la distribución de diagnosticadores.

SEGUNDO: Emítase la certificación correspondiente, la cual tendrá la misma vigencia que la actual Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas, puesta en vigor por la Resolución No. 54 de fecha 25 de junio del año

2014 cuya fecha de vencimiento es el 25 de junio del año 2017.

TERCERO: La presente Resolución surtirá efectos a partir de la fecha de su firma y deroga cuantas disposiciones de igual o menor rango se opongan a lo aquí dispuesto.

CUARTO: Las discrepancias que surjan se solucionarán conforme a lo dispuesto en la Regulación del CECMED "Quejas, Reclamaciones y Reconsideración de Decisiones Reguladoras" y otras vigentes, en dependencia del asunto.

QUINTO: El interesado inconforme con alguna decisión final o sanción aplicada por el CECMED, podrá interponer Recurso de Apelación ante el Ministro de Salud Pública en el término que se disponga en la norma que dicte esa instancia al efecto.

COMUNÍQUESE a los órganos de dirección de la UEBMM Guantánamo, a EMCOMED, y a cuantas personas naturales o jurídicas proceda.

La presente Resolución quedará archivada en el protocolo de la Asesoría Jurídica del Centro desde el que se emitirán las copias fieles que sean menester.

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

DADA en La Habana a los 23 días del mes de septiembre del año 2014.
"Año 56 de la Revolución".

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá
Director General

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

RESOLUCIÓN No. 96/2014

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 la creación de la unidad presupuestada denominada Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, todas subordinadas al Ministerio de Salud Pública.

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 fusionan se transfieren al CECMED, el 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. 487 de fecha 16 de octubre del año 2013, del Ministerio de Economía y Planificación, se aprobó la modificación del objeto social del CECMED que consiste en brindar servicios científicos y tecnológicos en la regulación, control y fiscalización de productos y servicios para la salud, así como emitir las correspondientes certificaciones.

POR CUANTO: Por Resolución No. 165 de fecha 14 de abril del año 2014, se aprobó y puso en vigor por el Ministro de Salud Pública la misión y las funciones que rigen el funcionamiento del CECMED y dispone en su RESUELVO SEGUNDO apartado 11 que consiste en "conceder licencias de funcionamiento a las entidades donde se realicen operaciones de importación, fabricación, distribución, almacenamiento y exportación de otros productos para la salud humana en correspondencia con las disposiciones vigentes y emitir las licencias correspondientes".

POR CUANTO: Por Resolución No. 34 de fecha 16 de abril del año 2003, emitida por el Director del Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos, se puso en vigor el "Reglamento del Sistema de Licencias Sanitarias para Operaciones con Diagnosticadores", el cual abarca las actividades de fabricación, distribución, importación y exportación de estos productos.

POR CUANTO: Por Resolución No. 57 de fecha 18 de julio del año 2004, aprobada por el Director del Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos, se puso en vigor la Regulación No. 20-2004 "Buenas Prácticas de Fabricación para Diagnosticadores", la cual establece los requisitos que se consideran necesarios para el diseño, la producción y el control de los diagnosticadores, garantizando la calidad de los mismos.

POR CUANTO: Tomando como base los resultados de la inspección integral realizada al Centro Nacional de Biopreparados (BioCen), los días del 20 al 23 de mayo del año 2014, en la cual se pudo comprobar que existe un adecuado cumplimiento de los requisitos de las Buenas Prácticas de Fabricación, tal como se argumenta en el Informe correspondiente (*Ref IEBP 117/14*).

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

RESUELVO

PRIMERO: Otorgar la Licencia Sanitaria de Fabricación No. 003-14-1 D al Centro Nacional de Biopreparados (BioCen), para la etapa de formulación y el llenado de la Solución de urea estéril al 40 % y el llenado del HemoCen® Aerobio Neonatal.

SEGUNDO: Emítase la certificación correspondiente, la cual tendrá una vigencia de cinco (5) años.

TERCERO: La presente Resolución surtirá efectos a partir de la fecha de su firma y deroga cuantas

disposiciones de igual o menor rango se opongan a lo aquí dispuesto.

CUARTO: Las discrepancias que surjan se solucionarán conforme a lo dispuesto en la Regulación del CECMED "Quejas, Reclamaciones y Reconsideración de Decisiones Reguladoras" y otras vigentes, en dependencia del asunto.

QUINTO: El interesado inconforme con alguna decisión final o sanción aplicada por el CECMED, podrá interponer Recurso de Apelación ante el Ministro de Salud Pública en el término que se disponga en la norma que dicte esa instancia al efecto.

COMUNÍQUESE a los órganos de dirección del Centro Nacional de Biopreparados (BioCen), al Grupo Empresarial BioCubaFarma, y a cuantas personas naturales o jurídicas proceda.

La presente Resolución quedará archivada en el protocolo de la Asesoría Jurídica del Centro desde el que se emitirán las copias fieles que sean menester.

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

DADA en La Habana a los 23 días del mes de septiembre del año 2014.
"Año 56 de la Revolución".

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá
Director General

La edición de este número estuvo a cargo de un grupo de trabajo constituido por:

Lic. Digna Elena Fernández Cerdido

Dra. C. Celeste Sánchez González

M.C. Francisco Debesa García

M.C. Martha Barquín Pérez