

MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

REPUBLICA DEL PERU



MINISTERIO DE SALUD

DIRECCION GENERAL DE MEDICAMENTOS

INSUMOS Y DROGAS

DIGEMID

MANUAL DE

BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

1999



Aprueban el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos

RESOLUCIÓN MINISTERIAL N° 055-99-SA/DM

Lima, 8 de Febrero de 1999

Visto el Oficio N° 001-99-DG-DIGEMID, relativo a la aprobación del Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos;

CONSIDERANDO:

Que las denominadas Buenas Prácticas de Manufactura constituyen un conjunto de normas mínimas para la correcta fabricación de productos Farmacéuticos, y establecen los estándares que deben ser observados por la industria farmacéutica para la fabricación de sus productos, de manera que puedan satisfacer los criterios de calidad requeridos, a fin de cautelar la salud de la población usuaria;

Que a nivel de los países del Grupo Andino, se viene trabajando desde 1992 la armonización de las Buenas Prácticas de Manufactura, habiéndose establecido el compromiso de los países miembros para implantarlas de manera concertada en la Subregión:

Que la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, teniendo como base el informe N° 32 del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas, ha elaborado el proyecto de Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos, el que establece pautas para la Industria Farmacéutica Nacional, a fin de asegurar la calidad de los medicamentos, con la consiguiente garantía para la salud de la población;

De conformidad con lo previsto en el Decreto Legislativo N° 584 y su Reglamento, aprobado por Decreto Supremo N° 002-92-SA; la ley General de Salud N° 26842 y su reglamento, aprobado por Decreto Supremo N° 010-97-SA; y, Con la opinión favorable del Viceministro de Salud;

SE RESUELVE:

1°.- Aprobar el adjunto "MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS", cuya estructura es la siguiente:

Título Primero.- De la Administración de la calidad en la industria Farmacéutica: Fundamentos y Elementos Esenciales.

Título Segundo.- De las Buenas Prácticas de Producción y de Control de Calidad.

Título Tercero.- De las Normas Complementarias y de Apoyo.

2°.- El Manual de Buenas Prácticas de Manufactura entrará en vigencia a los noventa días naturales contados a partir del día siguiente de la publicación de la presente Resolución Ministerial, con las excepciones señaladas en el Numeral 3°.

3°.- Establécense las siguientes excepciones a la vigencia señalada en el Numeral 2° que antecede, con respecto a las disposiciones que se indican, cuya vigencia será efectiva dentro de los plazos que se mencionan, contados a partir de la fecha de expedición de la presente Resolución Ministerial:

a) Dentro de un año, los Artículos 6° incisos a) y c), 15°, 17°, 26°, 30°, 49°, 50°, 51°, 52°, 53°, 58°, 59°, 67°, 68°, 70°, 72°, 84°, 85°, 88°, 90°, 91°, 92°, 102°, 109°, 110°, 165°, 166°, 167°, 168°, 169°, 170°, 172°, 176°, 180°, 187°, 197°, 198°, 199°, 200°, 205°, 206°, 207°, 208°, 209°, 210°, 211°, 212°, 213°, 214°, 215°, 224°, 225°, 229°, 269°, incisos a) y b), 293°, 321°, 323°, 324°, 325°, 327°, 364°, 365°, 375°, 376°, 390°, 393°, 400°, 402°, 409°, 412°, 414°, y 415°.

b) Dentro de tres años, los Artículos 12°, 13°, 14°, 54°, 55°, 56°, 60°, 87°, 99°, 106°, 112°, 262°, 263°, 264°, 265°, 309°, 337°, 405°, 406°, 407°, 408° y 410°, y,

c) Dentro de cinco años, los Artículos 80°, 82°, 101°, 104°, 105°, 107°, 111°, 285°, 291°, 367°, y 369°.

4°.- La DIGEMID monitoreará periódicamente la adecuación progresiva del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, la que se ceñirá a los plazos establecidos en los numerales 2° y 3° de la presente Resolución Ministerial.

5°.- Los laboratorios Farmacéuticos que incumplan con la adecuación de las Buenas Prácticas de Manufactura en los plazos establecidos en la presente resolución, serán clausurados.

6°.- El Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos estará a disposición del público para su venta y cumplimiento, en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, y en las Direcciones de Salud de la República, en un plazo máximo de 90 días naturales contados a partir del día siguiente de la publicación de la presente Resolución Ministerial.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

CONSIDERACIONES GENERALES

GLOSARIO

TITULO PRIMERO

De la Administración de la Calidad en la Industria Farmacéutica:
Fundamentos y Elementos Esenciales.

CAPITULO I.-	Garantía de la Calidad.- (Artículos del 1° al 3°)
CAPITULO II.-	Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos (BPM).- (Artículo 4°)
CAPITULO III.-	Control de Calidad.- (Artículos del 5° al 9°)
CAPITULO IV.-	Saneamiento e Higiene.- (Artículo 10°)
CAPITULO V.-	Validación.- (Artículos del 11° al 14°) - Validación del Proceso
CAPITULO VI.-	Quejas.- (Artículos del 15° al 23°)

CAPITULO VII.-**Retiro de un Producto.-
(Artículos del 24° al 31°)****CAPITULO VIII.-****Producción y Análisis por Contrato.-
(Artículos del 32° al 47°)**

- Generalidades.-
- El Contratante.-
- El Contratista.-
- El Contrato.-

CAPITULO IX.-**Autoinspección y Auditorías de Calidad.-
(Artículos del 48° al 56°)**

- Puntos de la Autoinspección.-
- Equipo para la Autoinspección.-
- Frecuencia de la Autoinspección.-
- Informe de la Autoinspección.-
- Seguimiento.-
- Auditoría de la Calidad.-
- Auditoría de los Proveedores.-

CAPITULO X.-**Personal.-
(Artículos del 57° al 79°)**

- Generalidades.-
- Personal Clave.-
- Capacitación.-
- Higiene del Personal.-

CAPITULO XI.-**Instalaciones.-
(Artículos del 80° al 112°)**

- Generalidades.-
- Areas Auxiliares.-
- Areas de Almacenamiento.-
- Areas de Pesada.-
- Areas de Producción.-
- Areas de Control de Calidad.-

CAPITULO XII.-

Equipos.-
(Artículos del 113° al 123°)

CAPITULO XIII.-

Materiales.-
(Artículos del 124° al 163°)

- Generalidades.-
- Materias Primas.-
- Materiales de Empaque.-
- Materiales Intermedios y a Granel.-
- Productos Terminados.-
- Materiales Rechazados y Recuperados.-
- Productos Retirados.-
- Productos Devueltos.-
- Reactivos y Medios de Cultivo.-
- Patrones de Referencia.-
- Materiales Desechados.-
- Materiales Diversos.-

CAPITULO XIV.-

Documentación.-
(Artículos del 164° al 212°)

- Generalidades.-
- Documentos Exigidos.-

TITULO SEGUNDO

De las Buenas Prácticas de Producción y de Control de Calidad

CAPITULO XV.-

Buenas Prácticas de Producción.-
(Artículos del 213° al 246°)

- Generalidades.-
- Prevención de la Contaminación Cruzada y Bacteriana en la Producción.-
- Operaciones de Proceso, Productos Interme

dios y en Granel.-

- Operaciones de Empacado.-

CAPITULO XVI.-

Buenas Prácticas de Control de Calidad.- (Artículos del 247° al 265°)

- Control de Materias Primas, de Productos Intermedios, en Granel y Terminados.-
- Requisitos Exigidos en las Pruebas.-
- Revisión de los Registros de Producción.-
- Estudios de Estabilidad.-

TITULO TERCERO

De las Normas Complementarias y de Apoyo

CAPITULO XVII.-

Productos Farmacéuticos Estériles.- (Artículos del 266° al 309°)

- Generalidades.-
- Fabricación de Preparaciones Estériles.-
- Personal.-
- Instalaciones.-
- Equipos.-
- Saneamiento.-
- Proceso.-
- Validación.-
- Esterilización.-
- Esterilización Térmica.-
- Esterilización con Calor Húmedo.-
- Esterilización con Calor Seco.-
- Esterilización por Radiación.-
- Esterilización por Oxido de Etileno.-
- Filtración de Productos Farmacéuticos que no pueden esterilizarse en su

recipiente final.-

- Acabado de Productos Estériles.-
- Control de Calidad.-

CAPITULO XVIII.- Buenas Prácticas de Manufactura para Ingredientes Farmacéuticos Activos.
(sustancias farmacéuticas a granel).-
(Artículos del 360° al 415°)

- Generalidades.-
- Personal.-
- Instalaciones.-
- Equipos.-
- Saneamiento.-
- Documentación.-
- Retención de Registros y Muestras de Referencia.-
- Producción.-
- Control de Calidad.-
- Estudios de Estabilidad.-
- Autoinspección y Auditorias de Calidad.-
- Almacenamiento.-
- Quejas.-
- Materiales Rechazados.-

INTRODUCCIÓN

En la fabricación de productos farmacéuticos, así como en la de otros productos relacionados con el campo de la salud, es indispensable realizar una inspección completa al proceso de la producción aplicando normas establecidas a fin de garantizar al consumidor que los productos que recibe son de buena calidad.

Las sustancias farmacéuticas son biológicamente activas y pueden causar también, en grado variable, efectos indeseables. El riesgo de reacciones graves y de fracaso terapéutico se acentúa cuando los productos son de calidad inferior o se administran incorrectamente. Para evitar ello, la elaboración, envasado y comercialización de productos debe sujetarse a las normas aceptadas internacionalmente, comúnmente conocidas como "Buenas Prácticas de Manufactura", (BPM).

En ese sentido, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, (DIGEMID) del Ministerio de Salud, ha elaborado el presente Manual de Buenas Prácticas de Manufactura, para su adopción oficial. Este Manual ha sido preparado en base al Informe 32 de la Organización Mundial de la Salud, el mismo que recoge la opinión del Comité de Expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas.

La aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura por parte de los fabricantes, asegura que todos los lotes de los productos farmacéuticos sean elaborados con materias primas de calidad adecuada, que cumplen con las especificaciones de la farmacopea tomada como referencia, que se han envasado y rotulado en forma correcta, son estables y tienen la adecuada biodisponibilidad durante su vida útil si se mantienen en las condiciones especificadas en las normas de almacenamiento e indicaciones en el rotulado.

El uso oficial de estas normas estándar por parte de las Autoridades de Salud, permitirá establecer una base técnica indispensable para el reconocimiento y aceptación los resultados y decisiones por parte de la propia autoridad, como por los fabricantes de productos farmacéuticos.

El presente Manual ha sido estructurado en tres partes:

El Título Primero, "De la Administración de la Calidad en la Industria Farmacéutica: Fundamentos y Elementos Esenciales", esboza los conceptos generales de la Garantía de la Calidad, como también los principales componentes o subsistemas de las BPM, que son responsabilidades conjuntas de la gerencia general y de las gerencias de la producción y del control de calidad, entre los que se incluyen higiene, validación, autoinspección, personal, instalaciones, equipos, materiales, documentación, etc.

El Título Segundo, "De las Buenas Prácticas de Producción y el Control de Calidad", provee asesoramiento respecto de las acciones que deben tomar, separadamente, el personal de producción y el de control de calidad, para la puesta en práctica de los principios generales de Garantía de la Calidad.

El Título Tercero, "Normas Complementarias y de Apoyo", incluye dos normas complementarias, una que trata sobre la fabricación de productos farmacéuticos estériles y donde se resalta los puntos específicos para minimizar los riesgos de contaminación microbiológica, por partículas y por pirógenos de estas preparaciones. La otra norma es de apoyo y se refiere a las buenas prácticas que se deben observar en la fabricación, control y manejo de ingredientes farmacéuticos activos, para que estos posean la calidad y pureza apropiada para ser usados en los productos farmacéuticos, cosméticos y otros relacionados con la salud.

CONSIDERACIONES GENERALES

Los productos farmacéuticos y afines autorizados serán producidos solamente por empresas debidamente constituidas y facultadas, conforme a la regulación correspondiente, sin perjuicio que puedan ser inspeccionadas por las Autoridades Nacionales de Salud.

El Manual de Buenas Prácticas de Manufactura es un instructivo de carácter obligatorio que cubre todos los aspectos del ciclo de fabricación de productos farmacéuticos. En él se establecen normas sobre idoneidad y experiencia del personal encargado, diseño e instalación del área de producción y almacenamiento,



saneamiento, mantenimiento de equipos, verificación de la calidad de las materias primas, supervisión de las operaciones de fabricación, controles de la calidad, documentación, rotulación y envasado.

Cuando una empresa encarga a otra, alguna de las etapas de fabricación como son el empaquetado final, la rotulación u otras, éstas también deben ser sometidas al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.

Las prácticas descritas en este manual también pueden aplicarse para otros procesos de manufactura a gran escala como los empleados en hospitales y en la preparación de materiales para ensayos clínicos.

Las sustancias farmacéuticas que cuenten con denominaciones comunes designadas por la Organización Mundial de la Salud, deberán utilizarse con tales denominaciones.

En este manual no se han tratado aspectos de seguridad para el personal involucrado en la fabricación, no obstante el fabricante es responsable de garantizar la seguridad de los trabajadores.

GLOSARIO

Los términos empleados en este Manual tienen las siguientes definiciones:

Area Estéril.-

Area que cuenta con un control definido del medio ambiente con respecto a la contaminación por partículas o microbios. Dispone de instalaciones construidas y utilizadas de tal manera que se reduzca la introducción, generación y retención de contaminantes dentro del área.

Registro Sanitario.-

Instrumento legal otorgado por la DIGEMID, que autoriza la fabricación, importación y comercialización de los productos farmacéuticos y afines, en el cual se recoge la composición y formulación detalladas del producto y las especificaciones de la farmacopea u otras especificaciones reconocidas de sus ingredientes activos y los excipientes que lo requieran, así como del producto final, y que incluye detalles sobre envasado, etiquetado y fecha de vencimiento del mismo.

Calibración.-

Conjunto de operaciones que establece, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición (especialmente de pesada), registro y control, o los valores representados por una medición del material, y los correspondientes valores conocidos de un patrón de referencia. Es preciso establecer los límites de aceptación de los resultados de las mediciones.

Certificado de Análisis.-

Es el documento técnico-sanitario emitido por el Centro Nacional de Control de Calidad, por un laboratorio acreditado en el Perú o por el organismo certificador del país de origen, en el que se reportan los resultados de la totalidad de los análisis o pruebas requeridas por las obras oficiales, obras no oficiales o técnica propia del fabricante para un lote de producto, según corresponda. Cuenta con conclusiones basadas en los resultados analíticos obtenidos.

Conciliación.-

Comparación, con un margen de tolerancia por las variaciones normales, entre la cantidad del producto o materiales teóricamente producidos o empleados, y la cantidad realmente producida o empleada.

Consignación (o 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.

Contaminación Cruzada.-

Contaminación de materia prima, producto intermedio, o producto terminado, con otra materia prima o producto durante la producción

Control de Calidad.-

Conjunto de procedimientos, técnicos y actividades operativas, destinados a medir, confrontar y verificar que un producto cumpla con las características y especificaciones planificadas.

Controles en Proceso.-

Controles efectuados durante la producción con el fin de monitorear, y si fuera necesario, ajustar el proceso para asegurar que el producto es conforme a las especificaciones. El control del medio ambiente o del equipo puede también considerarse como parte del control en proceso.

Cuarentena.-

Estado de las materias primas o de envasado, o materiales intermedios, o productos a granel o terminados, aislados por medios físicos o por otros medios eficaces, mientras se espera una decisión acerca de su liberación, rechazo o reprocesamiento.

Empacado.-

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 estéril no es parte del empacado, ya que se entiende por producto a granel estéril el envase primario lleno, pero que aún no ha sido sometido al empaque final.

Esclusa de Aire.-

Un lugar cerrado, con dos o más puertas que se interpone entre dos o más salas que sean, por ejemplo de diferentes grados de limpieza, que tiene por objeto controlar el flujo de aire entre dichas salas cuando se precisa ingresar a ellas. Una esclusa de aire está destinada a ser utilizada por personas o materiales.

Especificaciones.-

Documento que describe detalladamente las condiciones que deben reunir los productos o materiales usados u obtenidos durante la fabricación, hasta obtener el producto terminado. Las especificaciones sirven de base para la evaluación de la calidad.

Fabricación.-

Todas las operaciones que incluyan la adquisición de materiales y productos, producción, control de calidad, liberación, almacenamiento, despacho de productos terminados, y los controles relacionados con estas operaciones.

Fórmula Maestra.-

Documento o conjunto de documentos que especifican las materias primas con sus cantidades y materiales de empaque y que incluyen una descripción de los procedimientos y precauciones que deben tomarse para producir una cantidad específica de un producto terminado, como también las instrucciones para el proceso y el control durante el proceso

Garantía de la Calidad.-

Es el conjunto de medidas que se adoptan para asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad requerida para el uso al que están destinados.

Ingrediente Farmacéutico Activo.-

Una sustancia o compuesto a utilizarse en la fabricación de un producto farmacéutico como compuesto farmacológicamente activo (ingrediente).

Lote.-

Una cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto procesado en un sólo proceso o en una serie de procesos, de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, que se caracterice por la homogeneidad que se busca en el producto. A veces es preciso dividir un lote en una serie de sublotes, que más tarde se juntan de nuevo para formar

un lote final homogéneo.

Materia Prima.-

Toda sustancia de calidad definida empleada en la fabricación de un producto farmacéutico, excluyendo los materiales de envasado y empaque.

Material de Empaque.-

Cualquier material, incluyendo el material impreso, empleado en el empaque de un producto farmacéutico, excluyendo todo envase exterior utilizado para el transporte o embarque. Los materiales de empaque se consideran primarios cuando están destinados a estar en contacto directo con el producto, y secundarios cuando no lo están.

Número de Lote.-

Es una combinación definida de números y letras que responde a una codificación que permite identificar el lote, mes y año de fabricación y número de serie.

Parenterales de Gran Volumen.-

Soluciones estériles destinadas a la administración por vía parenteral, que tengan un volumen de 100 ml o más, en un sólo envase de la forma farmacéutica terminada.

Persona Autorizada.-

Persona responsable de autorizar la liberación de los lotes del producto terminado para su venta.

La documentación de un lote del producto terminado debe ser firmada por una persona responsable del departamento de producción.

Los resultados de los controles deben ser firmados por una persona responsable del departamento de control de calidad, para que pueda autorizarse la liberación del lote.

Proceso Crítico.-

Proceso expuesto a mayor riesgo que puede causar variación en la calidad del producto farmacéutico.

Procedimiento de Operación Estandarizado.-

Procedimiento escrito autorizado que contiene instrucciones para realizar operaciones que no necesariamente son específicas para un producto o material determinado, sino de naturaleza más general (por ejemplo: manejo, mantenimiento y limpieza de equipos; limpieza de instalaciones y control ambiental; muestreo e inspección). Algunos procedimientos de esta naturaleza pueden utilizarse como complemento de la documentación específica para un producto, sea ésta una documentación maestra o referente a la producción de lotes.

Producción.-

Todas las operaciones involucradas en la preparación de un producto farmacéutico, desde la recepción de los materiales, a través del proceso y el envasado, hasta llegar al producto terminado.

Producto Farmacéutico.-

Sustancia natural o sintética o mezcla de ellas, que se destina a la administración en el ser humano o a los animales, con fines de curación, atenuación, tratamiento, prevención y diagnóstico de las enfermedades o sus síntomas y mantenimiento de la salud.

Producto en Granel.-

Todo producto que ha completado todas las etapas de producción, pero sin incluir el envasado y empaque final.

Producto Intermedio.-

Material parcialmente procesado que debe someterse a otras etapas de la fabricación antes de que se convierta en producto en granel.

Producto Terminado.-

Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el empaçado en su envase final y el etiquetado.

Protocolo Analítico.-

Es un informe técnico emitido por el laboratorio de control de calidad del fabricante, suscrito por el o los profesionales responsables, en el que se señala los análisis realizados en todos sus componentes, los límites y los resultados obtenidos en dichos análisis, con arreglo a las exigencias contempladas en la farmacopea o metodología declarada por el interesado en su solicitud.

Mediante el protocolo de análisis se garantiza la calidad del producto cuyo registro se solicita.

Recuperación.-

Introducción, en forma total o parcial, de lotes anteriores (o de solventes redestilados y productos similares), que tengan la calidad exigida, en otro lote en una etapa definida del proceso de fabricación.

Registro de Lotes.-

Todos los documentos relacionados con la fabricación de un lote de producto a granel o producto terminado. Estos documentos contienen una historia de cada lote del producto y las circunstancias pertinentes a la calidad del producto final.

Registro Maestro.-

Documento o conjunto de documentos que sirven como base para la documentación del lote (registro de cada lote en blanco).

Reproceso.-

Reelaboración de todo o parte de un lote de producto de calidad inaceptable en una etapa definida de la producción de tal forma que su calidad se eleve hasta ser aceptable, por medio de una o más operaciones adicionales.

Sistema.-

Patrón regulado de actividades y técnicas de acción recíproca, que se unen para formar un todo organizado.

Sistema de Numeración de Lotes.-

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

El Sistema de Numeración de lotes de un producto nacional es la siguiente:

- El primero y el último número corresponde a las dos últimas cifras del año de fabricación.
- La primera cifra intermedia indica el mes.
- La segunda cifra corresponde al número correlativo del lote de fabricación.

Validación.-

Acción que demuestra, en forma documentada, que un proceso, equipo, material, actividad o sistema conduce a los resultados previstos.



TITULO PRIMERO

DE LA ADMINISTRACION DE LA CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA : FUNDAMENTOS Y ELEMENTOS ESENCIALES

En la industria farmacéutica en general, la administración de la calidad es un aspecto de la función administrativa ligado a la ejecución de las políticas de la calidad de la empresa.

Los elementos básicos de la administración de la calidad son los siguientes:

- a) Sistema de Calidad que comprende la estructura, procedimientos, procesos y recursos,
- b) Garantía de la Calidad, concepto que involucra las medidas que se adoptan para asegurar que el producto satisface determinadas condiciones de calidad.

Dentro de una organización, la garantía de la calidad constituye una herramienta administrativa. En las relaciones contractuales, la garantía de la calidad genera confianza en el proveedor.

En la fabricación y suministro de productos farmacéuticos, el concepto "garantía de la calidad" comprende aspectos como estructura organizacional, procedimientos, procesos, etc.

Los conceptos de garantía de calidad, BPM y control de calidad constituyen aspectos de la administración de la calidad que se relacionan entre sí. Se les describe en este Manual con el fin de resaltar su fundamental importancia y su relación con la fabricación y el control de los productos farmacéuticos.

CAPITULO I

Garantía de la Calidad

Artículo 1°.- “Garantía de la calidad” es el conjunto de medidas que deben adoptarse con el fin de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad requerida para el uso al que están destinados. Por tanto, Garantía de Calidad incorpora las BPM y otros conceptos, incluyendo aquellos que van más allá del alcance de estos lineamientos, tales como el diseño y el desarrollo del producto.

Artículo 2°.- El sistema de garantía de la calidad apropiado para la fabricación de productos farmacéuticos debe asegurar :

- a) Que los productos farmacéuticos estén diseñados y elaborados de tal forma que se tengan en cuenta los requisitos de las BPM y otros códigos relacionados, tales como la Buena Práctica de Laboratorio (BPL) y la Buena Práctica Clínica (BPC), incluyendo el diseño y el desarrollo del producto;
- b) Que las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito, y que se adapten a los requisitos de las BPM;
- c) Que las responsabilidades administrativas estén claramente especificadas en las descripciones de trabajo;
- d) Que se tomen las medidas necesarias para la fabricación, suministro y uso de materias primas y materiales de empaque adecuados;
- e) Que se efectúen todos los controles necesarios de las materias primas, productos intermedios, productos a granel y otros controles, calibraciones y comprobaciones durante el proceso;
- f) Que el producto terminado sea procesado y controlado correctamente y de acuerdo con los procedimientos definidos;
- g) Que los productos farmacéuticos no sean vendidos ni suministrados antes de que las personas autorizadas hubieren certificado que cada lote de

producción ha sido fabricado y controlado en concordancia con los requisitos establecidos en la normativa sobre otorgamiento del Registro Sanitario u otra regulación relativa a la producción, control y liberación de los productos farmacéuticos;

- h) Que se hubieren tomado medidas adecuadas para asegurar, en todo lo posible, que los productos farmacéuticos sean almacenados, distribuidos y manejados de tal forma que la calidad se mantenga durante todo el período de validez de dichos productos; y
- i) Que se establezca un procedimiento de autoinspección y/o de auditoría de calidad, que permita evaluar regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de garantía de la calidad.

Artículo 3°.- El fabricante debe asumir la responsabilidad de la calidad de los productos farmacéuticos que produce para asegurar que sean apropiados para el uso previsto, que reúnan los requerimientos del Registro Sanitario y que no sean riesgosos para el paciente, debido a su seguridad, calidad o eficacia inadecuadas. Las principales autoridades administrativas de la empresa son responsables del cumplimiento de este objetivo de calidad, con la participación activa y el compromiso de todos los departamentos y a todos los niveles dentro de la compañía, de los proveedores y de los distribuidores. Para que sea posible alcanzar el mencionado objetivo cualitativo, se debe contar con un sistema de garantía de la calidad de amplio alcance y correctamente aplicado, que incorpore las Buenas Prácticas de Manufactura y de Control de Calidad. Es preciso que sea plenamente documentado y que su eficacia sea controlada.

Todas las partes del sistema de garantía de la calidad deben ser atendidas por personal competente, y es necesario que se disponga de local, equipos e instalaciones adecuados.

CAPITULO II

Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos (BPM)

Artículo 4°.- Dentro del concepto de garantía de la calidad, las Buenas Prácticas

ticas de Manufactura constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme al requerimientos del Registro Sanitario. Este manual instructivo tiene por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos. Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada (en particular, por contaminantes imprevistos) y confusión (causada por la colocación de etiquetas equivocadas en los envases). Las BPM exigen:

- a) Que todos los procesos de fabricación estén claramente definidos, se revisen sistemáticamente a la luz de la experiencia y que demuestren que pueden fabricar productos farmacéuticos que tengan la calidad requerida para cumplir con las especificaciones;
- b) Que se comprueben las etapas críticas de los procesos de fabricación y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos;
- c) Que se disponga de todos los medios necesarios incluyendo los siguientes:
 - i) Personal adecuadamente calificado y capacitado;
 - ii) Infraestructura y espacio apropiados;
 - iii) Equipos y servicios adecuados;
 - iv) Materiales, contenedores y etiquetas correctas;
 - v) Procedimientos e instrucciones aprobados;
 - vi) Almacenamiento y transporte apropiados; y
 - vii) Personal, laboratorios y equipos suficientes para efectuar los controles durante el proceso de producción, bajo la responsabilidad de la Gerencia de Producción.
- d) Que las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sea específicamente aplicable a las instalaciones disponibles;
- e) Que los operadores estén capacitados para efectuar correctamente los procedimientos;
- f) Que se mantengan registros (en forma manual o por medio de instru-

mentos de registro) durante la fabricación, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones definidas han sido en realidad efectuados y que la cantidad y calidad del producto son las previstas. Cualquier desviación significativa debe registrarse e investigarse exhaustivamente;

- g) Que los registros referentes a la fabricación y distribución, los cuales permiten averiguar la historia completa de un lote, se mantengan de tal forma que sean completos y accesibles;
- h) Que el almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de la calidad;
- i) Que se establezca un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto, sea en la etapa de distribución o de venta; y
- j) Que se estudie toda queja contra un producto ya comercializado, como también que se investiguen las causas de los defectos de calidad y se adopten medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos para prevenir que los defectos se repitan.

CAPITULO III

Control de la Calidad

Artículo 5°.- El control de la calidad es parte de las BPM y comprende el muestreo, especificaciones y ensayos como también a los procedimientos de organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúen, y que no se permita liberación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos, hasta que su calidad haya sido aprobada como satisfactoria. El control de la calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar presente en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto.

Artículo 6°.- Toda empresa fabricante debe contar con un Departamento de Control de Calidad. El departamento de control de calidad debe ser independiente de la producción y de otros departamentos, y estar bajo la autoridad de una persona calificada y experimentada. Debe contar con recursos suficientes para asegurar que los procedimientos de control de calidad puedan efectuarse con eficacia y confiabilidad. Los requisitos básicos del control de calidad son los siguientes:

- a) Se debe contar con instalaciones adecuadas, personal capacitado y procedimientos aprobados, a fin de llevar a cabo el muestreo, la inspección y el ensayo de materias primas, materiales de empaque y productos intermedios, a granel y terminados, y en caso que sea necesario efectuar el control de las condiciones ambientales en relación con las BPM;
- b) Deben obtenerse muestras de materias primas, materiales de empaque y productos intermedios, a granel y terminados, valiéndose de métodos aprobados y de personal calificado por el departamento de control de calidad;
- c) Los métodos de ensayo deben ser validados;
- d) Deben mantenerse registros (manuales o mediante instrumento registradores) que sirvan para demostrar que se han llevado a cabo todos los procedimientos de muestreo, inspección y ensayos, y que cualquier desviación ha sido plenamente registrada e investigada;
- e) Los productos terminados deben contener ingredientes que se adecúen a la composición cualitativa y cuantitativa del producto, conforme a su descripción en el Registro Sanitario, los ingredientes deben tener la pureza exigida, los envases apropiados y las etiquetas correspondientes;
- f) Deben registrarse los resultados de la inspección y ensayos de materiales y de productos intermedios, a granel y terminados para verificar si cumplen con las especificaciones, el examen de un producto debe incluir la revisión y evaluación de la documentación de producción pertinente y el estudio de las desviaciones de los procedimientos especificados;

- g) No se debe autorizar la venta o distribución de ningún lote de producto antes de su certificación por la(s) persona(s) autorizada(s) en el sentido de que el lote está conforme a los requisitos del Registro Sanitario; y
- h) Debe retenerse un número suficiente de muestras de materias primas y productos para posibilitar un examen del producto en el futuro si fuera necesario. Los productos retenidos deben guardarse en su empaque final.

Artículo 7°.- El Departamento de Control de Calidad, tendrá también otras atribuciones, tales como establecer, comprobar y poner en práctica todos los procedimientos de control de calidad, evaluar, mantener y almacenar las sustancias estándar de referencia, asegurar el correcto etiquetado de los envases de materiales y productos, asegurar que se controle la estabilidad de los productos, participar en la investigación de las quejas relacionadas con la calidad del producto y en la vigilancia y control del medio ambiente. Todas estas operaciones deben efectuarse conforme a los procedimientos escritos y en caso necesario registrarse.

Artículo 8°.- La evaluación del producto terminado debe abarcar todos los factores pertinentes, incluyendo las condiciones de producción, los resultados de los ensayos realizados durante el proceso de producción, una revisión de la documentación de fabricación, el cumplimiento de las especificaciones del producto terminado y el examen del empaque final.

Artículo 9°.- El personal encargado del control de calidad debe tener acceso a las áreas de producción para llevar a cabo los trabajos de muestreo e investigación, cumpliendo con las exigencias establecidas para el ingreso a cada una de ellas.

CAPITULO IV

Saneamiento e Higiene

Artículo 10°.- Cada uno de los aspectos de la fabricación de productos farma-

céuticos debe tener un elevado nivel de saneamiento e higiene, el cual debe abarcar al personal, instalaciones, equipos y aparatos, materiales y recipientes para la producción, productos de limpieza y desinfección y todo aquello que puede ser fuente de contaminación del producto. Todas las posibles fuentes de contaminación deben ser eliminadas mediante un programa integral de saneamiento e higiene.

CAPITULO V

Validación

Artículo 11°.- Los estudios de validación constituyen una parte esencial de las BPM deben efectuarse conforme a protocolos definidos de antemano. Debe prepararse y archivar un reporte escrito que resuma los resultados y las conclusiones registrados. Deben establecerse procesos y procedimientos sobre la base de un estudio de validación, los cuales se sometan periódicamente a una revalidación para asegurar que con ellos se puedan seguir obteniendo los resultados deseados. Se debe prestar especial atención a la validación de los procedimientos de proceso, limpieza y de los métodos analíticos.

Validación del Proceso.-

Artículo 12°.- Los procesos críticos deben validarse prospectivamente o retrospectivamente.

Artículo 13°.- Siempre que se adopte una nueva fórmula o método de preparación, se deben tomar medidas para demostrar que son adecuados para el proceso habitualmente empleado. Debe demostrarse que el proceso definido, utilizando los materiales y equipos especificados, da como resultado un producto que uniformemente posee la calidad exigida.

Artículo 14°.- Se debe validar toda modificación importante del proceso de fabricación, incluyendo cualquier cambio en equipos o materiales que puedan

influir en la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso.

CAPITULO VI

Quejas



Artículo 15°.- Todas las quejas y observaciones relacionadas con productos potencialmente defectuosos, deben examinarse cuidadosamente de conformidad con procedimientos establecidos por escrito.

Artículo 16°.- Se debe designar una persona que se responsabilice de atender todas las quejas y de decidir que medidas deben adoptarse, juntamente con personal suficiente para asistirle en esta tarea. Si la designación recae en una persona que no sea la "persona autorizada", entonces ésta debe ser informada acerca de toda queja, averiguación o retiro de productos.

Artículo 17°.- Se debe contar con procedimientos escritos que describan las medidas que deben adoptarse, incluyendo la necesidad de que un producto sea retirado, en caso de queja referente a posibles defectos del mismo.

Artículo 18°.- Toda queja acerca de un defecto en un producto debe ser registrada, incluyendo todos los detalles originales e investigada a fondo. La persona responsable del control de calidad debe participar permanentemente en el estudio de estos problemas.

Artículo 19°.- Si se sospecha o se descubre un defecto en un determinado lote, debe sospecharse también de los demás lotes. En particular, deben someterse a control otros lotes que podrían contener sustancias reprocesadas provenientes del lote defectuoso.

Artículo 20°.- Debe efectuarse un seguimiento que podría incluir el retiro del producto, luego de la investigación y evaluación de la queja.

Artículo 21°.- Se debe tomar nota de todas las decisiones y medidas adoptadas como resultado de una queja y referirlas a los registros del lote correspondiente.

Artículo 22°.- Los registros de quejas deben ser revisados periódicamente para ver si existe algún indicio de que se repite algún problema específico que deba recibir atención especial, y que tal vez justifique que el producto sea retirado del mercado.

Artículo 23°.- Se debe informar a la Autoridad de Salud si un fabricante adopta alguna medida en un producto, como resultado de un defecto, deterioro o cualquier otro problema serio de calidad.

CAPITULO VII

Retiro de un Producto

Artículo 24°.- Debe existir un sistema para retirar del mercado en forma rápida y efectiva un producto cuando éste tenga un defecto o exista sospecha de ello.

Artículo 25°.- Debe designarse a una persona como responsable de la ejecución y coordinación de las órdenes de retiro de un producto, que tenga a su disposición el personal suficiente para manejar todos los aspectos del retiro con la debida celeridad. Dicha persona debe ser independiente de los departamentos de venta y mercadeo. Si esta persona es otra que la persona encargada de la autorización del producto, ésta debe ser informada acerca de toda operación de retiro.

Artículo 26°.- Se debe establecer por escrito el procedimiento de la operación de retiro, el cual debe ser revisado y actualizado periódicamente. La operación de retiro de un producto debe iniciarse con rapidez y sin pérdida de tiempo, al menos al nivel de hospitales, farmacias y boticas.

Artículo 27°.- Se debe notificar inmediatamente a la Autoridad de Salud y 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 exista sospecha de ello.

Artículo 28°.- Para que el retiro del producto sea efectivo, la persona responsable del retiro debe tener a su disposición los registros de distribución, los cua-

les deben contener información suficiente sobre los clientes mayoristas y los destinatarios de la distribución directa, incluyendo en el caso de los productos exportados, los destinatarios que han recibido muestras para ensayos clínicos y muestras médicas.

Artículo 29°.- Debe registrarse el desarrollo del proceso de retiro y redactarse un informe sobre el mismo, como también conciliarse los datos relacionados con las cantidades de productos distribuidos y retirados.

Artículo 30°.- Periódicamente debe efectuarse una revisión y evaluación de la eficiencia del sistema de retiro.

Artículo 31°.- Deben darse instrucciones en el sentido de que los productos sujetos a retiro se almacenen en un lugar seguro y separado, hasta que se resuelva su destino final.

CAPITULO VIII

Producción y Análisis por Contrato

Artículo 32°.- La producción y el análisis por contrato deben ser correctamente definidos, mutuamente acordados y controlados, con el fin de evitar controversias que puedan dar como resultado que un producto, trabajo o análisis sean de calidad insuficiente. Debe existir un contrato escrito que estipule claramente las obligaciones de cada una de las partes. En el contrato debe establecerse claramente la forma en que la persona encargada de autorizar la liberación de cada lote de productos destinados a la venta, o de expedir el protocolo de análisis, debe ejercer plenamente su responsabilidad.

Generalidades.-

Artículo 33°.- Las acciones relacionadas con la fabricación y análisis contractuales, incluyendo cualquier cambio propuesto en las disposiciones técnicas o de otra índole, deben sujetarse a lo autorizado en el Registro Sanitario corres-

pondiente.

Artículo 34°.- Se debe suscribir un contrato que comprenda la fabricación y análisis de productos, como también toda gestión técnica relacionada con éstos.

Artículo 35°.- El contrato debe permitir que el contratante someta a auditoría las instalaciones del contratista.

Artículo 36°.- En el caso del análisis por contrato, la persona autorizada es la responsable de dar la aprobación final antes de que se autorice la liberación del producto.

El Contratante.-

Artículo 37°.- El contratante es responsable de evaluar si el contratista es suficientemente competente para efectuar debidamente el trabajo o las pruebas requeridas, y de asegurar por medio del contrato, que se cumplan las BPM descritas en este manual.

Artículo 38°.- El contratante deberá facilitar al contratista toda la información necesaria para llevar a cabo correctamente todas las operaciones previstas en el contrato, conforme a lo autorizado en el Registro Sanitario y a cualquier otro requisito legal. El contratante debe asegurarse de que el contratista tiene pleno conocimiento de todos los problemas relacionados con el producto, el trabajo y ensayos que pudieran poner en peligro las instalaciones, equipos, personal, otros materiales u otros productos.

Artículo 39°.- El contratante debe asegurarse que todos los productos procesados y los materiales entregados por el contratista cumplan con las especificaciones correspondientes y que el producto haya sido liberado por la(s) persona(s) autorizada(s).

El Contratista.-

Artículo 40°.- El contratista debe contar con instalaciones, equipos, conocimientos y experiencia suficientes para llevar a cabo satisfactoriamente el servi-

cio que le asigne el contratante. Para que un fabricante pueda llevar a cabo la fabricación contractual de productos, debe haber comunicado previamente el inicio de sus actividades a DIGEMID.

Artículo 41°.- 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 del contratante y de la Autoridad de Salud. En todo acuerdo entre el contratista y un tercero, se deberá asegurar que éste tenga acceso a la misma información proporcionada por el contratante, en lo que respecta a la fabricación o análisis de productos.

Artículo 42°.- El contratista debe abstenerse de llevar a cabo cualquier actividad que pueda disminuir la calidad del producto fabricado o analizado para el contratante.

El Contrato.-

Artículo 43°.- El contrato debe especificar las responsabilidades del contratante y del contratista con relación a la fabricación y control del producto. Las partes del contrato que se refieran a aspectos técnicos del mismo, deben ser redactadas por personas competentes que tengan conocimientos suficientes en tecnología farmacéutica, análisis y en las BPM. Las partes contratantes deben manifestar su mutua conformidad con todas las disposiciones relacionadas con la producción y el análisis, las cuales deben estar de acuerdo con lo autorizado en el Registro Sanitario.

Artículo 44°.- En el contrato se debe estipular la forma en que la persona responsable de autorizar la liberación del producto, asegurará que el lote ha sido fabricado y controlado conforme a las exigencias del Registro Sanitario y que ello ha sido comprobado.

Artículo 45°.- En el contrato se debe estipular claramente quien o quienes son las personas responsables de la adquisición, ensayo y liberación de los materiales, de la producción y control de calidad, incluyendo el control durante el proceso y del muestreo y análisis. En lo que respecta al análisis, debe establecerse en el contrato si el contratista deberá tomar muestras dentro de las instalaciones del fabricante.

Artículo 46°.- Los registros relacionados con la fabricación, análisis y distribución, como también las muestras de referencia, deben permanecer en manos del contratante o bien estar a su disposición. Todo registro que guarde relación con la evaluación de la calidad del producto, debe estar disponible en caso que se reciban quejas o exista sospecha de que existen defectos en el producto, y esto debe ser especificado en los procedimientos defecto / retiro del contratante.

Artículo 47°.- En el contrato se debe describir el manejo de las materias primas y productos a granel, intermedios y terminados, en caso de que sean rechazados. Se debe describir así mismo el procedimiento de información, si por el análisis efectuado según contrato se demuestra que el producto analizado debe ser rechazado.

CAPITULO IX

Autoinspección y Auditoría de Calidad

Autoinspección.-

Artículo 48°.- La autoinspección tiene por objeto evaluar el cumplimiento de las BPM por parte del fabricante, en todos los aspectos de la producción y del control de calidad. El programa de autoinspección debe diseñarse de tal forma que sirva para detectar cualquier deficiencia en el cumplimiento de las BPM y recomendar las medidas correctivas necesarias. La autoinspección debe efectuarse en forma regular, pudiendo realizarse también en ocasiones especiales como en el caso que un producto sea retirado del mercado o sea rechazado repetidas veces, o bien cuando las autoridades oficiales de salud han anunciado una inspección. En el grupo encargado de la autoinspección deben incluirse personas que puedan evaluar el cumplimiento de las BPM en forma objetiva. Todas las recomendaciones referentes a medidas correctivas deben ponerse en práctica. El procedimiento de autoinspección debe documentarse y debe instituirse un programa efectivo de seguimiento.

Puntos de la Autoinspección.-

Artículo 49°.- Deben prepararse instrucciones escritas referentes a la autoinspección, a fin de establecer un mínimo de normas y requisitos uniformes que abarquen al menos los siguientes puntos :

- a) Personal;
- b) Instalaciones, inclusive las destinadas al personal;
- c) Mantenimiento de edificios y equipos;
- d) Almacenamiento de materias primas y productos terminados;
- e) Equipos;
- f) Producción y controles durante el proceso;
- g) Control de calidad;
- h) Documentación;
- i) Saneamiento e higiene;
- j) Programas de validación y revalidación;
- k) Calibración de instrumentos o sistemas de medición;
- l) Procedimientos de retiro de productos del mercado;
- ll) Manejo de quejas;
- m) Control de etiquetas; y
- n) Resultados de las autoinspecciones anteriores y medidas correctivas.

Equipo para la Autoinspección.-

Artículo 50°.- La Gerencia debe designar un equipo de autoinspección formado por profesionales expertos en sus respectivos campos y conocedores de las BPM. Integrará dicho equipo personal debidamente calificado o expertos ajenos a la empresa.

Frecuencia de la Autoinspección.-

Artículo 51°.- La frecuencia de la autoinspección será por lo menos cada 06 meses.

Informe de la Autoinspección.-

Artículo 52°.- Una vez terminada la autoinspección debe prepararse un informe sobre la misma, el cual incluirá :

- a) Resultados de la autoinspección;
- b) Evaluación y conclusiones, y
- c) Medidas correctivas recomendadas.

Seguimiento.-

Artículo 53°.- La Gerencia de la Empresa debe evaluar el informe de la autoinspección y adoptar las medidas correctivas necesarias.

Auditoría de la Calidad.-

Artículo 54°.- Es conveniente complementar la autoinspección con una

auditoría de calidad, que consiste en un examen y evaluación de todo o parte del sistema de calidad, con el propósito específico de mejorarlo. Por lo general, la auditoría de calidad se encarga a especialistas independientes ajenos a la empresa o bien a un equipo designado por la Gerencia específicamente con ese fin. Dicha auditoría puede extenderse también a los proveedores y contratistas.

Auditoría de los Proveedores.-

Artículo 55°.- En el Departamento de Control de Calidad y en otros departamentos relacionados, recae la responsabilidad de la aprobación de los proveedores, de materias primas y de empaque que reúnan las especificaciones establecidas.

Artículo 56°.- Antes de que un proveedor sea aprobado e incluido en las especificaciones, debe ser evaluado. En esta evaluación se deben tener en cuenta los antecedentes del proveedor y la naturaleza de los materiales requeridos. Si es necesaria una auditoría, en ella debe determinarse la capacidad del proveedor de cumplir con las normas de las BPM con respecto a los ingredientes farmacéuticos activos.

CAPITULO X

Personal

Artículo 57°.- El establecimiento y mantenimiento de un sistema de garantía de la calidad adecuado, como también la apropiada fabricación y control de los medicamentos dependen de los recursos humanos. De ahí que se debe contar con personal calificado para que el fabricante pueda realizar las tareas de las cuales es responsable. Todas las personas involucradas deben comprender claramente sus responsabilidades, las cuales deben determinarse por escrito. Además, deben conocer los principios de las BPM relacionados con su trabajo.

Generalidades.-

Artículo 58°.- Los empleados deben poseer la experiencia y las calificaciones adecuadas. Las responsabilidades asignadas a cada persona no deben ser excesivas, a fin de no poner en riesgo la calidad.

Artículo 59°.- El fabricante debe disponer de un organigrama. Las tareas específicas de cada persona deben definirse por escrito. El personal debe poseer la suficiente autoridad para cumplir con sus responsabilidades. Las respectivas tareas deben ser delegadas a personas idóneas. No debe haber vacíos ni superposiciones en las responsabilidades del personal en lo que respecta al cumplimiento de las BPM.

Artículo 60°.- Todo el personal debe conocer los principios que rigen las BPM con relación a sus áreas, y debe recibir entrenamiento inicial y continuo para satisfacer sus necesidades laborales, incluyendo capacitación en cuestiones relacionadas con la higiene. Se debe motivar al personal para que se esfuerce en establecer y mantener normas de calidad adecuadas.

Artículo 61°.- Deben adoptarse las medidas necesarias para impedir el ingreso de personas no autorizadas a las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad. El personal que no trabaja en dichas áreas no debe utilizarlas como pasillos para ir a otras áreas.

Personal Clave.-

Artículo 62°.- El personal clave incluye al jefe de producción, al jefe de control de calidad y la(s) persona(s) autorizada(s). Normalmente, los cargos claves deben llenarse con personal a tiempo completo. El jefe de producción debe ser independiente del de control de calidad. En las grandes empresas puede delegarse algunas de las funciones, pero la responsabilidad no puede ser delegada.

Artículo 63°.- El personal clave responsable de supervisar la fabricación de los productos farmacéuticos y el control de su calidad, debe ser un profesional químico farmacéutico con experiencia práctica en la fabricación y garantía de la calidad de los productos farmacéuticos.

Artículo 64°.- Los jefes de los Departamentos de Producción y Control de Calidad, pueden compartir algunas responsabilidades relacionadas con la calidad como son :

- a) Autorización de procedimientos escritos y otros documentos, incluyendo modificaciones;
- b) Vigilancia y control del ambiente de manufactura;
- c) Higiene de la planta;
- d) Validación del proceso y calibración de los instrumentos de análisis;
- e) Capacitación, abarcando los principios de la garantía de la calidad y su aplicación;
- f) Aprobación y control de proveedores de materiales;
- g) Aprobación y control de los fabricantes bajo contrato;
- h) Establecimiento y control de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos;
- i) Retención de registros de lote;
- j) Control del cumplimiento de las exigencias de las BPM; y
- k) Inspección, investigación y obtención de muestras, con el fin de controlar los factores que pudieran influir en la calidad de los productos.

Artículo 65°.- El Jefe del Departamento de Producción tiene entre otras las siguientes responsabilidades:

- a) Asegurar que los productos se fabriquen y almacenen en concordancia con la documentación apropiada, a fin de obtener la calidad requerida;
- b) *Aprobar las instrucciones relacionadas con las operaciones de fabricación, incluyendo los controles durante el proceso, y asegurar su estricto*

- cumplimiento;
- c) Asegurar que los registros de producción sean evaluados y firmados por la persona designada, antes de que se pongan a disposición del departamento de control de calidad;
 - d) Vigilar el mantenimiento del departamento en general, instalaciones y equipos;
 - e) Asegurar que se lleven a cabo las debidas comprobaciones del proceso y las calibraciones de los equipos de control, así como que éstas se registren y que los informes estén disponibles; y
 - f) Asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de producción y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.

Artículo 66°.- El Jefe del Departamento de Control de Calidad tiene entre otras las siguientes responsabilidades :

- a) Aprobar o rechazar las materias primas, materiales de envasado y empaque, productos intermedios, a granel y terminados;
- b) Evaluar los resultados de los controles analíticos;
- c) Asegurar que se lleven a cabo todas las pruebas necesarias;
- d) Aprobar las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de ensayos y otros procedimientos de calidad;
- e) Aprobar y controlar los análisis llevados a cabo en laboratorios externos;
- f) Controlar el mantenimiento del departamento, las instalaciones y los equipos;
- g) Asegurar que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo las correspondientes a los procedimientos analíticos y las calibraciones de los equipos de control; y

- h) Asegurar que se realice la capacitación inicial y continua del personal y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.

Capacitación.-

Artículo 67°.- El fabricante debe llevar a cabo la capacitación del personal sobre la base de un programa preparado para todos los empleados cuyas labores tienen lugar en las áreas de producción o los laboratorios de control (incluyendo el personal técnico, de mantenimiento y de limpieza), y también para todos aquellos cuyas actividades puedan influir en la calidad del producto.

Artículo 68°.- Además de la capacitación básica sobre la teoría y práctica de las BPM, el personal nuevo debe recibir capacitación adecuada a las responsabilidades que se le asigna. La capacitación debe ser continua y debe evaluarse su efectividad periódicamente. Los programas de capacitación deben estar al alcance de todo el personal, y deben ser aprobados por el jefe de producción o el de control de calidad, según corresponda. Asimismo, se debe llevar un registro de dichos programas.

Artículo 69°.- Deben ofrecerse programas especiales de capacitación para el personal que trabaja en áreas donde existe riesgo de contaminación, como por ejemplo en las áreas estériles y en aquellas donde se manipulan materiales altamente activos, tóxicos y sensibilizantes.

Artículo 70°.- Durante las sesiones de capacitación deben discutirse cuidadosamente el concepto de garantía de la calidad, y todas aquellas medidas que puedan elevar la comprensión y aplicación de dicho concepto.

Artículo 71°.- No se debe permitir el ingreso a las áreas de producción y control de calidad, a los visitantes y al personal no específicamente capacitado. Si ello es inevitable, las personas deben ser bien informadas por anticipado, especialmente acerca de las exigencias de higiene y uso de ropas adecuadas. Además, dicho ingreso debe supervisarse cuidadosamente.

Higiene del Personal.-

Artículo 72°.- Todo el personal, antes de ser contratado y durante el tiempo de permanencia en la empresa, debe someterse a exámenes médicos regulares. Además el personal que realiza inspecciones visuales debe someterse a exámenes periódicos de la vista.

Artículo 73°.- Todo el personal debe recibir adiestramiento en las prácticas de higiene personal. Todas las personas involucradas en los procesos de fabricación deben observar un alto nivel de higiene personal. En especial, se debe instruir al personal a que se laven las manos antes de ingresar a las áreas de producción. Se deben colocar carteles alusivos a esa obligación y cumplir las instrucciones.

Artículo 74°.- Si una persona muestra síntomas de enfermedad o tiene lesiones abiertas, de tal manera que puede verse afectada la calidad de los productos, no debe permitírsele manipular materias primas, materiales de empaque o de proceso, o bien productos farmacéuticos, hasta que se considere que la afección ha desaparecido.

Artículo 75°.- Se debe instruir y recomendar a todos los empleados para que informen a su supervisor inmediato, acerca de instalaciones, equipos o personal que consideren que puedan influir negativamente en la calidad de los productos.

Artículo 76°.- Se debe evitar el contacto de las manos del operario con materias primas, materiales primarios de envasado y productos intermedios o a granel.

Artículo 77°.- Para asegurar la protección del producto contra la contaminación, el personal debe vestir ropas adecuadas a las labores que realiza, incluyendo cobertores para la cabeza. Una vez usadas, las ropas no desechables deben colocarse en contenedores separados y cerrados hasta que sean lavadas, y si fuera necesario, desinfectadas o esterilizadas.

Artículo 78°.- Debe prohibirse el fumar, comer, beber o masticar, como también el mantener plantas, alimentos, bebidas o elementos de fumar y medicamentos personales en las áreas de producción, laboratorio, almacén y en cualquier otra área donde esas actividades puedan influir negativamente en la calidad de los productos.

Artículo 79°.- Los procedimientos relacionados con la higiene del personal incluyendo el uso de ropas protectoras, se aplican a todas las personas que ingresan a las áreas de producción, se trate, ya sea de empleados temporales o permanentes, o no empleados, como por ejemplo empleados de contratistas, visitantes, gerentes o inspectores.

CAPITULO XI

Instalaciones

Artículo 80°.- Las instalaciones deben ser ubicadas, diseñadas, construidas, adaptadas y mantenidas de tal forma que sean apropiadas para las operaciones que se realizarán en ellas. Es necesario que en su planificación y diseño se trate de reducir al mínimo el riesgo de error, y de permitir una adecuada limpieza y mantenimiento del orden, a fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo y la suciedad, y en general toda condición que pueda influir negativamente en la calidad de los productos.

Generalidades.-

Artículo 81°.- Las instalaciones deben estar ubicadas en un ambiente tal, que consideradas en conjunto con las medidas destinadas a proteger las operaciones de fabricación, ofrezcan el mínimo riesgo de contaminar materiales o productos.

Artículo 82°.- Las instalaciones usadas para la fabricación de productos farmacéuticos deben estar diseñadas y construidas para facilitar el saneamiento adecuado.

Artículo 83°.- Las instalaciones deben mantenerse en buen estado de conservación, y se debe asegurar que las operaciones de mantenimiento y reparación no pongan en peligro la calidad de los productos. Las instalaciones deben limpiarse adecuadamente, y en caso necesario, desinfectarse de acuerdo a procedimientos detallados por escrito.

Artículo 84°.- El suministro de electricidad, iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser apropiados de tal forma que no influyan negativamente, ya sea directa o indirectamente en los productos farmacéuticos durante su fabricación y almacenamiento, o en el funcionamiento correcto de los equipos.

Artículo 85°.- Las instalaciones deben ser diseñadas y equipadas de tal forma que ofrezcan la máxima protección contra el ingreso de insectos y animales.

Áreas Auxiliares.-

Artículo 86°.- Las áreas destinadas a descanso y refrigerio deben estar separadas de las demás.

Artículo 87°.- Las instalaciones destinadas al cambio de ropa y guardarropas, como también duchas y servicios higiénicos deben ser de fácil acceso y adecuados al número de usuarios. Los servicios higiénicos no deben comunicarse directamente con las áreas de producción o almacenamiento.

Artículo 88°.- Los talleres de mantenimiento deben estar separados de las áreas de producción. Si las herramientas y repuestos se guardan dentro del área de producción, éstas deben guardarse en cuartos separados o en armarios destinados exclusivamente para tal efecto.

Artículo 89°.- Los lugares destinados a los animales de ensayo deben permanecer aislados de las demás áreas, con entradas separadas (acceso para animales exclusivamente) y contar con aparatos de control del aire.

Áreas de Almacenamiento.-

Artículo 90°.- Las áreas de almacenaje deben poseer la capacidad suficiente para el almacenamiento ordenado de materiales y productos de diversas categorías; es decir, materias primas y materiales de empaque; productos intermedios, a granel y productos terminados en cuarentena, liberados, devueltos o retirados del mercado.

Artículo 91°.- Las áreas de almacenaje deben diseñarse o adaptarse para asegurar las buenas condiciones de almacenamiento. En particular, deben estar limpias y secas y mantenidas a temperaturas aceptables. En los casos en que se requieren condiciones especiales de almacenamiento (determinada temperatura y humedad por ejemplo) éstas deben establecerse, controlarse y registrarse.

Artículo 92°.- En los lugares de recepción y despacho, los productos y materiales deben estar protegidos de las condiciones del clima. Las áreas de recepción deben diseñarse y equiparse de tal forma que los contenedores de materiales que ingresan, deban limpiarse si fuere necesario antes de su almacenamiento.

Artículo 93°.- Las áreas separadas donde se almacenan los productos sometidos a cuarentena deben estar claramente señaladas, el acceso debe limitarse al personal autorizado. Todo sistema destinado a sustituir a la cuarentena debe ofrecer condiciones equivalentes de seguridad.

Artículo 94°.- Debe existir un área de muestreo para las materias primas, que esté separada de las demás. Si el muestreo se efectúa en el área de almacenamiento, debe hacerse de tal forma que se impida todo tipo de contaminación.

Artículo 95°.- El almacenamiento de materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos, deben efectuarse por separado.

Artículo 96°.- Los materiales sumamente activos, narcóticos, otros fármacos peligrosos y las sustancias que presentan riesgos especiales de uso indebido, incendio o explosión, deben almacenarse en lugares seguros y bien protegidos.

Artículo 97°.- Los materiales de empaque impresos son considerados de riesgo con respecto a la concordancia de los medicamentos con sus respectivas etiquetas, por lo que debe presentarse especial atención a su almacenamiento seguro.

Areas de Pesada.-

Artículo 98°.- El área de pesada puede ser parte del área de almacenamiento o del área de producción.

Artículo 99°.- El pesaje de las materias primas, debe realizarse en áreas separadas destinadas para este fin, con dispositivos especiales para controlar el polvo, evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza.

Áreas de Producción.-

Artículo 100°.- Con el objeto de reducir al mínimo el riesgo de peligro médico serio causado por la contaminación cruzada, se debe contar con instalaciones independientes y exclusivas para la fabricación de ciertos productos farmacéuticos, tales como los materiales altamente sensibilizantes (la penicilina p. ej.), o preparaciones biológicas (microorganismos vivos, p. ej.). La fabricación de algunos productos, tales como algunos antibióticos, hormonas, sustancias citotóxicas, productos farmacéuticos sumamente activos y productos no farmacéuticos, no debe efectuarse en las mismas instalaciones. En casos excepcionales, puede permitirse el principio de “trabajo en campaña”, es decir, con intervalos de tiempos y una limpieza adecuada entre una y otra producción, siempre que se tomen precauciones especiales y se efectúen las comprobaciones necesarias. Asimismo, la fabricación de pesticidas y herbicidas, no debe efectuarse en instalaciones empleadas para la fabricación de productos farmacéuticos.

Artículo 101°.- Las instalaciones estarán ubicadas de tal forma que la producción se lleve a cabo en un orden lógico y concordante con la secuencia de las operaciones de producción. Asimismo, deben reunir las condiciones exigidas de limpieza.

Artículo 102°.- Las áreas de trabajo y de almacenamiento durante el proceso deben permitir la lógica ubicación de los equipos y materiales, de tal forma que se reduzca al mínimo el riesgo de omisión o aplicación errónea de cualquiera de las operaciones de fabricación o control.

Artículo 103°.- Cuando las materias primas, materiales de empaque primario y los productos a granel o intermedios estén expuestos al ambiente, las superficies interiores (paredes, pisos y techos), deben ser lisas y estar libres de grietas y aberturas, y no despedir partículas. Además, deben ser fáciles de limpiar adecuadamente y si es necesario, de desinfectar.

Artículo 104°.- Las tuberías, artefactos de iluminación, puntos de ventilación y otros servicios deben ser diseñados y ubicados de tal forma que no causen dificultades en la limpieza. Siempre que sea posible, por razones de mantenimiento, se debe tener acceso a los mismos desde fuera de las áreas de producción.

Artículo 105°.- Los drenajes deben ser de tamaño adecuado y tener trampas para evitar la contracorriente. Se debe tratar de evitar la instalación de canales abiertos, pero si esto es inevitable, ellos deben ser de poca profundidad para facilitar la limpieza y la desinfección.

Artículo 106°.- Las áreas de producción deben tener una ventilación efectiva, con instalaciones de control de aire (incluyendo el control de temperatura y donde sea necesario, de la humedad y de las filtraciones) adecuadas a los productos que en ellas se manipulan, a las operaciones realizadas y al ambiente exterior. Dichas áreas deben ser controladas regularmente durante los procesos de producción y fuera de ellos, con el fin de asegurar el cumplimiento de sus especificaciones de diseño.

Artículo 107°.- Las instalaciones para el empaque de productos farmacéuticos deben estar diseñadas y planificadas de tal forma que se eviten confusiones y contaminación cruzada.

Artículo 108°.- Las áreas de producción deben estar bien iluminadas, especialmente donde se efectúan controles en líneas de producción.

Áreas de Control de Calidad.-

Artículo 109°.- Los laboratorios de control de calidad deben estar separados de las áreas de producción. A su vez, las áreas donde se emplean métodos de ensayos biológicos, microbiológicos o por radioisótopos, deben estar separadas entre sí.

Artículo 110°.- Los laboratorios de control deben estar diseñados de conformidad con las operaciones que en ellos se habrán de efectuar, y deberá contar con el espacio suficiente para evitar confusiones. Deberá existir un adecuado espacio para el almacenamiento de muestras, patrones de referencia (si fuera necesario, con refrigeración) y registros.

Artículo 111°.- En el diseño del laboratorio debe tenerse en cuenta el empleo de materiales de construcción adecuados. Además se debe prever una adecuada ventilación y prevenir la formación de vapores nocivos. Los laboratorios biológicos, microbiológicos y de radioisótopos deben contar con instalaciones independientes, entre ellas las de control de aire.

Artículo 112°.- Se debe contar con una sala separada para los instrumentos, a fin de protegerlos de las interferencias eléctricas, las vibraciones, la humedad excesiva y otros factores externos o bien para el caso de que sea necesario aislarlos.

CAPITULO XII

Equipos

Artículo 113°.- Los equipos deben adaptarse, ubicarse y mantenerse de conformidad a las operaciones que se habrán de realizar. La ubicación de los equipos deben ser tales que se reduzca al mínimo el riesgo de que se cometan errores y que se pueda efectuar eficientemente la limpieza y mantenimiento de los mismos, con el fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo, la suciedad y en general todo aquello que pueda influir negativamente en la calidad de los productos.

Artículo 114°.- La instalación de los equipos se debe hacer de tal manera que el riesgo de error y contaminación sea mínimo.

Artículo 115°.- Las tuberías fijas deben tener carteles que indiquen su contenido; y si es posible, la dirección del flujo.

Artículo 116°.- Todas las tuberías y otros artefactos de servicios deben marcarse adecuadamente y cuando se trate de gases y líquidos, debe prestarse especial atención a que se empleen conexiones o adaptadores que no sean intercambiables entre sí.

Artículo 117°.- Para llevar a cabo las operaciones de producción y control se debe contar con balanzas y otros equipos de medición dotados del rango y preci-

sión adecuados, los cuales deben ser calibrados conforme a un programa preestablecido. Se deberán mantener los registros de estas pruebas.

Artículo 118°.- Los equipos de producción deben ser diseñados, mantenidos y ubicados de tal forma que puedan usarse para los fines previstos.

Artículo 119°.- El diseño de los equipos de producción debe ser tal que permita la limpieza fácil y completa sobre la base de un cronograma fijo.

Artículo 120°.- Los equipos e instrumentos del laboratorio de control deben ser adecuados a los procedimientos de análisis previstos.

Artículo 121°.- Deben seleccionarse instrumentos de limpieza y lavado que no constituyan fuente de contaminación.

Artículo 122°.- Los equipos de producción no deben presentar riesgos para los productos. Las partes de los equipos de producción que entran en contacto con el producto no deben ser reactivos, aditivos, ni absorbentes, por que pueden influir en la calidad del producto.

Artículo 123°.- Los equipos defectuosos deben ser retirados de las áreas de producción y control de calidad, o al menos, identificados claramente como tales.

CAPITULO XIII

Materiales

Artículo 124°.- El principal objetivo de una planta farmacéutica es fabricar productos farmacéuticos para uso humano y animal, mediante una combinación de materiales (activos, auxiliares y de empaque). Se debe prestar atención especial a los materiales empleados.

Generalidades.-

Artículo 125°.- Todos los materiales y productos que ingresan a los almacenes deben ser sometidos a cuarentena inmediatamente después de su recepción o proceso, hasta que sea autorizado su uso o distribución.

Artículo 126°.- Su almacenamiento debe efectuarse 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 llegan, son los primeros que salen, o los primeros que vencen son los primeros que salen.

Materias Primas.-

Artículo 127°.- La adquisición de las materias primas es una operación importante que debe involucrar a personal que posea conocimientos acerca de los productos y sus proveedores.

Artículo 128°.- Las materias primas deben adquirirse solamente de los proveedores que figuran en la especificación respectiva, y siempre que sea posible, directamente del productor. Se recomienda que el tema de las especificaciones establecidas por el fabricante para las materias primas sean discutidas por éste con los proveedores. Es conveniente que el fabricante y los proveedores acuerden todos los aspectos de la producción y del control de las materias primas, incluyendo la manipulación, etiquetado, requisitos de envasado, como también los procedimientos que deben observarse en caso de queja o rechazo.

Artículo 129°.- En cada envío se deben revisar los contenedores para comprobar que el envase y el sello no hayan sido alterados y que haya concordancia entre el pedido, la guía de remisión y las etiquetas del proveedor.

Artículo 130°.- Se deben revisar todos los materiales recibidos, para asegurar que el envío corresponda al pedido. Los contenedores deben limpiarse si fuera necesario y deben incluirse los datos correspondientes en las etiquetas.

Artículo 131°.- Cualquier daño en los contenedores u otro problema que pueda

influir negativamente en la calidad de un producto debe registrarse y comunicarse al departamento de control de calidad para su debida investigación.

Artículo 132°.- Si un envío de materiales está compuesto de diversos lotes, cada lote debe considerarse independientemente para el muestreo, ensayo y liberación.

Artículo 133°.- Las materias primas en el área de almacenamiento deben ser etiquetadas adecuadamente. Las etiquetas deben contener la siguiente información, como mínimo:

- a) El nombre con que ha sido designado el producto y cuando sea aplicable, el código de referencia;
- b) El(los) número(s) de lote(s) asignado(s) por el proveedor, y si lo(s) hubiera, el(los) número(s) de lote(s) asignado(s) por el fabricante al recibirlo(s);
- c) Siempre se debe indicar, la condición en que se encuentra el material (en cuarentena, en análisis, liberados, rechazados, devueltos o retirados); y
- d) Cuando corresponda, la fecha de caducidad o la fecha después de la cual se hace necesario un reanálisis.

En caso de que los sistemas de almacenamiento se encuentren computarizados, no es necesario que toda la información mencionada figure en la etiqueta.

Artículo 134°.- Deben adoptarse procedimientos o medidas adecuadas para asegurar la identidad del contenido de cada recipiente de materia prima. Asimismo, se deben identificar los recipientes de material a granel de los cuales se han retirado muestras.

Artículo 135°.- Se deben utilizar exclusivamente materias primas autorizadas por el departamento de control de calidad y que estén dentro de su tiempo de validez.

Artículo 136°.- Las materias primas deben ser dispensadas solamente por las personas designadas, de conformidad con un procedimiento escrito, a fin de asegurar que los materiales respectivos sean correctamente pesados o medidos en envases limpios y adecuadamente etiquetados.

Artículo 137°.- El peso y volumen de cada material dispensado debe ser controlado y esta operación debe registrarse.

Artículo 138°.- Los materiales dispensados para cada lote del producto final deben mantenerse juntos y deben ser visiblemente etiquetados.

Materiales de Empaque.-

Artículo 139°.- La adquisición, manipulación y control de los materiales de empaque, debe efectuarse de la misma manera que en el caso de las materias primas.

Artículo 140°.- Se debe prestar especial atención a los materiales impresos. Deben almacenarse en condiciones seguras, a fin de impedir que personas no autorizadas tengan acceso a ellos. Para evitar confusión, las etiquetas sueltas y otros materiales sueltos deben almacenarse y transportarse en contenedores cerrados e independientes. Los materiales de empaque deben expedirse solamente a las personas designadas, conforme a un procedimiento aprobado y documentado.

Artículo 141°.- A cada envío o lote de material de empaque se le debe asignar un número especial de referencia o de identificación

Artículo 142°.- Todo material de empaque desactualizado u obsoleto debe ser destruido, y debe registrarse el destino que se le asigna.

Artículo 143°.- Todos los productos y materiales de empaque deben ser examinados antes de su envío al departamento de empackado, en lo que respecta a su cantidad, identidad y conformidad con las respectivas instrucciones de empackado.

Materiales Intermedios y a Granel.-

Artículo 144°.- Los productos intermedios y a granel deben ser mantenidos en condiciones apropiadas

Artículo 145°.- Al ser recibidos, los productos intermedios y a granel adquiridos como tales, deben ser manejados como si fueran materias primas.

Productos Terminados.-

Artículo 146°.- Los productos terminados deben mantenerse en cuarentena hasta su liberación final, después de lo cual deben almacenarse como existencia utilizable, en las condiciones establecidas por el fabricante.

Artículo 147°.- La evaluación de los productos terminados y su documentación son necesarias antes que la venta de dichos productos sea autorizada.

Materiales Rechazados y Recuperados.-

Artículo 148°.- Los materiales y productos rechazados deben ser identificados y almacenarse separadamente en áreas restringidas. Deben ser devueltos a los proveedores, reprocesados o destruidos; dependiendo de la causa del rechazo. Cualquiera sea la determinación adoptada, ésta debe ser aprobada por la persona autorizada y debidamente registrada.

Artículo 149°.- Sólo en casos excepcionales deberán reprocesarse los productos rechazados. El reproceso será permitido solamente si no se ve afectada la calidad del producto, si se reúnen todas las especificaciones y si se efectúa de conformidad con un proceso bien definido, validado y autorizado, una vez hecha la evaluación de los riesgos existentes. Se debe registrar el reproceso.

Artículo 150°.- Para poder introducir total o parcialmente lotes que reúnan las condiciones de calidad exigidas, en otro lote del mismo producto, en una etapa determinada de la fabricación, es necesaria la aprobación previa de la persona autorizada. Asimismo, para recuperar un lote por ese medio, debe hacerse de conformidad con un procedimiento determinado, una vez que se hayan evaluado los riesgos, inclusive la posibilidad de que la operación influya en el tiempo de vida del producto. La recuperación del lote debe registrarse.

Artículo 151°.- El Departamento de Control de Calidad debe llevar a cabo pruebas adicionales de cualquier producto que haya sido reprocesado, o bien de un producto en el cual se haya incorporado un producto reprocesado.

Productos Retirados.-

Artículo 152°.- Los productos retirados deben ser identificados y almacenados separadamente en un área segura, hasta que se decida su destino. Esta decisión debe adoptarse lo más pronto posible.

Productos Devueltos.-

Artículo 153°.- Los productos provenientes del mercado que hayan sido devueltos deben ser eliminados, las acciones efectuadas deben registrarse debidamente.

Reactivos y Medios de Cultivo.-

Artículo 154°.- Todos los reactivos y medios de cultivo deben registrarse al recibirse o al prepararse.

Artículo 155°.- Los reactivos hechos en el laboratorio deben prepararse de conformidad con procedimientos escritos y etiquetarse debidamente. En la etiqueta se indicará la concentración, el factor de normalización, el tiempo de conservación, la fecha en que se efectuará la renormalización y las condiciones de almacenamiento. La etiqueta debe estar firmada y fechada por la persona que preparó el reactivo.

Artículo 156°.- Se deben aplicar tanto controles positivos como negativos, a fin de verificar si los medios de cultivo son sensibles. El tamaño del inóculo utilizado en los controles positivos debe ser apropiado para la sensibilidad requerida.

Patrones de Referencia.-

Artículo 157°.- Todo laboratorio debe contar con patrones de referencia de los productos que fabrica, sean estos oficiales o secundarios. Los patrones de referencia deben almacenarse y emplearse de tal forma que no se vea afectada su calidad.

Artículo 158°.- Pueden establecerse patrones secundarios o de trabajo mediante el empleo de pruebas y controles adecuados a intervalos regulares para garantizar la normalización. Todo patrón de referencia preparado en el mismo laboratorio debe basarse en los patrones de referencia oficiales, cuando éstos estén disponibles.

Artículo 159°.- Los patrones de referencia pueden estar disponibles en forma de patrones de referencia oficiales. Los patrones de referencia preparados por el fabricante deben ser analizados, autorizados y almacenados como los patrones de referencia oficiales. Así mismo, deben mantenerse en un área segura bajo la responsabilidad de una persona designada.

Artículo 160°.- Los patrones de referencia oficiales deben utilizarse sólo para el propósito descrito en la monografía correspondiente.

Materiales Desechados.

Artículo 161°.- Debe adoptarse las medidas necesarias para el almacenamiento apropiado y seguro de los materiales desechados que deben ser eliminados. Las sustancias tóxicas y los materiales inflamables deben almacenarse en contenedores de adecuado diseño, separados y cerrados.

Artículo 162°.- No se debe permitir la acumulación de materiales desechados. Deben ser recolectados en contenedores adecuados para su traslado fuera de las instalaciones y deben ser eliminados en forma inocua y sanitaria, a intervalos regulares y frecuentes.

Materiales Diversos.-

Artículo 163°.- No se debe permitir que insecticidas, agentes de fumigación y materiales de saneamiento contaminen equipos, materias primas, materiales de empaque, materiales de proceso o productos terminados.

CAPITULO XIV

Documentación

Artículo 164°.- La documentación es parte esencial del sistema de garantía de la calidad y por tanto, debe estar relacionada con el cumplimiento de las BPM. Tiene por objeto definir las especificaciones de todos los materiales y métodos de fabricación e inspección; asegurar que todo el personal involucrado en la fabricación sepa lo que tiene que hacer y cuándo hacerlo; asegurar que la persona autorizada posea toda la información necesaria para decidir la liberación para la venta de un lote de medicamentos; y proporcionar los medios necesarios para investigar la historia de un lote sospechoso de tener algún defecto. El diseño y el uso de un documento depende del fabricante.

Generalidades.-

Artículo 165°.- Todos los documentos deben ser diseñados, revisados y distribuidos cuidadosamente. Deben cumplir con las exigencias enunciadas en las autorizaciones de fabricación y del Registro Sanitario.

Artículo 166°.- Los documentos deben ser aprobados, firmados y fechados por las personas autorizadas. Ningún documento debe modificarse sin autorización.

Artículo 167°.- El contenido de los documentos debe estar libre de expresiones ambiguas, indicar claramente el título, la naturaleza y el propósito. Deben redactarse en forma ordenada y ser fáciles de verificar, las copias de los mismos deben ser claras y legibles. Los documentos de trabajo reproducidos no deben

contener errores originados en el proceso de reproducción.

Artículo 168°.- Los documentos deben revisarse regularmente y mantenerse actualizados. Si se modifica un documento, se debe establecer un sistema por el cual se impida el uso accidental de documentos ya modificados.

Artículo 169°.- Cuando en un documento se incorporan datos, éstos deben ser claros, legibles e indelebles. Debe haber suficiente espacio para el ingreso de todos los datos solicitados.

Artículo 170°.- Si se modifica un documento, la modificación debe ser firmada, fechada y permitir leer la información original. Cuando sea necesario, debe registrarse el motivo de la modificación.

Artículo 171°.- Los registros deben ser efectuados o completados al mismo tiempo que se desarrollan las operaciones, de tal manera que todas las actividades significativas relacionadas con la manufactura de productos farmacéuticos puedan tener un seguimiento. Todos los registros incluyendo los referentes a los procedimientos estándar de operación, se deben mantener por un año como mínimo, después de la fecha de caducidad del producto terminado.

Artículo 172°.- Está permitido registrar datos por medio de sistemas electrónicos de procesamiento de datos, o bien por sistemas fotográficos y otros medios confiables. Las fórmulas maestras y los procedimientos estándar de operación detallados que se refieran al sistema en uso, deben estar disponibles y verificarse la exactitud de los registros. Si la documentación se maneja a través de métodos de procesamiento de datos, sólo las personas autorizadas podrán ingresar nuevos datos a la computadora o modificar los existentes, y se mantendrá un registro de las modificaciones y supresiones; para el acceso al sistema se establecerán contraseñas u otro medio de restringirlo y el ingreso de datos importantes, debe verificarse independientemente. Los registros de lotes archivados electrónicamente se protegerán mediante una grabación de reserva en cinta magnética, microfilm, impresos u otros medios. Es importante que durante el período de retención, pueda disponerse fácilmente de los datos pertinentes.

Documentos Exigidos.-

Etiquetas.-

Artículo 173°.- Las etiquetas colocadas en los recipientes, equipos o instalaciones deben ser claras, precisas e inequívocas y preparadas de conformidad con el formato establecido por la compañía. Es conveniente que en las etiquetas se usen colores, además de palabras, para indicar la condición en que se encuentra el producto (en cuarentena, aceptado, rechazado, limpio, etc.).

Artículo 174°.- Todos los productos farmacéuticos terminados deben ser identificados mediante la etiqueta, de la forma establecida por el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos y Afines aprobado por Decreto Supremo N° 010-97-SA.,

Artículo 175°.- Para los patrones de referencia, la etiqueta o documento adjunto debe indicar la concentración, fecha de fabricación, fecha de caducidad, fecha en que el envase se abre por primera vez y condiciones de almacenamiento, en los casos necesarios.

Especificaciones y Procedimientos de Ensayo.-

Artículo 176°.- Los procedimientos de ensayo descritos en los documentos deben ser validados en el contexto de las instalaciones disponibles, antes de que sean adoptados para las pruebas correspondientes.

Artículo 177°.- Debe establecerse especificaciones adecuadamente autorizadas y fechadas, incluyendo pruebas de identidad, contenido, pureza y calidad, tanto para las materias primas y materiales de empaque como para los productos terminados; cuando sea necesario, se establecerán también especificaciones para los productos intermedios o a granel. Deben incluirse también especificaciones para agua, disolventes y reactivos (ácidos y bases, por ejemplo) usados en la producción.

Artículo 178°.- Las especificaciones deben ser aprobadas y mantenerse en la unidad de control de calidad.

Artículo 179°.- Se debe efectuar revisiones periódicas de las especificaciones

para estar de acuerdo con las nuevas ediciones de las farmacopeas, suplementos y demás Textos oficiales de referencia que rigen en el país.

Artículo 180°.- En el laboratorio de control de calidad deben estar a disposición farmacopeas, patrones de referencia, espectros de referencia y otros materiales de referencia.

Especificaciones para las Materias Primas y Materiales de Empaque.-

Artículo 181°.- Las especificaciones para las materias primas y para los materiales de empaque, deben contener cuando sea aplicable, una descripción de los materiales, incluyendo :

- a) Nombre designado (la denominación común internacional, cuando corresponda) y el código de referencia interna;
- b) La referencia, si la hubiera, a una monografía de la Farmacopea; y
- c) Requerimientos de calidad y cantidad, con los límites de aceptación.

Artículo 182°.- Según las prácticas de la empresa, pueden agregarse otros datos a las especificaciones, tales como :

- a) Datos referentes al proveedor y al productor original de los materiales;
- b) Una muestra de los materiales impresos;
- c) Instrucciones para el muestreo y las pruebas o una referencia a los procedimientos;
- d) Condiciones de almacenamiento y precauciones que deben tomarse; y
- e) El tiempo máximo de almacenamiento permitido antes del reanálisis.

Los materiales de empaque deben adecuarse a las especificaciones, destacando la importancia de que dichos materiales sean compatibles con el producto farma-

céutico que contienen. Los materiales deben examinarse para verificar si no tienen defectos, así como su correcta identificación.

Artículo 183°.- En los documentos que describen los procedimientos de ensayo se debe indicar la frecuencia exigida para la revaloración de cada una de las materias primas, según lo determine la estabilidad.

Especificaciones para Productos Intermedios y a Granel.-

Artículo 184°.- Se debe contar con especificaciones para los productos intermedios y a granel en caso de que éstos sean adquiridos o despachados, o si los datos obtenidos de los productos intermedios se utilizan en la evaluación del producto final. Dichas especificaciones deben ser similares a las especificaciones para las materias primas o para los productos terminados, según corresponda.

Especificaciones para Productos Terminados.-

Artículo 185°.- Las especificaciones para productos terminados deben incluir :

- a) El nombre designado del producto y el código de referencia si corresponde;
- b) El ó (los) nombre(s) designado(s) del(de) (los) ingrediente(s) activo(s) y si corresponde, la(s) denominación(es) común(es) internacional(es);
- c) La fórmula cualitativa y cuantitativa;
- d) Una descripción de la forma farmacéutica, tipo y naturaleza del envase;
- e) Instrucciones para efectuar el muestreo y las pruebas, o una referencia de estos procedimientos;
- f) Los requerimientos físico-químicos, microbiológicos y biológicos, con los límites de aceptabilidad;
- g) Condiciones de almacenamiento y precauciones cuando sea aplicable; y
- h) Período de validez.

Fórmula Maestra.-

Artículo 186°.- La fórmula maestra autorizada debe existir para cada producto y tamaño de lote que vaya a ser fabricado

Artículo 187°.- La fórmula maestra debe incluir:

- a) Nombre completo del producto, código de referencia del producto relacionado con las especificaciones indicadas;
- b) Descripción de la fórmula farmacéutica, dosis, contenido de principio activo y tamaño de lote;
- c) Relación de todos los materiales a ser utilizados, incluyendo los ingredientes que desaparecen en el proceso (con nombre genérico cuando sea aplicable) y la cantidad de cada uno. Si la sustancia es exclusiva, indicar el nombre y la referencia;
- d) Los rendimientos esperados para el producto final, con los límites de aceptación, y los de los productos intermedios relevantes, cuando sea necesario;
- e) Descripción de los procesos y localización de los principales equipos a ser utilizados;
- f) El método o referencia de los métodos utilizados en la preparación crítica de los equipos. Por ej. limpieza (especialmente después de la elaboración o cambio de producto), acondicionamiento, calibración, esterilización, etc.;
- g) Descripción detallada, de las instrucciones del proceso (ej. chequeo de materiales, pretratamiento, secuencia de la adición de materiales tiempo de mezclas, temperaturas, etc.);
- h) Las instrucciones para los controles en proceso, con sus respectivas especificaciones;
- i) Los requisitos para el almacenamiento del producto incluyendo el con-

tenedor, etiquetado y las condiciones especiales de almacenamiento; y

- j) Otras precauciones especiales que deben observarse.

Instrucciones de Empaque.-

Artículo 188°.- Se debe contar con instrucciones de empaque autorizadas oficialmente para cada producto, tamaño de empaque y tipo de producto, las que deben incluir:

- a) El nombre del producto;
- b) Una descripción de su forma farmacéutica, potencia y método de aplicación, cuando corresponda;
- c) El tamaño del empaque, en lo que respecta a su número, peso o volumen del producto en el recipiente final;
- d) Una lista completa de todos los materiales de empaque exigidos para un lote de tamaño normal, incluyendo cantidades, tamaños y tipos, con el código o número de referencia relacionados con las especificaciones para cada material de empaque;
- e) Cuando sea necesario, un modelo o copia de los materiales impresos de empaque correspondientes, con indicación del lugar donde se deben colocar el número del lote y fecha de caducidad del producto;
- f) Precauciones especiales a ser observadas, incluyendo un cuidadoso examen del área de empaque y de los equipos, a fin de cerciorarse de que la línea de producción esté en condiciones adecuadas antes de comenzar las operaciones;
- g) Una descripción de la operación de proceso incluyendo cualquier operación auxiliar importante, y de los equipos a ser usados; y
- h) Controles en proceso requeridos, instrucciones para el muestreo y límites de aceptabilidad.

Registros del Proceso de Lotes.-

Artículo 189°.- Debe mantenerse un registro para cada lote procesado. Dicho registro debe basarse en lo relacionado a la fórmula maestra aprobada que esté en vigencia y a las instrucciones del proceso. El método de preparación de tales registros debe diseñarse de tal forma que se eviten los errores de transcripción.

Artículo 190°.- Antes de comenzar un proceso de fabricación, se debe verificar si los equipos y el lugar de trabajo están libres de productos, documentos o materiales correspondientes al producto anterior que ya no se requieren para el proceso que está a iniciarse y que los equipos estén limpios y preparados para el uso. Dicha verificación debe registrarse.

Artículo 191°.- Durante el proceso y en el momento que se lleva a cabo cada acción, deben registrarse los datos indicados:

- a) El nombre del producto;
- b) El número del lote que se está fabricando;
- c) Fechas y horas de inicio de las etapas intermedias importantes, y del término de ellas;
- d) El nombre de la persona responsable de cada etapa de producción;
- e) Las iniciales del o los operadores de las diversas etapas más importantes de la producción y cuando corresponda, de la o las personas que verificaron cada una de estas operaciones (por ej. control de peso);
- f) El número del lote y número de análisis de control y las cantidades de cada una de las materias primas que se hayan pesado (incluyendo el número del lote y la cantidad de cualquier material recuperado o reprocesado que se haya agregado);
- g) Cualquier operación o hecho relacionados con el proceso y los equipos utilizados;
- h) Los controles efectuados durante el proceso y las iniciales de la o las

personas que los hayan efectuado, como también los resultados obtenidos;

- i) La cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas de la fabricación (rendimiento), explicando las desviaciones significativas del rendimiento esperado; y
- j) Notas detalladas acerca de problemas especiales, incluyendo una autorización firmada referente a cualquier desviación de la fórmula maestra.

Una vez terminado el proceso, dicho registro debe ser firmado y fechado por la persona responsable de las operaciones del proceso.

Registro del Empacado de Lotes.-

Artículo 192°.- Debe mantenerse un registro del empackado de lotes para cada uno de los lotes o partes de lotes procesados. Dicho registro debe basarse en las partes importantes de las instrucciones de empackado, y el sistema de preparación del mismo que debe tener por objeto evitar los errores de transcripción.

Artículo 193°.- Antes de comenzar una operación de empackado, debe verificarse que los equipos y el lugar de trabajo estén libres de productos anteriores, documentos y materiales que no se requieren para el proceso que está por iniciarse, y que los equipos estén limpios y preparados para el uso. Dicha verificación debe registrarse.

Artículo 194°.- La siguiente información debe registrarse en el momento de efectuarse cada acción y debe identificarse claramente a la persona responsable mediante su firma o contraseña electrónica:

- a) El nombre del producto, el número del lote y la cantidad de material a granel a ser envasado, como también el número de lote y la cantidad de producto terminado que se espera obtener, y la cantidad real obtenida y la conciliación;
- b) La fecha(s) y hora(s) de las operaciones de empackado;
- c) El nombre de la persona responsable que efectúa la operación de empackado;

- d) Las iniciales de los operadores de cada una de las etapas significativas;
- e) Los controles efectuados con el fin de verificar la identidad y conformidad con las instrucciones de empackado, incluyendo los resultados de los controles durante el proceso;
- f) Los detalles de las operaciones de empackado efectuadas, incluyendo referencias de los equipos y de las líneas de empackado utilizadas, y de ser necesario, las instrucciones para dejar el producto sin empackar, o bien un registro de la devolución al área de almacenamiento de un producto que no se haya empackado;
- g) Muestras de los materiales impresos utilizados en el empackado, incluyendo en las muestras, los que tienen número de lote, fecha de caducidad y cualquier otro dato sobreimpreso;
- h) Registro de cualquier problema especial, incluyendo detalles de cualquier desviación de las instrucciones de empackado con la autorización escrita de la persona responsable; y
- i) Las cantidades y números de referencia o identificación de todos los materiales impresos usados en el empackado y los productos a granel recibidos, utilizados, eliminados, o devueltos al inventario y las cantidades de producto obtenidas, con el fin de hacer posible una adecuada conciliación.

Procedimientos de Operación Estándar y Registros.-

Artículo 195°.- Deben establecerse procedimientos de operación y registros estandarizados para la recepción de cada entrega de materias primas, de materiales primarios de empaque e impresos.

Artículo 196°.- Los registros de recepción deben incluir:

- a) El nombre del material que consta en la guía de remisión y en los recipientes;
- b) El nombre o código dado al material en el lugar de recepción, si es diferente al del inciso a);

- c) La fecha de recepción;
- d) El nombre del proveedor y de ser posible, el del fabricante;
- e) El número de lote y referencia usado por el fabricante;
- f) La cantidad total recibida, y el número de recipientes recibidos;
- g) El número asignado al lote después de su recepción; y
- h) Cualquier comentario significativo (por ej. la condición en que se encuentran los recipientes).

Artículo 197°.- Se debe aprobar procedimientos de operaciones estándar para el etiquetado interno, la cuarentena y el almacenamiento de las materias primas, materiales de envasado y otros materiales.

Artículo 198°.- Deben establecerse procedimientos de operaciones estándar para cada instrumento y equipo, y colocarse la transcripción escrita de los mismos cerca de dichos instrumentos y equipos.

Artículo 199°.- Deben establecerse procedimientos de operaciones estándar para el muestreo, los cuales especifiquen la o las personas autorizadas para tomar muestras.

Artículo 200°.- Las instrucciones referentes al muestreo deben incluir:

- a) El método y el plan de muestreo;
- b) El equipo a ser empleado;
- c) Precauciones que deben tomarse para evitar la contaminación del material o el deterioro de su calidad;
- d) La cantidad de muestra a ser tomada;
- e) Instrucciones referentes a alguna subdivisión de la muestra;
- f) El tipo de recipiente a usarse para las muestras, y si son recipientes ap-

- tos para el muestreo aséptico y para el muestreo normal; y
- g) Precauciones especiales que deben tomarse, especialmente en lo referente al muestreo de material estéril o nocivo.

Artículo 201°.- Debe establecerse un procedimiento de operación estándar que incluya los detalles del sistema de numeración de lotes, con el objeto de asegurar que cada lote de producto intermedio, a granel o terminado se identifique con el número de lote específico.

Artículo 202°.- Los procedimientos de operaciones estándar para la numeración de los lotes que se apliquen a la etapa del proceso y a la etapa respectiva de envasado deben estar relacionados entre sí.

Artículo 203°.- Al establecer un procedimiento estándar de operaciones para la numeración de los lotes se debe asegurar que no se repitan los mismos números de lotes, esto se aplica también al reproceso.

Artículo 204°.- La asignación de números a los lotes deben registrarse inmediatamente, en un libro diario de operaciones. En el registro debe incluirse la fecha de asignación, la identidad del producto y el tamaño del lote.

Artículo 205°.- Deben establecerse por escrito los procedimientos para los análisis que se efectúan a materiales y productos en las distintas etapas de la fabricación, describiendo los métodos y equipos empleados. Deben registrarse las pruebas efectuadas.

Artículo 206°.- Los registros de los análisis deben incluir, como mínimo los siguientes datos:

- a) El número de protocolo, el nombre del material o producto y la forma farmacéutica;
- b) El número del lote y cuando corresponda, el nombre del fabricante y proveedor;
- c) Farmacopea utilizada y referencias de las especificaciones y procedimientos de análisis empleados;

- d) Los resultados de los análisis, incluyendo observaciones, cálculos, y referencia de las especificaciones (límites);
- e) Las fechas de los análisis y del vencimiento del producto;
- f) Las iniciales de las personas que efectuaron los análisis;
- g) Las iniciales de las personas que verificaron los análisis y los cálculos cuando correspondan; y
- h) Una indicación clara de la aprobación o rechazo (o alguna disposición sobre la condición del material o producto), y la fecha y firma de la persona responsable.

Artículo 207°.- Se establecerán por escrito los procedimientos de liberación y rechazo de los materiales y productos, especialmente el procedimiento para la autorización de venta de un producto terminado por la persona autorizada.

Artículo 208°.- Deben mantenerse registros de la distribución de cada lote de un producto, a fin de facilitar el retiro del lote si fuera necesario.

Artículo 209°.- Deben establecerse procedimientos estándar de operaciones y registros de las acciones efectuadas, como también de las conclusiones resultantes, acerca de lo siguiente:

- a) Ensamblaje de equipos y su validación;
- b) Aparatos de análisis y su calibración;
- c) Mantenimiento, limpieza y saneamiento;
- d) Asuntos relativos al personal, incluyendo idoneidad, capacitación, vestimenta e higiene;
- e) Control del medio ambiente;
- f) Control de animales e insectos nocivos;
- g) Quejas;

- h) Retiros de productos del mercado; y
- i) Devoluciones.

Artículo 210°.- Deben mantenerse libros diarios de operaciones con los equipos importantes e indispensables y en ellos deben registrarse, las validaciones, calibraciones, mantenimiento, limpieza o reparaciones, incluyendo fecha e identidad de las personas que lleven a cabo esas operaciones.

Artículo 211°.- Deben registrarse debidamente y en orden cronológico, el uso dado a los equipos importantes y críticos y a las áreas en que han sido procesados los productos.

Artículo 212°.- Deben establecerse procedimientos escritos en los cuales se asigne la responsabilidad para el saneamiento, describiéndose detalladamente los horarios de limpieza, métodos, equipos y materiales a ser empleados y las instalaciones objeto de la limpieza. Dichos procedimientos escritos deben cumplirse.

TITULO SEGUNDO

BUENAS PRACTICAS DE PRODUCCIÓN Y CONTROL DE CALIDAD

CAPITULO XV

Buenas Prácticas de Producción

Artículo 213°.- Las operaciones de producción deben seguir procedimientos claramente definidos, con el objeto de obtener productos que reúnan las condiciones de calidad requeridas y de acuerdo con las especificaciones aprobadas en el Registro Sanitario.

Generalidades.-

Artículo 214°.- Todas las operaciones de manejo de materiales y productos, tales como cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, despacho, proceso, empaque y distribución, deben efectuarse de conformidad con procedimientos o instrucciones escritas, y cuando sea necesario, se deben registrar.

Artículo 215°.- Debe evitarse cualquier modificación de las instrucciones o procedimientos. Cuando haya que efectuar alguna modificación, ésta debe ser aprobada por escrito por la persona designada, con participación del departamento de control de calidad.

Artículo 216°.- Debe efectuarse el control de los rendimientos y la conciliación de las cantidades para asegurar que no haya discrepancias que superen los límites aceptables.

Artículo 217°.- No deben llevarse a cabo operaciones con diferentes productos simultánea o consecutivamente, en la misma sala a menos que no haya riesgo de

confusión o contaminación cruzada.

Artículo 218°.- Durante el proceso, todos los materiales, recipientes con granel, equipos principales y cuando sea necesario, las salas utilizadas, deben ser identificadas con carteles o de otra forma, con indicación del producto o material que se está procesando, su actividad (si corresponde), y el número de lote. Si fuera necesario dicha indicación debe también mencionar la etapa en que se encuentra la producción.

Artículo 219°.- El acceso al local donde se efectúa la producción, debe limitarse al personal autorizado.

Artículo 220°.- Debe evitarse la fabricación de productos no medicinales en las áreas donde se fabrican productos farmacéuticos, o con equipos destinados a la producción de éstos.

Artículo 221°.- Los controles durante el proceso se realizan mayormente dentro del área de producción, éstos no deben presentar riesgo alguno para la calidad del producto.

Prevención de la Contaminación Cruzada y Bacteriana en la Producción.-

Artículo 222°.- Cuando en la producción se emplean materiales secos, deben tomarse precauciones especiales para prevenir la generación de polvo y su diseminación.

Artículo 223°.- Se debe evitar la contaminación de una materia prima o de un producto por otra materia prima o producto. Este riesgo de contaminación cruzada accidentada surge de la generación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles u organismos provenientes de materiales y productos durante las operaciones de proceso como también de residuos que quedan en los equipos, de insectos que se introducen en el lugar y de contaminantes 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 que se contamine. Entre los contaminantes más peligrosos se encuentran los materiales altamente sensibilizantes, las preparaciones biológicas, tales como organismos vivos, ciertas hormonas, sus-

tancias citotóxicas y otros materiales sumamente activos. Los productos en los cuales la contaminación sería más significativa son los que se administran mediante inyección o se aplican a las heridas abiertas, y los administrados en grandes dosis o por largo tiempo.

Artículo 224°.- Se debe evitar la contaminación cruzada mediante la adopción de medidas técnicas y administrativas, entre otras se recomienda:

- a) Que la producción se lleve a cabo en áreas separadas para productos tales como: penicilinas, vacunas vivas, preparaciones bacterianas vivas, ciertas sustancias biológicas ,etc.;
- b) Que se establezcan esclusas de aire, con diferencias de presión y dotadas de extractores de aire;
- c) Que se reduzca al mínimo la contaminación causada por la recirculación, y el reingreso de aire no tratado o insuficientemente tratado;
- d) Que se utilice vestimenta apropiada en las áreas donde se procesan los productos que corren un riesgo especial de contaminación;
- e) Que se empleen procedimientos de limpieza y descontaminación de eficacia conocida, ya que la limpieza incorrecta de los equipos constituye una fuente común de contaminación cruzada;
- f) Que se utilice un "sistema cerrado" de fabricación;
- g) Que se lleven a cabo pruebas para verificar si quedan residuos; y
- h) Que se usen etiquetas que indiquen el estado de limpieza de los equipos.

Artículo 225°.- Debe verificarse periódicamente la eficacia de las medidas destinadas a prevenir la contaminación cruzada. Dicha verificación se debe hacer de conformidad con procedimientos de operación estándar.

Artículo 226°.- Las áreas donde se procesan productos susceptibles, deben ser sometidas periódicamente a operaciones de control microbiológico.

Operaciones de Proceso, Productos Intermedios y a Granel.-

Artículo 227°.- Antes de iniciar una operación de proceso, deben adoptarse las medidas necesarias para asegurar que el área de trabajo y los equipos estén limpios y libres de materias primas, productos, residuos de productos, etiquetas o documentos que no sean necesarios para la nueva operación.

Artículo 228°.- Se deben llevar a cabo y registrarse todos los controles durante el proceso, así como controles ambientales.

Artículo 229°.- Deben adoptarse medidas destinadas a indicar la existencia de fallas en los equipos o servicios (la provisión de agua y gas para los equipos, por ej.). Los equipos defectuosos deben retirarse del uso hasta que el defecto haya sido corregido. Los equipos de producción deben limpiarse de conformidad con procedimientos detallados por escrito y guardarse limpios y secos.

Artículo 230°.- Los recipientes a ser llenados deben limpiarse antes del llenado. Se debe prestar especial atención a la eliminación de contaminantes, tales como fragmentos de vidrio y partículas metálicas.

Artículo 231°.- Cualquier desviación significativa del rendimiento esperado debe ser registrada e investigada.

Artículo 232°.- Debe revisarse y comprobarse que las tuberías y otros equipos destinados al transporte de productos de un área a otra estén conectados correctamente.

Artículo 233°.- Las tuberías usadas para agua destilada o desionizada, y cuando sea necesario, otras tuberías de agua deben ser desinfectadas de conformidad con procedimientos escritos que detallen los límites de la contaminación microbiológica y las medidas que deben adoptarse.

Artículo 234°.- Los equipos e instrumentos de medición, pesada, registro y control, deben someterse a servicios de mantenimiento y calibración a intervalos preestablecidos, y debe mantenerse un registro de estas operaciones. Para asegurar el funcionamiento satisfactorio de los instrumentos, éstos deben ser controla-

dos diariamente o antes de su empleo en análisis. Deben indicarse claramente las fechas en que se efectúan los trabajos de mantenimiento y calibración y las fechas en que debe efectuarse una recalibración.

Artículo 235°.- Las operaciones de mantenimiento y reparación no deben presentar ningún riesgo para la calidad de los productos.

Operaciones de Empacado.-

Artículo 236°.- Al establecer un programa de empackado, se debe tratar de reducir al mínimo el riesgo de la contaminación cruzada, de confusiones y de sustituciones. El empackado de un producto no debe hacerse muy cerca del empackado de otro distinto, a menos que se trate de lugares separados o vigilados por medios electrónicos.

Artículo 237°.- Antes de iniciar las operaciones de empaque, deben adoptarse medidas para asegurar que el área de trabajo, las líneas de envasado, 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. Mediante un listado de control apropiado debe verificarse que dichas líneas estén listas, y registrarse esta operación.

Artículo 238°.- El nombre y el número del lote del producto que se está procesando, deben ser exhibidos en cada estación o línea de empaque.

Artículo 239°.- En condiciones normales, el etiquetado debe efectuarse lo más pronto posible después de las operaciones de envasado y cierre. Si se demora el etiquetado, se deben adoptar medidas apropiadas para asegurar que no haya confusión o error en el etiquetado.

Artículo 240°.- Se debe verificar si es correcta la impresión (N° de lote y fecha de caducidad, por ej.), ya sea que se efectúe en forma independiente o como parte del proceso de empackado, y esa verificación debe registrarse. Si la impresión se efectúa manualmente, debe verificarse a intervalos regulares.

Artículo 241°.- Se debe prestar especial atención cuando se utilizan etiquetas sueltas y cuando se efectúa una sobreimpresión fuera de la línea de empaque, y

en operaciones manuales. Normalmente y para evitar confusiones, es preferible utilizar las etiquetas dispensadas en rollos, antes que las sueltas. Si bien la verificación por medios automáticos electrónicos de todas las etiquetas en la línea puede ser útil para evitar errores, se debe controlar este sistema, cerciorándose que los instrumentos de lectura electrónica de códigos, los contadores de etiquetas u otros aparatos similares estén funcionando correctamente.

Artículo 242°.- La información impresa o estampada en los materiales de empaque debe ser clara y no debe borrarse o desteñirse con facilidad.

Artículo 243°.- El control de los productos en la línea de empaque debe incluir como mínimo la verificación de lo siguiente:

- a) Si es apropiada la apariencia general de los empaques;
- b) Si los empaques están completos;
- c) Si se han usado los productos y materiales de empaque correctos;
- d) Si la impresión adicional se ha hecho correctamente;
- e) Si es correcto el funcionamiento de los equipos de línea; y
- f) Las muestras tomadas de la línea de empaque para efectos de control no deben ser devueltas, si se realiza con ellas pruebas destructivas.

Artículo 244°.- Los productos involucrados en un hecho accidental durante el empaclado, deben reintroducirse al proceso solamente después que hayan sido inspeccionados, investigados y aprobados por personal autorizado. Se debe mantener un registro detallado de esta operación.

Artículo 245°.- Si durante la conciliación se observa alguna discrepancia significativa o inusual entre la cantidad del producto a granel y los materiales de empaque impresos y el número de unidades producidas, el hecho debe investigarse hasta encontrar una explicación satisfactoria antes de autorizar la liberación de los productos.

Artículo 246°.- Una vez completada la operación de empaque, todos los materiales que tengan el número del lote impreso, deben ser destruidos y este hecho

debe registrarse. Si los materiales impresos no codificados son devueltos al inventario, se debe seguir un procedimiento escrito.

CAPITULO XVI

Buenas Prácticas de Control de Calidad

Artículo 247°.- El control de calidad está relacionado con el muestreo, especificaciones y ensayos, así como con la organización, documentación y procedimientos de liberación que aseguren que se llevan a cabo los ensayos necesarios e importantes y que los materiales no son liberados para el uso, ni los productos liberados para la venta o distribución, hasta que su calidad haya sido evaluada como satisfactoria. El control de calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar involucrado en todas las decisiones vinculadas con la calidad del producto. Se considera fundamental que el control de calidad sea independiente de la producción.

Control de Materias Primas, de Productos Intermedios, a Granel y Terminados.-

Artículo 248°.- En todas las pruebas deben seguirse las instrucciones dadas en el procedimiento escrito para cada material o producto. El resultado debe ser registrado y verificado por el supervisor antes que el material o producto sea liberado o rechazado.

Artículo 249°.- Las muestras deben ser representativas de los lotes de material de los cuales han sido tomadas, de conformidad con el procedimiento escrito aprobado.

Artículo 250°.- El muestreo se debe llevar a cabo de tal forma que evite la contaminación u otros problemas que puedan influir negativamente en la calidad del producto.

Artículo 251°.- Durante el muestreo se debe tener especial cuidado en evitar la contaminación o confusión de los materiales sometidos al muestreo. Deben estar

limpios todos los equipos de muestreo que entran en contacto con los materiales. Deben tomarse precauciones especiales con algunos materiales excepcionalmente peligrosos o potentes.

Artículo 252°.- Los equipos empleados en el muestreo deben limpiarse y si fuera necesario, esterilizarse antes y después de cada uso, y deben almacenarse en forma separada de los demás equipos de laboratorio.

Artículo 253°.- Cada contenedor de muestra debe tener una etiqueta que indique:

- a) El nombre del material sometido a muestreo;
- b) El número del lote;
- c) El número del contenedor de donde se ha tomado la muestra;
- d) La firma de la persona que tomó la muestra; y
- e) La fecha del muestreo.

Requisitos Exigidos en las Pruebas.-

Materias Primas y de Empaque.-

Artículo 254°.- Antes de autorizar el uso de materias primas o materiales de empaque, el jefe de control de calidad debe cerciorarse de que se ha comprobado que los materiales reúnen las especificaciones referentes a la identidad, actividad, pureza y otros indicadores de la calidad.

Artículo 255°.- Una muestra proveniente de cada contenedor de materia prima debe someterse a prueba de identidad.

Artículo 256°.- Cada lote de materiales de empaque impresos debe ser examinado inmediatamente después de su recepción.

Artículo 257°.- En reemplazo de la prueba efectuada por el fabricante, puede aceptarse un certificado de análisis suministrado por el proveedor, siempre que el fabricante establezca la confiabilidad de dicho análisis mediante comprobación periódica de los resultados de las pruebas efectuadas por el proveedor y auditorías in situ de la capacidad del proveedor. Los certificados deben ser copia fiel del original, y contener la siguiente información:

- a) Identificación del proveedor, firma del funcionario competente;
- b) Nombre y número de lote del material sometido a prueba;
- c) Indicación de las especificaciones y métodos empleados; y
- d) Indicación de los resultados en las pruebas y fecha de las mismas.

Control durante el Proceso.-

Artículo 258°.- Deben mantenerse registros de los controles efectuados durante el proceso, los cuales formarán parte de los registros de los lotes.

Productos Terminados.-

Artículo 259°.- Antes de la liberación de cada lote de producto farmacéutico, debe determinarse debidamente en el laboratorio que dicho lote es conforme a las especificaciones establecidas para el producto terminado.

Los productos no conforme a las especificaciones o a los criterios de calidad establecidos, deben ser rechazados. Pueden someterse los productos rechazados a un reproceso, si esto es viable, pero los productos reprocesados deben cumplir con todas las especificaciones y otros criterios de calidad antes de que sean aceptados y autorizados.

Revisión de los Registros de Producción.-

Artículo 260°.- Los registros de producción y control deben ser examinados, y si un lote no cumple con las especificaciones establecidas, debe someterse a una investigación completa. Esta investigación debe, si es preciso, extenderse a otros lotes del mismo producto y de otros productos que pudieran haber tenido alguna

vinculación con el defecto o la discrepancia. La investigación efectuada debe registrarse por escrito, incluyendo las conclusiones de la misma y su seguimiento.

Artículo 261°.- Las muestras tomadas de cada lote de producto terminado, deben ser retenidas por un mínimo de un año después de la fecha de vencimiento. Los productos terminados deben mantenerse en su envase final y almacenados en las condiciones recomendadas. Si se producen envases excepcionalmente grandes, podrán guardarse muestras más pequeñas en recipientes apropiados. Las muestras de materias primas activas deben retenerse hasta su fecha de expiración. Siempre que su estabilidad lo permita, otras materias primas (salvo los disolventes, gases y agua) deben retenerse por un mínimo de dos años. La cantidad de las muestras de materiales y productos retenidos debe ser suficiente para que éstos puedan ser sometidos a dos nuevos exámenes completos como mínimo.

Estudios de Estabilidad.-

Artículo 262°.- El departamento de control de calidad deberá evaluar la calidad y estabilidad de los productos farmacéuticos terminados y cuando fuere necesario, de las materias primas y productos intermedios.

Artículo 263°.- El departamento de control de calidad debe establecer fechas de caducidad y especificaciones sobre el tiempo de conservación, sobre la base de las pruebas de estabilidad relacionadas a las condiciones de almacenamiento.

Artículo 264°.- Debe prepararse por escrito y ponerse en práctica un programa permanente de determinación de la estabilidad, que incluya elementos tales como los siguientes:

- a) Descripción completa del medicamento objeto del estudio;
- b) Los parámetros y métodos completos de pruebas que describan todas las pruebas de actividad, pureza y características físicas, como también evidencias documentadas que esas pruebas indican estabilidad;
- c) Disposición para que se incluya un número suficiente de lotes;
- d) Cronograma de pruebas para cada medicamento;

- e) Disposición para que se establezcan condiciones especiales de almacenamiento;
- f) Disposición para que se retengan muestras adecuadas; y
- g) Resumen de todos los datos obtenidos, incluyendo las evaluaciones y conclusiones del estudio.

Artículo 265°.- La estabilidad debe determinarse antes de la comercialización, y también después de cualquier modificación significativa de los procesos, equipos, materiales de envasado, etc.

TITULO TERCERO

CAPITULO XVII

Normas Complementarias y de Apoyo

Productos Farmacéuticos Estériles

Artículo 266°.- Si bien estas normas no reemplazan a ninguno de los Capítulos de los Títulos Primero y Segundo, destacan algunos puntos específicos para la fabricación de preparaciones estériles, a fin de reducir al mínimo los riesgos de la contaminación microbiológica, por partículas y pirogénica.

Generalidades.-

Artículo 267°.- La producción de preparaciones estériles debe llevarse a cabo en áreas limpias, el ingreso a las cuales debe efectuarse a través de esclusas de aire, tanto para el personal como para los materiales. Las áreas limpias deben mantenerse de conformidad con normas apropiadas de limpieza, a las cuales se debe suministrar solamente aire que ha pasado por filtros de comprobada eficiencia.

Artículo 268°.- Las diversas operaciones de preparación de componentes (tales como recipientes y cierres), preparación de productos, llenado y esterilización deben llevarse a cabo en zonas separadas dentro del área limpia.

Artículo 269°.- Las áreas limpias destinadas a la fabricación de preparaciones estériles se clasifican según las características exigidas del aire, en grados A, B, C y D (véase Cuadro 1).

Cuadro 1
Sistema de clasificación del aire en la fabricación
de productos estériles

GRADO	Máximo N° de partículas permitidas por m ³		Máximo N° de microorganismos viables permitidos por m ³	Clasificación según patrón Fed. U.S. 209 E
	0.5 - 5.0 μ m	> 5 μ m		
A. (Estación de trabajo con flujo de aire laminar)	3 500	ninguna	Menos de 1	Clase 100
B	3 500	ninguna	5	Clase 100
C	350 000	2 000	100	Clase 10 000
D	3 500 000	20 000	500	Clase 100 000

Debe tenerse en cuenta que:

- a) Los sistemas de flujo de aire laminar deben suministrar una velocidad de aire homogénea de aproximadamente 0,30 m/s para el flujo vertical y de aproximadamente 0,45 m/s para el flujo horizontal, pero la precisión de la velocidad del aire dependerá del tipo de equipo empleado;
- b) Para alcanzar los grados de aire B, C y D el número de cambios de aire debe ser generalmente más alto que 20 por hora en una habitación con un buen patrón de corriente de aire y filtros de aire de alta eficacia (HEPA);
- c) Los valores bajos para los contaminantes son confiables solamente cuando se recoge un elevado número de muestras de aire; y
- d) La orientación dada con respecto al número máximo de partículas permitido, corresponde aproximadamente al Patrón Federal de Estados Unidos 209 E (1992), como sigue Clase 100 (grados A y B), clase 10 000 (grado C), y clase 100 000 (grado D).

Excepcionalmente en algunas situaciones no será posible demostrar que se ha cumplido con un patrón determinado del aire en el punto de llenado durante el proceso, debido a que del producto mismo se generan partículas o pequeñas gotas.

Artículo 270°.- Cada operación de fabricación requiere un nivel apropiado de limpieza del aire, para reducir al mínimo los riesgos de la contaminación con partículas o microbiana del producto o de los materiales que se están manipulando. Cuando el producto se expone al ambiente, las condiciones de partículas y microbianas indicadas en el Cuadro 1 deben mantenerse en la zona inmediatamente vecina al producto. Estas condiciones deben mantenerse también en todo el entorno del producto si el personal no está presente en el área de procesamiento y si las condiciones se deterioran por cualquier razón, debe ser posible volver a las condiciones recomendadas después de transcurrido un breve período de "limpieza". El empleo de tecnología de protección absoluta y de sistemas automatizados para reducir al mínimo la intervención humana en las áreas de procesamiento puede facilitar considerablemente el mantenimiento de la esterilidad de los productos fabricados. Cuando se emplean dichas técnicas también tienen vigencia las recomendaciones contenidas en estas normas complementarias, en es-

pecial las que se refieren a la calidad del aire y su control, con una interpretación apropiada de los términos “sitio de trabajo” y “ambiente”.

Fabricación de Preparaciones Estériles.-

Artículo 271°.- En esta sección las operaciones de producción se dividen en tres categorías: la primera en las cuales la preparación se sella en su recipiente final y se somete a una esterilización terminal; la segunda en la cual la preparación se esteriliza por filtración; y la tercera en la cual la preparación no puede esterilizarse ni por filtración ni por esterilización terminal, y por consiguiente debe producirse con materias primas estériles y en una forma aséptica.

Productos Esterilizados en forma Terminal.-

Artículo 272°.- Las soluciones deben prepararse en un ambiente de grado C, con el objeto de obtener conteos microbianos y de partículas bajos, aptos para la filtración y esterilización inmediatas. Las soluciones pueden prepararse en ambientes de grado D, siempre que se tomen medidas adicionales para reducir al mínimo la contaminación, como por ej. el uso de recipientes cerrados. Cuando se trata de preparaciones parenterales, el llenado debe efectuarse en la estación de trabajo bajo corriente de aire laminar (grado A). La preparación y llenado de otros productos estériles, como por ej. ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones, generalmente debe hacerse en ambiente de grado C antes de la esterilización terminal.

Productos Estériles Filtrados.-

Artículo 273°.- La manipulación de las materias primas y la preparación de soluciones deben efectuarse en un ambiente de grado C. Estas actividades pueden efectuarse también en un ambiente de grado D, siempre que se adopten medidas adicionales para reducir al mínimo la contaminación, como por ej. el uso de recipientes cerrados antes de la filtración. Luego de la filtración estéril, el producto debe manipularse y llenarse bajo condiciones estériles en un área de grado A, con ambiente de grado B.

Otros Productos Estériles preparados con Materias Primas Estériles en Forma Aséptica.-

Artículo 274°.- La manipulación de materia prima y todo proceso posterior debe efectuarse en un área de grado A, en ambientes de grado B.

Personal.-

Artículo 275°.- Sólo el número mínimo necesario de personal debe estar presente en las áreas limpias; esto es especialmente importante durante los procesos asépticos. De ser posible, las inspecciones y los controles deben efectuarse desde afuera de las áreas respectivas.

Artículo 276°.- Todos los empleados (incluyendo el personal de limpieza y mantenimiento) que trabajan en dichas áreas, deben someterse regularmente a programas de capacitación en disciplinas relacionadas con la correcta fabricación de productos estériles, incluyendo la higiene y conocimientos básicos de microbiología. En caso que sea necesario el ingreso a las áreas de personas extrañas que no hayan recibido dicha capacitación (personal externo de construcción o mantenimiento), deben ser supervisadas cuidadosamente.

Artículo 277°.- El personal que haya estado involucrado en el proceso de materiales de tejidos animales o de cultivos de microorganismos distintos de los usados en el presente proceso de fabricación, no debe ingresar a las áreas de preparación de productos estériles, a menos que se apliquen procedimientos de descontaminación rigurosos y validados.

Artículo 278°.- Los niveles de higiene y limpieza del personal involucrado en la fabricación de preparaciones estériles deben ser elevados. Este personal debe recibir instrucciones de reportar cualquier situación que pueda causar el desprendimiento de un anormal número o tipo de contaminantes. Es conveniente que se efectúen exámenes médicos periódicos para determinar si existen dichas condiciones. Una persona competente designada especialmente debe responsabilizarse de decidir acerca de las medidas que deben adoptarse con respecto al personal que podría estar causando situaciones anormales de riesgo microbiológico.

Artículo 279°.- A las áreas limpias no deben ingresar personas que visten ropa de calle, y el personal que ingresa a los vestuarios debe vestir ropas protectoras de uso en el laboratorio. Con respecto al cambio de ropa y al aseo personal, se deben seguir procedimientos escritos.

Artículo 280°.- El tipo de ropa y la calidad de la misma debe adaptarse al proceso de fabricación y lugar de trabajo, y usarse de tal forma que los productos estén protegidos de la contaminación.

Artículo 281°.- Las personas que ingresan a las áreas limpias no deben usar reloj pulsera ni joyas, ni tampoco cosméticos de los cuales puedan desprenderse partículas.

Artículo 282°.- La vestimenta de las personas en el lugar de trabajo debe ser acorde al grado del aire del área respectiva. La ropa exigida para cada grado de aire es:

- a) **Grado D:**
El cabello, y la barba deben cubrirse. Se debe usar ropa de protección y zapatos adecuados o cubrezapatos. Deben adoptarse medidas apropiadas para evitar la contaminación proveniente de fuera del área limpia;
- b) **Grado C:**
El cabello, y la barba deben cubrirse. Se debe usar pantalón enterizo o conjunto de dos piezas, cerrado en las muñecas y con cuello alto y zapatos adecuados o cubrezapatos. De la vestimenta empleada no debe desprenderse fibras ni partículas; y
- c) **Grado A y B:**
Un cobertor de cabeza debe cubrir totalmente el cabello, y cuando corresponda, la barba. Los bordes inferiores de dicho cobertor deben meterse dentro del cuello del traje. Debe usarse una máscara para evitar que la cara desprenda gotas de sudor. Deben usarse guantes esterilizados de jebe o material plástico que no estén cubiertos de talco, como también zapatos esterilizados o desinfectados. Las bocamangas de los pantalones deben meterse dentro de los zapatos y los extremos de las mangas deben meterse dentro de los guantes. De la vestimenta empleada no debe desprenderse fibras ni partículas, y ella deberá retener toda partícula que se desprenda del cuerpo humano.

Artículo 283°.- A cada trabajador de la sala de grado A y B se le debe suministrar vestimenta protectora limpia y esterilizada para cada sesión de trabajo, o al menos una vez al día, si los resultados del control lo justifican. Los guantes deben desinfectarse regularmente durante las operaciones, y las máscaras y guantes deben cambiarse para cada sesión de trabajo, como mínimo. Cuando sea necesario utilizar ropa desechable.

Artículo 284°.- La limpieza y el lavado de las ropas utilizadas en las áreas lim-

pias, debe efectuarse de tal forma que no se les adhieran partículas contaminantes que posteriormente puedan desprenderse de las mismas. Se debe contar con instalaciones separadas para el lavado de dichas ropas. Si las ropas se deterioran debido a la limpieza o lavado inadecuados, puede aumentar el riesgo que de ellas se desprendan partículas. Las operaciones de lavado y esterilización deben efectuarse siguiendo procedimientos operativos estándar escritos.

Instalaciones.

Artículo 285°.- Las instalaciones deben diseñarse de tal forma que se evite el ingreso innecesario de personal de supervisión o control. El diseño de las áreas de grado A y B debe permitir que todas las operaciones puedan ser observadas desde el exterior.

Artículo 286°.- En las áreas limpias, todas las superficies expuestas deben ser lisas, impermeables y sin grietas para reducir al mínimo el desprendimiento o la acumulación de partículas o microorganismos y permitir la aplicación constante de sustancias limpiadoras y desinfectantes, donde sea necesario.

Artículo 287°.- Para reducir la acumulación de polvo y para facilitar la limpieza, no debe haber lugares que no puedan limpiarse, y solamente se debe contar con un mínimo de estantes, anaqueles y equipos necesarios. Las puertas deben estar construidas de tal forma que no tengan rincones que no puedan limpiarse; por esta razón son inconvenientes las puertas corredizas.

Artículo 288°.- En caso de existir falsos techos, éstos deben cerrarse herméticamente para prevenir la contaminación proveniente del espacio libre.

Artículo 289°.- En la instalación de tuberías y ductos no deben quedar rincones difíciles de limpiar.

Artículo 290°.- Siempre que sea posible, se debe evitar la instalación de sumideros y drenajes, o bien excluirlos de las áreas donde se efectúan operaciones asépticas. Donde haya necesidad de instalarlos, deben diseñarse, ubicarse y mantenerse de tal manera que se reduzca al mínimo el riesgo de contaminación microbiana; deben contar con trampas con cierres de aire que sean eficientes y fáciles de limpiar, con el fin de prevenir el contraflujo. Todo canal ubicado sobre el piso debe ser de tipo abierto y de fácil limpieza, y estar conectado con drenajes

que estén fuera del área, para impedir el ingreso de contaminantes microbianos.

Artículo 291°.- Las habitaciones destinadas al cambio de vestimenta deben estar diseñadas como esclusas de aire, para separar las diferentes etapas de dicho cambio, con miras a reducir al mínimo posible la contaminación de la ropa de protección con microbios y partículas. Dichas habitaciones deben limpiarse eficientemente con descargas de aire filtrado. A veces es conveniente contar con vestuarios independientes para la entrada y para la salida de las áreas limpias. Las instalaciones para el lavado de las manos deben estar ubicadas solamente en las salas de cambio de vestimenta, nunca en los lugares donde se efectúan trabajos asépticos.

Artículo 292°.- Las puertas de las esclusas no deben abrirse simultáneamente. Se debe contar con un sistema de cierre interbloqueado ó con un sistema de alarma visual o auditivo para prevenir la apertura de más de una puerta a la vez.

Equipos.-

Artículo 293°.- Debe mantenerse una presión positiva de aire con relación a las áreas circundantes en todas las condiciones de operación, mediante el suministro de suficiente cantidad de aire filtrado y su limpieza efectiva con descargas del mismo. Además, se debe prestar especial atención a la protección de la zona de mayor riesgo, es decir al ambiente inmediato al cual están expuestos y con el cual toman contacto los productos y los componentes limpios. Es posible que las recomendaciones concernientes al suministro de aire y a las diferencias de presión tengan que ser modificadas, en caso de que sea necesario manipular materiales o productos tales como los patogénicos, muy tóxicos, radioactivos o materiales biológicos vivos (virus, bacterias). Para algunas operaciones tal vez sea preciso contar con instalaciones de descontaminación y de tratamiento del aire que sale de un área limpia.

Artículo 294°.- Debe verificarse que los patrones de flujo de aire no presenten riesgo de contaminación, así por ej. se debe tener especial cuidado para asegurar que los flujos de aire no distribuyan partículas provenientes de personas, máquinas u operaciones hacia un área de alto riesgo para los productos.

Artículo 295°.- Debe instalarse un sistema de advertencia que indique cuando existe una falla en el suministro del aire. Entre una y otra área donde la diferencia

de presión de aire es importante, debe instalarse un indicador de presión y las diferencias deben registrarse regularmente.

Artículo 296°.- Debe restringirse el acceso innecesario a las áreas críticas de llenado, pudiendo colocarse barreras para el efecto.

Artículo 297°.- No debe permitirse que una faja transportadora pase a través de una separación entre un área de grado B y un área de proceso de menor grado de pureza de aire, a menos que dicha faja se someta a esterilización continua (por ej. en un túnel de esterilización).

Artículo 298°.- Para el proceso de productos estériles, deben escogerse equipos que puedan ser eficientemente esterilizados por medio de vapor, calor seco u otros métodos.

Artículo 299°.- Siempre que sea posible, el diseño de los equipos y las instalaciones de los mismos deben ser tales que las operaciones, mantenimiento y reparaciones, puedan llevarse a cabo fuera del área estéril. Los equipos que necesitan ser desarmados para su mantenimiento deben ser nuevamente esterilizados después de su reensamblaje, si esto es posible.

Artículo 300°.- Cuando el mantenimiento de los equipos se efectúa dentro de un área estéril, deben emplearse instrumentos y herramientas estériles, y el área debe ser limpiada y desinfectada, antes de reiniciar el proceso, a fin de mantener los estándares de limpieza o asepsia.

Artículo 301°.- Todos los equipos, incluyendo esterilizadores, sistemas de filtración de aire y sistema de tratamiento de agua, incluso destiladores, deben ser sometidos a un plan de mantenimiento, validación y control, debe registrarse la autorización de uso otorgada después del mantenimiento de los mismos.

Artículo 302°.- Las plantas de tratamiento de agua deben ser diseñadas, construidas y mantenidas de tal forma que se asegure la producción confiable de agua de calidad apropiada. En su funcionamiento dichas plantas no deben exceder la capacidad para la cual fueron diseñadas. En la producción, almacenamiento y distribución se debe procurar impedir el crecimiento microbiano, recurriendo a una circulación constante a 80° C ó no más de 4° C .

Saneamiento.-

Artículo 303°.- Es obligatorio el saneamiento de las áreas limpias. Estas deben limpiarse en forma completa y con frecuencia, de conformidad con un programa escrito y aprobado por el departamento de control de calidad. En caso de que se empleen desinfectantes, debe usarse más de un tipo, alternándolos regularmente. Deben efectuarse controles periódicos a fin de detectar cepas de microorganismos resistentes. En vista de su limitada eficacia, la luz ultravioleta no debe usarse en sustitución de la desinfección química.

Artículo 304°.- Los desinfectantes y detergentes deben controlarse para detectar su posible contaminación microbiana; las diluciones deben mantenerse en recipientes limpios y no deben ser guardadas por mucho tiempo, a no ser que hayan sido esterilizadas. Si un recipiente está parcialmente vacío, no debe rellenarse.

Artículo 305°.- La fumigación de las áreas limpias puede ser útil para reducir la contaminación microbiológica en los lugares inaccesibles.

Artículo 306°.- Durante las operaciones, las áreas limpias deben controlarse a intervalos preestablecidos, mediante el conteo microbiano del aire y de las superficies; cuando se llevan a cabo operaciones asépticas, dicho control debe ser suficientemente frecuente como para asegurar que el ambiente está dentro de las especificaciones. Debe tenerse en cuenta los resultados del control en la evaluación de los lotes para su posterior autorización. Se debe controlar también regularmente la calidad del aire con respecto al contenido de partículas. A veces es conveniente efectuar controles adicionales, aún cuando no se efectúen operaciones de producción, como por ej. después de la validación de los sistemas, limpieza y fumigación.

Proceso.-

Artículo 307°.- Durante todas las etapas del proceso, deben adoptarse precauciones para reducir al mínimo la contaminación, incluso durante las etapas anteriores a la esterilización.

Artículo 308°.- No deben fabricarse ni llenarse preparaciones que contengan organismos microbiológicos vivos en áreas usadas para el proceso de otros pro-

ductos farmacéuticos; sin embargo, puede efectuarse el llenado de vacunas de organismos inactivados o de extractos bacterianos en el mismo recinto que otros productos farmacéuticos estériles, siempre que la inactivación haya sido validada y se hayan validado los procedimientos de limpieza.

Validación.-

Artículo 309°.- El empleo de medios nutritivos que estimulan el crecimiento microbiano en ensayos, destinados a simular las operaciones asépticas (llenado de medios estériles "llenado de caldos") constituyen una parte valiosa en toda validación de un proceso aséptico. Tales ensayos deben reunir las siguientes características:

- a) Deben simular lo más fielmente posible operaciones reales, teniendo en cuenta factores como la complejidad de las operaciones, el número de personas que están trabajando y el tiempo de duración;
- b) Debe ser posible que en el(los) medio(s) seleccionado(s) se pueda cultivar un amplio espectro de microorganismos, incluyendo aquellos que se esperaría encontrar en un ambiente donde se efectúa el llenado;
- c) Deben incluir un número suficiente de unidades de producción para que tenga un alto grado de seguridad de que, de existir, podrían ser detectados aún los niveles bajos de contaminación. Se recomienda la inclusión de un mínimo de 3 000 unidades de producción en cada llenado de caldo;
- d) Se debe llegar al nivel cero de crecimiento, debiendo ser considerada inaceptable cualquier cifra superior a 0,1% de unidades contaminadas; y
- e) Toda contaminación debe ser investigada. El llenado de caldo debe repetirse a intervalos regulares y siempre que tenga que efectuarse una validación como resultado de alguna alteración significativa en el área, instalaciones, equipos u operaciones de proceso.

Artículo 310°.- Se debe cuidar de que las validaciones no pongan en riesgo los procesos.

Artículo 311°.- Deben controlarse regularmente las fuentes de suministro de agua, los equipos de tratamiento de agua y el agua tratada, para verificar si existe sustancia química, contaminación biológica o endotoxinas, con el fin de asegurar que el agua cumple con las especificaciones correspondientes al uso que se le quiere dar. Deben mantenerse registros de los resultados obtenidos y de las medidas adoptadas.

Artículo 312°.- Las actividades efectuadas en áreas estériles deben reducirse al mínimo, especialmente cuando se están efectuando operaciones asépticas, el movimiento de personal debe ser metódico y controlado, con el fin de evitar el excesivo desprendimiento de partículas y organismos por efecto de la actividad demasiado vigorosa. Debido a la naturaleza de la vestimenta empleada, la temperatura y la humedad del ambiente no deben ser tan altas que causen incomodidad.

Artículo 313°.- La contaminación microbiológica de las materias primas debe ser mínima y la "carga biológica" debe ser verificada antes de la esterilización. En las especificaciones se deben incluir requerimientos de calidad microbiológica, cuando los resultados de las operaciones de control así lo aconsejan.

Artículo 314°.- La presencia de recipientes y materiales que puedan desprender fibras debe reducirse al mínimo en las áreas estériles y evitarse completamente cuando se está efectuando un trabajo aséptico.

Artículo 315°.- Después del proceso final de esterilización, el manejo de los componentes, recipientes de productos a granel y equipos debe efectuarse de tal forma que no se contaminen nuevamente. Debe identificarse debidamente la etapa del proceso en que se encuentran los componentes, recipientes de productos a granel y equipos.

Artículo 316°.- El intervalo entre el lavado y el secado y esterilización de los componentes, recipientes de productos a granel y otros equipos, como también el intervalo entre la esterilización y el uso, deben ser lo más breves posibles y sujeto a un límite de tiempo acorde con las condiciones de almacenamiento validadas.

Artículo 317°.- El tiempo transcurrido entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de filtros retenedores de bacterias

debe ser lo más breve posible. Debe establecerse un tiempo máximo permitido para cada producto, teniendo en cuenta su composición y el método de almacenamiento recomendado.

Artículo 318°.- Todo gas utilizado para purgar a recubrir un producto debe pasarse a través de un filtro esterilizador.

Artículo 319°.- La contaminación microbiológica de los productos ("carga biológica") debe ser mínima antes de la esterilización. Debe establecerse un límite de trabajo al que puede llegar la contaminación inmediatamente antes de la esterilización, el cual debe estar relacionado con la eficiencia del método a ser empleado y con el riesgo de sustancias pirogénicas. Todas las soluciones, especialmente las parenterales de gran volumen, deben pasar por un filtro que retiene microorganismos, de ser posible inmediatamente antes del proceso de llenado. Cuando las soluciones acuosas son puestas en recipientes cerrados herméticamente, deben estar protegidos todos los orificios de salida de presión, como por ej. con filtros microbianos hidrofóbicos.

Artículo 320°.- Todos los componentes, recipientes de productos a granel, equipos y cualquier otro artículo que sea necesario en las áreas estériles donde se efectúan trabajos asépticos, se deben esterilizar y de ser posible, introducir a dichas áreas a través de esterilizadores de doble entrada, empotrados en la pared. En algunas circunstancias podrían ser aceptables otros procedimientos que dan los mismos resultados en lo que respecta a impedir la contaminación, como por ejemplo la envoltura triple.

Artículo 321°.- Debe validarse la eficacia de cualquier procedimiento nuevo, y esa validación debe repetirse a intervalos regulares y especialmente cuando se ha hecho un cambio importante en el proceso o en los equipos utilizados.

Esterilización.-

Artículo 322°.- Se puede efectuar la esterilización por medio del calor húmedo o seco, del óxido de etileno (u otro agente esterilizador apropiado), por filtración y el subsiguiente llenado aséptico de los recipientes finales estériles, o por irradiación con radiación ionizante (pero no con radiación ultravioleta, a menos que este procedimiento haya sido totalmente validado). Cada método tiene sus aplicaciones y limitaciones particulares. De ser posible y conveniente, el método de

elección debe ser la esterilización térmica.

Artículo 323°.- Todos los procedimientos de esterilización deben ser validados. Se debe prestar especial atención cuando el método de esterilización adoptado no se conforma a las normas de las Farmacopeas oficiales de referencia o bien cuando se emplea con una preparación que no sea una simple solución acuosa o aceitosa. En todo caso, el proceso de esterilización debe estar de acuerdo a las autorizaciones de fabricación y comercialización.

Artículo 324°.- Antes de adoptar un método de esterilización, debe demostrarse que es adecuado para el producto en cuestión y que es eficaz para alcanzar los niveles de esterilización deseados en todas las partes de cada tipo de carga a ser procesada. Este trabajo de verificación debe repetirse a intervalos preestablecidos, o anualmente como mínimo, también cuando se han introducido modificaciones importantes en los equipos. Así mismo, deben mantenerse registros de los resultados obtenidos.

Artículo 325°.- Los indicadores biológicos deben ser considerados solamente como factores adicionales para el control de la esterilización. En caso de que se utilicen, deben tomarse precauciones estrictas para evitar que sean causa de contaminación microbiana.

Artículo 326°.- Se debe contar con un medio inequívoco de distinguir los productos que han sido esterilizados de los que no lo han sido. Cada canastilla, bandeja u otro tipo de transportador debe ser claramente etiquetado con el nombre del material, el número del lote y una indicación de si ha sido o no esterilizado. Pueden usarse indicadores tales como cinta de autoclave, cuando sea necesario para indicar si un lote (o sublote) ha sido sometido o no a un proceso de esterilización, pero este sistema no proporciona una indicación confiable de que un lote es, en realidad, estéril.

Esterilización Térmica.-

Artículo 327°.- Cada ciclo de esterilización térmica debe ser registrado mediante equipos apropiados y con la debida precisión como por ej. en una gráfica de tiempo/temperatura con una escala de tamaño adecuado. La temperatura debe registrarse mediante una termocupla colocada en el punto más frío de la carga o de la cámara cargada, habiéndose determinado este punto durante la validación,

preferiblemente la temperatura debe ser verificada, comparándola con la temperatura tomada mediante otra termocupla independiente colocada en la misma posición. La mencionada gráfica de tiempo/temperatura, o bien una fotocopia de la misma, debe formar parte del registro del lote. Pueden emplearse también indicadores químicos o biológicos, pero éstos no deben reemplazar a los controles físicos.

Artículo 328°.- Se debe dejar transcurrir suficiente tiempo para que toda la carga alcance la temperatura requerida antes de empezar a medir el tiempo de esterilización. Para cada tipo de carga debe determinarse dicho tiempo.

Artículo 329°.- Luego de la etapa de alta temperatura de un ciclo de esterilización térmica, se deben tomar precauciones para evitar que una carga esterilizada se contamine durante el enfriamiento. Todo líquido o gas de enfriamiento que toma contacto con el producto debe esterilizarse, a menos que pueda demostrarse que es posible detectar cualquier unidad contaminada.

Esterilización con Calor Húmedo.-

Artículo 330°.- La esterilización con calor húmedo es apropiada solamente para materiales que pueden mojarse con agua y para soluciones acuosas. Para controlar este proceso debe tenerse en cuenta tanto la temperatura como la presión. Normalmente el instrumento que registra la temperatura debe ser independiente del utilizado para el control, y se debe utilizar un indicador de temperatura también independiente, cuya lectura debe compararse regularmente con el registrador de la gráfica durante el período de esterilización. Si se trata de esterilizadores que tienen un drenaje en el fondo de la cámara, tal vez sea necesario registrar también la temperatura de esta posición, durante todo el período de esterilización. Cuando forma parte del ciclo, una fase al vacío, entonces deben efectuarse controles regulares para verificar si la cámara pierde vacío.

Artículo 331°.- Los productos a ser esterilizados, siempre que no se trate de recipientes herméticamente cerrados, deben envolverse en un material que permita la eliminación del aire y la penetración de vapor, pero que impida la recontaminación después de la esterilización. Todas las partes de la carga deben estar en contacto con el agua o el vapor saturado a la temperatura y tiempo requeridos.

Artículo 332°.- Se debe asegurar que el vapor empleado en la esterilización sea de la calidad adecuada y que no contenga aditivos en un nivel tal que puedan ser causa de contaminación del producto o de los equipos.

Esterilización con Calor Seco.-

Artículo 333°.- Cuando se emplea el proceso de esterilización con calor seco, el aire debe circular dentro de la cámara, manteniéndose una presión positiva para impedir la entrada de aire no estéril. El aire suministrado debe ser pasado por un filtro que retenga microorganismos. Si el proceso de esterilización con calor seco tiene por objeto también la eliminación de pirógenos, como parte de la validación, deberán efectuarse pruebas de su eficacia empleando endotoxinas.

Esterilización por Radiación.-

Artículo 334°.- La esterilización por radiación se usa principalmente para la esterilización de materiales y productos sensibles al calor. Debido a que muchos productos farmacéuticos y materiales de empaque son sensibles a la radiación, se permite emplear este método cuando la ausencia de efectos nocivos sobre el producto ha sido confirmada experimentalmente. La radiación ultravioleta no es un método aceptable de esterilización terminal.

Artículo 335°.- Si la esterilización por radiación se encarga a un contratista independiente, el fabricante es responsable de asegurar que se cumplan las normas establecidas en el artículo precedente del presente manual y que el proceso de la esterilización sea validado. Deben especificarse las responsabilidades del operador de la planta de radiación (por ej. de emplear la dosis correcta).

Artículo 336°.- La dosis de radiación debe ser medida durante el proceso de radiación. Con este fin, se deben emplear dosímetros que sean independientes de la proporción de radiación, que indiquen una medida cuantitativa de la dosis recibida por el producto mismo. Los dosímetros deben insertarse en la carga en número adecuado y suficientemente cercanos unos a otros para asegurar que haya un dosímetro en la cámara en todo momento. Cuando se trata de dosímetros plásticos, deben emplearse dentro del tiempo límite de su calibración. Deben verificarse las absorbancias del dosímetro poco después de su exposición a la radiación. Los indicadores biológicos pueden emplearse solamente como un control

adicional. Los discos de colores sensibles a la radiación, pueden usarse para distinguir entre los envases que han sido sometidos a la radiación y aquellos que no; dichos discos no son indicadores de una esterilización exitosa. La información obtenida debe formar parte del registro del lote,

Artículo 337°.- En los procedimientos de validación se debe asegurar que se tengan en cuenta los efectos de las variaciones en la densidad de los envases.

Artículo 338°.- Los materiales deben manipularse de tal forma que se evite la confusión entre los materiales que han sido irradiados y los que no. Cada recipiente debe contar con un sensor de radiación que indique que ha sido sometido al tratamiento con radiación.

Artículo 339°.- La dosis total de radiación debe administrarse dentro de un lapso preestablecido.

Esterilización por Oxido de Etileno.-

Artículo 340°.- Diversos gases y productos fumigantes pueden emplearse para la esterilización. El óxido de etileno debe utilizarse únicamente cuando ningún otro método es viable. Durante el procedimiento de validación debe demostrarse que el gas no surte ningún efecto nocivo para el producto y que las condiciones y el tiempo asignado a la desgasificación son suficientes para reducir el gas residual y los productos de reacción hasta límites aceptables definidos para el tipo de producto o material. Dichos límites deben ser incorporados a las especificaciones.

Artículo 341°.- Es esencial el contacto entre el gas y las células microbianas; deben tomarse precauciones para evitar la presencia de organismos que puedan estar envueltos en materiales tales como cristales o proteína seca. La naturaleza y cantidad de los materiales de empaque pueden influir significativamente en el proceso.

Artículo 342°.- Antes de su exposición al gas, debe establecerse un equilibrio entre los materiales con la humedad y temperatura requeridas por el proceso. El tiempo empleado en esta operación debe considerarse en relación con la necesidad de reducir al mínimo posible el tiempo transcurrido antes de la esterilización.

Artículo 343°.- Cada ciclo de esterilización debe ser controlado mediante indicadores biológicos, utilizando un número adecuado de piezas de prueba distribuidas en toda la carga. La información obtenida por este medio debe integrar el registro del lote.

Artículo 344°.- Los indicadores biológicos deben ser almacenados y usados de conformidad con las instrucciones del fabricante, y su desempeño debe ser verificado mediante controles positivos.

Artículo 345°.- Para cada ciclo de esterilización deben mantenerse registros del tiempo empleado para completar el ciclo de la presión, de la temperatura y de la humedad dentro de la cámara durante el proceso, como también de la concentración de gas. La presión y la temperatura deben registrarse en una gráfica durante todo el ciclo. Estos datos deben formar parte del registro del lote.

Artículo 346°.- Después de la esterilización, la carga debe ser almacenada en forma controlada y con la debida ventilación, para permitir que el gas residual y los productos de reacción disminuyan hasta el nivel definido. Este proceso debe ser validado.

Filtración de Productos Farmacéuticos que no pueden ser Esterilizados en su Recipiente Final.-

Artículo 347°.- Es recomendable que los productos sean esterilizados en el recipiente final, preferiblemente por esterilización térmica. Ciertas soluciones y líquidos que no pueden ser esterilizados en el recipiente final, pueden ser filtrados a través de un filtro estéril con poros de tamaño nominal 0,22 μm (o menos), o de uno que tenga características equivalentes de retención de microorganismos y montados en recipientes previamente esterilizados. Mediante tales filtros pueden eliminarse bacterias y mohos, pero no todos los virus y micoplasmas. Se debe tener en cuenta la posibilidad de completar el proceso de filtración con algún grado de tratamiento térmico.

Artículo 348°.- Debido a los potenciales riesgos adicionales que podría significar el empleo del método de filtración, a diferencia de otros métodos de esterilización, se debe emplear un filtro de doble capa de filtración o efectuar una segunda filtración con otro filtro retenedor de microorganismos, inmediatamente antes del llenado. La filtración final estéril debe llevarse a cabo lo más cerca

posible al punto de llenado.

Artículo 349°.- No deben emplearse filtros que desprendan fibras. El uso de filtros que contienen asbestos debe descartarse totalmente.

Artículo 350°.- Se debe controlar la integridad del filtro empleando un método apropiado, tal como la prueba de punto de burbuja inmediatamente después de cada uso (también sería conveniente verificar el filtro de esta manera antes del uso). El tiempo requerido para filtrar un volumen conocido de solución a granel y la diferencia de presión a ser empleada a lo largo de la filtración deben determinarse durante la validación y cualquier diferencia significativa de éstas, deberá anotarse e investigarse. Los resultados de estos controles forman parte del registro del lote.

Artículo 351°.- No debe usarse el mismo filtro durante más de un día de trabajo, a menos que se haya validado la inocuidad del uso adicional.

Artículo 352°.- El filtro debe ser de naturaleza tal que no afecte al producto eliminando alguno de los ingredientes o agregándole sustancias.

Acabado de Productos Estériles.-

Artículo 353°.- Los recipientes deben ser cerrados mediante métodos debidamente validados. Se debe verificar la integridad de las muestras, empleando procedimientos adecuados.

Artículo 354°.- Los recipientes cerrados herméticamente al vacío, deben verificarse mediante el control de muestras de los mismos, para establecer si el vacío se ha mantenido después de transcurrido un tiempo predeterminado.

Artículo 355°.- Los recipientes llenos de productos parenterales deben inspeccionarse individualmente. Si la inspección es visual, debe efectuarse bajo condiciones adecuadas y controladas de iluminación y ambiente. Los operarios deben someterse a controles regulares de la vista, con anteojos puestos si los usan normalmente, y durante las inspecciones deben tener descansos frecuentes. Si se utilizan otros métodos de inspección, éstos deben ser validados y los aparatos empleados deben ser controlados a intervalos regulares.

Control de Calidad.-

Artículo 356°.- En la prueba de esterilidad deben incluirse no sólo muestras representativas de todo el lote, sino también muestras tomadas de las partes del lote consideradas como más expuestas al riesgo de contaminación, como por ej.

- a) En el caso de productos que han sido llenados asépticamente, entre las muestras se deben incluir las provenientes de recipientes llenados al inicio y al final del lote y luego de alguna interrupción importante del trabajo; y
- b) Si se trata de productos que han sido esterilizados en sus recipientes finales, deben obtenerse muestras de la parte que potencialmente sea la más fría de la carga.

Artículo 357°.- La prueba de esterilidad a la que se somete el producto terminado, debe ser considerada como la última de una serie de medidas de control, mediante las cuales se asegura la esterilidad, y sólo puede interpretarse como parte de un conjunto que incluya los registros de las condiciones ambientales y el proceso de los lotes.

Artículo 358°.- Los lotes que no pasan la prueba inicial de esterilidad no pueden ser aprobados sobre la base de una segunda prueba, a menos que se lleve a cabo una investigación del tipo de organismo encontrado, y de los registros sobre las condiciones ambientales y el proceso de los lotes, y como resultado de la misma, se demuestra que la prueba original no era válida.

Artículo 359°.- Cuando se trata de productos inyectables, se debe considerar el control del agua, de los productos intermedios y terminados para verificar si no contienen endotoxinas, empleando un método bien establecido de la farmacopea, y que haya sido validado para cada tipo de producto. Para las soluciones de infusión de gran volumen, el control del agua o de los productos intermedios debe efectuarse en todos los casos, además de las pruebas exigidas para obtener la autorización para la liberación del producto terminado. Cuando una muestra no pasa la prueba, debe investigarse la causa y adoptarse las medidas correctivas necesarias.

CAPITULO XVIII

Buenas Prácticas de Manufactura para Ingredientes Farmacéuticos Activos (Sustancias Farmacéuticas a Granel)

Generalidades.-

Artículo 360°.- Las presentes normas complementarias establecen los procedimientos y prácticas que los fabricantes deben seguir para asegurar que los métodos, instalaciones y controles empleados en la producción de ingredientes farmacéuticos activos sean manejados de tal forma que los productos posean la calidad y la pureza apropiadas para su uso en los productos farmacéuticos terminados de uso humano o veterinario.

Artículo 361°.- El fabricante es el responsable de la calidad de los ingredientes farmacéuticos que produce. El fabricante debe ofrecer pruebas fehacientes de haber cumplido con las BPM, a partir de la etapa en que el proceso o las materias primas empleados, influyen de manera significativa en la calidad del ingrediente activo farmacéutico en cuestión.

Artículo 362°.- Cuando varias empresas colaboran en la producción de un ingrediente farmacéutico activo (incluyendo el empaque y etiquetado), o un ingrediente farmacéutico activo terminado, empacado y etiquetado, es reempacado o reetiquetado; siendo estos procedimientos parte de una operación de fabricación, deben someterse a las normas pertinentes descritas en el presente capítulo.

Personal.-

Artículo 363°.- La empresa debe contratar personal que posea las calificaciones y aptitudes apropiadas para la producción y control de calidad de los ingredientes farmacéuticos activos. Se debe contar con el número adecuado de empleados que posean la educación, los conocimientos técnicos y la experiencia práctica para llevar a cabo la tarea que se les encomiende.

Artículo 364°.- Cada empresa debe tener una organización bien definida, plasmada en un organigrama estructural y funcional. Las responsabilidades de cada empleado deben describirse por escrito para asegurar que no existan vacíos ni sustituciones sin aparente explicación. Las responsabilidades asignadas a una sola persona no deben ser tan recargadas para poner en peligro la calidad del producto.

Artículo 365°.- El personal de todos los niveles debe estar adecuadamente capacitado para llevar a cabo las tareas y responsabilidades que se le asigna.

Artículo 366°.- Debe adoptarse medidas para asegurar que ninguna persona afectada por una enfermedad contagiosa o que tenga lesiones abiertas en las partes expuestas del cuerpo esté involucrada en alguna etapa de la producción en la que esté en contacto directo con ingredientes farmacéuticos activos.

Instalaciones.-

Artículo 367°.- Todas las instalaciones, incluyendo las áreas que contengan tanques abiertos, deben estar construidas apropiadamente. Así mismo, deben ofrecer un ambiente adecuado para efectuar las operaciones de producción, y ser suficientemente amplias y aptas para el uso a que están destinadas. Las instalaciones no deben constituir factores que contribuyan a la confusión o contaminación real o potencial de los ingredientes farmacéuticos activos. Además deben estar planificadas de tal forma que permitan un ordenamiento lógico de las operaciones.

Artículo 368°.- Para fines especiales, tales como la fabricación de productos estériles y de ciertos antibióticos, hormonas y sustancias citostáticas, la empresa debe contar con áreas separadas, cerradas y dotadas de sistemas de aire independientes, diseñadas específicamente para este propósito.

Artículo 369°.- A fin de mantener condiciones laborales higiénicas, la empresa debe ofrecer instalaciones apropiadas para el cambio de ropa, aseo personal y servicios higiénicos, como también lugares especiales para comer, beber y fumar.

Equipos.-

Artículo 370°.- El diseño, construcción, ubicación y mantenimiento de los equipos destinados a la fabricación de productos, debe realizarse de tal forma que dichos equipos :

- a) Sean apropiados para el uso a que están destinados;
- b) Puedan limpiarse debidamente sin dificultad;
- c) Faciliten la reducción al mínimo del riesgo de contaminación de productos y recipientes durante el proceso de producción; y
- d) Permitan una operación eficiente, validada y confiable.

Artículo 371°.- Los equipos destinados a la producción y a la realización de pruebas, deben limpiarse, esterilizarse en caso necesario, usarse y mantenerse de conformidad con instrucciones específicas escritas. Los equipos de uso múltiple deben ser sometidos a limpieza y controles de limpieza antes de iniciar la fabricación de otro producto. Deben mantenerse registros de tales procedimientos.

Artículo 372°.- Debe comprobarse previamente que los equipos destinados a la producción y a la realización de pruebas son aptos para estos fines.

Artículo 373°.- Se debe contar con equipos de control del proceso de producción. Los equipos destinados a la medición, registro y control deben calibrarse y verificarse a intervalos regulares, empleando métodos adecuados. Deben mantenerse registros adecuados de estas operaciones.

Artículo 374°.- Los equipos defectuosos deben marcarse inmediatamente con etiquetas indicando su condición y repararse o retirarse lo más pronto posible. Las operaciones de mantenimiento y reparación deben documentarse debidamente.

Saneamiento.-

Artículo 375°.- Se debe contar con programas escritos de saneamiento. Estos deben incluir procedimientos validados de limpieza de las instalaciones y equipos, estándares de calidad para el agua, instrucciones referentes a la higiene en la

fabricación y manipulación de productos, e instrucciones relacionadas con la salud, prácticas higiénicas, ropa del personal, procedimientos sobre colocación conveniente de los materiales desechados y residuos no utilizables.

Artículo 376°.- Dichos programas deben ser puestos en práctica, y en conocimiento del personal involucrado, destacando su importancia en las charlas de capacitación permanente

Artículo 377°.- Las personas deben usar ropas de protección y otros artículos de protección apropiados para las operaciones respectivas.

Artículo 378°.- En las áreas donde se efectúan las operaciones de producción, no se debe permitir comer, beber, fumar ni desarrollar actividades antihigiénicas.

Documentación.-

Fórmulas Maestras.-

Artículo 379°.- Es necesario contar con instrucciones escritas acerca de cada una de las etapas de la fabricación, almacenamiento y control de la calidad de los productos. Dichas instrucciones deben ser actualizadas en la medida de lo necesario.

Artículo 380°.- Se debe preparar una fórmula maestra, con instrucciones escritas relacionadas con las materias primas y los materiales de empaque (con referencia a la calidad y a la cantidad), como también detalles acerca de los procedimientos de fabricación y control de la calidad para cada ingrediente farmacéutico activo.

La fórmula maestra debe prepararse para los tamaños de lotes estandarizados.

Artículo 381°.- El contenido y la distribución de las instrucciones y de las fórmulas maestras dentro de la empresa, debe estar a cargo de personas competentes que posean suficiente experiencia en la producción y control de calidad. Tanto las instrucciones como las fórmulas maestras deben estar debidamente firmadas y fechadas.

Artículo 382°.- Las fórmulas maestras desactualizadas deben ser retiradas y

guardadas para referencia. Deben prepararse copias de las fórmulas maestras, de tal forma que se elimine la posibilidad de error en la transcripción.

Artículo 383°.- En algunas circunstancias, como por ej. en los primeros lotes de producción, si es necesario modificar la fórmula maestra, este hecho debe ser autorizado y firmado por la(s) persona(s) autorizada(s). El documento modificado debe ser reemplazado lo antes posible por una nueva fórmula maestra.

Documentación de los Lotes.-

Artículo 384°.- Durante la producción de cada lote de productos intermedios y de ingredientes farmacéuticos activos, se debe preparar un registro de la fabricación del lote. Este registro debe contener las partes pertinentes de la fórmula maestra e incluir los siguientes datos:

- a) El nombre del producto (y la denominación común internacional, si corresponde) o etapa y el tamaño y número de lote;
- b) Las fechas de las distintas etapas de producción;
- c) Los detalles de la producción, incluso una referencia de los principales equipos utilizados, y los rendimientos;
- d) El número de lote o el de referencia (o el número del análisis de control), si lo hubiere, de las materias primas empleadas en la producción;
- e) Un registro de los controles efectuados durante el proceso y de los resultados obtenidos;
- f) Los detalles de cualquier desviación de la fórmula maestra y autorización firmada por la misma (o bien, de cualquier desviación no prevista que haya sido sometida a investigación en lo que respecta a la calidad del producto);
- g) Información sobre los materiales recuperados y sobre los procedimientos empleados;
- h) Las iniciales de los operadores y la firma de la persona responsable de las operaciones de producción, y la fecha de la firma;

- i) Todos los registros analíticos relacionados con el lote, o una referencia que permita obtenerlos;
- j) La decisión de liberar o rechazar el lote en cuestión, con la fecha y la firma de la persona responsable de la decisión; y
- k) Información sobre la revisión de los registros de producción.

Artículo 385°.- En caso que haya sido necesario llevar a cabo la producción y el control bajo contrato, debe incluirse esta información en el registro del lote.

Artículo 386°.- Toda la información puede ser registrada por medio de sistemas de procesamiento de datos o bien por medios fotográficos u otros medios confiables. Las fórmulas maestras y los procedimientos detallados y estandarizados de operación, relacionados con el sistema deben estar disponibles y debe verificarse la exactitud de los registros. Si la documentación se maneja por sistemas de procesamientos electrónico de datos, solamente las personas autorizadas deben tener la posibilidad de ingresar a modificar datos computarizados, y se debe llevar un registro de las modificaciones y supresiones, el acceso a los datos debe estar protegido por contraseñas y otros medios, y el ingreso de datos importantes debe controlarse independientemente. Los datos referentes a los lotes que se registran electrónicamente deben estar protegidos por archivos de seguridad grabados en cinta magnética, microfilm, impresos u otros medios de protección. Durante el período de retención, sea fácil el acceso a los datos.

Retención de Registros y Muestras de Referencia.-

Artículo 387°.- Los registros deben mantenerse de tal forma que puedan recuperarse los datos sobre las actividades relacionadas con la producción y el control de la calidad de los ingredientes farmacéuticos activos.

Artículo 388°.- Los registros y muestras de referencia de los ingrediente farmacéuticos activos, y si es necesario, de los productos intermedios, deben retenerse por lo menos por un año después de la fecha de caducidad del producto terminado o por un tiempo específico si el producto no tiene fecha de caducidad.

Producción.-

Procedimiento de Fabricación.-

Artículo 389°.- El proceso debe efectuarse de conformidad con la fórmula maestra.

Artículo 390°.- Deben definirse los pasos que son críticos para la calidad de los ingredientes farmacéuticos activos y deben validarse los procedimientos aplicados.

Artículo 391°.- El proceso debe ser supervisado y llevado a cabo por personas competentes.

Artículo 392°.- Durante el proceso, los frascos, los recipientes y los equipos importantes, deben ser etiquetados de forma inequívoca o identificados con el nombre del producto y el número del lote.

Artículo 393°.- Además de la documentación relacionada con el lote, debe estar disponible la información concerniente a las actividades diarias de cada departamento de proceso.

Materias Primas.-

Artículo 394°.- Una vez recibidas, las materias primas deben ser etiquetadas, sometidas a cuarentena y muestreo, examinadas para verificar si cumplen las especificaciones establecidas, liberadas o rechazadas, almacenadas y dispensadas conforme a instrucciones escritas.

Artículo 395°.- Excepcionalmente algunos materiales no serán sometidos a las pruebas de cumplimiento, debido a los peligros que ello involucra (como por ej. el fósforo, el pentacloruro y el dimetil sulfato). Esto es aceptable cuando se dispone de un certificado de análisis del lote expedido por el proveedor y cuando hay una razón basada en la seguridad y otras consideraciones válidas.

Productos Intermedios.-

Artículo 396°.- Siempre que sea necesario, los productos intermedios deben

someterse a prueba de conformidad con las especificaciones correspondientes; además, deben estar cuidadosamente etiquetados, identificados y almacenados adecuadamente.

Ingredientes Farmacéuticos Activos.-

Artículo 397°.- Cada lote terminado de ingrediente farmacéutico activo, debe cumplir con las especificaciones establecidas respecto a la calidad, pureza, identidad y potencia, incluyendo cuando corresponda, las especificaciones de pruebas y límites de residuos de disolventes y otros reactantes.

Artículo 398°.- En lo que respecta a la producción de ingredientes farmacéuticos activos estériles es aplicable el capítulo XVII "Productos farmacéuticos estériles" para aquellas etapas del proceso que puedan ejercer una influencia crítica en los aspectos cualitativos del producto farmacéutico terminado.

Empaque.-

Artículo 399°.- Se debe tener mucho cuidado en la selección de los materiales de empaque para los ingredientes farmacéuticos activos. Estos materiales no deben ejercer ninguna influencia negativa sobre las sustancias y deben protegerlas adecuadamente de los factores externos y de la contaminación. Se debe contar con especificaciones apropiadas por escrito.

Artículo 400°.- En todas las etapas de producción se debe prestar especial atención a la prevención de errores de empaque. Deben establecerse procedimientos validados para proteger la calidad del producto en la etapa de empaque y para asegurar que se apliquen las etiquetas correctas a los envases.

Artículo 401°.- Los recipientes deben estar marcados claramente con los siguientes datos:

- a) El nombre del producto;
- b) Su calidad, si se especifica;
- c) El número del lote;
- d) La fecha de caducidad o de reanálisis, si se especifica;

- e) Advertencias, de ser necesario;
- f) Condiciones de almacenamiento, si se especifican; y
- g) El nombre del fabricante y del proveedor.

Control de la Calidad.-

Artículo 402°.- Cada fabricante debe contar con una unidad independiente de control de calidad. El jefe de dicha unidad depende directamente de la gerencia de la empresa. Las principales atribuciones de la unidad de control de calidad son las siguientes:

- a) Aprobar:
 - i) Las especificaciones y métodos de prueba de las materias primas, productos intermedios, materiales de empaque y de los ingredientes farmacéuticos activos;
 - ii) Los procedimientos de muestreo;
 - iii) Las instrucciones referentes al saneamiento y a la higiene;
 - iv) Los métodos de reproceso de los lotes rechazados o de los materiales recuperados; y
 - v) Otras instrucciones referentes a la calidad de los productos.
- b) Autorizar o rechazar las materias primas, los ingredientes farmacéuticos activos, los materiales de empaque, y de ser necesario, a los productos intermedios;
- c) Asegurar que la estabilidad de los ingredientes farmacéuticos activos sea controlada; y
- d) Investigar las quejas referentes a la calidad de los ingredientes farmacéuticos activos.

Artículo 403°.- Cada fabricante debe tener acceso a un laboratorio de control de calidad. Este laboratorio debe contar con personal y los equipos necesarios para efectuar todas las pruebas de control de calidad requeridas, las cuales deben efectuarse de conformidad con procedimientos escritos validados. Los instrumentos deben calibrarse a intervalos adecuados y los reactivos deben ser de cali-

dad apropiada.

Artículo 404°.- Si las circunstancias exigen el uso de laboratorios externos, este hecho debe consignarse en los registros de análisis.

Estudios de Estabilidad.-

Artículo 405°.- Debe establecerse un programa escrito de ensayos de estabilidad de los ingredientes farmacéuticos activos, indicando los métodos a ser usados.

Artículo 406°.- Las muestras deben almacenarse en recipientes adecuados y en recipientes comerciales simulados, a temperatura ambiente o a la temperatura recomendada, y bajo condiciones forzadas.

Artículo 407°.- Conduciendo un programa de estabilidad, por lo general no es necesario establecer fechas de caducidad para los ingredientes farmacéuticos activos. Si las pruebas no indican un período razonable de validez, como por ej. dos años o más, en las condiciones previstas de almacenamiento, entonces se puede etiquetar el producto con una fecha arbitraria apropiada de caducidad, sometiéndolo a una prueba en esa fecha o antes.

Autoinspección y Auditorias de Calidad.-

Artículo 408°.- Con el fin de cumplir estrictamente con las BPM y todos los procedimientos de manufactura y controles previstos, es recomendable que una empresa designe a un experto o a un grupo de expertos que efectúen regularmente inspecciones independientes sobre todos los procedimientos de producción y control. Dichos expertos deben actuar con la mayor independencia posible de su labor de inspección de los procedimientos de producción y control.

Artículo 409°.- Las autoinspecciones y las auditorías deben registrarse.

Almacenamiento.-

Artículo 410°.- Los ingredientes farmacéuticos activos deben almacenarse en las condiciones establecidas por el fabricante sobre la base de estudios de estabilidad.

Artículo 411°.- Deben mantenerse registros de la distribución de cada lote de un ingrediente farmacéutico activo, con el propósito de facilitar el retiro del lote si fuera necesario, conforme a procedimientos esc

Quejas.-

Artículo 412°.- El fabricante debe establecer procedimientos escritos para la atención inmediata de las quejas relacionadas con la calidad de los ingredientes farmacéuticos activos.

Artículo 413°.- Las quejas deben investigarse a fondo, registrándose la información respectiva.

Artículo 414°.- El fabricante debe establecer un sistema que le permita la revisión de todos aquellos productos que hayan podido ser objeto de errores o fallas repetidas en los procedimientos de la empresa.

Materiales Rechazados.-

Artículo 415°.- El fabricante debe establecer por escrito instrucciones por escrito acerca de la forma cómo deben manejarse los materiales rechazados, sean estos materias primas, productos intermedios, materiales de empaque o ingredientes farmacéuticos activos. Los materiales rechazados deben ser claramente identificados como tales y almacenados bajo estricto control hasta su eliminación o devolución al proveedor.

INDICE

	PAGINA
INTRODUCCIÓN	09
CONSIDERACIONES GENERALES	10
GLOSARIO	11

TITULO PRIMERO

De la Administración de la Calidad en la Industria Farmacéutica:
Fundamentos y Elementos Esenciales.

CAPITULO I.-	Garantía de la Calidad.-	20
CAPITULO II.-	Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos (BPM).-	21
CAPITULO III.-	Control de Calidad.-	23
CAPITULO IV.-	Saneamiento e Higiene.-	25
CAPITULO V.-	Validación.-	26
	- Validación del Proceso	26
CAPITULO VI.-	Quejas.-	27
CAPITULO VII.-	Retiro de un Producto.-	28
CAPITULO VIII.-	Producción y Análisis por Contrato.-	29
	- Generalidades.-	29
	- El Contratante.-	30
	- El Contratista.-	30
	- El Contrato.-	31

CAPITULO IX.-	Autoinspección y Auditorías de Calidad.-	32
-	Puntos de la Autoinspección.-	33
-	Equipo para la Autoinspección.-	34
-	Frecuencia de la Autoinspección.-	34
-	Informe de la Autoinspección.-	34
-	Seguimiento.-	34
-	Auditoría de la Calidad.-	34
-	Auditoría de los Proveedores.-	35
CAPITULO X.-	Personal.-	35
-	Generalidades.-	36
-	Personal Clave.-	36
-	Capacitación.-	39
-	Higiene del Personal.-	40
CAPITULO XI.-	Instalaciones.-	41
-	Generalidades.-	41
-	Areas Auxiliares.-	42
-	Areas de Almacenamiento.-	42
-	Areas de Pesada.-	43
-	Areas de Producción.-	44
-	Areas de Control de Calidad.-	45
CAPITULO XII.-	Equipos.-	46
CAPITULO XIII.-	Materiales.-	47
-	Generalidades.-	48
-	Materias Primas.-	48
-	Materiales de Empaque.-	50
-	Materiales Intermedios y en Granel.-	50
-	Productos Terminados.-	51
-	Materiales Rechazados y Recuperados.-	51
-	Productos Retirados.-	51
-	Productos Devueltos.-	51
-	Reactivos y Medios de Cultivo.-	51
-	Patrones de Referencia.-	53
-	Materiales Desechados.-	53
-	Materiales Diversos.-	54

CAPITULO XIV.-	Documentación.-	54
-	Generalidades.-	54
-	Documentos Exigidos.-	56

TITULO SEGUNDO

De las Buenas Prácticas de Producción y de Control de Calidad

CAPITULO XV.-	Buenas Prácticas de Producción.-	69
-	Generalidades.-	69
-	Prevención de la Contaminación Cruzada y Bacteriana en la Producción.-	70
-	Operaciones de Proceso, Productos Intermedios y en Granel.-	72
-	Operaciones de Empacado.-	73

CAPITULO XVI.-	Buenas Prácticas de Control de Calidad.-	75
-	Control de Materias Primas, de Productos Intermedios, en Granel y Terminados.-	75
-	Requisitos Exigidos en las Pruebas.-	76
-	Revisión de los Registros de Producción.-	77
-	Estudios de Estabilidad.-	78

TITULO TERCERO

De las Normas complementarias y de apoyo

CAPITULO XVII.-	Productos Farmacéuticos Estériles.-	79
-	Generalidades.-	79
	Fabricación de Preparaciones Estériles.-	82

-	Personal.-	83
-	Instalaciones.-	85
-	Equipos.-	86
-	Saneamiento.-	88
-	Proceso.-	88
-	Validación.-	89
-	Esterilización.-	91
-	Esterilización Térmica.-	92
-	Esterilización con Calor Húmedo.-	93
-	Esterilización con Calor Seco.-	94
-	Esterilización por Radiación.-	94
-	Esterilización por Oxido de Etileno.-	95
-	Filtración de Productos Farmacéuticos que no pueden esterilizarse en su recipiente final.-	96
-	Acabado de Productos Estériles.-	97
-	Control de Calidad.-	98

CAPITULO XVIII.- Buenas Prácticas de Manufactura para Ingredientes Farmacéuticos Activos. (sustancias farmacéuticas a granel).-

-	Generalidades.-	99
-	Personal.-	99
-	Instalaciones.-	100
-	Equipos.-	101
-	Saneamiento.-	101
-	Documentación.-	102
-	Retención de Registros y Muestras de Referencia.-	104
-	Producción.-	105
-	Control de Calidad.-	107
-	Estudios de Estabilidad.-	108
-	Autoinspección y Auditorias de Calidad.-	108
-	Almacenamiento.-	108
-	Quejas.-	109
-	Materiales Rechazados.-	109

Esta edición se terminó de imprimir en los talleres de:

SERVIGRAF AMERICA S.R.L.

TeleFax.: 472-1242 / 266-0375

1999