



MINISTERIO DE SALUD
SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
DIVISIÓN JURÍDICA

AZU/UBA/ILH/NSV/PHG/AMSH/BOJ

MINISTERIO DE HACIENDA
OFICINA DE PARTES
RECIBIDO

EXENTO Nº **159**

SANTIAGO, 11 ABR. 2013

ACTUALIZA NORMA TÉCNICA Nº 127, NOMINADA "NORMA TÉCNICA DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA", APROBADA POR EL DECRETO EXENTO Nº 28, DEL MINISTERIO DE SALUD, DE FECHA 18 DE ENERO DE 2012.

VISTO: Lo dispuesto en el artículo 4° del Libro I del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1 de 2005, del Ministerio de Salud, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley 2.763, de 1979 y de las Leyes 18.469 y 18.933; las disposiciones del Decreto Supremo Nº 3 de 2010, mediante el cual se aprobó el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano; lo manifestado por la División de Políticas Públicas Saludables y Promoción de la Subsecretaría de Salud Pública, mediante su Memo B35/Nº 1249 de 13 de diciembre de 2012; y teniendo presente las facultades concedidas en el decreto supremo Nº 28 de 2009 del Ministerio de Salud, dicto el siguiente,

DECRETO:

ARTÍCULO PRIMERO.- ACTUALIZASE el texto de la Norma Técnica Nº 127, nominada "Norma Técnica de Buenas Prácticas de Manufactura", aprobada por el decreto exento Nº 28, del Ministerio de Salud, de fecha 18 de enero de 2012, emitida en aplicación del numeral 6°, del artículo 5°, del Decreto Supremo Nº 3 de 2010, mediante el cual se aprobó el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano.

La Norma Técnica Nº 127 pasa a nominarse: "Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la Industria de Productos Farmacéuticos" y su nuevo texto está conformado por un documento principal y cinco anexos:

- Anexo Nº1: Validación
- Anexo Nº2: Buenas Prácticas de Manufactura para productos Farmacéuticos Estériles.
- Anexo Nº3: Buenas Prácticas de Manufactura de Ingredientes Farmacéuticos (API).
- Anexo Nº 4: Buenas Prácticas de Almacenamiento
- Anexo Nº 5: Buenas Prácticas de Distribución.

Las "Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la Industria de Productos Farmacéuticos", que en este acto se aprueban, están constituidas por un documento de 209 páginas.

ARTÍCULO SEGUNDO.- Una copia debidamente visada de la norma técnica que en este acto se aprueba y de este Decreto, se mantendrán en el Departamento de Políticas Farmacéuticas y Profesiones Médicas de la División de Políticas Públicas Saludables y Promoción de la Subsecretaría de Salud Pública, entidad que a su vez deberá velar por su oportuna publicación en la página web del Ministerio de Salud, www.minsal.cl, para su adecuado conocimiento y difusión, debiendo además asegurar que las copias y reproducciones que se emitan guarden estricta concordancia con el texto original aprobado.

ARTÍCULO TERCERO.- La Norma Técnica que se aprueba a través del presente Decreto, comenzará a regir después de 12 meses contados desde la publicación de este Decreto en el Diario Oficial.

ANÓTESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE.-

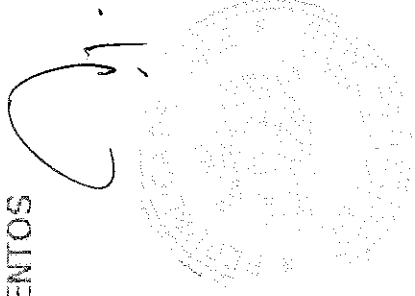
POR ORDEN DEL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA



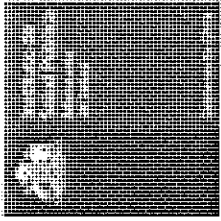
CONTRALORIA GENERAL	
TOMA DE RAZON RECEPCION	
Depart. Jurídico	
Dep. T.R. y Regist.	
Depart. Contabil.	
Sub.Dep. C. Central	
Sub.Dep. E.	
Cuentas	
Sub.Dep. C.P. y B.N.	
Depart. Auditoría	
Depart. VOPU y T	
Sub. Dep. Munip.	
REFRENDACION	
Ref. por \$.....	
Imputación.....	
Anot. por	
Imputación.....	
.....	
Deduc.Dcto.....	



INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS



**NORMA TÉCNICA
BUENAS PRÁCTICAS DE
MANUFACTURA (BPM) PARA LA
INDUSTRIA DE PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS**



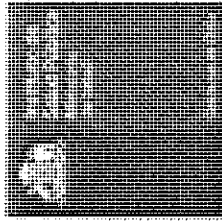
BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM) PARA LA INDUSTRIA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Consideraciones Generales

Glosario

Gestión de la calidad en la industria farmacéutica: Filosofía y elementos esenciales

1. Aseguramiento de Calidad
2. Buenas Prácticas de Manufactura para productos farmacéuticos (BPM)
3. Sanitización e Higiene
4. Calificación y Validación
5. Quejas
6. Retiro de productos
7. Producción y análisis por contrato
General
El contratante
El contratado
El contrato
8. Autoinspección y auditorías de calidad
Ítems para autoinspección
Equipo de autoinspección
Frecuencia de autoinspección
Informe de autoinspección
Acciones de seguimiento
Auditorías de calidad
Auditorías y aprobación de proveedores
9. Personal
General
Personal clave
10. Capacitación
11. Higiene del personal
12. Instalaciones
General
Áreas auxiliares
Áreas de almacenamiento
Áreas de pesaje
Áreas de producción
Áreas de Control de Calidad
13. Equipos
14. Materiales
General
Materias primas
Materiales de envase y empaque
Productos intermedios y a granel
Productos terminados
Materiales rechazados, recuperados, reprocesados y retrabajados
Productos retirados
Mercancías devueltas
Reactivos y medios de cultivo
Estándares de referencia
Materiales de desecho
Misceláneos
15. Documentación
General
Documentos requeridos



16. Buenas prácticas en producción

General

Prevención de contaminación cruzada y contaminación microbiana durante la producción
Operaciones de procesamiento
Operaciones de envase y empaque

17. Buenas prácticas en control de calidad

Control de materias primas, productos intermedios, a granel y terminados
Requisitos de las pruebas
Revisión de planillas de fabricación y envasado (Batch Record)
Estudios de estabilidad

Referencias

Anexo N°1: Validación.

Anexo N°2: Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos Estériles.

Anexo N°3: Buenas Prácticas de Manufactura de Ingrediente Farmacéutico Activo (sustancias farmacéuticas a granel).

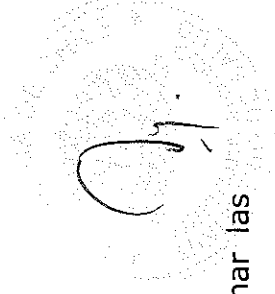
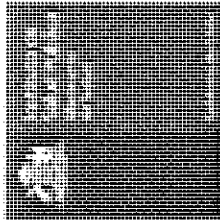
CONSIDERACIONES GENERALES

Los productos farmacéuticos sólo pueden ser elaborados por fabricantes autorizados (poseedores de autorización de fabricación), cuyas actividades son inspeccionadas regularmente por la autoridad nacional competente. Esta guía de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) deberá ser utilizada como referencia para justificar el estado BPM, el cual constituye uno de los elementos del Esquema de Certificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la Calidad de Productos Farmacéuticos que se mueven en el comercio internacional, a través de la evaluación de las solicitudes de autorizaciones de fabricación y como una base para la inspección de instalaciones de manufactura. Esta también puede ser usada como material de entrenamiento para inspectores gubernamentales de productos farmacéuticos y medicamentos, tanto como para personal de producción, de control de calidad y de aseguramiento de calidad de la industria.

La guía es aplicable a las operaciones de fabricación industrial de medicamentos en sus formas farmacéuticas definitivas y esta basada en las recomendaciones internacionales en la materia dictaminadas por la Organización Mundial de la Salud y las referencias que se citan al final de cada capítulo. Además, su aplicación debe mantener estrecha correlación con las exigencias establecidas en el Decreto Supremo N°3 de 2010, mediante el cual se aprobó el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano.

Las Buenas Prácticas detalladas a continuación deben ser consideradas Guías Generales, y ellas pueden ser adaptadas para cumplir las necesidades individuales. La equivalencia de enfoques alternativos de aseguramiento de calidad, sin embargo, deben ser validados.

La guía como un todo, no cubre aspectos de seguridad del personal involucrado en la fabricación, ni la protección ambiental: éstos son normalmente regulados por otra legislación nacional. Recientemente se ha recomendado la aplicación a productos farmacéuticos de un nuevo concepto de análisis de riesgo relacionado a los riesgos en producción y seguridad del personal.



El fabricante debe garantizar la seguridad de los trabajadores y tomar las medidas necesarias para prevenir la contaminación del medio ambiente.

Las denominaciones común internacionales (DCI o INN) diseñadas por la OMS deben ser usadas cuando están disponibles junto con otros nombre designados.

GLOSARIO

Las definiciones dadas a continuación se aplican a los términos utilizados en esta guía, éstas pueden tener significados diferentes en otros contextos.

Área dedicada

Área que provee una separación completa y total de todos los aspectos de una operación, incluyendo el movimiento del personal y equipamientos, con procedimientos bien establecidos, controles y monitoreo. Esto incluye barreras físicas como también sistemas de manejo de aire separados, pero no necesariamente implica que deba encontrarse en un edificio distinto y separado.

Área limpia

Un área con control ambiental definido de partículas y contaminación microbiana, construida y usada tal que se reduzca la introducción, generación, y retención de contaminantes dentro del área.

Calibración

El conjunto de operaciones que establece, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición (especialmente de pesaje), registro, y control, o los valores representados por una medida material, y los correspondientes valores conocidos de un patrón de referencia. Se debe establecer límites de aceptación para los resultados de mediciones.

Calificación

Acción para evidenciar que las áreas, sistemas y equipos trabajan correctamente y que finalmente conducen a los resultados esperados. El sentido de la palabra "validación" a veces se extiende para incorporar el concepto de calificación.

Conciliación

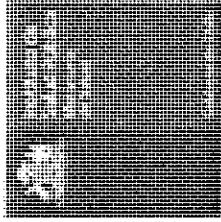
Comparación entre la cantidad teórica de producto o materiales y la cantidad real producida o usada, permitiendo una variación normal previamente asignada.

Contaminación

Introducción indeseada de impurezas de naturaleza química o microbiológica, o de sustancias extrañas, dentro o sobre la materia prima o productos intermedios durante la producción, muestreo, acondicionamiento (envase y empaque), almacenamiento o distribución.

Contaminación cruzada

Contaminación de una materia prima, producto intermedio (semi elaborado, a granel, terminado para acondicionamiento) producto terminado con otra materia prima o producto durante la producción.



Controles en proceso

Controles realizados durante la producción para monitorizar y, si es necesario, ajustar el proceso para asegurar que el producto cumple con sus especificaciones.

El control del ambiente y equipamiento pueden también ser considerados como parte del control en proceso.

Producción

Producción, Proceso de producción, Fabricación, Manufactura o Faena, corresponde al conjunto de operaciones involucradas en la obtención de un producto farmacéutico, desde la adquisición y recepción de materiales, hasta la liberación, almacenamiento y sus correspondientes controles de calidad.

Envasado

Todas las operaciones, incluyendo el llenado, rotulado y acondicionamiento, que un producto a granel tiene que pasar para convertirse en producto final. Sin embargo, el llenado de un producto estéril bajo condiciones asépticas o un producto que va a ser esterilizado en forma terminal, normalmente no se considera como parte del acondicionamiento.

Envío (o entrega)

La cantidad de un(os) producto(s) farmacéutico(s) elaborado por un fabricante y suministrada en una vez en respuesta a una solicitud u orden en particular.

Esclusa

Espacio cerrado con dos o más puertas, que se interpone entre dos o más ambientes, por ejemplo, de diferente clasificación de limpieza, con el propósito de controlar el flujo de aire entre estos ambientes, cuando se necesita ingresar en ellas. Una esclusa está diseñada tanto para el uso de personas como de insumos y/o equipamiento.

Operación o Etapas crítica

Operación en el proceso de fabricación que puede causar variación en la calidad del producto farmacéutico.

Parenterales de gran volumen

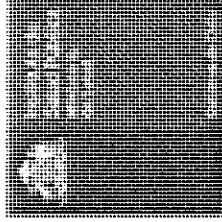
Solución estéril y aprotéica, destinada a la administración parenteral, acondicionada en un recipiente para un único uso, que contiene un volumen igual o mayor a 100 ml, esterilizada terminalmente.

Persona autorizada

Persona reconocida por la Autoridad Nacional Regulatoria, que tiene la responsabilidad de asegurar que cada lote del producto terminado ha sido fabricado, analizado y aprobado para su liberación en conformidad con la ley y regulación vigente del país. De acuerdo con las disposiciones del DS 3/2010, corresponde al Jefe de Aseguramiento de la Calidad.

Procedimiento operativo estándar (POE)

Documento escrito que contiene instrucciones actualizadas, numeradas en secuencia lógica y continua, para llevar a cabo operaciones de carácter general, no necesariamente circunscritas a un producto o material específico, lo que debe ser diseñado, revisado y actualizado por personal competente y autorizado para su implementación por los profesionales técnicos responsables



del establecimiento en el que se emplean, siendo utilizados para complementar documentación de producción y para control y aseguramiento de la calidad.

Producto a granel

Producto que se encuentra en su forma farmacéutica definitiva.

Producto intermedio o semielaborado

Sustancia o mezcla de sustancias procesadas parcialmente, que antecede a su forma farmacéutica y que requieren más etapas de fabricación.

Registro de lote

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

Registro Maestro

Documento o serie de documentos que sirven de base para la documentación del lote (Registro de lote en blanco).

Reprocesado

Someter todo o parte de un lote de una principio activo en proceso de un producto intermedio o semielaborado intermedio de los biológicos. Reelaboración de todo o parte de un lote de producto de calidad inaceptable proveniente de una etapa definida de producción, con el fin de que su calidad pueda ser aceptada.

GESTION DE LA CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA: FILOSOFIA Y ELEMENTOS ESENCIALES

En la industria farmacéutica en general, la gestión de calidad está normalmente definida como el aspecto de la función directiva que determina e implementa la "política de calidad", es decir, la intención y dirección global de una organización relacionada a la calidad, formalmente expresada y autorizada por la gerencia superior.

Los elementos básicos de la gestión de calidad son:

- una infraestructura apropiada o "sistema de calidad", abarcando la estructura organizacional, procedimientos, procesos y recursos.
- las acciones sistemáticas necesarias para asegurar la confianza adecuada de que un producto (o servicio) satisfará los requisitos de calidad dados. La totalidad de éstas acciones son denominadas "aseguramiento de calidad".

Dentro de una organización, el aseguramiento de calidad sirve como una herramienta de gestión gerencial. En situaciones contractuales, el aseguramiento de calidad también sirve para generar confianza en el proveedor.

Los conceptos de Aseguramiento de Calidad, Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y Control de Calidad son aspectos interrelacionados de la gestión de calidad. Ellos están descritos en este documento para enfatizar su relación y su importancia fundamental en la producción y control de productos farmacéuticos.

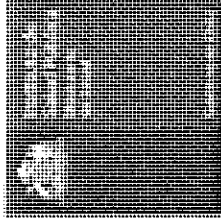


1. ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

1.1 *Principio.* "Aseguramiento de calidad" es un concepto de amplio rango que cubre todas las materias que individual o colectivamente influyen en la calidad de un producto. Es la totalidad de las gestiones realizadas con el objetivo de asegurar que los productos farmacéuticos son de la calidad requerida para su uso previsto. Por lo tanto, el aseguramiento de calidad incorpora Buenas Prácticas de Manufactura y otros factores, incluyendo aquellos que están fuera del alcance de esta guía, tales como diseño y desarrollo del producto.

1.2 El sistema de aseguramiento de calidad apropiado para la manufactura de productos farmacéuticos debe asegurar que:

- (a) los productos farmacéuticos han sido diseñados y desarrollados de manera que toman en cuenta los requisitos de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), y otros códigos asociados, como aquellos de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL)
- (b) se han especificado claramente en forma escrita las operaciones de producción y control y se han adoptado los requisitos de BPM.
- (c) las responsabilidades de gestión gerenciales han sido claramente especificadas en las descripciones de cargo.
- (d) se han realizado los ajustes para la elaboración, suministro y uso de las correctas materias primas y materiales de envase-empaque.
- (e) se han llevado a cabo todos los controles necesarios en las materias primas, productos intermedios, productos a granel y otros controles en proceso, calibraciones y validaciones.
- (f) el producto terminado ha sido correctamente procesado y controlado de acuerdo a los procedimientos definidos.
- (g) los productos farmacéuticos no han sido vendidos o suministrados antes que las personas autorizadas (ver también la sección 9) hayan certificado que cada lote de producción ha sido producido y controlado de acuerdo con los requisitos de la autorización de registro sanitario y cualquier otra regulación relevantes a la producción, control y liberación de productos farmacéuticos.
- (h) que existen las gestiones adecuadas para asegurar tanto como sea posible, que los productos farmacéuticos son almacenados, distribuidos y subsecuentemente manejados por el fabricante de manera tal que la calidad sea mantenida a través de su vida útil.
- (i) hay un procedimiento de autoinspección y/o auditoría de calidad que regularmente evalúa la calidad, efectividad y aplicabilidad del sistema de garantía de la calidad.
- (j) las desviaciones sean informadas, investigadas y registradas.
- (k) hay un sistema para aprobar cambios que pueden tener un impacto sobre la calidad del producto.



(l) se deben llevar a cabo evaluaciones periódicas de la calidad de productos farmacéuticos con el objetivo de verificar la consistencia de los procesos y asegurar su mejora continua.

1.3 El fabricante debe asumir la responsabilidad de la calidad de los productos farmacéuticos, asegurando que los mismos sean aptos para el uso previsto, cumpliendo con los requisitos del registro sanitario y que no pondrá en riesgo a los pacientes debido a seguridad, calidad o eficacia inadecuadas, en lo que procediere. Los empleados de mayor jerarquía dentro del Laboratorio de Producción también son responsables del cumplimiento del logro de este objetivo de calidad y se requiere de la participación activa y el compromiso de todos los departamentos y a todos los niveles dentro de la compañía. Para alcanzar el mencionado objetivo de calidad se debe contar con un Sistema de Garantía de la Calidad de amplio alcance y correctamente implementado, que incorpore las Buenas Prácticas de Fabricación y Control de Calidad. Esto debe estar plenamente documentado y que su eficacia sea monitoreada. Todas las partes del sistema de Garantía de la Calidad deben estar adecuadamente provistas por personal competente y es necesario que se disponga de áreas, equipos e instalaciones adecuadas.

2. BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS (BPM)

2.1 Dentro del concepto de Garantía de Calidad, las Buenas Prácticas de Fabricación 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 a las condiciones exigidas para su distribución y uso. Las BPM, están orientadas principalmente a disminuir los riesgos inherentes en cualquier producción farmacéutica.

Dichos riesgos son esencialmente de dos tipos: Contaminación (en particular de contaminantes inesperados) y mezclas (confusión), causada, por ejemplo, por rótulos erróneos colocados en envases. El texto de las BPM exige:

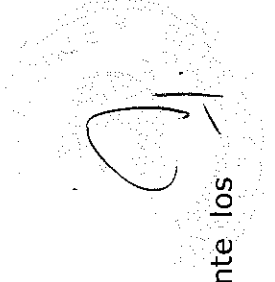
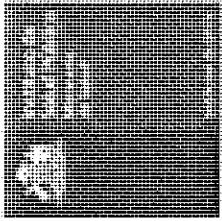
(a) que todos los procesos de fabricación se definan claramente, se revisen sistemáticamente a la luz de la experiencia, y se compruebe que son el medio de fabricar de manera consistente productos farmacéuticos que tengan la calidad adecuada para cumplir con las especificaciones;

(b) que se lleven a cabo calificaciones y validaciones;

(c) todos los recursos necesarios son provistos, incluyendo:

- I. Personal apropiadamente entrenado y calificado,
- II. Instalaciones y espacios adecuados,
- III. Servicios y equipamientos adecuados,
- IV. Etiquetas, envases y materiales apropiados,
- V. Instrucciones y procedimientos aprobados,
- VI. Almacenamiento y transporte adecuados,
- VII. Personal, laboratorios y equipamiento adecuados para controles en proceso;

(d) que las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sean específicamente aplicables a los medios de producción e instalaciones disponibles;



(e) que los operadores estén capacitados para efectuar correctamente los procedimientos;

(f) que se mantengan registros (en forma manual o electrónica) durante la fabricación, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones definidos 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 conocer la historia completa de un lote, sean mantenidos 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 disminución 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;

(j) que se estudie todo reclamo 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.

3. SANITIZACION E HIGIENE

3.1 Cada uno de los aspectos de la fabricación de productos farmacéuticos debe ir acompañado de un elevado nivel de saneamiento e higiene, el cual debe abarcar al personal, locales, equipos y aparatos, materiales y recipientes para la producción, productos de limpieza y sanitización y todo aquello que puede ser fuente de contaminación del producto. Todas las posibles fuentes de contaminación deben ser eliminadas mediante un programa amplio e integrado de sanitización e higiene (Para higiene personal ver la sección 11 y para sanitización ver la sección 12 "Instalaciones").

4. CALIFICACION Y VALIDACIÓN

4.1 De acuerdo con las BPM, cada empresa farmacéutica debe identificar que actividades de calificación y validación son requeridos para probar que los aspectos críticos de sus operaciones particulares están controlados.

4.2 Los elementos claves de un programa de calificación y validación de una empresa, deben estar claramente definidos y documentados en un plan maestro de validación.

4.3 La calificación y validación debe establecer y proveer evidencia documentada que:

(a) los locales, sistemas de apoyo, equipamiento y procesos han sido diseñados de acuerdo a los requisitos para las BPM (calificación de diseño o DQ);



- (b) los locales, sistemas de apoyo y equipamiento han sido construidos e instalados en cumplimiento con sus especificaciones de diseño (calificación de instalación o IQ);
- (c) los locales, sistemas de soporte y equipamiento operan de acuerdo con sus especificaciones de diseño (calificación operacional u OQ);
- (d) un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumple con sus especificaciones predeterminadas y atributos de calidad (validación de proceso, también llamado calificación de desempeño o PQ).

4.4 Cualquier aspecto de la operación, incluyendo cambios significativos en los locales, instalaciones, equipamiento o procesos, los cuales puedan afectar la calidad del producto directa o indirectamente, deben estar calificados y validados.

4.5 Las operaciones de calificación y validación, no deben considerarse como ejercicios que se realizan por única vez. Deben basarse en una revisión periódica y se debe seguir un programa continuo (*ongoing*) para su implementación.

4.6 El compromiso de mantener un estado de validación continua debe estar declarado en la documentación relevante de la compañía tal como el manual de calidad o en el plan maestro de validación.

4.7 La responsabilidad de llevar a cabo la validación debe estar claramente definida.

4.8 Los estudios de validación son una parte esencial de las BPM y deben ser conducidos de acuerdo con protocolos predefinidos y aprobados.

4.9 Se debe preparar y guardar un reporte escrito, resumiendo los resultados registrados y las conclusiones alcanzadas.

4.10 Los procesos y procedimientos deben estar establecidos sobre la base de los resultados de la validación realizada.

4.11 Es de importancia crítica prestar particular atención a la validación de métodos analíticos de ensayo, sistemas automatizados y procedimientos de limpieza.

5. QUEJAS

5.1 *Principio.* Todas las quejas y otras informaciones relacionadas con productos potencialmente defectuosos deben ser cuidadosamente examinadas de acuerdo a procedimientos escritos y se deben tomar las acciones correctivas correspondientes.

5.2 Se debe designar una persona responsable de manejar los reclamos y de decidir las medidas a ser tomadas, conjuntamente con personal suficiente para asistirle en esa tarea. Si esta persona es diferente de la persona autorizada, entonces ésta última debe ser informada acerca de todo reclamo, investigación, o retiro de productos.



5.3 Deben existir procedimientos escritos que describan las medidas a adoptar, incluyendo la necesidad de considerar el retiro de un producto, en el caso de un reclamo relacionado a un posible defecto del producto.

5.4 Se debe prestar especial atención para establecer si una queja ha sido por falsificación.

5.5 Cualquier queja concerniente a un producto defectuoso debe ser registrada con todos los detalles originales e investigada minuciosamente. La persona responsable de control de calidad debe estar involucrada normalmente en la revisión de dichas investigaciones.

5.6 Si se descubre o sospecha de un producto defectuoso en un lote de producción, debe considerarse la necesidad de evaluar otros lotes elaborados, para determinar si éstos también han sido afectados. En particular, se debe investigar todos los lotes que puedan contener producto reprocesado proveniente del lote defectuoso.

5.7 Cuando sea necesario, la acción apropiada a seguir, que puede incluir a un retiro de producto, debe tomarse después de una investigación y evaluación de la queja.

5.8 Todas las decisiones y medidas tomadas como resultado de una queja deben ser registradas y referenciadas a los registros de producción correspondientes.

5.9 Los registros de reclamos o quejas deben ser revisados regularmente para cualquier identificación de problemas específicos o recurrentes que requieran atención y que pueden justificar el retiro de productos de mercado.

5.10 La Autoridad Sanitaria Nacional, representada para estos efectos por la Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública, debe ser informada si un elaborador está considerando acciones a seguir por posible falla en la manufactura, deterioro del producto, falsificación o cualquier problema serio que afecte la calidad de un producto.

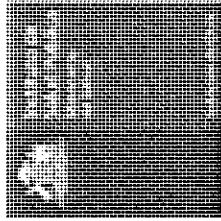
6. RETIRO DE PRODUCTOS

6.1 *Principio.* 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.

6.2 La persona autorizada debe ser responsable de la ejecución y coordinación de retiros. Esta debe tener personal suficiente para tratar todos los aspectos de los retiros con el grado apropiado de urgencia.

6.3 Deben establecerse procedimientos escritos, los cuales serán revisados y actualizados regularmente, para la organización de cualquier actividad de retiro. Las operaciones de retiro deben ser capaces de iniciarse prontamente en el nivel de la cadena de distribución donde se encuentre el producto.

6.4 Debe incluir una instrucción en los procedimientos escritos para almacenar productos retirados en un área segregada y segura mientras se decide su destino.



6.5 Todas las autoridades competentes de todos los países a los cuales un producto dado ha sido distribuido, deben ser informadas prontamente de cualquier intención para retirarlo porque es, o se sospecha de ser, defectuoso.

6.6 Los registros de distribución deben estar rápidamente disponibles para la persona autorizada y ellos deben contener suficiente información sobre mayoristas y clientes abastecidos directamente (incluyendo, para los productos de exportación, aquellos quienes han recibido muestras para pruebas clínicas y médicas) para permitir un retiro efectivo.

6.7 El progreso del proceso de retiro del producto del mercado, debe ser monitoreado y registrado. Los registros deben incluir el destino del producto. Se debe editar un reporte final que incluya una conciliación entre las cantidades de los productos despachados y devueltos.

6.8 La efectividad de los planes para los retiros debe ser probada y evaluada periódicamente.

7. CONTRATO DE PRODUCCIÓN Y ANÁLISIS

7.1 *Principio.* El contrato de producción y análisis debe estar correctamente definido, acordado y controlado para evitar malos entendidos que puedan resultar en un producto, trabajo o análisis de calidad no satisfactorio.

Generalidades

7.2 Todas las gestiones para el contrato de fabricación y análisis, incluyendo cualquier cambio propuesto en lo técnico u otros arreglos, deben estar de acuerdo con el registro sanitario aprobado) para el producto concerniente.

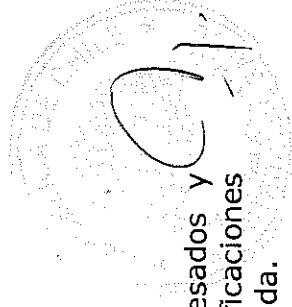
7.3 El contrato debe permitir que el contratante someta a auditorías las instalaciones del contratado.

7.4 En el caso del análisis por contrato efectuado por el laboratorio de producción, la aprobación final para su liberación debe estar dada por la persona autorizada titular del registro sanitario.

Contratante

7.5 El contratante, para este caso el Laboratorio de Producción, es responsable de evaluar la competencia del contratado para llevar a cabo el trabajo o ensayos requeridos exitosamente, para la aprobación de actividades por contrato y para asegurarse mediante el contrato que los principios de las BPM descriptos en esta guía sean cumplidos.

7.6 El contratante debe proveer al contratado toda la información necesaria para llevar a cabo correctamente las operaciones contratadas conforme a la autorización de registro y cualquier otro requisito legal. El contratante debe asegurar que el contratado tiene pleno conocimiento de todos los problemas relacionados con el producto, trabajo o ensayos que podrían causar un peligro a las instalaciones, equipamiento, personal y otros materiales o productos.



7.7 El contratante debe asegurar que todos los productos procesados y materiales entregados por el contratado cumplan con las especificaciones establecidas y que el producto ha sido liberado por la persona autorizada.

Contratado

7.8 El contratado debe tener instalaciones, equipamiento, conocimiento y experiencia adecuada y personal competente para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo ordenado por el contratado. El contrato de elaboración debe ser tomado solamente por un elaborador que cuente con autorización de funcionamiento de la Autoridad Sanitaria Nacional.

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

7.10 El contratado debe evitar cualquier actividad que pueda afectar adversamente la calidad de un producto fabricado y/o analizado para el contratante.

Contrato

7.11 Debe haber un contrato escrito entre el contratante y el contratado, el cual establezca claramente las responsabilidades de cada parte.

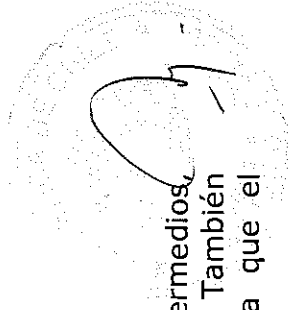
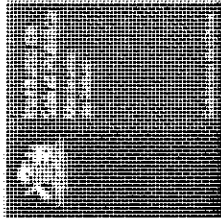
7.12 El contrato debe establecer claramente la forma en la cual la persona autorizada, libera cada lote de producto para la venta o extiende un certificado de análisis, ésta ejerce su responsabilidad total y asegura que cada lote ha sido fabricado y controlado en cumplimiento con los requisitos de la autorización de registro sanitario.

7.13 Los aspectos técnicos del contrato deben ser escritos en forma apropiada por personas competentes con conocimiento en tecnología farmacéutica, análisis y en las BPM.

7.14 Todos los arreglos para la producción y análisis deben estar de acuerdo con la autorización de registro sanitario y lo acordado entre ambas partes.

7.15 En el contrato se debe estipular claramente quiénes son los responsables de la adquisición, análisis y liberación de los materiales; de la producción y control de calidad, incluyendo los controles en proceso; y quién tiene la responsabilidad del muestreo y análisis. En el caso de los contratos de análisis, el contrato debe establecer cuando o no, el contratista deberá tomar muestras en las instalaciones del fabricante.

7.16 Los registros de producción, análisis, distribución y muestras de referencia deben ser guardados, o estar disponibles para el contratante. Cualquier registro relevante para evaluar la calidad de un producto en caso de reclamos o sospecha de defecto debe ser accesible y estar especificado en los procedimientos de defecto/reclamo del contratante.



7.17 El contrato debe describir el manejo de materias primas, intermedios, productos a granel y productos terminados, si éstos son rechazados. También debe describir el procedimiento a seguir si el análisis demuestra que el producto controlado debe ser rechazado.

8. AUTOINSPECCION Y AUDITORIAS DE CALIDAD

8.1 *Principio.* El objetivo de la autoinspección es evaluar el cumplimiento del fabricante con la BPM en todos los aspectos de producción y control de calidad. El programa de autoinspección debe ser diseñado para detectar cualquier inconveniente en la implementación de las BPM y para recomendar las acciones correctivas necesarias. Las autoinspecciones deben ser realizadas rutinariamente y además en ocasiones especiales, por ejemplo: en casos de retiros de productos o repetidos rechazos, o cuando se anuncia una inspección por las autoridades sanitarias.

El equipo responsable para la autoinspección debe consistir en personal que pueda evaluar la implementación de las BPM objetivamente. Se deben implementar todas las recomendaciones para la toma de acciones correctivas. El procedimiento para la autoinspección debe ser documentado y debe existir un programa efectivo de seguimiento.

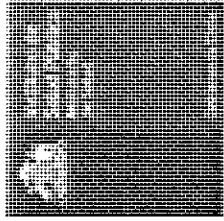
Elementos para la autoinspección

8.2 Instrucciones escritas para la autoinspección deben ser establecidas para proveer un estándar de requisitos mínimos y uniformes. Estos pueden incluir cuestionarios sobre requerimientos de las BPM que cubran al menos los siguientes ítems:

- (a) personal;
- (b) instalaciones que incluyan las destinadas al personal;
- (c) mantenimiento de edificios y equipamiento;
- (d) almacenamiento de materias primas y productos terminados;
- (e) equipamiento;
- (f) producción y controles en proceso;
- (g) control de calidad;
- (h) documentación;
- (i) sanitización e higiene;
- (j) programas de validación y revalidación;
- (k) calibración de instrumentos o sistemas de medición;
- (l) procedimientos de retiro del mercado;
- (m) manejo de quejas o reclamos;
- (n) control de rótulos /rotulado;
- (o) resultado de autoinspecciones previas y cualquier acción correctiva tomada.

Equipo de autoinspección

8.3 La dirección de la empresa debe designar un equipo de autoinspección formado por personas expertas en sus respectivos campos y conocedoras de las BPM. Pueden integrar dicho equipo personas de la compañía o personas ajenas a ella.



Frecuencia de autoinspección

8.4 La frecuencia a la cual deben ser conducidas las autoinspecciones puede depender de los requerimientos de la compañía, pero deben preferentemente ser al menos una vez al año. La frecuencia debe estar establecida en el procedimiento.

Reporte de autoinspección

8.5 Al finalizar la autoinspección se debe hacer un reporte que incluya:

- (a) resultados de autoinspecciones;
- (b) evaluación y conclusiones;
- (c) acciones correctivas recomendadas.

Acciones de seguimiento

8.6 Debe existir un programa de seguimiento efectivo. La Dirección de la compañía debe evaluar tanto el reporte de la autoinspección como las acciones correctivas cuando sea necesario.

Auditorías de calidad

8.7 Podría ser conveniente complementar la autoinspección con una auditoría de calidad. Una auditoría de calidad consiste en un examen y evaluación de todo el sistema de calidad con el propósito específico de mejorarlo. Una auditoría de calidad es conducida, generalmente por especialistas externos o independientes, o un equipo designado por la gerencia para este propósito. Tal auditoría también puede extenderse a proveedores y contratados (ver ítem 7 "Contrato de producción y análisis").

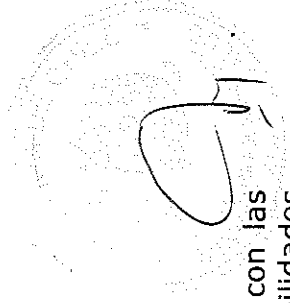
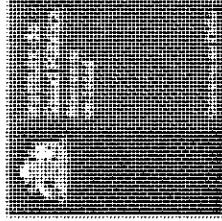
Auditoría de proveedores y aprobación

8.8 La persona responsable de Aseguramiento de la calidad debe tener la responsabilidad, junto con otros departamentos relevantes por la aprobación de proveedores quienes deben proveer en forma confiable materias primas y materiales de envase empaque que cumplan las especificaciones establecidas.

8.9 Los proveedores deben ser evaluados antes de ser aprobados e incluidos en el registro de proveedores aprobados. Para su evaluación se debe tener en cuenta el historial del proveedor y la naturaleza de los materiales y/o servicios a ser provistos. Si se requiere una auditoría, en ésta se debe determinar la capacidad del proveedor para cumplir con los estándares de BPM.

9. PERSONAL

9.1 *Principio.* El establecimiento y mantenimiento de un sistema de Garantía de Calidad adecuado, las BPM y Control de Calidad de productos farmacéuticos e ingredientes activos dependen de los recursos humanos. Por esta razón, debe haber suficiente personal calificado para llevar a cabo las tareas para las cuales el fabricante es responsable. Las responsabilidades individuales deben estar claramente definidas y entendidas por las personas concernientes y registradas como descripciones escritas.



Generalidades

9.2 El fabricante debe contar con un número adecuado de personas con las calificaciones y experiencia práctica necesarias. Las responsabilidades encargadas a cada persona (sobre cualquier individuo) no deben ser tan extensas como para representar un riesgo a la calidad.

9.3 Todo personal responsable debe tener obligaciones específicas registradas en descripciones escritas y autoridad adecuada para llevar a cabo sus responsabilidades.

Sus obligaciones pueden ser delegadas a jefes designados con un nivel satisfactorio de calificación. No deben existir vacíos o superposiciones en las responsabilidades del personal concerniente con la aplicación de las BPM. El fabricante debe contar con un organigrama.

9.4 Todo el personal debe conocer los principios de las BPM con relación a sus trabajos y recibir entrenamiento inicial y continuo, incluyendo instrucciones de higiene relevantes a sus necesidades. Todo el personal debe estar motivado para apoyar el establecimiento y mantenimiento de estándares de alta calidad.

9.5 Se deben tomar medidas para prevenir la entrada a personas no autorizadas a las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad. El personal que no trabaje en estas áreas no debe usarlas como pasillo.

Personal clave

9.6 El personal clave incluye al Jefe de Producción, al Jefe de Control de Calidad, la persona autorizada (Aseguramiento de calidad) y Director Técnico. Los puestos claves deben ser ocupados por personal de tiempo completo. Los jefes de producción y control de calidad deben ser independientes uno del otro. En grandes organizaciones puede ser necesario delegar algunas de las funciones, sin embargo no se puede delegar la responsabilidad.

9.7 El personal clave responsable de supervisar la fabricación y control de calidad de productos farmacéuticos, debe poseer la calificación académica y experiencia práctica requerida por la Legislación Nacional.

Se recomienda que el personal clave posea experiencia práctica en la fabricación y aseguramiento de calidad de los productos farmacéuticos. A fin de obtener esa experiencia, puede ser necesario un periodo preparatorio, durante el cual ellos deben ejercer sus responsabilidades bajo la orientación de otro profesional.

La educación científica y experiencia práctica de los expertos debe ser tal de permitirles ejercer un juicio profesional independiente, basado en la aplicación de principios científicos y comprensión de los problemas prácticos encontrados en la manufactura y control de calidad de productos farmacéuticos.

9.8 El jefe de producción, de aseguramiento de calidad y de control de calidad, así como el Director Técnico del Laboratorio de Producción tendrán las responsabilidades que se le asignan en el Decreto Supremo N° 3 de 2010, del Ministerio de Salud, que contiene el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano.



10. CAPACITACIÓN

10.1 El fabricante debería llevar a cabo la capacitación del personal sobre la base de un programa escrito preparado para todos los empleados cuyas responsabilidades se efectúan en el interior de las áreas productivas o en los laboratorios de control (incluyendo al personal técnico, de mantenimiento y de limpieza) y para otro personal que lo requiera.

10.2 Además de la capacitación básica acerca de la teoría y práctica de las BPM, el personal nuevo deberá recibir capacitación adecuada a las responsabilidades que le asignan. La capacitación deberá ser continua y periódicamente evaluarse su efectividad práctica. Los programas de entrenamiento deberían estar disponibles. Se deben mantener registros de las capacitaciones.

10.3 Deberían ofrecerse programas especiales de capacitación para el personal que trabaja en áreas donde la contaminación es un peligro, como, por ejemplo, áreas limpias, y aquellas donde se manipulan materiales altamente activos, tóxicos, infecciosos o sensibilizantes.

10.4 Durante las sesiones de capacitación deberá discutirse cuidadosamente el concepto de garantía de calidad y todas aquellas medidas que puedan ayudar a la comprensión y aplicación de dicho concepto.

10.5 Preferentemente, los visitantes y el personal no capacitado, no deberían ingresar a las áreas de producción y de control de calidad. Si esto no es evitable, esas personas deberían ser bien informadas de antemano, especialmente acerca de las exigencias de higiene y de uso de vestimenta adecuada. Su ingreso deberá ser supervisado.

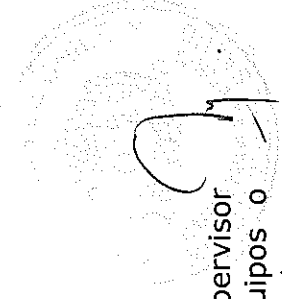
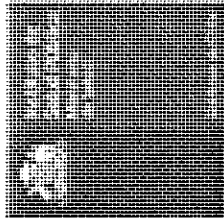
10.6 Los consultores y el personal contratado deben estar calificados para los servicios que prestan. La evidencia de esto debe ser incluida en los registros de capacitación.

11. HIGIENE DEL PERSONAL

11.1 Todo el personal, antes de ser contratado y durante todo el tiempo de empleo, debería someterse a exámenes médicos. Además, el personal que realice inspecciones visuales debería someterse a exámenes oculares periódicos.

11.2 Todo personal debería ser capacitado en las prácticas de higiene personal. En especial se debería instruir al personal en el lavado de manos antes de ingresar a las áreas de producción. Debe existir un instructivo para el lavado de manos.

11.3 Si una persona presenta en cualquier momento una enfermedad aparente o lesiones abiertas, de tal forma que pueda verse afectada la calidad de los productos, no debería permitírsele manipular materias primas, de envasado, materiales en proceso, o bien productos farmacéuticos, hasta que se considere que la condición ya no representa un riesgo.



11.4 Se debe instruir a todos los empleados a que informen a su supervisor inmediato acerca de condiciones (relativas a las instalaciones, equipos o personal) que consideren que pueden influir negativamente en los productos.

11.5 Se debe evitar el contacto directo (de las manos) del operario con las materias primas, materiales primarios de envasado, productos intermedios y/o a granel.

11.6 Para asegurar la protección del producto contra la contaminación, el personal debe usar una vestimenta adecuada a las labores que realiza, incluyendo cobertores para la cabeza adecuados. Una vez usadas, la vestimenta que pueda volver a usarse debería colocarse en contenedores separados y cerrados hasta que sean lavados y, si fuere necesario, desinfectados o esterilizados.

11.7 Se debe prohibir fumar, comer, beber, masticar, como también mantener plantas, alimentos, bebidas o elementos de fumar, o bien medicamentos personales, en las áreas de producción, laboratorio de control de calidad y almacenamiento, o en cualquier otra área donde pueda influir negativamente en la calidad de los productos.

11.8 Los procedimientos relacionados con la higiene personal, incluyendo el uso de vestimentas protectoras, se aplica a todas las personas que ingresen a las áreas de producción, ya sean empleados temporales o permanentes, o no empleados, como por ejemplo empleados de contratistas, visitantes, directivos o inspectores.

12. INSTALACIONES

12.1 *Principios.* Las instalaciones deben ser ubicadas, diseñadas, construidas, adaptadas y mantenidas de tal forma que sean apropiadas para las operaciones que se realizan en ellas.

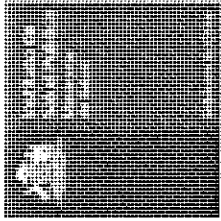
Generalidades

12.2 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, la acumulación de polvo y suciedad, y en general toda condición que pueda influir negativamente en la calidad de los productos.

12.3 Cuando se genere polvo (por ejemplo durante las operaciones de muestreo, pesada, mezclado, procesado y envasado de polvo) deberían tomarse medidas destinadas a evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza.

12.4 Las instalaciones deberían 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.

12.5 Las instalaciones usadas para la fabricación de productos farmacéuticos deberían estar diseñadas y construidas para facilitar el saneamiento adecuado.



12.6 Las instalaciones deberían mantenerse en buen estado de conservación y se debería asegurar que las operaciones de mantenimiento y reparación no pongan en riesgo la calidad de los productos.

12.7 Las instalaciones deberían limpiarse adecuadamente y, en caso necesario, desinfectarse de acuerdo a procedimientos detallados por escrito. Se deberían mantener los registros.

12.8 La provisión de electricidad y las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación deberían ser apropiadas y tales que no influyan negativamente, ya sea directa o indirectamente, en los productos farmacéuticos durante su fabricación y almacenamiento o en el funcionamiento apropiado de los equipos.

12.9 Las instalaciones deberían ser diseñadas y equipadas de tal forma que ofrezcan la máxima protección contra el ingreso de insectos, aves y otros animales. Debería existir un procedimiento para el control de plagas y roedores.

12.10 Las instalaciones deberían ser diseñadas para asegurar el flujo lógico de materiales y personas.

Áreas accesorias

12.11 Las áreas destinadas a descanso y refrigerio deberían estar separadas de las áreas de producción y control de calidad.

12.12 Las instalaciones destinadas para vestuario del personal (vestidores), deben ser fácilmente accesibles y adecuadas al volumen del personal. Los baños no deben comunicarse directamente con las áreas de producción o almacenamiento.

12.13 Si fuere posible, los talleres deberían estar separados de las áreas de producción. Si las herramientas o repuestos se guardan en el área de producción, deberían mantenerse en cuartos separados o en lockers destinados exclusivamente al efecto.

12.14 Los lugares destinados a los animales deben permanecer aislados de las demás áreas con entradas separadas (accesos para animales exclusivamente) y con equipos de manejo de aire separados.

Áreas de almacenamiento

12.15 Las áreas de almacenamiento deben poseer la capacidad suficiente para el almacenamiento ordenado de materiales y productos de diversas categorías, con una separación y segregación adecuadas: materias primas y materiales de envase empaque, productos intermedios y a granel; productos terminados, en cuarentena, productos autorizados para despacho, rechazados, devueltos o retirados del mercado.



12.16 Las áreas de almacenamiento deben diseñarse o adaptarse para asegurar las buenas condiciones de almacenamiento. En particular, deben estar limpias y secas, suficientemente iluminadas y mantenidas dentro de los límites de temperatura aceptables. En los casos en que se requirieren condiciones de almacenamiento especiales (por ejemplo, T° y Ho determinadas) éstas deben establecerse, controlarse, monitorearse y registrarse cuando sea apropiado.

12.17 Las áreas de recepción y despacho deberían estar separadas y los productos y materiales deberían estar protegidos de las condiciones climáticas. Las áreas de recepción deberían diseñarse y equiparse de tal forma que los contenedores de materiales puedan limpiarse si fuere necesario antes de su almacenamiento.

12.18 El área de cuarentena debe estar separada y claramente demarcada, sólo con acceso a personal autorizado. Todo sistema destinado a sustituir la cuarentena física, debe ofrecer condiciones equivalentes de seguridad.

12.19 El almacenamiento de materiales o productos rechazados, retirados del mercado, o devueltos debe efectuarse por separado.

12.20 Los materiales altamente activos y radioactivos, narcóticos, y otros fármacos peligrosos, y las sustancias que presentan riesgos especiales de abuso, incendio, o explosión deben almacenarse en lugares seguros y bien protegidos.

12.21 Los materiales de envasado impresos son considerados sumamente importantes con respecto a la concordancia de los medicamentos con sus respectivas etiquetas y debe prestarse especial atención al muestreo y almacenamiento seguro y resguardado de dichos materiales.

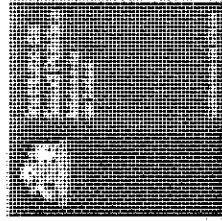
12.22 Normalmente debe existir un área separada de muestreo para las materias primas. Si el muestreo se efectúa en el área de almacenamiento, debe hacerse de tal forma que se impida la contaminación y la contaminación cruzada.

Áreas de pesaje

12.23 El pesaje de las materias primas y la estimación de su rendimiento mediante esa operación debe realizarse en áreas separadas destinadas al pesaje, con dispositivos especiales para controlar el polvo. Estas áreas pueden ser parte del área de almacenamiento o del área de producción.

Áreas de producción

12.24 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 autónomas para la fabricación de ciertos productos farmacéuticos, tales como materiales altamente sensibilizantes (por ejemplo, penicilina) o preparaciones biológicas (por ejemplo microorganismos vivos). La fabricación de otros productos, tales como algunos antibióticos, hormonas, sustancias citotóxicas y determinados productos farmacéuticos sumamente activos y productos no farmacéuticos, no debería efectuarse en las mismas instalaciones.



En casos excepcionales, puede permitirse, previa autorización, el principio de trabajo "en campaña", es decir, con intervalos de tiempo y limpieza adecuada entre una y otra producción, en las mismas instalaciones, siempre que se tomen precauciones especiales y se efectúen las validaciones necesarias (incluyendo validación de limpieza).

La fabricación de ciertos venenos técnicos, como pesticidas y herbicidas, no debería ser permitida en instalaciones usadas para la elaboración de productos farmacéuticos.

12.25 Las instalaciones deberían estar ubicadas preferentemente de tal forma que la producción pueda llevarse a cabo en un orden lógico y concordante con la secuencia de las operaciones de producción y los niveles de limpieza requeridos.

12.26 Las áreas de trabajo y de almacenamiento durante el procesado deberían permitir la lógica ubicación de los equipos y materiales, de tal forma que se reduzca al mínimo el riesgo de confusión entre los distintos productos y sus componentes, se evite la contaminación cruzada, y se reduzca el riesgo de omisión o aplicación errónea de cualquiera de las operaciones de fabricación o de control de calidad.

12.27 Donde los materiales primarios de envasado y los productos a granel intermedios están expuestos al ambiente, las superficies interiores (paredes, pisos, cielorrasos) deben ser lisas y estar libres de grietas y aberturas, no despedir partículas y permitir la fácil y efectiva limpieza y de ser necesario la desinfección.

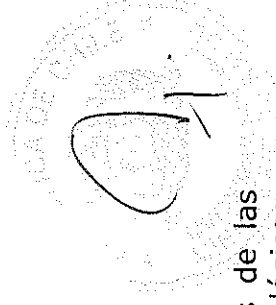
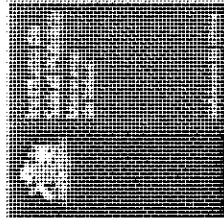
12.28 Las cañerías, los montajes de luz, los puntos de ventilación y otros servicios deben estar diseñados y situados para evitar la creación de hendiduras que sean dificultosas para limpiar. Si es posible, para el propósito de su mantenimiento, éstos deben ser accesibles por fuera de las áreas de elaboración.

12.29 Los desagües deben ser de las medidas adecuadas, diseñados y equipados para prevenir el reflujo. Los canales abiertos deben ser evitados cuando sea posible, pero si estos son necesarios deben ser poco profundos para facilitar la limpieza y desinfección.

12.30 Las áreas de producción deben ser ventiladas efectivamente con equipos de control de aire (incluyendo filtración del aire al nivel suficiente para prevenir la contaminación y la contaminación cruzada, como así también el control de temperatura y, donde sea necesario, humedad), apropiados para la manipulación de productos, para las operaciones emprendidas y para el medio ambiente externo. Estas áreas deben ser monitoreadas regularmente durante los períodos de producción y no producción, para asegurar el cumplimiento con sus especificaciones de diseño.

12.31 Las instalaciones de acondicionamiento de productos farmacéuticos deben estar diseñados específicamente y con una distribución adecuada para evitar la mezcla o contaminación cruzada.

12.32 Las áreas de producción deben estar bien iluminadas, particularmente cuando se lleven a cabo controles visuales en línea.



Áreas de Control de Calidad

12.33 Los laboratorios de control de calidad deben estar separados de las áreas de producción. Las áreas donde se realicen ensayos biológicos, microbiológicos o con radioisótopos, deben estar separadas entre sí.

12.34 Los laboratorios de control de calidad deben estar diseñados para la demanda de las operaciones que van a llevarse a cabo en ellos. Debe existir suficiente espacio para evitar las mezclas y la contaminación cruzada. Allí, debe haber un espacio adecuado para almacenar muestras, sustancias y materiales de referencia (si fuese necesario con refrigeración), solventes, reactivos y registros.

12.35 En el diseño de los laboratorios se debe tomar en cuenta la adecuación de los materiales de construcción, prevención de vapores y ventilación. Debe estar separado el suministro de aire del laboratorio y el de producción. Es necesario tener unidades manejadoras de aire separadas y otras disposiciones para laboratorios biológicos, microbiológicos y de radioisótopos.

12.36 Para los instrumentos, podría ser necesario un cuarto separado para protegerlos contra interferencias eléctricas, vibraciones, contacto con excesiva humedad y otros factores externos, o donde sea necesario aislar los instrumentos.

13. EQUIPAMIENTO

13.1 El equipamiento debe estar localizado, diseñado, construido, adaptado y mantenido para satisfacer las operaciones que se lleven a cabo. La distribución y la disposición del equipamiento deben apuntar a minimizar el riesgo de errores y permitir la limpieza efectiva y mantenimiento para evitar la contaminación cruzada, acumulación de polvo o suciedad, y en general, cualquier efecto adverso sobre la calidad de los productos.

13.2 Los equipos deben estar instalados de una manera tal que se minimice cualquier riesgo de error o de contaminación.

13.3 Las tuberías fijas deben estar claramente rotuladas para indicar su contenido y, donde sea aplicable, la dirección del flujo.

13.4 Todos los servicios de cañerías y dispositivos deben estar adecuadamente marcados y prestar especial atención para la provisión de conexiones y/o adaptadores no intercambiables para gases o líquidos peligrosos.

13.5 Deben estar disponibles balanzas y otros equipos de medición, calibrados con una frecuencia programada, de rango y precisión adecuados para operaciones de producción y control.

13.6 Los equipos de producción deben limpiarse a fondo con una frecuencia programada.

13.7 Los equipos y los instrumentos de laboratorio deben ser adecuados a los métodos de prueba a realizar.



13.8 Los equipos de limpieza, lavado y secado deben ser elegidos y utilizados tal que no sean una fuente de contaminación.

13.9 El equipo de producción no debe presentar ningún peligro para los productos. Las partes del equipo de producción que están en contacto con el producto no deben ser reactivas, aditivas, o absorbentes a un grado que afecte la calidad del producto.

13.10 Los equipos defectuosos se deben quitar de las áreas productivas y de control de calidad. Si esto no es posible, deben ser claramente identificados como defectuosos para evitar su uso.

13.11 Los equipos cerrados deben utilizarse siempre que sea apropiado. Donde se utilice un equipo abierto o cuando se proceda a la apertura del equipo, se deben tomar las precauciones para reducir al mínimo la contaminación.

13.12 Los equipos no dedicados se deben limpiar según procedimientos de limpieza validados entre la elaboración de diferentes productos farmacéuticos para prevenir la contaminación cruzada.

13.13 Se deben guardar los planos actualizados de los equipos críticos y sistemas de soporte.

14. MATERIALES

14.1 *Principio.* El principal objetivo de las plantas farmacéuticas es elaborar productos finales para uso en pacientes a partir de una combinación de materiales (desde las materias primas hasta el acondicionamiento).

14.2 Los materiales incluyen materias primas, materiales de acondicionamiento, gases, solventes, excipientes, reactivos y materiales de rotulado.

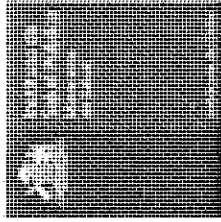
Generalidades

14.3 Los materiales usados para operaciones, tales como limpieza, lubricación de equipos y control de plagas, no deben estar en contacto directo con los productos. Tales materiales deben ser de grado adecuado para minimizar los riesgos en la salud (por ej. Grado alimenticio).

14.4 Todos los materiales y productos terminados deben ser puestos en cuarentena, inmediatamente después de ser recibidos o procesados hasta que sean liberados para uso o distribución.

14.5 Todos los materiales y productos deben ser almacenados bajo condiciones apropiadas establecidas por el elaborador y en forma ordenada, para permitir separar partidas y rotación de stock por la regla de "primero vence, primero sale"(FEFO).

14.6 El agua usada en la fabricación de productos farmacéuticos debe ser la adecuada para el uso destinado.



Materias primas

14.7 La adquisición de materias primas es una operación importante que debe involucrar gente con conocimiento particular y minucioso de los productos y de los proveedores.

14.8 Las materias primas deben ser adquiridas sólo a proveedores calificados y, cuando sea posible, directamente al fabricante. Se recomienda que las especificaciones establecidas por el fabricante (del producto farmacéutico) para las materias primas sean discutidas con los proveedores. Es conveniente que todos los aspectos críticos de la producción y control de calidad de la materia prima en cuestión, incluyendo la manipulación, etiquetado, requisitos de envasado así como los procedimientos de manejo de quejas y de rechazo, sean contractualmente acordados entre el fabricante y el proveedor.

14.9 En cada envío, se debe controlar al menos la integridad del embalaje, el sellado y la correspondencia entre la orden, la nota de envío y los rótulos del proveedor.

14.10 Todos los materiales ingresados deben ser verificados para asegurar que el envío corresponde a la orden de compra. Los contenedores deben ser limpiados, y cuando sea necesario, rotulados con la información preestablecida. Cuando se adosen rótulos adicionales al contenedor, la información original no debe perderse.

14.11 Cualquier daño en los contenedores u otro problema que pueda afectar negativamente la calidad de un producto, debe ser registrada, reportada al departamento de control de calidad e investigada.

14.12 Si una entrega de material se compone de diferentes lotes, cada lote debe ser considerado de forma separada para el muestreo, análisis y liberación.

14.13 Las materias primas en el área de almacenamiento, deben estar etiquetados adecuadamente. Las etiquetas deben contener, como mínimo, la siguiente información:

- (a) el nombre con que ha sido designado el producto y el código interno de referencia si aplica;
- (b) el número de lote dado por el proveedor y el número de lote asignado por el fabricante; si los hubiere, documentar para asegurar su trazabilidad;
- (c) el estado del contenido (ej: en cuarentena, en ensayo o análisis (test), liberado, rechazado, devuelto o retirado del mercado);
- (d) la fecha de vencimiento o la fecha después de la cual se hace necesario un reanálisis, cuando corresponda;

Cuando se empleen sistemas de almacenamiento automatizados que estén totalmente validados, no es necesario que toda la información antes mencionada, figure en la etiqueta en forma legible.

14.14 Deben adoptarse procedimientos o medidas que aseguren la identidad del contenido de cada recipiente de materia prima. Además, se deben identificar los contenedores de graneles de los cuales se han retirado muestras.



14.15 Sólo se debe utilizar materia prima aprobada por el departamento de control de calidad y que esté dentro de su tiempo de vida útil.

14.16 Las materias primas deben dispensarse solamente por la persona designada conforme a un procedimiento escrito, para garantizar que los materiales sean correctamente pesados o medidos, colocados en contenedores limpios y correctamente etiquetados.

14.17 El peso y volumen de cada material dispensado debe ser controlado independientemente y esta verificación registrada.

14.18 Los materiales dispensados para cada lote del producto final deben mantenerse juntos y visiblemente etiquetados como tales.

Materiales de empaque

14.19 La adquisición, manejo y control del material de empaque primario e impreso, debe ser tal como las materias primas.

14.20 Se debe prestar especial atención a los materiales de empaque impresos.

Deben ser almacenados en condiciones seguras a fin de evitar que personas no autorizadas tengan acceso a ellos. Siempre que sea posible debe usarse etiquetas en rollo. Para evitar confusiones, las etiquetas sueltas y otros materiales impresos, sueltos, deben almacenarse y transportarse por separado en contenedores cerrados. Los materiales de empaque deben dispensarse sólo por el personal designado conforme a un procedimiento escrito.

14.21 Cada entrega o lote de material impreso o material de empaque primario, se le debe asignar un número de referencia específico o marca de identificación.

14.22 Los materiales envase primario o materiales de empaque impresos, desactualizados u obsoletos deben ser destruidos y registrar el destino que se le asigna.

14.23 Se debe comprobar la entrega de todos los productos y materiales de empaque al departamento de empaque en lo que respecta a la cantidad, identidad y conformidad con la orden de envasado.

Productos intermedios y a granel

14.24 Los productos intermedios y a granel deben mantenerse en condiciones adecuadas.

14.25 Los productos intermedios y a granel adquiridos como tales, deben ser recibidos y manejados como si fueran materias primas.

Productos terminados

14.26 Los productos terminados deben mantenerse en cuarentena hasta su liberación final, después de lo cual deben ser almacenados como stock disponible en las condiciones establecidas por el fabricante.



14.27 La evaluación de los productos terminados y la documentación necesaria para la liberación de un producto para su venta se describen en la sección 17, "Buenas Prácticas de Control de Calidad".

Materiales rechazados, recuperados, reprocesados y retrabajados

14.28 Los materiales y productos rechazados deben ser identificados como tal y almacenados separadamente en áreas restringidas. Deben ser devueltos a los proveedores o, cuando sea apropiado, reprocesados o destruidos. Cualquier acción que se tome debe ser registrada y aprobada por personal autorizado.

14.29 Solo en casos excepcionales habrán de retrabajarse o recuperarse los productos rechazados. Es permitido sólo si no se ve afectada la calidad del producto final, si se cumplen las especificaciones y si se efectúa de acuerdo a un procedimiento definido y autorizado, una vez realizada la evaluación de los riesgos involucrados. Deben mantenerse los registros de los retrabajos o recuperación. Un lote retrabajado debe recibir un nuevo número de lote.

14.30 La introducción de la totalidad o parte de lotes anteriores, conforme a la calidad requerida, en un lote del mismo producto en una etapa determinada de la fabricación debe ser previamente autorizada. Esta recuperación debe llevarse a cabo de acuerdo a un procedimiento definido después que se hayan evaluado los riesgos involucrados, inclusive cualquier posible efecto en la vida útil del producto. La recuperación debe ser registrada.

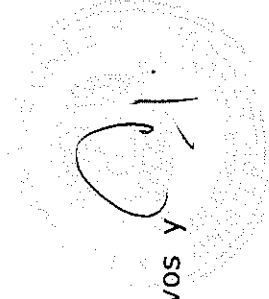
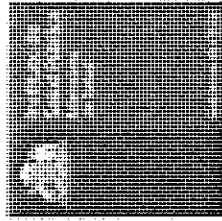
14.31 El departamento de control de calidad debe tener presente la necesidad de hacer análisis adicionales a cualquier producto que fuese reprocesado, retrabajado o bien de un producto en el cual se haya incorporado un producto recuperado.

Productos retirados

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

Productos devueltos

14.33 Los productos devueltos del mercado deben ser destruidos a menos que se tenga la certeza de que su calidad es satisfactoria, en este último caso podrá considerarse para su reventa, reetiquetado, o las medidas alternativas adoptadas únicamente después de haber sido evaluada críticamente por el departamento de control de calidad, de acuerdo a un procedimiento escrito. En esa evaluación debe tenerse en cuenta la naturaleza del producto, condiciones especiales de almacenamiento que requiera, la condición en que se encuentra, la historia y el tiempo transcurrido desde su liberación. En caso de existir cualquier duda sobre la calidad del producto, no debe ser considerado adecuado para un nuevo despacho o uso. Cualquier acción adoptada debe ser registrada correctamente.



Reactivos y medios de cultivo

14.34 Debe haber registros de la recepción y preparación de reactivos y medios de cultivo.

14.35 Los reactivos preparados en el laboratorio deben prepararse conforme a los procedimientos escritos y etiquetarse correctamente. La etiqueta debe indicar la concentración, el factor de normalización, la vida útil, la fecha en que se debe reestandarizar, y las condiciones de almacenamiento. La etiqueta debe ser firmada y fechada por la persona que prepara el reactivo.

14.36 Se deben aplicar tanto controles positivos como negativos para verificar si los medios de cultivos son apropiados, cada vez que se preparan y utilizan. El tamaño del inóculo utilizado en los controles positivos debe ser apropiado a la sensibilidad requerida.

Estándares de referencia

14.37 Siempre que existan estándares de referencia oficiales, deben utilizarse.

14.38 Los estándares de referencia oficiales deben utilizarse sólo para la finalidad descrita en la monografía correspondiente.

14.39 Los estándares de referencia elaborados por el fabricante deben ser analizados, autorizados y almacenados de la misma forma que los estándares oficiales. Deben mantenerse bajo la responsabilidad de una persona designada en un área segura.

14.40 Pueden establecerse estándares secundarios o de trabajo mediante la aplicación de los análisis y controles adecuados a intervalos regulares, para garantizar la estandarización.

14.41 Los estándares de referencia deben ser etiquetados adecuadamente con al menos la siguiente información:

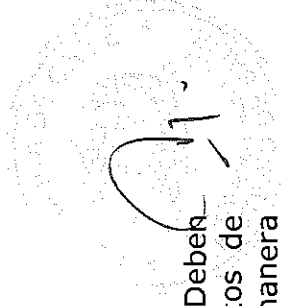
- (a) nombre del material;
- (b) número de lote y el número de control;
- (c) fecha de preparación;
- (d) periodo de vida útil;
- (e) potencia;
- (f) condiciones de almacenamiento.

14.42 Todos los estándares de referencia preparados en el laboratorio, deben ser estandarizados contra un estándar de referencia oficial, cuando estén disponibles, tanto inicialmente como en intervalos regulares.

14.43 Todos los estándares de referencia deben almacenarse y utilizarse de manera que no afecte su calidad.

Materiales de desecho

14.44 Deben adoptarse las medidas necesarias para el almacenamiento adecuado y seguro de los materiales de desecho hasta su eliminación. Las sustancias tóxicas y los materiales inflamables deben ser almacenados en armarios de diseño adecuado, separados y cerrados, como exige la legislación nacional.



14.45 No se debe permitir que se acumule material de desecho. Deben recolectarse en contenedores adecuados para su traslado a los puntos de acopio fuera de los recintos o edificios y disposición segura y de manera sanitaria a intervalos regulares y frecuentes.

14.46 La eliminación de los materiales de desecho se debe realizar conforme a las disposiciones legales sobre manejo de residuos peligrosos

Varios

14.46 No se debe permitir que insecticidas, rodenticidas, agentes de fumigación y materiales de sanitización contaminen equipos, materias primas, material de empaque, materiales en proceso o productos terminados.

15. DOCUMENTACIÓN

15.1 *Principio.* La buena documentación es una parte esencial del sistema de aseguramiento de la calidad y, como tal, debe existir para todos los aspectos de las BMP. Sus objetivos son definir las especificaciones y procedimientos para todos los materiales y métodos de manufactura y control; asegurar que todo el personal involucrado en la fabricación sepa qué hacer y cuándo hacerlo; asegurar que las personas autorizadas tengan toda la información necesaria para decidir la liberación o no de un lote del producto para la venta, asegurar la existencia de evidencia documentada, trazabilidad, y proveer registros y un proceso de auditoría que permita la investigación. Asegurar la disponibilidad de la información necesaria para la validación, revisión y análisis estadístico.

El diseño y uso de los documentos depende del fabricante. En algunos casos, algunos o la totalidad de los documentos descritos más adelante pueden agruparse, pero usualmente estarán separados.

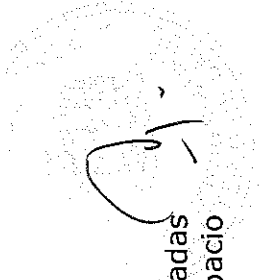
Generalidades

15.2 Los documentos deben diseñarse, prepararse, revisarse y distribuirse con cuidado. Deben cumplir con las partes relevantes de las autorizaciones de fabricación y distribución, según proceda.

15.3 Los documentos deben aprobarse, firmarse y fecharse por las personas responsables apropiadas. Ningún documento debe modificarse sin autorización y aprobación.

15.4 Los documentos no deben tener contenidos ambiguos: el título, naturaleza y propósito deben estar claramente estipulados. Deben redactarse en un estilo ordenado y ser fáciles de verificar. Los documentos reproducidos deben ser claros y legibles. La reproducción de documentos de trabajo a partir de documentos maestros no debe permitir que ningún error sea introducido a través del proceso de reproducción.

15.5 Los documentos deben revisarse regularmente y mantenerse actualizados. Cuando un documento ha sido revisado, debe existir un sistema para prevenir el uso inadvertido de la versión remplazada. Los documentos remplazados deben retenerse por un período de tiempo especificado.



15.6 Cuando los documentos requieran la entrada de datos, estas entradas deben ser claras, legibles e indelebles. Debe proveerse de suficiente espacio para tales ingresos.

15.7 Cualquier alteración hecha a un documento debe firmarse y fecharse; la alteración debe permitir la lectura de la información original y el motivo de la misma debe registrarse.

15.8 Los registros deben realizarse o completarse cuando cualquier acción se lleve a cabo y de manera tal que todas las actividades significativas implicadas en la fabricación de productos farmacéuticos sean trazables. Los registros deben retenerse al menos por un año luego de la fecha de vencimiento del producto terminado.

15.9 La documentación y registros que deban conservarse, podrán ser mantenidos mediante sistemas electrónicos de procesamiento de datos o por medios fotográficos u otro medio confiable. La fórmula maestra y los procedimientos operativos estandarizados detallados relativos al sistema en uso deben estar disponibles y la exactitud de los registros debe verificarse. Si la documentación se maneja mediante métodos electrónicos de procesamiento de datos, sólo las personas autorizadas deben poder ingresar o modificar los datos en la computadora, y debe haber un registro de los cambios y eliminaciones; el acceso debe restringirse mediante claves u otros medios y el ingreso de información crítica debe verificarse en forma independiente. Los registros de lote almacenados electrónicamente deben protegerse mediante una copia de seguridad o cintas magnéticas, microfilms, impresiones en papel u otros medios. Es particularmente importante que, durante el período de retención, la información esté rápidamente disponible.

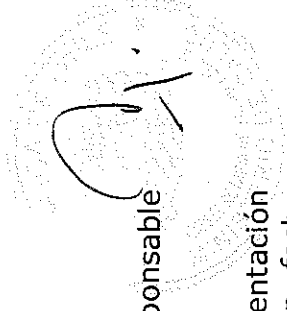
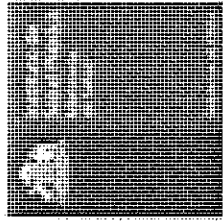
Documentos requeridos

Rótulos

15.10 Los rótulos aplicados a envases, equipos o instalaciones deben ser claros, sin ambigüedades y con el formato acordado por la compañía. Además del texto, es útil en los rótulos usar colores para indicar el estado (ej. en cuarentena, aceptado, rechazado, limpio).

15.11 Todos los productos terminados deben identificarse mediante rotulado, tal como lo requiere la legislación nacional contenida en el DS N° 3 de 2010, del Ministerio de Salud, destacando:

- (a) el nombre del producto;
- (b) una lista de los principios activos (si es aplicable, con la Denominación Común Internacional -DCI-), mostrando la cantidad de cada uno y una declaración de los contenidos netos (ej. número de unidades de dosificación, peso, volumen);
- (c) el número de lote asignado por el fabricante;
- (d) la fecha de vencimiento en una forma no codificada;
- (e) condiciones especiales de almacenamiento o precauciones en la manipulación que puedan ser necesarias;
- (f) indicaciones de uso, y advertencias y precauciones que puedan ser necesarias;



(g) el nombre y dirección del fabricante o la compañía o persona responsable de colocar el producto en el mercado.

15.12 Para los estándares de referencia, el rótulo y/o documentación acompañante debe indicar apropiadamente la potencia o concentración, fecha de fabricación, fecha de vencimiento, fecha en que se abre por primera vez, condiciones de almacenamiento y número de control.

Especificaciones y procedimientos de análisis

15.13 Los procedimientos de análisis descritos en los documentos, deben estar validados en el contexto de las instalaciones y equipamiento disponibles antes de que ellos sean adoptados como análisis de rutina.

15.14 Deben haber especificaciones fechadas y apropiadamente autorizadas, que incluyan ensayos de identificación, contenido, pureza y calidad, para materias primas y material de acondicionamiento y producto terminado; cuando corresponda, también deben estar disponibles para productos intermedios y a granel. Deben incluirse las especificaciones para el agua, solventes y reactivos (p.ej: ácidos y bases) usados en la producción.

15.15 Cada especificación debe ser aprobada, firmada y fechada y ser mantenida por control de calidad, la unidad de aseguramiento de calidad o centro de documentación. Especificaciones para materias primas, productos intermedios o semielaborados y a granel, productos terminados y materiales de envase y empaque son referidos in sección 15.18-15.21.

15.16 Serán necesarias revisiones periódicas de las especificaciones para cumplir con las nuevas ediciones de la farmacopea nacional u otros compendios oficiales.

15.17 Las farmacopeas, materiales de referencia, espectros de referencia y otras referencias deben estar disponibles en el laboratorio de control de calidad.

Especificaciones para materias primas y material de acondicionamiento

15.18 Las especificaciones para las materias primas y material de acondicionamiento impreso, deben proveer, si es aplicable, una descripción de los materiales, que incluya:

- (a) el nombre designado (si corresponde, la DCI) y la referencia de código interno;
- (b) la referencia, si existe, a una monografía de farmacopea;
- (c) requisitos cualitativos y cuantitativos con los límites de aceptación.

De acuerdo a la práctica de la compañía puede adicionarse otra información a las especificaciones, tal como:

- (a) el proveedor y el productor original de los materiales;
- (b) una muestra de los materiales impresos;
- (c) directivas para muestreo y análisis, o una referencia a los procedimientos;
- (d) condiciones de almacenamiento y precauciones;



(e) el máximo período de almacenamiento antes de re - análisis.

El material de acondicionamiento debe cumplir las especificaciones, y debe ser compatible con el material y/o con el producto farmacéutico que contiene. El material debe examinarse para el cumplimiento de las especificaciones y la ausencia de defectos, así como también la exactitud de las marcas de identificación.

15.19 Los documentos que describen procedimientos de análisis deben establecer la frecuencia requerida para el reanálisis de cada materia prima, tal como lo determine su estabilidad.

Especificaciones para productos intermedios y a granel

15.20 Las especificaciones para productos intermedios y a granel deben estar disponibles. Las especificaciones deben ser de similares características a las especificaciones para materias primas o productos terminados.

Especificaciones para productos terminados

15.21 Las especificaciones para productos terminados deben incluir:

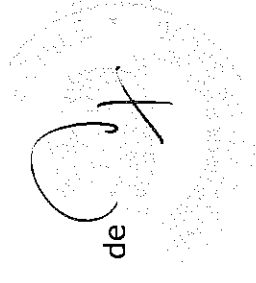
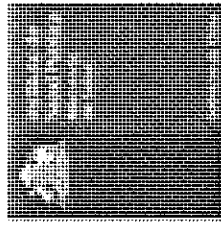
- (a) el nombre designado del producto y el código de referencia, donde sea aplicable;
- (b) el(los) nombre(s) designado(s) de el(los) principio(s) activo(s) (si es aplicable, con la(s) DCI(s));
- (c) la fórmula o una referencia a la fórmula;
- (d) una descripción de la forma farmacéutica y detalles del acondicionamiento;
- (e) directivas para el muestreo y análisis o una referencia a los procedimientos;
- (f) los requerimientos cualitativos y cuantitativos, con los límites de aceptación;
- (g) las condiciones de almacenamiento y precauciones, cuando corresponda;
- (h) el período de vida útil.

Fórmulas maestras.

15.22 Para cada producto y tamaño de lote a elaborar debe existir una fórmula maestra

15.23 La fórmula maestra debe incluir:

- (a) el nombre del producto, con un código de referencia del producto relativo a sus especificaciones;
- (b) una descripción de la forma farmacéutica, potencia y/o concentración del producto y tamaño de lote;
- (c) una lista de todas las materias primas a utilizarse (si corresponde con sus respectivas denominaciones comunes internacionales), indicando la cantidad de cada una, usando el nombre designado y una referencia que sea exclusiva para cada material (se debe hacer mención de cualquier sustancia que pueda desaparecer en el curso de la elaboración del producto);



- (d) una declaración del rendimiento final esperado con los límites de aceptación, y de rendimientos intermedios pertinentes, donde corresponda;
- (e) una indicación del lugar del proceso y equipos a ser utilizados;
- (f) los métodos, o la referencia a los métodos, a utilizarse en la preparación y operación (funcionamiento) de equipos críticos, p.ej: limpieza (especialmente luego de un cambio de producto), ensamble, calibración, esterilización, uso;
- (g) instrucciones detalladas de todas y cada una de las etapas del proceso de fabricación (p.ej: verificación de materiales, pretratamientos, secuencia de adición de materiales, tiempos de mezclado, temperaturas, etc.);
- (h) las instrucciones para cualquier control en proceso con sus límites;
- (i) los requisitos para el almacenamiento de los productos, incluyendo el envase, el rotulado, y cualquier condición especial de almacenamiento;
- (j) Cualquier precaución especial a seguir.

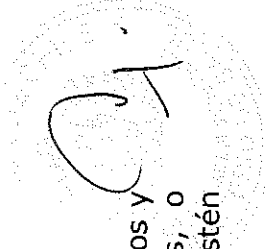
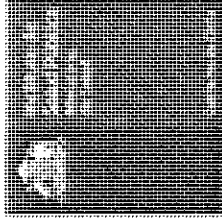
Instrucciones de envase – empaque (acondicionamiento)

15.24 Deben existir instrucciones autorizadas para el material de acondicionamiento, tamaño y tipo de envase y su procesamiento. Debe incluir o hacer referencia a:

- (a) el nombre del producto;
- (b) una descripción de su forma farmacéutica, potencia o actividad y, cuando corresponda, método de aplicación;
- (c) el tamaño del envase expresado en términos de un número, peso o volumen del producto en el envase final;
- (d) una lista completa de todos los materiales de envase - empaque, requeridos para un tamaño de lote estándar, incluyendo cantidades, tamaños y tipos, con el código o número de referencia relativo a las especificaciones para cada material de acondicionamiento;
- (e) un ejemplo o reproducción, según corresponda, de los materiales de acondicionamiento impresos y muestras, que indique el lugar donde será colocado el número de lote y la fecha de vencimiento del producto.
- (f) precauciones especiales a observarse, incluyendo un cuidadoso examen del equipo y área de acondicionamiento 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 acondicionamiento, incluyendo cualquier operación subsidiaria relevante, y equipamiento a utilizarse;
- (h) detalles de controles en proceso con instrucciones para el muestreo y límites de aceptación.

Registros de procesamiento del lote

15.25 Debe mantenerse un registro de procesamiento de lote para cada lote procesado. Dicho registro, debe basarse en las partes pertinentes de la fórmula maestra aprobada que esté en vigencia. (Se recomienda emplear Copia o programas informáticos validados). El método de preparación de tales registros debe diseñarse de forma tal de evitar errores de transcripción.



15.26 Antes de comenzar el procesamiento, debe verificarse que los equipos y la estación de trabajo estén libres de productos previos, documentos, o materiales no requeridos para el proceso planeado, y que los equipos estén limpios y adecuados para el uso. Esta verificación debe registrarse.

15.27 Durante el procesamiento, la información debe registrarse en el momento en que cada acción se lleva a cabo, y luego de completar el registro éste debe fecharse y firmarse por la persona responsable de las operaciones de procesamiento, siguiendo las exigencias establecidas en el DS 03 de 2010, del Ministerio de Salud. Los datos más relevantes de estos registros son:

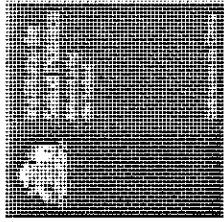
- (a) nombre del producto;
- (b) número de lote en elaboración;
- (c) fechas y horas de inicio, de etapas intermedias significativas, y término de la producción;
- (d) el nombre de la persona responsable de cada etapa de producción;
- (e) las iniciales de el/los operador/es de las diversas etapas más importantes de la producción, y cuando corresponda, de la/s persona/s que verificaron cada una de estas operaciones (por ejemplo control de peso,);
- (f) el número de lote y/o número de análisis de control y la cantidad de cada materia prima pesada (incluyendo el número de lote y las cantidades de cualquier material recuperado o reprocesado que se haya agregado);
- (g) cualquier operación del proceso o evento relevante y los equipos utilizados;
- (h) los controles en proceso realizados, las iniciales de la persona que los llevó a cabo, y los resultados obtenidos;
- (i) la cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas pertinentes de la fabricación (rendimiento) conjuntamente con los comentarios o explicaciones acerca de las desviaciones significativas del rendimiento esperado;
- (j) notas sobre problemas especiales autorización firmada referente a toda desviación de la fórmula maestra.

Registros de envase – empaque (acondicionamiento) del lote

15.28 Debe mantenerse un registro del acondicionamiento del lote para cada lote o parte de lote procesados. Dicho registro debe basarse en las partes pertinentes de las instrucciones de acondicionamiento aprobadas, y el método de preparación de tales registros debe diseñarse de manera tal de evitar errores de transcripción (Se recomienda emplear Copia o programas informáticos validados).

15.29 Antes de comenzar cualquier operación de acondicionamiento, debe verificarse que los equipos y la estación de trabajo estén libres de productos previos, documentos o materiales no requeridos para las operaciones de envasado planeado, y que los equipos estén limpios y adecuados para el uso. Estas verificaciones deben registrarse.

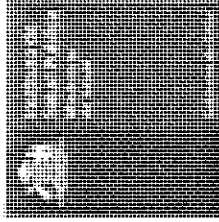
15.30 La información siguiente debe registrarse en el momento en que cada acción se lleva a cabo, y la fecha y la persona responsable deben ser claramente identificadas mediante firma o clave electrónica, según las disposiciones del DS N°3 de 2010. Las partes más relevantes de estos registros consideraran:



- (a) el nombre del producto, el número de lote y la cantidad de producto a granel a acondicionarse, así también como el número de lote y la cantidad esperada de producto terminado que se obtendrá, la cantidad finalmente obtenida y la conciliación;
- (b) la/s fecha/s y hora/s de las operaciones de acondicionamiento;
- (c) el nombre de la persona responsable de llevar a cabo la operación de acondicionamiento;
- (d) las iniciales de los operadores de diferentes etapas significativas;
- (e) las verificaciones hechas para la identidad y la conformidad con las instrucciones de acondicionamiento, incluyendo los resultados de los controles en proceso;
- (f) detalles de las operaciones de acondicionamiento llevadas a cabo, incluyendo referencias a los equipos y a las líneas de acondicionamiento utilizadas y cuando sea necesario, las instrucciones para mantener el producto sin acondicionar o un registro del producto devuelto que no ha sido acondicionado al área de almacenamiento;
- (g) cuando sea posible, muestras de los materiales de acondicionamiento impresos utilizados, incluyendo ejemplares con impresión aprobada y verificación regular (donde sea apropiado) del número de lote, fecha de vencimiento, y cualquier sobre - impresión adicional;
- (h) notas de cualquier problema especial, incluyendo detalles de cualquier desviación de las instrucciones de acondicionamiento, con autorización escrita de una persona apropiada;
- (i) las cantidades y el número de referencia o identificación de todos los materiales de acondicionamiento impresos y producto a granel emitido, usado, destruido o devuelto a stock y las cantidades de producto obtenido para permitir una adecuada conciliación.

Procedimientos operativos estándares (POS) y registros

- 15.31 Los procedimientos operativos estándares y registros asociados de acciones tomadas o, cuando corresponda, las conclusiones obtenidas deben, entre otros, estar disponibles para:
- (a) armado de equipos y validación;
 - (b) aparatos analíticos y calibración;
 - (c) mantenimiento, limpieza y sanitización;
 - (d) temas relacionados con el personal incluyendo calificación, entrenamiento, vestimenta e higiene;
 - (e) monitoreo ambiental;
 - (f) control de enfermedades;
 - (g) quejas;
 - (h) retiros del mercado
 - (i) devoluciones.
- 15.32 Deben establecerse procedimientos operativos estándares y registros para la recepción de cada entrega de materia prima y material de acondicionamiento impreso.
- 15.33 Los registros de las recepciones deben incluir:
- (a) el nombre del material en la nota de entrega y en los contenedores;
 - (b) el nombre interno y/o el código del material si este difiere de (a);
 - (c) la fecha de recepción;



(d) el nombre del proveedor y, si es posible, el nombre del elaborador;
(e) el número de lote o referencia del elaborador;
(f) la cantidad total, y número de envases recibidos;
(g) el número de lote asignado luego de la recepción;
(h) cualquier comentario relevante (p.ej: la condición en que se encuentren los contenedores).

15.34 Deben haber procedimientos operativos estándares para el rotulado interno, cuarentena y almacenamiento de materias primas, materiales de envasado y otros materiales, en forma apropiada.

15.35 Deben estar disponibles los procedimientos operativos estándares para cada instrumento y partes de equipos (p.ej: uso, calibración, limpieza, mantenimiento) y dispuestos en las proximidades de los equipos.

15.36 Deben haber procedimientos operativos estándares para el muestreo, que especifiquen a la/s persona/s autorizada/s para tomar las muestras.

15.37 Las instrucciones de muestreo deben incluir:

- (a) el método de muestreo y el plan de muestreo;
- (b) los equipos a utilizarse;
- (c) cualquier precaución a observarse para evitar la contaminación del material o cualquier deterioro de su calidad;
- (d) la/s cantidad/es de muestra a tomarse;
- (e) instrucciones para cualquier subdivisión requerida de la muestra;
- (f) el tipo de envase para la muestra a utilizarse, y si son para muestreo aséptico o normal, y rotulado;
- (g) cualquier precaución específica a observarse, especialmente en consideración del muestreo de material estéril o nocivo.

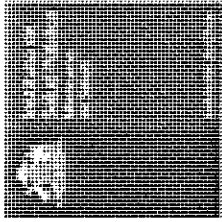
15.38 Deben haber procedimientos operativos estándares que describan los detalles del sistema de numeración del lote, con el objetivo de asegurar que cada lote de producto intermedio a granel o terminado se identifique con un número específico de lote.

15.39 Los procedimientos operativos estándares para la numeración del lote que se aplican a la etapa de procesamiento o la respectiva etapa de acondicionado deben relacionarse entre sí.

15.40 El procedimiento operativo estándar para la numeración de lotes debe asegurar que no se repitan los mismos números de lote; esto se aplica también al reprocesado.

15.41 La asignación del número de lote debe registrarse inmediatamente en el registro general de producción. El registro debe incluir, al menos, la fecha de asignación, identidad del producto y tamaño de lote.

15.42 Deben haber procedimientos operativos estándares para el análisis de materiales y productos en diferentes etapas de la fabricación, describiendo los métodos y equipamiento a utilizarse. Los ensayos llevados a cabo deben registrarse.



15.43 Los registros de análisis deben incluir al menos la siguiente información:

- (a) el nombre del material o producto y, cuando corresponda, la forma farmacéutica;
- (b) el número de lote y, cuando corresponda, el fabricante y/o proveedor;
- (c) referencias a especificaciones pertinentes y procedimientos de análisis;
- (d) resultados de análisis, incluyendo observaciones y cálculos, y referencia a las especificaciones (límites);
- (e) fechas/s y número/s de referencia de análisis;
- (f) las iniciales de las personas que llevaron a cabo el análisis;
- (g) la fecha y las iniciales de las personas que verificaron los análisis y los cálculos, cuando corresponda;
- (h) una declaración clara de la liberación o rechazo (u otra decisión de estado) y la firma fechada de la persona responsable.

15.44 Deben estar disponible los procedimientos operativos estándares de liberación y rechazo de materiales y productos, y especialmente el procedimiento para la liberación para la distribución de un producto terminado por una persona autorizada.

15.45 Deben mantenerse registros de la distribución de cada lote de un producto, con el fin de facilitar el retiro del mercado del lote si es necesario.

15.46 Deben mantenerse registros de todas las validaciones, calibraciones, mantenimiento, limpieza u operaciones de reparación de los equipos principales y críticos, incluyendo fechas y la identidad de las personas que llevaron a cabo estas operaciones.

15.47 El uso de equipos principales y críticos y las áreas donde los productos han sido procesados debe registrarse apropiadamente en orden cronológico.

15.48 Deben haber procedimientos operativos estándares asignando la responsabilidad de la limpieza y sanitización y describiendo con suficiente detalle los programas de limpieza, métodos, equipos y materiales a utilizarse en instalaciones y equipos a limpiar. Dichos procedimientos escritos deben seguirse y registrarse.

16. BUENAS PRÁCTICAS EN PRODUCCIÓN

16.1 *Principio.* Las operaciones de producción deben seguir procedimientos claramente definidos de acuerdo con las autorizaciones de fabricación y distribución, con el objetivo de obtener productos de la calidad requerida.

Generalidades

16.2 Todas las operaciones del manejo de materiales y productos, tales como recepción y limpieza, cuarentena, muestreo, almacenamiento, rotulado, dispensación, procesamiento, acondicionamiento y distribución deben ser realizadas en conformidad a los procedimientos o instrucciones escritas y registradas.



16.3 Siempre que sea posible se debe evitar cualquier desvío de las instrucciones o procedimientos. En caso de ocurrir, debe contarse con un procedimiento operativo estándar y la autorización debe ser aprobada por escrito por una persona designada, con el compromiso del departamento de control de calidad, según el caso.

16.4 Los controles en los rendimientos y las conciliaciones en las cantidades deben ser llevadas a cabo como una necesidad de asegurar que no hay discrepancias por fuera de los límites aceptables.

16.5 Las operaciones sobre diferentes productos no deben ser llevadas a cabo simultáneamente en la misma sala o área.

16.6 Durante todo el tiempo de la elaboración, todos los materiales, contenedores de graneles, principales partes del equipamiento, salas y líneas de acondicionamiento a ser usadas deben estar rotuladas o identificadas con indicación del producto o material a ser procesado, su potencia/concentración, el número de lote, nombre y número de lote del producto procesado previamente. Esta indicación debe también mencionar la etapa de producción.

16.7 El acceso a los locales de producción debe estar restringido a personal autorizado.

16.8 Los productos no medicinales no deberían ser producidos en áreas o con equipos destinados para la producción de productos farmacéuticos.

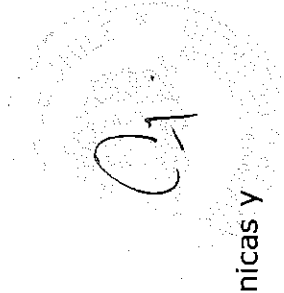
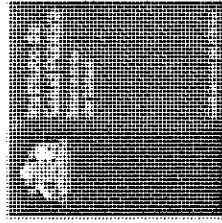
16.9 Los controles en proceso son usualmente realizados en el área de producción. La realización de tales controles en proceso no deben tener ningún efecto negativo sobre la calidad del producto u otros productos (ej. contaminación cruzada o mezcla).

Prevención de contaminación cruzada y bacteriana durante la producción

16.10 Cuando en la producción se emplean materiales y productos secos, deben tomarse precauciones especiales para prevenir la generación de polvo y su diseminación. Se debe tener en cuenta el control apropiado del aire (ej. provisión y extracción de aire de calidad adecuada).

16.11 Se debe evitar la contaminación de una materia prima o de un producto por otra materia prima o producto. Este riesgo de contaminación cruzada accidental surge de la liberación no controlada de polvo, gases, partículas, vapores, sprays u organismos de los materiales y productos en proceso, de los residuos en los equipos, de la entrada de insectos y de la ropa, piel, etc. del operador. La importancia de los riesgos varía con el tipo de contaminante y del producto que se contamina.

Entre los contaminantes más peligrosos están los materiales altamente sensibilizantes, preparaciones biológicas tales como organismos vivos, ciertas hormonas, sustancias citostáticas y cualquier otro material altamente activo. Los productos en los que la contaminación es más significativa son aquellos que se administran por vía parenteral o se aplican sobre heridas abiertas y los que se dan en dosis elevadas y/o por tiempo prolongado.



16.12 La contaminación cruzada debe ser evitada tomando medidas técnicas y de organización apropiadas, por ejemplo:

- (a) llevando a cabo la producción en áreas dedicadas; y autocontenidas (lo cual debe ser necesario para productos como penicilínicos, vacunas vivas, preparaciones bacterianas vivas y ciertas sustancias biológicas).
- (b) realizar producción en campaña (separadas en el tiempo) seguidas de una adecuada limpieza de acuerdo con el procedimiento de limpieza validado;
- (c) proporcionando diseños adecuados de esclusas de aire, diferenciales de presión y sistemas de suministro y extracción de aire;
- (d) minimizando el riesgo de contaminación causada por la recirculación o ingreso de aire no tratado o insuficientemente tratado;
- (e) usar vestimenta adecuada donde los productos o materiales son manipulados;
- (f) usar procedimientos de limpieza y descontaminación validados;
- (g) usando en producción un "sistema cerrado";
- (h) controlando los residuos;
- (i) usando etiquetas que indiquen el estado de limpieza en los equipos.

16.13 Las medidas para la prevención de la contaminación cruzada y su efectividad deben ser controladas periódicamente de acuerdo al procedimiento operativo estándar correspondiente.

16.14 Las áreas de producción donde se procesan productos susceptibles deben tener un monitoreo ambiental periódico (ej. monitoreo microbiológico y de material particulado cuando sea necesario).

Operaciones de procesamiento

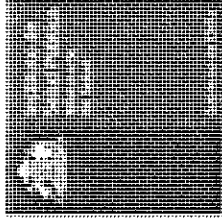
16.15 Antes de empezar cada operación de procesamiento se debe asegurar que el área de trabajo y el equipamiento están limpios y libres de cualquier materia prima, producto, residuo de producto, etiquetas o documentos que no sean requeridos para la operación.

16.16 Se debe llevar a cabo todos los controles de proceso y los controles ambientales y ser registrados.

16.17 Se deben establecer las medidas destinadas a detectar la existencia de fallas en los equipos y servicios (ej. agua, gas). Los equipos defectuosos deben ser retirados de uso hasta que el defecto haya sido rectificado. Después del uso, los equipos de producción deben ser limpiados sin demora de acuerdo a procedimientos operativos estándares y ser guardados limpios y secos en un área separada o de manera que se prevenga la contaminación.

16.18 Los límites de tiempo para el guardado del equipo después de la limpieza y antes del uso deben estar establecidos y basados en datos de validación.

16.19 Los contenedores a ser llenados deben estar limpios antes del llenado. Se debe prestar atención a la eliminación de contaminantes tales como fragmentos de vidrio y partículas metálicas.



16.20 Cualquier desvío significativo del rendimiento esperado debe ser registrado e investigado.

16.21 Se debe asegurar que las tuberías y otras piezas del equipo usado para el transporte de productos de un área a otra están conectados de forma correcta.

16.22 Las tuberías utilizadas para el transporte de agua destilada o desionizada y/o de otra procedencia de agua deben ser sanitizadas y guardadas, cuando corresponda, de acuerdo a procedimientos operativos estándares que detallan los límites de acción para la contaminación microbiológica y las medidas a tomar.

16.23 Los equipos de control e instrumentos de medición, pesaje y registro deben ser mantenidos y calibrados en intervalos preestablecidos y con registros de los mismos. Para asegurar un funcionamiento satisfactorio, los instrumentos deben ser controlados diariamente o previo a su uso en ensayos analíticos.

Los datos de calibración y mantenimiento y la fecha de re-calibración deben estar claramente indicados en una etiqueta adherida al instrumento.

16.24 Las operaciones de reparación y mantenimiento no deben presentar ningún peligro para la calidad de los productos.

Operaciones de envase-empaque (acondicionamiento)

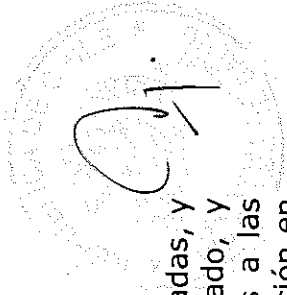
16.25 Cuando se establece el programa de operaciones de envase-empaque se debe prestar particular atención para minimizar los riesgos de contaminación, mezclas o sustituciones. No se deben acondicionar diferentes productos en proximidades cercanas a menos que haya una separación física o un sistema alternativo que proporcione la misma seguridad.

16.26 Antes de que las operaciones de acondicionamiento comiencen, se debe asegurar que el área de trabajo, las líneas de envasado, las impresoras y otros equipos estén limpios y libres de otros productos, materiales o documentos usados anteriormente y que no son requeridos para la operación actual. La liberación de la línea debe ser realizada de acuerdo a un procedimiento operativo estándar y a una lista de verificación, con registros.

16.27 El nombre, forma farmacéutica, concentración y número de lote del producto que se está manejando debe ser exhibido en cada estación o línea de acondicionamiento.

16.28 En condiciones normales, el etiquetado debe efectuarse lo más pronto posible después de la operación de envasado y cierre. Si se demora el etiquetado, se deben adoptar medidas para asegurar que no haya confusión o error en el etiquetado.

16.29 La realización correcta de cualquier impresión (ej. código de números o fecha de vencimiento) ya sea que se efectúa en forma independiente o parte del proceso de envasado, debe estar controlada y registrada. Si la impresión se efectúa manualmente, debe verificarse a intervalos regulares.



16.30 Se debe tener especial cuidado cuando se utilizan etiquetas cortadas, y cuando se realiza una sobre-impresión fuera de la línea de envasado, y operaciones de envasado manual. Se prefieren los rollos de etiquetas a las etiquetas cortadas para impedir las mezclas o confusiones. La verificación en línea de todas las etiquetas por medio de sistemas electrónicos automáticos puede ser de ayuda para la prevención de mezclas o confusiones, pero se debe controlar para asegurar que los lectores electrónicas de códigos, contadores de etiquetas o cualquier aparato similar están funcionando correctamente. Cuando las etiquetas son pegadas en forma manual, los controles en proceso se deben realizar más frecuentemente.

16.31 La información impresa y realizada en relieve de los materiales de envasado debe ser clara y resistente a la decoloración o borrado.

16.32 El control regular en línea del producto durante el envasado debe incluir al menos la verificación de:

- (a) apariencia general de los envases;
- (b) si los envases están completos;
- (c) si son usados los productos y materiales de envasado correctos;
- (d) si la sobreimpresión es correcta
- (e) si es correcto el funcionamiento de los monitores en línea.

Las muestras que se retiren de la línea de envasado no deben ser devueltas a ella.

16.33 Los productos que han sido involucrados en un evento inusual durante el envasado deben ser introducidos dentro del proceso sólo después de una inspección especial, investigación y aprobación por personal autorizado. Se debe guardar un registro detallado de esta operación.

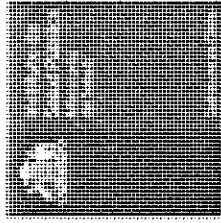
16.34 Cualquier discrepancia significativa o inusual observada durante la conciliación de la cantidad de producto en granel, material de envasado impreso y el número de unidades producidas debe ser investigada, satisfactoriamente explicada y registrada antes de la liberación.

16.35 Al completar la operación de acondicionamiento, cualquier material de acondicionamiento codificado con el lote debe ser destruido y la destrucción registrada. Se debe seguir un procedimiento operativo estándar con los controles exigidos a ser realizados antes de re-ingresar materiales no usados, es decir si los materiales impresos no codificados son regresados al stock.

17. BUENAS PRÁCTICAS EN CONTROL DE CALIDAD

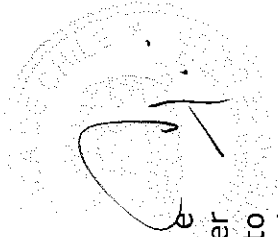
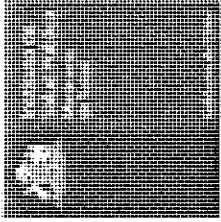
17.1 El control de calidad es la parte de las BPM que se refiere al muestreo, especificaciones y ensayo, como también a los procedimientos de organización, documentación y liberación que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúen, y que no se permita la liberación de los materiales para el uso, 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.

17.2 Se considera fundamental que el control de calidad sea independiente de la producción.



17.3 Cada elaborador (titular de la autorización de elaboración) debe tener una función de control de calidad. La función de control de calidad debe ser independiente de otros departamentos y estar bajo la autoridad de una persona calificada y experimentada que tenga a su disposición uno o más laboratorios de control. Debe contar con recursos suficientes para asegurar que los procedimientos de control de calidad puedan efectuarse con eficacia y confiabilidad. Los requerimientos básicos para control de calidad son los que siguen:

- (a) instalaciones adecuadas, personal capacitado y procedimientos aprobados deben estar disponibles para muestro, inspecciones y control de materias primas, material de acondicionamiento y producto intermedio, granel y terminado, así como para el monitoreo de las condiciones ambientales para el cumplimiento de las BPM;
- (b) las muestras de materia prima, material de acondicionamiento, producto intermedio, a granel y terminado deben ser tomadas por métodos y personal aprobado por el departamento de control de calidad, según POE;
- (c) Debe realizar calificación de equipos e instrumentos y validación de metodologías;
- (d) Deben mantener registros (manualmente y/o por instrumentos), demostrando que todos los procedimientos de muestreo, inspección y control se han llevado a cabo y que cualquier desvío ha sido completamente registrado e investigado;
- (e) Los productos terminados deben contener los ingredientes preestablecidos en la composición cuanti-cualitativa del producto autorizados para su distribución por la Autoridad Sanitaria Nacional; los ingredientes deben ser de la pureza requerida, estar en el contenedor adecuado y correctamente etiquetado;
- (f) Se deben registrar los resultados de inspecciones y controles de materiales y producto intermedio, granel y terminado según especificaciones; la evaluación del producto debe incluir la revisión y evaluación de la documentación de producción, como así también de los desvíos de los procedimientos especificados;
- (g) Ningún lote de producto es liberado para la venta o suministro sin la certificación por la/s persona/s autorizada/s de que está de acuerdo con los requerimientos de la autorización de registro sanitario;
- (h) Se deben conservar suficientes muestras de materias primas y productos terminados para permitir realizar controles posteriores que aseguren la calidad del producto; los productos conservados se deben guardar en su envase final a menos que el envase sea excepcionalmente grande, por un periodo no inferior a un año posterior a su fecha de vencimiento.



17.4 Control de calidad tiene entre otras tareas, las de establecer, validar e implementar todos los procedimientos de control de calidad; evaluar, mantener y almacenar las sustancias y materiales de referencia, asegurar el correcto etiquetado de los contenedores de los materiales y productos, asegurar el monitoreo de la estabilidad de los ingredientes farmacológicamente activos y de los productos; participar en la investigación de las quejas relacionadas con la calidad del producto y participar en el monitoreo ambiental. Todas estas operaciones deben ser llevadas a cabo de acuerdo a procedimientos operativos estándar registrados.

17.5 La evaluación de los productos terminados debe abarcar todos los factores pertinentes, incluyendo las condiciones de producción, los resultados de los controles en proceso, la documentación de la elaboración (incluyendo el acondicionamiento), cumpliendo con las especificaciones para producto terminado y un examen del envase final.

17.6 El personal de control de calidad debe tener acceso a las áreas de producción para un muestreo e investigación apropiada.

Control de materias primas, productos intermedio, a granel y terminado

17.7 Todos los ensayos deben seguir las instrucciones establecidas en los procedimientos operativos estándar para cada material o producto. Los resultados deben ser controlados por el supervisor antes de que el material o producto sea liberado o rechazado.

17.8 Las muestras deben ser representativas de los lotes del material del cual fueron tomadas de acuerdo con el procedimiento operativo estándar aprobado.

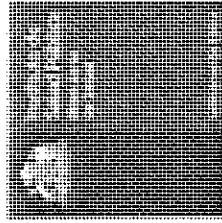
17.9 El muestreo debe ser llevado a cabo de forma tal de evitar la contaminación u otros factores que puedan afectar la calidad. Los contenedores muestreados deben ser marcados indicando esta condición y resellados cuidadosamente luego del muestreo.

17.10 Durante la operación de muestreo se debe tener la precaución de resguardar el material a ser muestreado de la contaminación y mezcla. Todo el equipo de muestreo que entra en contacto con el material debe estar limpio. En caso de materiales particularmente tóxicos, peligrosos, sensibilizantes, etc. se deben seguir precauciones especiales preestablecidas en un procedimiento operativo estándar.

17.11 El equipo de muestreo debe estar limpio, y si es necesario, esterilizado antes y después de cada uso y almacenados separadamente de otros equipos de laboratorio.

17.12 Cada contenedor de muestra debe poseer un rótulo que indique como mínimo:

- (a) el nombre del material muestreado;
- (b) el número de lote;
- (c) el número del contenedor del cual se ha tomado la muestra;
- (d) el número de análisis;
- (e) la firma de la persona que ha tomado la muestra;



(f) la fecha de muestreo.

17.13 Los resultados obtenidos fuera de especificación durante el control de materiales o productos deben ser investigados de acuerdo con procedimientos operativos estándar aprobados. Se deben mantener registros.

Requisitos de los controles

Materias primas y material de acondicionamiento

17.14 Antes de la liberación de una materia prima o material de envasado para su uso, el encargado de control de calidad debe asegurar que los materiales han sido controlados conforme con las especificaciones para identificación, potencia, pureza y otros parámetros de calidad.

17.15 Se debe realizar un ensayo de identificación sobre una muestra de cada contenedor de materia prima (ver sección 14.14).

17.16 Cada lote de material de acondicionamiento impreso debe ser examinado después de recibido.

17.17 Los certificados de análisis deben contener al menos la siguiente información:

- (a) el nombre del material analizado;
- (b) el número de lote del material analizado;
- (c) las especificaciones y métodos usados;
- (d) los resultados obtenidos;
- (e) conclusión;
- (f) la fecha de comienzo y de fin del análisis.

Controles en proceso

17.18 Los registros de los controles en proceso deben ser mantenidos y formar parte de los registros del lote.

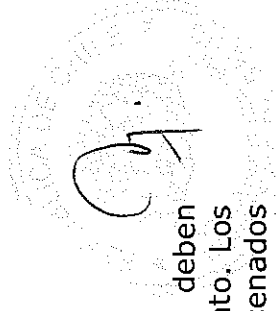
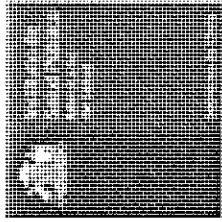
Productos terminados

17.19. Antes de la autorización de cada lote de producto farmacéutico, se debe determinar adecuadamente en el laboratorio que dicho lote se conforma a las especificaciones preestablecidas.

17.20 Los productos que no cumplan con las especificaciones o cualquier otro criterio de calidad relevante deben ser rechazados.

Revisión del registro de lote

17.21 Los registros de producción y control de calidad deben ser revisados como parte del proceso de aprobación de la liberación del lote. Cualquier divergencia con las especificaciones debe ser profundamente investigada. La investigación debe, si es necesario, extenderse a otros lotes del mismo producto y otros productos que pudieran estar asociados con la discrepancia. Se debe llevar un registro escrito de la investigación e incluir la conclusión y la acción a seguir.



17.22 Las muestras conservadas de cada lote de producto terminado deben ser mantenidas al menos por un año después de la fecha de vencimiento. Los productos terminados deben ser guardados en su envase final y almacenados bajo las condiciones recomendadas. Si envases excepcionalmente grandes son producidos, se podrían almacenar pequeñas muestras en contenedores apropiados. Las muestras de materias primas activas deben ser conservadas por al menos un año después de la fecha de vencimiento del correspondiente producto terminado. Otras materias primas (aparte de solventes, gases y agua) deberían conservarse por un mínimo de dos años si su estabilidad lo permite. Las muestras conservadas de materiales y productos deben ser de un tamaño suficiente que permita exámenes posteriores completos.

Estudios de estabilidad

17.23 Control de calidad debe evaluar la calidad y estabilidad de los productos farmacéuticos terminados y, cuando sea necesario, de las materias primas y productos intermedios.

17.24 Control de calidad debe proponer las fechas de vencimiento y las especificaciones de vida útil en base a los estudios de estabilidad relacionados a las condiciones de almacenamiento. Lo propuesto queda sujeto a consideración y autorización de la Autoridad Sanitaria en el respectivo registro sanitario.

17.25 Se debe desarrollar e implementar un programa escrito para llevar a cabo la determinación de estabilidad que incluya como mínimo los siguientes elementos:

- (a) una descripción completa de la droga involucrada en el estudio;
- (b) la batería completa de métodos y parámetros a analizar, describiendo todos los análisis para potencia, pureza, características físicas y evidencia documentada de que los mismos indican estabilidad;
- (c) la inclusión de un número suficiente de lotes;
- (d) el esquema de análisis para cada droga;
- (e) abastecimiento para condiciones especiales de almacenamiento;
- (f) abastecimiento para conservar muestras adecuadas;
- (g) resumen de todos los datos generados, incluyendo la evaluación y las conclusiones del estudio.

17.26 La estabilidad debe ser determinada antes de la comercialización y también después de cualquier cambio significativo en procesos, equipos, material de empaque, etc., siguiendo las recomendaciones de la Guía de Estabilidad autorizada.

REFERENCIAS

- (1).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 37, Anexo 4.



ANEXO N° 1: VALIDACIÓN⁽¹⁾

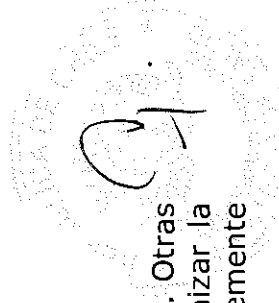
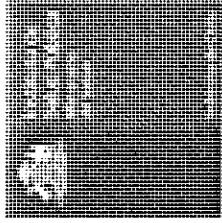
1. Introducción
 2. Alcance
 3. Glosario
 4. Relación entre validación y calificación
 5. Validación
 - Enfoque de validación
 - Alcance de validación
 6. Calificación
 7. Calibración y verificación
 8. Plan maestro de validación
 9. Protocolos de calificación y validación
 10. Informes de calificación y validación
 11. Etapas de calificación
 12. Control de cambios
 13. Personal
- Apéndice 1
Validación de sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC)
- Apéndice 2
Validación de sistemas de agua de uso farmacéutico
- Apéndice 3
Validación de limpieza
- Apéndice 4
Validación de metodologías analíticas
- Apéndice 5
Validación de sistemas computacionales
- Apéndice 6
Calificación de equipos y sistemas
- Apéndice 7
Validación de procesos no-estériles
- Referencias

1. INTRODUCCIÓN

La validación es una parte esencial de las buenas prácticas de manufactura (BPM). Es, por lo tanto, un elemento del programa de garantía de calidad asociado con un producto o proceso en particular. Los principios básicos de garantía de calidad tienen como objetivo la producción de productos que se ajustan a su uso previsto.

Estos principios son los siguientes:

- La calidad, seguridad y eficacia, deben ser diseñadas e incorporadas en el producto.
- La calidad no puede ser inspeccionada o probada sólo en el producto.



- Cada etapa crítica del proceso de fabricación debe estar validada. Otras etapas del proceso deben encontrarse bajo control para maximizar la probabilidad que el producto terminado sistemática y predeciblemente cumpla todas las especificaciones de calidad y diseño.

La validación de procesos y sistemas es fundamental para lograr estos objetivos.

Es a través del diseño y validación que un laboratorio puede establecer la confianza de que los productos fabricados, sistemáticamente cumplirán sus especificaciones.

La documentación asociada con la validación, incluye:

- procedimientos operativos estándar (POSS)
- especificaciones
- plan maestro de validación (PMV)
- protocolos e informes de calificación
- protocolos e informes de validación

La implementación del trabajo de validación requiere importantes recursos tales como:

- Tiempo: en general, el trabajo de validación está sujeto a rigurosos cronogramas.
- Financiero: la validación a menudo requiere el tiempo de personal especializado y de costosa tecnología.
- Humano: la validación requiere de la colaboración de expertos de variadas disciplinas (ej. un equipo multidisciplinario, que comprenda garantía de calidad, ingeniería, fabricación y otras disciplinas, dependiendo del producto y proceso que se esté validando).

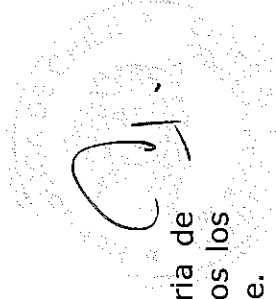
2. ALCANCE

2.1. Este documento sirve como una guía general (otros enfoques pueden ser empleados, siempre y cuando respalden con un nivel de seguridad igual o superior a la presente guía), y los principios pueden ser considerados útiles en su aplicación en la fabricación y control de ingredientes activos (APIs) y productos farmacéuticos terminados. La validación de procesos y productos específicos, por ejemplo en la fabricación de productos estériles, requiere de consideraciones mayores y un enfoque más detallado, que se encuentra más allá del alcance de este documento.

2.2. Existen muchos factores que afectan los diferentes tipos de validación, y, por lo tanto, éste no tiene la finalidad de definir y dirigir todos los aspectos relacionados a un tipo de validación en particular.

2.3. Los laboratorios deben planificar la validación de manera que garanticen el cumplimiento regulatorio y asegurando que la calidad, seguridad y consistencia del producto no se encuentren comprometidas.

2.4. El texto general en la parte principal de esta guía puede ser aplicable a la validación y calificación de instalaciones, equipos, servicios, sistemas, procesos y procedimientos. Las directrices de los principios más específicos de calificación y validación se indican en los anexos. Los sistemas semi-automáticos o completamente-automáticos de "limpieza en el sitio" (CIP) y otros casos especiales, deben ser tratados por separado.



2.5. Este Capítulo de Validación de la Guía de BPM para la Industria de Productos Farmacéuticos, aplica a la fabricación industrial de todos los productos farmacéuticos que se distribuyen y comercializan en Chile.

3. GLOSARIO

Las definiciones indicadas a continuación aplican a los términos usados en esta guía.

Análisis de riesgo

Uso sistemático de la información disponible para identificar los peligros y estimar su riesgo.

Calibración

El conjunto de operaciones que establecen, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición (por ejemplo, peso, temperatura y pH), registros, y controles, o los valores representados por una medición de un material, y el correspondiente valor conocido de un estándar de referencia. Deben ser establecidos los límites para la aceptación de los resultados de las mediciones.

Calificación

Acción de comprobar y documentar que cualquier instalación, sistema y equipo está instalado apropiadamente, y/o funciona correctamente y conduce a los resultados esperados. La calificación es a menudo una parte (etapa inicial) de la validación, pero los pasos individuales de calificación por sí solos no constituyen el proceso de validación.

Calificación de diseño (DQ)

Evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas de apoyo, servicios, equipos y procesos se han diseñado en concordancia con los requisitos de BPM.

Calificación de desempeño (PQ)

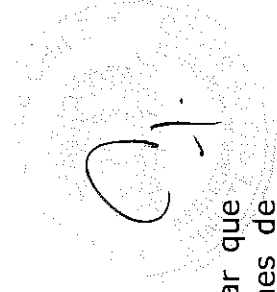
Verificación documentada de que un equipo o sistema funciona consistentemente en el trabajo al cual está destinado y entrega reproducibilidad dentro de especificaciones y dentro de parámetros definidos durante periodos prolongados. (En el contexto de sistemas de apoyo crítico, el término "validación de proceso" también puede ser utilizado).

Calificación de instalación (IQ)

La ejecución de las pruebas para asegurar que las instalaciones (tales como maquinaria, dispositivos de medición, servicios y áreas de fabricación) utilizadas en los procesos de fabricación están seleccionadas apropiadamente y correctamente instaladas y que funcionan en concordancia con las especificaciones establecidas.

Calificación de operación (OQ)

Verificación documentada de que un sistema o subsistema se comporta según lo esperado, en todos los rangos de operación preestablecidos.



Commissioning (Comisionamiento)

El montaje, ajuste y prueba de un equipo o un sistema para asegurar que cumple todos los requisitos, como se establece en las especificaciones de requisitos del usuario, y las capacidades especificadas en su diseño o desarrollo. El *Commissioning* se lleva a cabo antes de la calificación y de la validación.

Control de cambios

La evaluación y documentación de cualquier cambio que pudiera impactar en la calidad del producto.

Desvío o no conformidad

Incumplimiento de requisitos previamente establecidos.

Especificaciones de requerimientos de usuario (URS)

Documento que establece todos los requisitos necesarios y deseables de un equipo, sistema o instalación.

Informe de validación

Documento en el cual se reúnen y sintetizan los registros, resultados y la evaluación de un programa de validación finalizado. Puede contener además, propuestas para el mejoramiento de los procesos y/o equipamiento.

Peor caso

Condición o conjunto de condiciones que abarca los límites superiores e inferiores de un proceso, para parámetros y circunstancias de operación, incluidas en los POSs, que tienen la mayor probabilidad de fallar en un producto o proceso al ser comparado con las condiciones ideales. Tales condiciones no incluyen necesariamente fallas en el producto o en el proceso.

Plan maestro de validación (PMV)

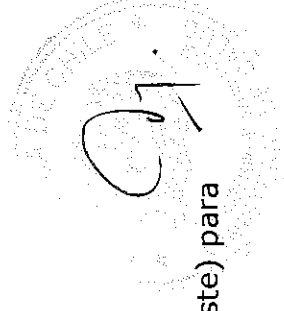
Documento de alto nivel que establece un plan de validación global para el proyecto completo y resume la filosofía y el enfoque general a ser usado por el laboratorio para establecer un desempeño adecuado. Éste provee la información del programa de trabajo de validación del laboratorio y define los detalles y cronograma para el trabajo de validación a ser ejecutado, incluyendo una declaración de responsabilidades de aquellos que implementan el plan.

Procedimiento operativo estándar (POE, POS y SOP)

Documento escrito que contiene instrucciones actualizadas, numeradas en secuencia lógica y continua, para llevar a cabo operaciones de carácter general, no necesariamente circunscritas a un producto o material específico, lo que debe ser diseñado, revisado y actualizado por personal competente y autorizado para su implementación por los profesionales técnicos responsables del establecimiento en el que se emplean, siendo utilizados para complementar documentación de producción y para control y aseguramiento de la calidad.

Protocolo o plan de validación

Documento que describe las actividades a ser desarrolladas en una validación, incluyendo el criterio de aceptación para la aprobación de un proceso de fabricación (o una parte de éste) para uso rutinario.



Revalidación

Evaluación de la validación de un proceso aprobado (o una parte de éste) para asegurar cumplimiento continuo con los requisitos establecidos.

Validación

Acción documentada, efectuada en concordancia con los principios de las Buenas Prácticas de Manufactura y de Laboratorio, que demuestran que los procedimientos, procesos, actividades o sistemas empleados en la producción y en el control de calidad, son conducentes a los resultados dispuestos, dentro de los límites establecidos.

Validación computacional

Evidencia documentada que provee con alto nivel de seguridad que un sistema computacional analiza, controla y registra datos correctamente y que el procesamiento de los datos cumple con las especificaciones predeterminadas.

Validación concurrente

Validación llevada a cabo durante la producción de rutina de productos destinados a ser comercializados.

Validación de limpieza

Evidencia documentada que establece que los procedimientos de limpieza están eliminando residuos a niveles predeterminados de aceptabilidad, tomando en consideración factores tales como tamaño de lote, dosificación, toxicología y tamaño de equipo.

Validación de proceso

Evidencia documentada que provee un alto nivel de seguridad que un proceso específico consistentemente resultará en un producto que cumple sus especificaciones predeterminadas y características de calidad.

Validación prospectiva

Validación llevada a cabo durante la etapa de desarrollo en base a un análisis de riesgo del proceso de producción, el cual se desglosa en pasos individuales; estos luego son evaluados en base a experiencia pasada para determinar si pueden llevar a situaciones críticas.

Validación retrospectiva

Involucra la evaluación de experiencia pasada de fabricación bajo la condición de que la composición, procedimientos y equipos se mantengan inalterados.

Verificación

La aplicación de métodos, procedimientos, pruebas y otras evaluaciones, adicionales al monitoreo, para determinar la conformidad con los principios de BPM.

4. RELACIÓN ENTRE VALIDACIÓN Y CALIFICACIÓN

4.1. La validación y la calificación son componentes esenciales del mismo concepto. El término calificación es normalmente usado para equipos, servicios y sistemas, y validación para procesos. En este sentido, la calificación es parte de la validación.



5. VALIDACIÓN

5.1. Enfoques de validación

5.1.1. Existen dos enfoques básicos para la validación: uno basado en evidencia obtenida a través de ensayos (validación prospectiva y concurrente), y una basada en el análisis de registros (históricos) acumulados (validación retrospectiva). En lo posible, se prefiere la validación prospectiva. No es recomendable la validación retrospectiva, y ésta no es aplicable para productos estériles.

- 5.1.2. Ambas validaciones, prospectiva y concurrente, pueden incluir:
- Numerosas pruebas a productos, que pueden involucrar amplios muestreos (con la estimación de niveles de confianza para resultados individuales) y la demostración de homogeneidad intra- e inter- lote;
 - Ensayos de procesos de simulación;
 - Pruebas de desafío/peor caso, que determinan la robustez del proceso; y
 - Control de los parámetros del proceso que se está monitoreando durante el funcionamiento normal de fabricación para obtener información adicional de la confiabilidad del proceso.

5.2. Alcance de validación

5.2.1. Las operaciones de calificación y validación, no deben ser consideradas como ejercicios que se realizan una única vez. Debe existir un programa continuo luego de la implementación inicial, el cual debe estar basado en una revisión anual ⁽³⁾.

5.2.2. Debe existir un sistema apropiado y suficiente, que incluya estructura organizacional e infraestructura para la documentación, personal y recursos financieros suficientes para llevar a cabo la labor de la validación de manera oportuna. Deben involucrarse la gerencia y las personas responsables del aseguramiento de la calidad.

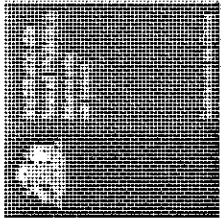
5.2.3. Los responsables de llevar a cabo las validaciones, debe ser personal apropiadamente calificado y con experiencia. Éstos deben representar diferentes departamentos, dependiendo del trabajo de validación a ser ejecutado.

5.2.4. Debe existir una adecuada preparación y planificación antes de llevar a cabo la validación. Debe existir un programa específico para las actividades de validación.

5.2.5. La validación debe ser ejecutada de modo estructurado, de acuerdo a los procedimientos y protocolos documentados.

5.2.6. La validación se debe ejecutar:

- para instalaciones, equipos, servicios y sistemas nuevos y en uso, y procesos y procedimientos;
- en intervalos periódicos; y
- cuando se han efectuado cambios mayores.



(La revalidación periódica o recalificación periódica puede ser sustituida, cuando sea apropiado, con evaluaciones periódicas de registros e información para establecer si la recalificación o revalidación es requerida.)

5.2.7. La validación debe llevarse a cabo en concordancia con los protocolos escritos. Debe realizarse un informe por escrito del resultado de la validación.

5.2.8. La validación debe ser ejecutada durante un periodo de tiempo, ejemplo, deben ser validados a lo menos tres lotes consecutivos (producción a escala industrial), para demostrar consistencia. Deben considerarse situaciones de peor caso.

5.2.9. Debe hacerse una clara distinción entre controles en proceso y validación. Las pruebas en proceso se ejecutan durante la fabricación de cada lote, de acuerdo a las especificaciones y métodos definidos durante la fase de desarrollo. Su objetivo es monitorear el proceso continuamente.

5.2.10. Cuando se adopta una nueva fórmula o método de fabricación, deben ejecutarse las acciones que demuestren su aptitud para los procesos de rutina. Los procesos definidos, utilizando los materiales y equipos especificados, deben demostrar que se obtiene una fabricación consistente de un producto de la calidad requerida.

5.2.11. Los laboratorios deben identificar qué trabajo de validación es necesario para comprobar que los aspectos críticos de sus operaciones están apropiadamente controlados. Cambios significativos a sus instalaciones o a los equipos, y procesos que puedan afectar la calidad del producto deben ser validados. Debe emplearse un enfoque de evaluación de riesgos para determinar el alcance y extensión de la validación requerida.

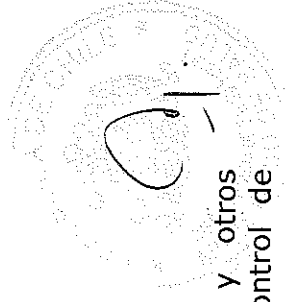
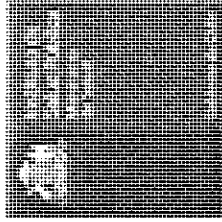
5.2.12. Los procesos y procedimientos deben estar establecidos en base a los resultados de la validación realizada ⁽⁴⁾.

6. CALIFICACIÓN

6.1. La calificación debe haber sido finalizada antes de la ejecución del proceso de validación. El proceso de calificación debe ser un proceso lógico, sistemático y debe comenzar desde la fase de diseño de las instalaciones, equipos y servicios.

6.2. Dependiendo de la función y operación del equipo, servicio o sistema, puede requerirse sólo calificación de instalación (IQ) y calificación de operación (OQ), si el correcto funcionamiento del equipo, servicio o sistema pudiera ser considerado como un indicador suficiente de su desempeño (referirse a ítem 11 para IQ, OQ y calificación de desempeño PQ). (El equipo, servicio o sistema, luego debe ser regularmente mantenido, monitoreado y calibrado, de acuerdo a un programa).

6.3. Sin embargo, los equipos principales y servicios o sistemas críticos, requieren IQ, OQ y PQ.



7. CALIBRACIÓN Y VERIFICACIÓN

- 7.1. La calibración y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos, según aplique, utilizados en producción y control de calidad, deben ser ejecutados a intervalos regulares.
- 7.2. El personal que lleva a cabo la calibración y el mantenimiento preventivo debe tener calificaciones y capacitaciones apropiadas.
- 7.3. Debe disponerse de un programa de calibración, que debe aportar información tal como estándares y límites de calibración, personas responsables, frecuencia de calibración, registros y acciones a tomar cuando se identifiquen problemas.
- 7.4. Debe haber trazabilidad a los estándares (ej. estándares nacionales, regionales o internacionales) empleados en la calibración.
- 7.5. Los equipos, instrumentos y otros dispositivos calibrados deben ser etiquetados, codificados o identificados de otro modo, para indicar el estado de calibración y la fecha en que se debe recalibrar.
- 7.6. Cuando un equipo, instrumento u otro dispositivo no ha sido utilizado por un cierto periodo de tiempo, se debe verificar su funcionamiento y estado de calibración y demostrar que son satisfactorios, antes de ser utilizado.

8. PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN

- 8.1. El plan maestro de validación (PMV) debe reflejar los elementos claves del programa de validación. Este debe ser conciso y claro, además contener al menos lo siguiente:
- una política de validación (que incluya el compromiso de mantener el estado de validación continua⁽⁵⁾)
 - estructura organizacional de las actividades de validación
 - resumen de las instalaciones, sistemas, equipos y procesos validados y a ser validados.
 - formato de documentación (ej. formato de protocolo e informe)
 - planificación y calendarización
 - control de cambios
 - referencias a documentos existentes

9. PROTOCOLOS DE CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

- 9.1. Deben existir protocolos de calificación y validación que describan los estudios de calificación y validación a ser ejecutados.
- 9.2. Los protocolos deben incluir, como mínimo, la siguiente información relevante de respaldo:
- los objetivos del estudio
 - el sitio donde se lleva a cabo el estudio
 - el personal responsable
 - descripción de los POSs a seguir
 - equipos a ser usados; estándares y criterios para los productos y procesos relevantes
 - El tipo de validación
 - Descripción de los procesos y/o parámetros
 - Requisitos de muestreo, pruebas y monitoreo



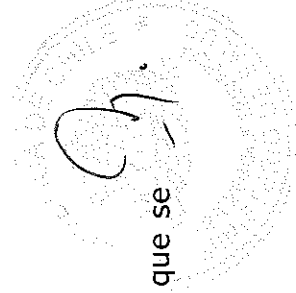
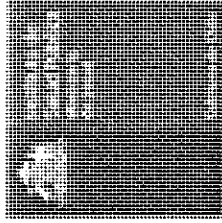
- Criterios de aceptación predeterminados para sacar conclusiones.
- 9.3. Debe haber una descripción del modo en que los resultados serán analizados.
- 9.4. El protocolo debe ser aprobado antes de su uso. Cualquier cambio en el protocolo debe ser aprobado antes de la implementación del cambio.

10. INFORMES DE CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

- 10.1. Deben existir informes escritos de las calificaciones y validaciones desarrolladas.
- 10.2. Los informes deben reflejar los protocolos seguidos e incluir al menos, el título y objetivo del estudio; referencia al protocolo; detalles del material, equipos, programas y ciclos usados; procedimientos y métodos de prueba.
- 10.3. Los resultados deben ser evaluados, analizados y comparados contra los criterios de aceptación predeterminados. Los resultados deben cumplir los criterios de aceptación; deben investigarse las desviaciones y los resultados fuera de límites. Si estas desviaciones son aceptadas, esto debe ser justificado. Cuando sea necesario, deben realizarse estudios adicionales.
- 10.4. Los departamentos responsables del trabajo de las calificaciones y validaciones deben aprobar el informe concluido.
- 10.5. La conclusión del informe debe manifestar si el resultado de la calificación y/o validación fue o no considerado exitoso.
- 10.6. El departamento de garantía de calidad debe aprobar el informe, después de la revisión final. El criterio para la aprobación debe estar en concordancia con el sistema de garantía de calidad de la compañía.
- 10.7. Cualquier desviación detectada durante el proceso de validación, debe ser abordada y documentada como tal. Pueden requerirse acciones correctivas.

11. ETAPAS DE CALIFICACIÓN

- 11.1. Hay cuatro etapas de calificación:
- calificación de diseño (DQ)
 - calificación de instalación (IQ)
 - calificación de operación (OQ); y
 - calificación de desempeño (PQ)
- 11.2. Durante la calificación deben ser elaborados todos los procedimientos de operación, mantenimiento y calibración.
- 11.3. Debe proporcionarse capacitación al personal operativo y de mantenimiento respectivo, y deben mantenerse los registros de capacitación.



Calificación de diseño

- 11.4. La calificación de diseño debe aportar evidencia documentada que se cumplieron las especificaciones de diseño.

Calificación de instalación

- 11.5. La calificación de instalación debe aportar evidencia documentada que la instalación fue completa y satisfactoria.

- 11.6. Durante la calificación de instalación, deben verificarse las especificaciones de adquisición, dibujos, manuales, listado de repuestos y detalles del proveedor.

- 11.7. Deben calibrarse los aparatos de control y medición.

Calificación de operación

- 11.8. La calificación de operación debe aportar evidencia documentada que los servicios, sistemas o equipos y todos sus componentes operan de acuerdo a las especificaciones de operación.

- 11.9. Deben diseñarse pruebas para demostrar el funcionamiento satisfactorio sobre el rango normal de operación, al igual que en los límites de sus condiciones de operación (incluyendo condiciones de peor caso).

- 11.10. Deben ser probados los controles de operación, alarmas, interruptores, visores y otros componentes de operación.

- 11.11. Deben describirse completamente las mediciones obtenidas de acuerdo a un enfoque estadístico.

Calificación de desempeño

- 11.12. La calificación de desempeño debe aportar evidencia documentada que los servicios, sistemas o equipos y todos sus componentes pueden desempeñarse consistentemente de acuerdo a las especificaciones bajo las condiciones de uso de rutina.

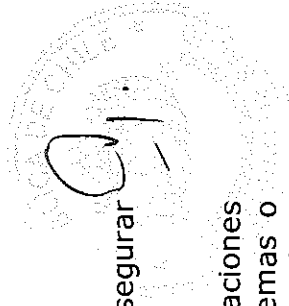
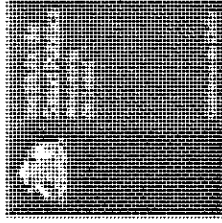
- 11.13. Los resultados de las pruebas deben ser recopilados durante un periodo de tiempo apropiado para demostrar consistencia.

Recalificación

- 11.14. La recalificación debe ser realizada, de acuerdo a un programa definido. La frecuencia de recalificación puede ser determinada en base a factores tales como el análisis de resultados relacionados con la calibración, verificación y mantenimiento.

- 11.15. Deben hacerse recalificaciones periódicas, así como recalificaciones después de cambios (tales como cambios en servicios, sistemas o equipos; trabajos de mantenimiento; y de movimientos). (Ver además ítems 5.2.5 y 12).

- 11.16. La recalificación debe ser considerada como parte del procedimiento de control de cambios.



Revalidación

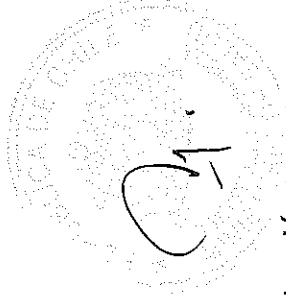
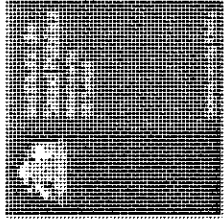
- 11.17. Los procesos y procedimientos deben ser revalidados para asegurar que se mantienen capaces de lograr los resultados previstos.
- 11.18. Deben hacerse revalidaciones periódicas así como revalidaciones después de cambios (tales como cambios en servicios, sistemas o equipos; trabajos de mantenimiento; y de movimientos). (Ver además ítems 5.2.5, 11.21 y 12)
- 11.19. La revalidación debe ser realizada, de acuerdo a un programa definido.
- 11.20. La frecuencia y extensión de la revalidación debe ser establecida utilizando un enfoque basado en riesgo, junto con una revisión de registros históricos.

Revalidación periódica

- 11.21. Debe realizarse revalidación periódica para evaluar cambios en el proceso que puedan ocurrir gradualmente durante un periodo de tiempo, o debido a desgaste de equipos.
- 11.22. Cuando se ejecute revalidación periódica, lo siguiente debe ser considerado:
- fórmula maestra y especificaciones;
 - POSS;
 - registros (ej. calibración, mantenimiento, limpieza); y
 - metodologías analíticas.

Revalidación después de cambios

- 11.23. Debe realizarse revalidación a continuación de un cambio que pueda afectar el proceso, procedimiento, calidad del producto y/o las características del producto. La revalidación debe ser considerada como parte del procedimiento control de cambios.
- 11.24. La extensión de la revalidación dependerá de la naturaleza e importancia de los cambios.
- 11.25. Los cambios no deben afectar adversamente la calidad del producto o características del proceso.
- 11.26. Los cambios que requieren revalidación deben estar definidos en el plan de validación y pueden incluir:
- cambios en materias primas (incluyendo propiedades físicas, tales como densidad, viscosidad o distribución de tamaño de partículas que puedan afectar el proceso o producto);
 - cambio de fabricante de materias primas;
 - traslado de un proceso a un sitio diferente (incluyendo cambios en establecimiento e instalaciones que influyan en el proceso);
 - cambios en material de envase primario (ej. sustituir plástico por vidrio);
 - cambios en los procesos de fabricación (ej. tiempos de mezclado o temperaturas de secado);



- cambios en los equipos (ej. adición de sistemas de detección automática, instalación de nuevo equipo, revisiones importantes a maquinarias o aparatos y averías);
- cambios en área de producción y sistemas de apoyo (ej. reorganización de áreas, o un nuevo método de tratamiento de agua);
- aparición de tendencias negativas de calidad;
- aparición de nuevos hallazgos basados en conocimientos actuales, ej. nueva tecnología;
- cambios en sistemas de soporte.

Los cambios de equipos que involucran el remplazo de un equipo basándose en "igual por igual", normalmente no requerirían una revalidación. Por ejemplo, la instalación de una bomba centrífuga nueva para reemplazar a un modelo más antiguo, no necesariamente requeriría revalidación.

12. CONTROL DE CAMBIOS

12.1. Los cambios deben controlarse conforme a un POS, ya que los cambios pueden tener incidencia en un servicio, sistema o parte de un equipo calificado, y un proceso y/o procedimiento validado.

12.2. El procedimiento debe describir las acciones a tomar, incluyendo la necesidad de calificar o validar y la extensión de la calificación o validación a llevarse a cabo.

12.3. Los cambios deben ser solicitados, documentados y aprobados formalmente antes de su implementación. Deben mantenerse los registros.

13. PERSONAL

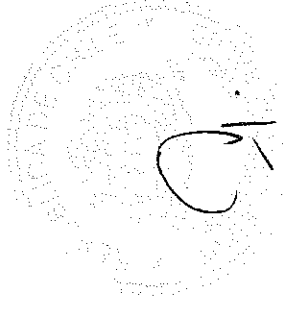
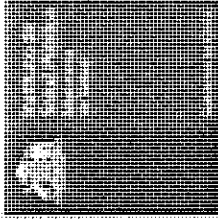
13.1. Cuando sea relevante, el personal debe demostrar que está apropiadamente calificado.

13.2. El personal que requiere ser calificado incluye, por ejemplo:

- analistas de laboratorio,
- personal que ejecuta procedimientos críticos,
- personal que ingresa datos en sistemas computacionales, y
- analistas de riesgo.

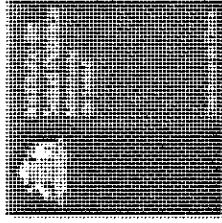
Alcances de este capítulo

- ❖ Definición de Informe de Validación: Si luego del estudio de validación surgen propuestas de mejoras al proceso, éstas pueden ser incorporadas al informe de validación. No obstante, se debe evaluar el impacto que estas mejoras pueden producir al proceso o sistema, y si el impacto afecta de manera crítica, entonces se debe revalidar.
- ❖ 5.1.2 Se entiende por estimación de niveles de confianza al análisis estadístico que se haga de los resultados.
- ❖ 5.1.2 Los ensayos de procesos de simulación aplican a la validación prospectiva.
- ❖ 5.2.1 Actualmente se utiliza el término revisión periódica en vez de revisión anual. El período de tiempo establecido para esta revisión periódica debe ser definido por el laboratorio, recomendándose que no sea mayor a un año.
- ❖ Calificación de desempeño: No siempre es aceptable realizar la calificación de desempeño de un equipo durante la validación de proceso de fabricación, dado que



de esta manera no se evalúan las diferentes capacidades de los equipos ni hay posibilidad de probar otros productos que representen mayor complejidad. Esto debe evaluarse caso a caso y establecerse en el plan maestro de validación, debidamente justificado.

- ❖ 11.13 Para demostrar consistencia, el periodo de tiempo apropiado para realizar calificación y validación debe incluir diferentes días y diferentes turnos.
- ❖ 11.26 Cualquier cambio debe ser evaluado en cuanto al impacto que ejerce sobre el proceso, sistema o equipo, y si afecta de manera crítica, entonces se debe revalidar. El cambio de un equipo "igual por igual" sin validar se entiende sólo en caso de equipos auxiliares.



APÉNDICE 1 VALIDACIÓN DE SISTEMAS DE CALEFACCIÓN, VENTILACIÓN Y AIRE ACONDICIONADO (HVAC)

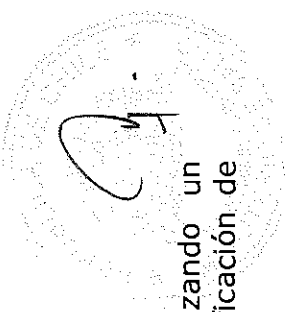
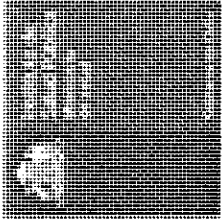
1. General
2. *Commissioning* (Comisionamiento o puesta en marcha)
3. Calificación

1. GENERAL

- 1.1. El sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC) desempeña un rol importante en la protección del producto, del personal y del medio ambiente.
- 1.2. Para todos los HVAC, deben determinarse los componentes de instalación, subsistemas o parámetros, parámetros críticos y no críticos.
- 1.3. Algunos de los parámetros de un sistema HVAC típico que deben ser calificados, incluyen:
 - temperatura y humedad ambiental;
 - cantidades de suministro y retorno de aire;
 - presión ambiental, velocidad de recambio de aire, patrón de flujo, recuento de partículas y tasa de recuperación; y
 - velocidades de flujo unidireccional y pruebas de integridad de filtro HEPA.

2. COMMISSIONING (COMISIONAMIENTO O PUESTA EN MARCHA)

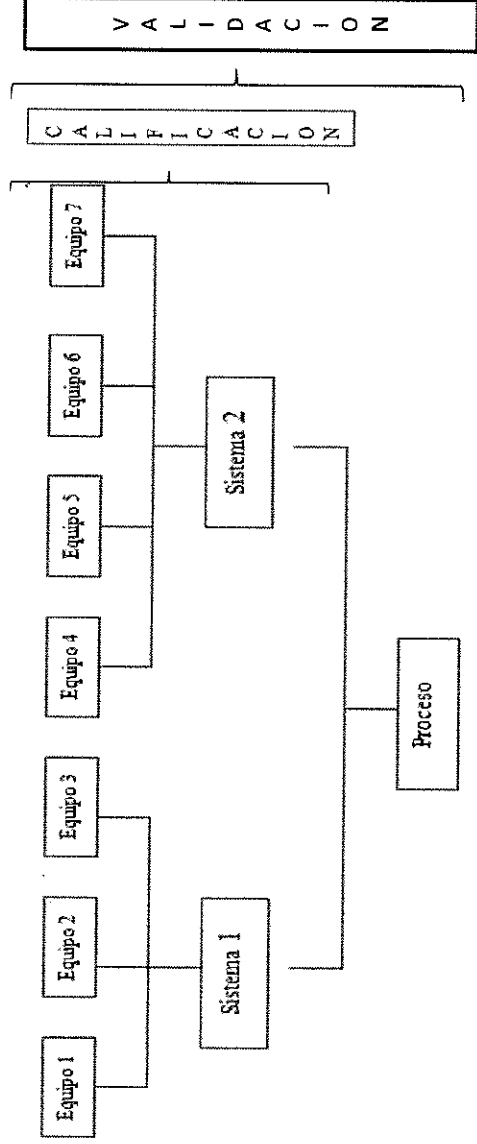
- 2.1. El *commissioning* (comisionamiento) debe comprometer el montaje, balance, ajuste y prueba del sistema completo de HVAC, para asegurar que el sistema cumple todos los requisitos, como se establecen en las especificaciones de requerimientos del usuario, y las capacidades especificadas en su diseño y desarrollo.
- 2.2. Los registros de instalación del sistema deben aportar evidencia documentada de todas las capacidades medidas en el sistema.
- 2.3. Los datos deben incluir ítems tales como el diseño y diagramas de medición de flujos de aire, flujos de agua, presiones del sistema y amperajes eléctricos. Éstos deben encontrarse en los manuales de operación y mantenimiento (manuales O & M).
- 2.4. Antes de comenzar la instalación física, deben especificarse los límites de tolerancia para todos los parámetros del sistema.
Posteriormente a la instalación del sistema debe proporcionarse capacitación al personal, la que debe incluir como llevar a cabo el funcionamiento y mantenimiento.
- 2.5. Los manuales O & M, diagramas esquemáticos, protocolos e informes, deben ser mantenidos como documentos de referencia para cualquier cambio y actualización al sistema.
- 2.6. El *commissioning* (comisionamiento) debiera ser un precursor para la calificación y validación del sistema.



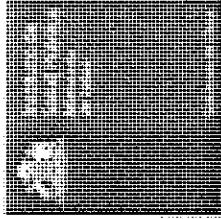
3. CALIFICACIÓN

- 3.1. Los laboratorios deben calificar los sistemas HVAC utilizando un enfoque basado en riesgo. Los conceptos básicos de la calificación de sistemas HVAC se exponen más abajo en la figura 1.
- 3.2. La calificación de los sistemas HVAC debe encontrarse descrita en el plan maestro de validación.
- 3.3. El plan maestro de validación debe definir la naturaleza y extensión de las pruebas y los procedimientos y protocolos de las pruebas a seguir.
- 3.4. Las etapas de calificación de los sistemas HVAC deben incluir calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ).
- 3.5. Los parámetros críticos y no críticos de todos los componentes de instalación de HVAC, subsistemas y controles, deben ser determinados mediante un análisis de riesgo.
- 3.6. Cualquier parámetro que pueda afectar la calidad del producto farmacéutico, debe ser considerado un parámetro crítico.
- 3.7. Todos los parámetros críticos deben ser incluidos en el proceso de calificación.

Figura 1. Calificación es parte de la validación



Nota: Para evitar que el proceso de validación sea innecesariamente complejo, se requiere un enfoque realista para diferenciar los parámetros críticos de los no críticos.



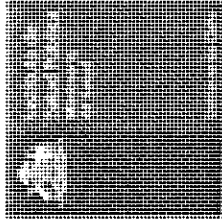
01

Ejemplo:

La humedad de la sala donde el producto está expuesto, debe ser considerada un parámetro crítico cuando se esté fabricando un producto sensible a la humedad. Por lo tanto, los sensores de humedad y el sistema de monitoreo de humedad, deben estar calificados. El sistema de transferencia de calor, desecador o humidificador de vapor, que están produciendo el aire de humedad controlada, puede no requerir de calificación operacional.

La clasificación de limpieza de una sala es un parámetro crítico y, por lo tanto, las tasas de recambio de aire de la sala y los filtros de aire particulado de alta eficiencia (HEPA) deben ser parámetros críticos y requieren calificación. Los elementos tales como el ventilador que genera flujo de aire y los filtros primarios y secundarios no son parámetros críticos, y pueden no requerir calificación operacional.

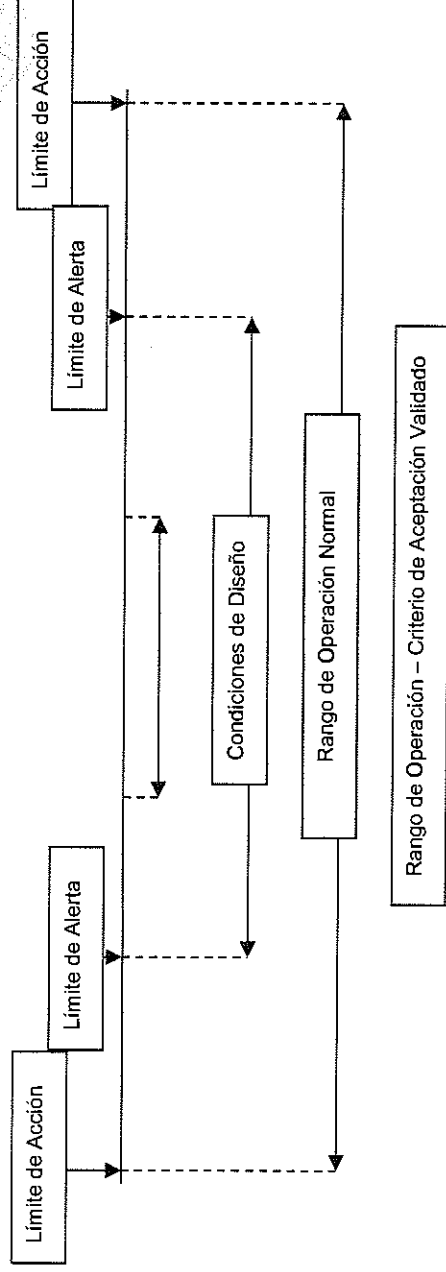
- 3.8. Los sistemas y componentes no críticos, pueden someterse a las buenas prácticas de ingeniería (GEP) y pueden no necesariamente requerir calificación completa.
- 3.9. Cuando se planifican cambios al sistema HVAC, a sus componentes y controles que puedan afectar los parámetros críticos, éstos deben ser realizados de acuerdo a un procedimiento de control de cambios.
- 3.10. Deben definirse los límites y criterios de aceptación, durante la etapa de diseño.
- 3.11. El laboratorio debe definir las condiciones de diseño, rangos normales de operación, rangos de operación, y límites de alerta y de acción.
- 3.12. Deben identificarse las condiciones de diseño y los rangos normales de operación, y ajustarlos a parámetros verdaderamente capaces de ser cumplidos.
- 3.13. Todos los parámetros deben encontrarse dentro del rango de las condiciones de diseño durante la calificación de operación del sistema. Éstos pueden salirse del rango de las condiciones de diseño durante procedimientos normales de operación, pero deben mantenerse dentro del rango de operación.
- 3.14. Los resultados fuera de límites (ej. desviaciones de límite de acción) deben ser registrados y formar parte, si es necesario, de los registros de fabricación del lote.
- 3.15. La relación entre las condiciones de diseño, rango de operación normal y criterio de aceptación validado se muestran en la Figura 2.
- 3.16. Un estrecho margen de humedad relativa junto a un amplio margen de temperaturas es inaceptable, ya que cambios en la temperatura automáticamente darán lugar a variaciones en la humedad relativa.



07

Figura 2

Márgenes de operación de sistemas



3.17. Algunos parámetros de un sistema HVAC típico que deben ser calificados para un establecimiento farmacéutico, pueden incluir:

- temperatura;
- humedad relativa;
- volumen de suministro de aire para todos los difusores;
- volumen de retorno o de extracción de aire;
- tasas de recambio de aire;
- presiones ambientales (diferenciales de presión);
- patrones de flujo de aire en las salas;
- velocidades de flujo unidireccional;
- velocidades de sistemas de contención;
- pruebas de integridad de filtro HEPA;
- recuento de partículas en las salas;
- tasas de recuperación (*roomclean-up rates*);
- recuento microbiológico de aire y superficies, cuando corresponda;
- operación de eliminación de polvo;
- sistemas de alerta / alarma, si corresponde.

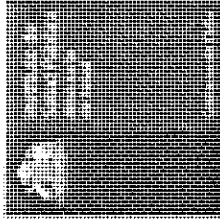
3.18. El intervalo de tiempo máximo entre pruebas debe ser definido por el laboratorio. Debe considerarse el tipo de instalación sometido a prueba y el nivel de protección del producto.

Nota: Los intervalos indicados en la Tabla 1 sólo tienen propósito de referencia. Los verdaderos períodos de prueba pueden ser más o menos frecuentes, dependiendo del producto y del proceso.

3.19. Debe llevarse a cabo una recalificación periódica de los parámetros a intervalos regulares, ej. anualmente.

3.20. La recalificación también debe llevarse a cabo cuando ocurra cualquier cambio que pueda afectar el desempeño del sistema.

3.21. Los tiempos de recuperación ("*Clean- Up Times*") normalmente se relacionan al tiempo que toma limpiar la sala de una condición a otra, ej. la relación entre área limpia en condiciones "en reposo" y



“en operación” puede ser empleada como un criterio para pruebas de limpieza. Por lo tanto, el tiempo de recuperación puede ser expresado como el tiempo que toma cambiar de una condición “en operación” a una condición “en reposo”.

Tabla 1

Pruebas Estratégicas (sólo con propósito de referencia)

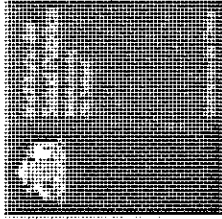
Cronograma de pruebas para demostrar conformidad continúa

Parámetro de prueba	Clasificación de área limpia	Intervalo de tiempo máximo	Procedimiento de pruebas
Ensayo recuento de partículas (verificación de limpieza)	Todas las clasificaciones	6 meses	Realizar recuento de partículas de polvo y las impresiones (registro) de los resultados entregados por el equipo.
Diferencial de presión de aire (Para verificar ausencia de contaminación cruzada)	Todas las clasificaciones	12 meses	Registrar diariamente las lecturas de presión diferencial en plantas críticas, de preferencia en forma continua. Se recomienda un diferencial de presión de 15 Pa entre diferentes zonas.
Volumen de flujo de aire (Para verificar tasas de recambio de aire)	Todas las clasificaciones	12 meses	Medir el flujo de aire de las rejillas de suministro y extracción, y calcular de la tasa de recambio de aire.
Velocidad de flujo de aire (Para verificar flujo unidireccional o condiciones de contención)	Todas las clasificaciones	12 meses	Medir velocidad de aire para sistemas de contención y sistemas de protección de flujo unidireccional.

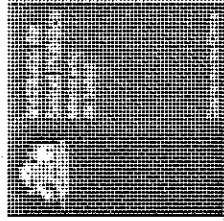
Fuente: Standard ISO 14644, dado sólo con propósitos de referencia.

Alcances de este apéndice

- ❖ 1.3 Tasa de recuperación se puede efectuar con el “peor caso”. Cada laboratorio debe definir la metodología para la medición de este parámetro.
- ❖ 2.3 Los ítem aquí indicados deben estar definidos, pero no necesariamente estar indicados en los manuales O&M.
- ❖ 3.3 El Plan Maestro de Validación puede contener de manera general las definiciones incluidas en este punto.
- ❖ 3.4 Calificación de diseño (DQ) aplica en caso de sistemas nuevos.
- ❖ 3.4 Calificación de desempeño (PQ) debe ser independiente del monitoreo continuo que se haga del sistema.
- ❖ 3.14 Se deben investigar todos los desvíos encontrados al sistema HVAC y se deben evaluar en cuanto a su criticidad y al impacto que pueda provocar en el proceso. Si afecta de manera crítica el proceso, entonces se debe registrar en el *batch record* (no es necesario registrar en la planilla la investigación completa del desvío, al menos se debe registrar la descripción de él y la trazabilidad con el documento que contiene la investigación efectuada).
- ❖ 3.17 Volumen de suministro de aire para todos los difusores: volumen de inyección



- ❖ 3.17 Tasas de recambio de aire: renovaciones de aire.
- ❖ 3.17 Patrones de flujo de aire en las salas: dirección o sentido del flujo
- ❖ 3.17 Velocidades de sistemas de contención: Velocidad de flujo de aire que se mide a la entrada del sistema de contención (sala, esclusa, etc.)
- ❖ 3.17 Operación de eliminación de polvo: Garantizar la eliminación eficiente de polvo de la sala para evitar el redireccionamiento a zonas de menor presión. Implica una velocidad de transferencia suficiente para que el polvo se elimine y no se asiente en conductos ni se redireccione a otras salas. Aplica al sistema HVAC y no a sistemas focalizados de eliminación de polvo.
- ❖ 3.18 La tabla es sólo una referencia.
- ❖ 3.19 El plazo para la revalidación periódica debe ser establecido por cada laboratorio y debe incluir los resultados del monitoreo continuo.



APÉNDICE 2 VALIDACIÓN DE SISTEMAS DE AGUA PARA USO FARMACÉUTICO

1. General
2. Puesta en funcionamiento y *commissioning* (comisionamiento) de sistemas de agua
3. Calificación

1. GENERAL

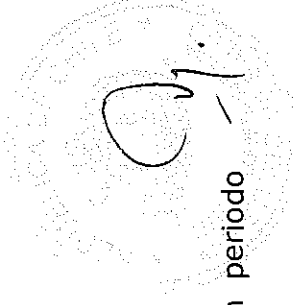
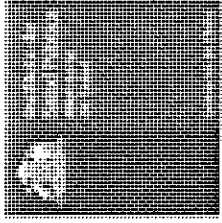
- 1.1. Todos los sistemas de tratamiento de agua deben estar sometidos a mantenimiento, validación y monitoreo planificado.
- 1.2. La validación de los sistemas de agua debe constar de al menos tres fases: Fase 1: fase de investigación; Fase 2: control a corto plazo; y fase 3: control a largo plazo.
- 1.3. Durante el periodo siguiente de la fase 3 (normalmente durante 1 año), el objetivo debe ser el demostrar que el sistema está bajo control durante un prolongado periodo de tiempo. El muestreo puede ser reducido ej. de diario a semanal.
- 1.4. La validación ejecutada y los requisitos de revalidación deben ser incluidos en el "Manual de calidad del agua".

2. PUESTA EN FUNCIONAMIENTO Y COMMISSIONING DE SISTEMAS DE AGUA

- 2.1. Un *commissioning* (comisionamiento) planificado, bien definido, exitoso y bien documentado es un precursor esencial a una validación exitosa de sistemas de agua. El trabajo de *commissioning* debe incluir puesta en marcha, ajustes del sistema, controles, ajustes del loop y registro de todos los parámetros de desempeño del sistema. Si se pretende emplear o usar como referencia la información del *commissioning* dentro del trabajo de validación, entonces la calidad del trabajo del *commissioning* y la información y documentación asociada deben ser acorde a los requisitos del plan de validación.

3. CALIFICACIÓN

- 3.1. Todos los sistemas de agua para uso farmacéutico (WPU), agua purificada (PW), agua altamente purificada (HPW) y agua para inyectables (WFI), son considerados como sistemas críticos de impacto directo, que deben ser calificados. La calificación debe seguir el esquema de validación de evaluación de diseño o calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ).
- 3.2. Este apéndice no define los requisitos estándares para las etapas convencionales de validación DQ, IQ y OQ, sino que se concentra en el enfoque particular de PQ que debe ser usado para los sistemas de agua para demostrar un desempeño consistente y confiable. La ejecución de las 3 fases es fundamental para satisfacer el objetivo de comprobar la



confiabilidad y robustez del sistema en servicio durante un período extenso.

Fase 1. Debe contemplarse un período de prueba de 2-4 semanas monitoreando intensamente el sistema. Durante este período el sistema debe operar continuamente sin fallas ni desviaciones de funcionamiento. Los siguientes procedimientos deben ser incluidos en el enfoque de las pruebas:

- Realizar pruebas químicas y microbiológicas, según un plan definido;
- Muestrear el agua de alimentación entrante para verificar su calidad;
- Muestrear diariamente, después de cada paso en el proceso de purificación;
- Muestrear diariamente, en cada punto de uso y en otros puntos de muestreo definidos;
- Desarrollar márgenes de operación apropiados;
- Desarrollar y finalizar procedimientos de operación, limpieza, sanitización y de mantenimiento;
- Demostrar que la producción y el suministro de agua generada corresponde a la calidad y cantidad requerida;
- Usar y ajustar los procedimientos operativos estándar (POSS) para operación, mantenimiento, sanitización y de resolución de problemas;
- Verificar los niveles provisionarios de alerta y acción;
- Desarrollar y ajustar los procedimientos de pruebas de fallo.

Fase 2. Debe contemplarse un período adicional de prueba de 2-4 semanas, después del cumplimiento satisfactorio de la fase 1, llevando a cabo monitoreos adicionales, más intensos, mientras se implementan todos los POSS ya ajustados. El plan de muestreo generalmente debe ser el mismo que en la fase 1. Durante esta fase, el agua puede ser utilizada con finalidad de producción. El enfoque debe ser también:

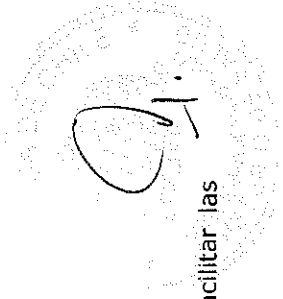
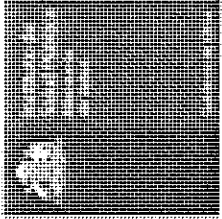
- demostrar que el funcionamiento es consistente dentro de los rangos establecidos; y
- demostrar consistencia en la producción y en la cantidad y calidad requerida del agua generada, cuando el sistema opera de acuerdo a los POSS.

Fase 3. La fase 3 es ejecutada habitualmente durante un año, después del cumplimiento satisfactorio de la fase 2. Durante esta fase, el agua puede ser utilizada con finalidad de producción, la cual tiene los siguientes objetivos y características:

- Demostrar ampliamente un desempeño confiable;
- Asegurar la evaluación de las variables estacionales;
- Deben reducirse los puntos de muestreo, frecuencias de muestreo y pruebas, a un patrón normal de rutina, basado en los procedimientos establecidos y comprobados durante las fases 1 y 2.

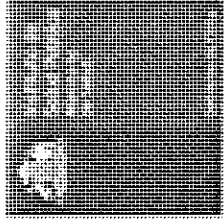
Alcances de este apéndice

- ❖ 1.4 Se entenderá por Manual de Calidad del agua a toda la documentación relacionada con el sistema de agua (protocolos, procedimientos, registros, diagramas, programas,



etc.) y que se pretende esté compilada en este manual para efectos de facilitar las auditorías.

- ❖ La metodología de análisis del agua aplicada durante la calificación del sistema debe ser la misma que aquella utilizada para el análisis de agua purificada empleada como materia prima de los productos que el laboratorio fabrica.
- ❖ Los métodos estadísticos a utilizar durante la validación del sistema deben ser establecidos por cada laboratorio, justificando su utilización.



APÉNDICE 3 VALIDACIÓN DE LIMPIEZA

1. Principio
2. Alcance
3. General
4. Protocolos e informes de validación de limpieza
 - 4.1 Protocolos de validación de limpieza
 - 4.2 Informes de validación de limpieza
5. Personal
6. Equipos
7. Detergentes
8. Microbiología
9. Muestreo
 - 9.1 General
 - 9.2 Muestreo directo de superficie (método directo)
 - 9.3 Muestras de enjuagues (método indirecto)
 - 9.4 Método de lote placebo
10. Metodologías analíticas
11. Determinación de límites de aceptación

1. PRINCIPIOS

1.1. Los objetivos de las buenas prácticas de manufactura incluyen la prevención de posible contaminación y contaminación cruzada de materias primas y productos farmacéuticos.

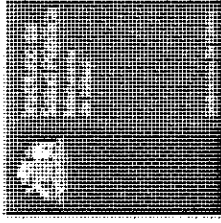
1.2. Los productos farmacéuticos pueden ser contaminados por una variedad de sustancias tales como contaminantes asociados con microorganismos, productos anteriores (ingredientes farmacéuticos activos (API) y residuos de excipientes), residuos de agentes de limpieza, materiales suspendidos en el aire, tales como polvo y material particulado, lubricantes y materiales auxiliares, tales como desinfectantes y residuos de productos de descomposición de:

- Residuos de productos ocasionados por, ej. el uso de ácidos y bases fuertes durante el proceso de limpieza;
- Residuos de productos de los detergentes, ácidos y bases que pueden ser empleados como parte del proceso de limpieza.

1.3. Los procedimientos de limpieza adecuados, desempeñan un rol importante en la prevención de contaminación y contaminación cruzada. La validación de los métodos de limpieza aporta evidencia documentada que un procedimiento de limpieza aprobado, proporcionará un equipo limpio, adecuado para el uso previsto.

1.4. El objetivo de la validación de limpieza es demostrar que el equipo está consistentemente limpio de producto, de residuos de detergente y de microorganismos a un nivel aceptable, para prevenir una posible contaminación y contaminación cruzada.

1.5. No se requiere necesariamente de validación de limpieza para limpiezas no críticas, tales como aquellas que se realizan entre lotes del mismo producto (o diferentes lotes del mismo producto intermedio en un proceso a granel), en algunas etapas intermedias, para pisos, paredes, o exterior de recipientes.



1.6. La validación de limpieza es fundamental en laboratorios multiproductos y debe ser ejecutada, entre otros, para equipos, procedimientos de sanitización y lavado de vestuario.

2. ALCANCE

2.1. Este apéndice describe los aspectos generales de la validación de limpieza, excluyendo las limpiezas especializadas o inactivaciones que puedan ser requeridas, ej. para eliminación de contaminantes virales o micoplasma en laboratorios de fabricación de biológicos.

3. GENERAL

3.1. Los procedimientos de limpieza deben ser validados. Deben existir POSs detallando el proceso de limpieza para equipos y utensilios.

3.2. El laboratorio debe tener criterios de limpieza establecidos y un procedimiento apropiado para la validación de limpieza, que contemple:

- superficies que tienen contacto con el producto;
- limpieza posterior a un cambio de producto (cuando una formulación farmacéutica se esté cambiando por otra formulación, completamente diferente);
- entre lotes, en campañas (cuando se esté fabricando una fórmula durante un periodo de tiempo, y en diferentes días);
- agrupación (*bracketing*) de productos para la validación de limpieza (esto a menudo surge cuando los productos contienen sustancias con propiedades similares (tales como solubilidad) o la misma sustancia en diferentes potencias. Una estrategia admisible es fabricar primero la forma más diluida (no necesariamente a la menor dosis) y luego la forma más concentrada. En oportunidades hay "familias" de productos que difieren levemente en cuanto a ingredientes activos o excipientes.); y
- evaluación y revalidación periódica del número de lotes fabricados entre las validaciones de limpieza.

3.3. Deben realizarse al menos tres aplicaciones consecutivas del procedimiento de limpieza, y demostrar ser exitosas, para comprobar que el método está validado.

4. PROTOCOLOS E INFORMES DE VALIDACIÓN DE LIMPIEZA

4.1. Protocolos de validación de limpieza

4.1.1. La validación de limpieza debe ser descrita en protocolos de validación, los cuales deben ser formalmente aprobados, ej. por la unidad de control de calidad o de aseguramiento de calidad.

4.1.2. Para la preparación del protocolo de validación de limpieza, se debe considerar lo siguiente:

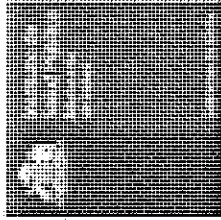
- desensamblaje del sistema;
- pre limpieza;
- agentes de limpieza, concentración, volumen de solución, calidad del agua;
- tiempo y temperatura;
- velocidad de flujo, presión y enjuague;
- complejidad y diseño del equipo;
- capacitación de operarios; y
- tamaño del sistema.



4.1.3. El protocolo de validación de limpieza debe incluir:

- los objetivos del proceso de validación;
- las personas responsables de realizar y aprobar el estudio de validación;
- la descripción de los equipos a usar, incluyendo un listado de equipos, marca, modelo, número de serie u otro código único;
- el intervalo entre el término de producción y el comienzo del procedimiento de limpieza (el intervalo puede ser parte del estudio desafío de la validación propiamente tal);
- el período máximo que un equipo puede dejarse sucio antes de ser limpiado, así como el establecimiento del tiempo que debe transcurrir después de la limpieza y antes de ser usado;
- los niveles de microorganismos (*bioburden*);
- los procedimientos de limpieza (documentados en un POS existente, incluyendo definición de cualquier proceso automatizado) a ser usados para cada producto, cada sistema de fabricación o cada parte de un equipo;
- todos los equipos utilizados para el monitoreo de rutina, ej. conductivímetros, pH-metros y analizadores de carbón orgánico total;
- el número de ciclos de limpieza a ser ejecutados consecutivamente;
- los procedimientos de muestreo a ser usados (muestro directo, muestreo por enjuague, monitoreo en proceso y ubicación de los puntos de muestreo) y la justificación para su uso;
- los datos de los estudios de recuperación (debe establecerse la eficiencia de la recuperación de la técnica de muestreo);
- la metodología analítica (especificidad y sensibilidad) incluyendo los límites de detección y de cuantificación;
- los criterios de aceptación (justificando la determinación de límites específicos) incluyendo un margen de error y de eficiencia de muestreo;
- la elección de agentes de limpieza debe ser documentada y aprobada por la unidad de calidad y debe estar científicamente justificada en base a ej.,
 - la solubilidad de los materiales a ser removidos;
 - el diseño y la construcción de los equipos y materiales de las superficies a ser limpiados;
 - la seguridad del agente de limpieza;
 - la facilidad de remoción y detección;
 - los atributos del producto;
 - la temperatura y volumen mínimo del agente de limpieza y solución de enjuague; y
 - recomendaciones del fabricante.
- requisitos de revalidación.

4.1.4. Los procedimientos de limpieza para productos y procesos que son muy similares no necesitan ser validados individualmente. Un estudio de validación de "peor caso" puede ser considerado aceptable. Para este enfoque, debe existir un programa de validación justificada, denominada "*bracketing*", que aborde aspectos críticos relacionados con el producto, equipo o proceso seleccionado.



4.1.5. Cuando se lleva a cabo el "bracketing" de productos, debe tomarse en consideración el tipo de productos y de equipos.

4.1.6. Sólo debe realizarse "bracketing" por producto cuando los productos involucrados sean similares en su naturaleza o propiedades y que serán procesados usando el mismo equipo. Posteriormente deben emplearse procedimientos de limpieza idénticos para estos productos.

4.1.7. Cuando se elige un producto representativo, éste debe ser el más difícil de limpiar.

4.1.8. Solo debe realizarse "bracketing" por equipo cuando el equipo sea similar, o sea el mismo equipo en tamaño diferente (ej. estanques de 300 litros, 500 litros y 1000 litros). Un enfoque alternativo, puede ser validar separadamente las capacidades mínimas y máximas.

4.2. Informes de validación de limpieza

4.2.1. Deben mantenerse los registros de limpieza relevantes (firmados por el operario, verificado por producción y revisado por garantía de calidad) y la fuente de los datos (resultados originales). Los resultados de la validación de limpieza deben ser presentados en informes de validación de limpieza, indicando el resultado y la conclusión.

5. PERSONAL

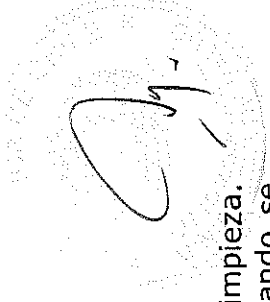
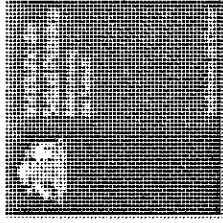
5.1. El personal u operarios que ejecutan rutinariamente la limpieza, deben ser capacitados y supervisados eficazmente.

6. EQUIPOS

6.1. Normalmente, sólo requieren ser validados los procedimientos para la limpieza de las superficies de los equipos que tienen contacto con el producto. Las partes de los equipos que no tienen contacto, en las cuales pueda migrar producto o cualquier material del proceso, deben tomarse en consideración. Deben identificarse las zonas críticas (independientemente del método de limpieza), particularmente en grandes sistemas que emplean sistemas de limpieza en sitio (*Clean in place*) semi-automáticos o completamente automáticos.

6.2. Deben utilizarse equipos dedicados para productos difíciles de limpiar, equipos difíciles de limpiar, o para productos con un elevado nivel de riesgo de seguridad, en que no es posible cumplir los límites de aceptación requeridos utilizando un procedimiento de limpieza validado.

6.3. Idealmente, debe existir un método para la limpieza de un equipo o sistema. Esto dependerá de los productos que se estén fabricando, si la limpieza se lleva a cabo entre lotes del mismo producto (como en una campaña prolongada) o si la limpieza se lleva a cabo entre lotes de diferentes productos.



6.4. El diseño del equipo puede influir en la eficacia del proceso de limpieza.

Por lo tanto, debe tomarse en cuenta el diseño del equipo cuando se redacta el protocolo de validación de limpieza, ej. mezcladores-V, bombas de transferencia o líneas de llenado.

7. DETERGENTES

7.1. Los detergentes deben facilitar el proceso de limpieza y deben ser fácilmente removibles. Deben evitarse en lo posible, los detergentes que tienen residuos persistentes, tales como detergentes catiónicos que se adhieren fuertemente al vidrio y son difíciles de remover.

7.2. El laboratorio debe conocer la composición del detergente y demostrar su remoción durante el enjuague.

7.3. Se deben definir los límites de aceptación para los residuos de detergente después de la limpieza. Cuando se validan los procedimientos de limpieza, también debe tenerse en cuenta la posibilidad de descomposición de los detergentes.

7.4. Los detergentes deben ser liberados por control de calidad de acuerdo a especificaciones preestablecidas.

8. MICROBIOLOGÍA

8.1. Debe considerarse la necesidad de incluir medidas para prevenir el crecimiento microbiano y remover la contaminación, donde ésta haya ocurrido.

8.2. Debe existir evidencia documentada que indique que la limpieza y el almacenamiento de rutina de los equipos no permite proliferación microbiana.

8.3. El periodo y condiciones de almacenamiento de equipos no limpios antes de su limpieza, y el tiempo entre limpieza y reuso de equipos, debe formar parte de los procedimientos de validación de limpieza.

8.4. Los equipos deben almacenarse secos después de su limpieza. No se debe permitir que agua residual permanezca en los equipos después de su limpieza.

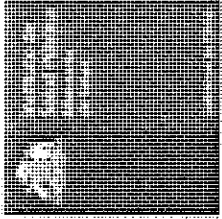
8.5. Es importante controlar la carga microbiana (*Bioburden*) a través de una limpieza adecuada y un almacenamiento apropiado de equipos, para asegurar que los procedimientos de esterilización o sanitización posteriores garanticen la esterilidad y el control de pirógenos en procesos estériles. Los procesos de esterilización de equipos pueden no ser adecuados para lograr una inactivación o remoción de pirógenos significativa.

9. MUESTREO

9.1. General

9.1.1. Normalmente los equipos deben ser limpiados tan pronto como sea posible después de su uso. Esto puede ser especialmente importante para las operaciones con productos tóxicos, suspensiones y graneles, o cuando el secado de los residuos afecten directamente la eficiencia de un procedimiento de limpieza.

9.1.2. Se consideran aceptables dos métodos de muestreo. Estos son: muestreo directo de las superficies y muestreo por enjuague. Generalmente lo más deseable es una combinación de los dos métodos.



91-

9.1.3. La práctica de remuestreo no debe utilizarse antes o durante la limpieza y operaciones, y sólo es aceptable en casos excepcionales. Un constante reanálisis y remuestreo puede indicar que el proceso de limpieza no está validado, porque en realidad estos reanálisis documentan la presencia de residuos y contaminantes inaceptables, que resultan de un proceso de limpieza ineficaz.

9.1.4. Debe existir evidencia que las muestras son recuperadas con exactitud, para ambos tipos de muestreo. Por ejemplo, una recuperación de más del 80% es considerada buena, mayor al 50% es razonable y menor al 50% no es aceptable.

9.2. **Muestreo directo de la superficie (método directo)**

Nota: Este método de muestreo es el más comúnmente usado e implica la utilización de un material inerte (por ejemplo, algodón hidrófilo) en el extremo de un asa (se refiere a un "hisopo") que se frota metódicamente en la superficie. Es importante el tipo de material de muestreo utilizado y su posible impacto en los resultados de los análisis, ya que el material de muestreo utilizado puede interferir con el análisis. (Por ejemplo, se ha encontrado que el adhesivo utilizado en los hisopos interfiere con el análisis de las muestras.)

9.2.1. Los factores que deben ser considerados incluyen: el proveedor del hisopo, el área hisopada, número de hisopos utilizados, si éstos son hisopos húmedos o secos, manipulación de los hisopos y las técnicas de hisopado.

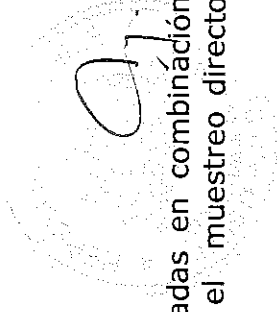
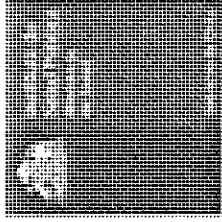
9.2.2. Para determinar la ubicación de los puntos de muestreos se debe considerar la composición de los equipos (por ejemplo vidrio o acero) y su ubicación (por ejemplo, aspas, paredes de estanques o accesorios (*fittings*)). Se deben considerar las ubicaciones "peor caso". El protocolo debe identificar la ubicación de los puntos de muestreo.

9.2.3. Deben identificarse las zonas críticas, es decir, las más difíciles de limpiar, especialmente en los grandes sistemas que emplean sistemas de limpieza en sitio (*Clean in place*) semiautomáticos o completamente automáticos.

9.2.4. El medio de muestreo y el solvente utilizado deben ser adecuados para su propósito.

9.3. **Muestreo por enjuague (método indirecto)**

Nota: Este método permite la toma de muestras de una gran superficie, de zonas que son inaccesibles o que no pueden ser desmontadas rutinariamente y proporciona una visión general. Las muestras de enjuague pueden entregar evidencia suficiente de una limpieza adecuada cuando la accesibilidad a las piezas de los equipos impide el muestreo directo de la superficie, y puede ser útil para verificar los residuos de los agentes de limpieza, por ejemplo, detergentes.



9.3.1. Las muestras de enjuague deben ser utilizadas en combinación con otros métodos de muestreo tales como el muestreo directo de superficie.

9.4. Método de lote placebo

Nota: Este método se basa en la fabricación de un lote placebo, el cual es luego analizado para detectar la presencia del producto anterior. Éste es un método costoso y laborioso. Es difícil garantizar que los contaminantes se desprendan de manera uniforme desde la superficie del equipo. Además, si las partículas del contaminante o residuo son suficientemente grandes, pueden no dispersarse uniformemente en el lote placebo.

9.4.1. El método de lote placebo debe utilizarse en conjunto con el método de enjuague y/o el método de superficie.

9.4.2. Las muestras deben ser tomadas a lo largo del proceso de fabricación. En estas muestras deben rastrearse trazas de productos anteriores (tomar en cuenta que la sensibilidad del ensayo puede ser reducida en gran medida por dilución de los contaminantes).

10. MÉTODOLÓGÍAS ANALÍTICAS

10.1. Las metodologías analíticas deben ser validadas antes de realizar la validación de la limpieza.

10.2. En un nivel de limpieza apropiado, las metodologías seleccionadas deben detectar residuos o contaminantes específicos de la (s) sustancia (s) que se están analizando (sensibilidad).

10.3. La validación de las metodologías analíticas debe incluir, según corresponda:

- precisión, linealidad y selectividad (este último si se buscan determinados analitos);
- límite de detección (LD);
- límite de cuantificación (LC);
- recuperación, adicionando (*spiking*) el analito; y
- reproducibilidad.

10.4. El límite de detección para cada método analítico debe ser lo suficientemente sensible para detectar el nivel aceptable establecido de residuos o contaminantes.

10.5. Se deben utilizar metodologías apropiadas que sean sensibles y específicas cuando corresponda, y pueden incluir métodos cromatográficos (por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC), cromatografía gaseosa (GC), y cromatografía en capa fina de alta presión (HPTLC)). Otros métodos pueden incluir (por si solos o en conjunto) medición del carbono orgánico total (TOC), pH, o conductividad; espectroscopia ultravioleta (UV), y ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA).



11. DETERMINACIÓN DE LÍMITES DE ACEPTACIÓN

Nota: no está garantizada la distribución uniforme de contaminantes.

11.1. Los criterios de aceptación establecidos para los niveles de contaminantes en la muestra deben ser prácticos, factibles y comprobables. La justificación de los límites de residuos establecidos debe ser lógica, y basada en el conocimiento de los materiales involucrados.

11.2. Cada situación debe ser evaluada individualmente. La manera en que los límites son establecidos debe ser considerada cuidadosamente. Al establecer los límites residuales, puede ser inadecuado enfocarse sólo en el reactante principal, debido a que otras modificaciones químicas pueden ser más difíciles de remover.

11.3. Además de los análisis químicos, si es necesario, se debe realizar un barrido mediante cromatografía en capa fina.

11.4. No debería haber residuos sobre los límites preestablecidos de los productos anteriores, de la reacción entre productos y productos de degradación, o del propio proceso de limpieza (por ejemplo, detergentes o disolventes).

11.5. El enfoque de la determinación de límites puede:

- ser específico por producto;
- agrupar productos en familias y elegir el producto peor caso;
- agrupar productos de acuerdo al riesgo, por ejemplo, productos muy solubles, productos con potencia similar, muy tóxicos, o productos difíciles de detectar;
- utilizar diferentes factores de seguridad para diferentes formas de dosificación basado en respuesta fisiológica (este método es esencial para materiales de alta potencia).

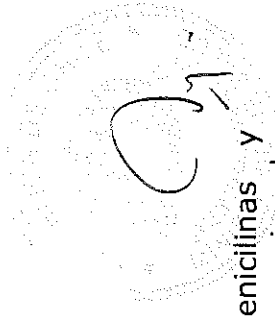
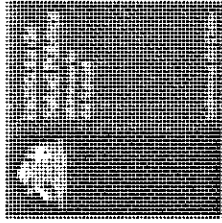
11.6. Los límites pueden ser expresados como una concentración en el producto siguiente (ppm), límite por superficie de área (mcg/cm^2) o en el agua de enjuague como ppm.

11.7. La sensibilidad de las metodologías analíticas debe ser definida para permitir que se establezcan límites razonables.

11.8. El fundamento para seleccionar los límites de presencia de residuos de productos debe cumplir con los criterios definidos.

11.9. Los tres criterios más comúnmente utilizados son:

- Visualmente limpio. (No debe haber residuos visibles en el equipo después de la limpieza.) Se debe determinar la concentración a la cual la mayoría de los ingredientes activos son visibles, a través de estudios de adición (*spiking*). Este criterio no es adecuado para los productos de baja dosis y alta potencia.
- No más de 10 ppm de un producto aparecerá en otro producto (base para los metales pesados en las materias primas), y
- No más de 0,1% de la dosis terapéutica normal de un producto aparecerá en la máxima dosis diaria de un producto posterior.



11.10. Se debe utilizar la más estricta de las tres opciones.

11.11. Algunos ingredientes alergénicos (por ejemplo, penicilinas y cefalosporinas) y materiales de alta potencia (por ejemplo, esteroides anovulatorios y citotóxicos) deben ser indetectables utilizando las mejores metodologías analíticas disponibles. (En la práctica, esto significa que estos productos se fabriquen en instalaciones físicas dedicadas). Indetectable no es igual a cero, no significa que no hay residuos presentes. Significa que los niveles de residuos están por debajo de la capacidad de detección de la técnica analítica, a menudo referida como sensibilidad del método.

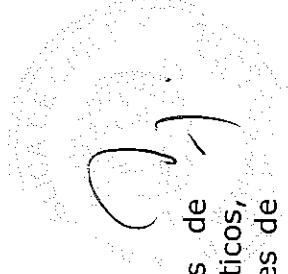
Alcances de este apéndice

- ❖ 1.6 La validación de procedimientos de sanitización se refiere a demostrar la efectividad del sanitizante Y, según las características de éste, asegurar que no queden trazas de él en el equipo que afecten al producto siguiente.
- ❖ 1.6 La validación del lavado de vestuario se refiere a contar con calificación del proveedor del servicio de lavado de vestuario, a contar con procedimientos de lavado efectivos y garantizar una frecuencia de cambio de vestuario adecuada entre productos, que evite la contaminación cruzada, todo ajustado a las BPM.
- ❖ 4.1.2 La prelimpieza es parte del método de limpieza que se valida.
- ❖ 4.1.3 El objetivo de la validación es asegurar un nivel de limpieza adecuado bajo ciertos límites preestablecidos, por lo tanto, una vez validado el método de limpieza no se requerirá de acciones adicionales para garantizar que el equipo esté limpio (por ejemplo, pasar paño humedecido con solución sanitizante antes de utilizar el equipo).
- ❖ 4.1.3 Los niveles de microorganismos (*bioburden*) pueden ser determinados según análisis de riesgos.
- ❖ 4.1.3 El procedimiento de muestreo a utilizar debe ser fundamentado.
- ❖ 4.1.7 El producto más difícil de limpiar debe determinarse mediante un análisis de riesgo, que debe considerar, entre otros, solubilidad, tamaño de lote, dificultad de lavado, etc.
- ❖ 7.2 Se debe conocer, al menos, la composición cualitativa del detergente. Esta información debe ser proporcionada por el proveedor del detergente.
- ❖ 7.3 Se deben evaluar las características del detergente, por ejemplo, en cuanto a descomposición. Esta información debe proporcionarla en proveedor del detergente.
- ❖ 7.4 Las especificaciones preestablecidas deben ser definidas por cada laboratorio.
- ❖ 11.2 Se debe evaluar previamente si el proceso de fabricación puede producir modificaciones químicas, y de ser así, debería considerarse en el estudio de validación, estableciendo los límites.
- ❖ 11.4 No es posible afirmar la ausencia total de residuos luego de aplicado un método de limpieza. El método de análisis a utilizar para detectar residuos debe ser establecido por cada laboratorio, siendo el TOC aceptable.
- ❖ 11.9 Los criterios aquí mencionados son los más comúnmente utilizados, otros criterios pueden ser utilizados, con la debida justificación.



APÉNDICE 4 VALIDACIÓN DE METODOLOGÍAS ANALÍTICAS

1. Principio
 2. General
 3. Metodologías Farmacopeicas
 4. Metodologías No- Farmacopeicas
 5. Validación de Metodologías
 6. Características de procedimientos analíticos.
1. **PRINCIPIO**
 - 1.1. Este apéndice presenta parte de la información sobre las características que deben ser consideradas durante la validación de las metodologías analíticas. Puede ser aceptable emplear enfoques distintos a los especificados en este anexo. Los laboratorios deben elegir el protocolo de validación y los procedimientos más adecuados para el análisis de sus productos.
 - 1.2. El laboratorio debe demostrar (a través de la validación) que el procedimiento analítico es adecuado para su finalidad.
 - 1.3. Las metodologías analíticas, deben ser validadas, incluyendo aquellas que se utilicen para estabilidad.
 - 1.4. Cuando sea apropiado, el departamento de Investigación y Desarrollo debe validar las metodologías analíticas antes de ser transferidas a la unidad de Control de Calidad.
 2. **GENERAL**
 - 2.1. La validación analítica procura demostrar que las metodologías analíticas entregan resultados que permiten una evaluación objetiva de la calidad especificada de los productos farmacéuticos. La persona responsable del laboratorio de control de calidad debe asegurar que las metodologías analíticas estén validadas. Los dispositivos analíticos empleados para estos análisis deben estar calificados y los instrumentos de medición empleados en la calificación deben estar calibrados. Cada nuevo procedimiento de análisis debe estar validado ⁽⁶⁾.
 - 2.2. Se debe contar con especificaciones para materiales y productos. Los análisis a realizar deben estar descritos en la documentación de las metodologías analíticas estandarizadas.
 - 2.3. Pueden ser utilizadas, especificaciones y metodologías analíticas estandarizadas en farmacopeas ("metodologías farmacopeicas"), o especificaciones o metodologías analíticas adecuadamente desarrolladas ("metodologías no-farmacopeicas") como las aprobadas por la autoridad regulatoria nacional de medicamentos.
 - 2.4. Para los estudios de validación, deben utilizarse estándares de referencia, bien caracterizados, con su pureza documentada.



2.5. Los procedimientos analíticos más comunes incluyen análisis de identidad, valoración de materias primas y productos farmacéuticos, análisis de cuantificación de contenido de impurezas y de límites de impurezas. Otros procedimientos analíticos incluyen ensayos de disolución y determinación del tamaño de partículas.

2.6. Los resultados de las metodologías analíticas deben ser fiables, exactos y reproducibles. Las características que deben ser consideradas durante el proceso de validación de metodologías analíticas son descritas en el ítem 6 de este apéndice.

2.7. Se debe realizar verificación o revalidación cuando sea relevante, por ejemplo, cuando hay cambios en el proceso de síntesis de las materias primas; cambios en la composición del producto terminado; modificación del procedimiento analítico; cuando las metodologías analíticas son transferidas de un laboratorio a otro; o cuando cambian partes importantes de equipos e instrumentos.

2.8. La verificación o grado de revalidación depende de la naturaleza del (de los) cambio(s).

2.9. Debe existir evidencia que acredite la calificación de las competencias de los analistas en los análisis que realizan.

3. METODOLOGÍAS FARMACOPEICAS

3.1. Cuando se utilizan metodologías farmacopeicas, debe disponerse de evidencia que demuestre que tales metodologías son adecuadas para el uso rutinario en el laboratorio (verificación).

3.2. Las metodologías farmacopeicas utilizadas para la determinación de contenido o de impurezas en productos farmacéuticos, también deben haber demostrado ser específicas en relación a la sustancia a analizar (sin interferencias de placebo).

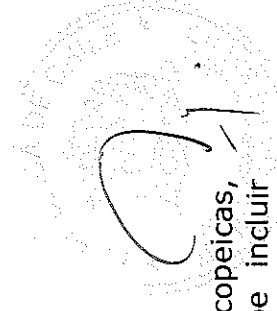
3.3. Las metodologías farmacopeicas se consideran validadas para el uso previsto como se prescribe en la (s) monografía (s). Sin embargo, el laboratorio además debe confirmar que, por ejemplo, para un producto farmacéutico terminado en particular analizado por primera vez, no surgen interferencias de los excipientes presentes, o que para un API, las impurezas provenientes de una nueva ruta de síntesis están adecuadamente diferenciadas. Si la metodología farmacopeica es adaptada para otro uso, entonces ésta debe ser validada para tal uso para demostrar que se ajusta a su propósito ⁽⁷⁾.

4. METODOLOGÍAS NO FARMACOPEICAS

4.1. Las metodologías no-farmacopeicas deben ser validadas apropiadamente.

5. VALIDACIÓN DE METODOLOGÍAS

5.1. La validación debe ser realizada en conformidad con el protocolo de validación. El protocolo debe incluir procedimientos y criterios de aceptación para todas las características. Los resultados deben ser documentados en el informe de validación.



5.2. Se debe justificar cuando se utilicen metodologías no-farmacopeicas, existiendo metodologías farmacopeicas. La justificación debe incluir información tal como comparaciones con las metodologías farmacopeicas u otras metodologías.

5.3. Las metodologías de ensayo estandarizadas deben ser descritas en detalle y deben proporcionar suficiente información para permitir que los analistas capacitados apropiadamente, lleven a cabo el análisis de manera confiable. Como mínimo, la descripción debe incluir las condiciones cromatográficas (en caso de los análisis por cromatografía), los reactivos necesarios, los estándares de referencia, las fórmulas para cálculos de resultados y pruebas de idoneidad del sistema.

6. CARACTERÍSTICAS DE PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS

6.1. Las características que deben ser consideradas durante la validación de metodologías analíticas incluyen:

- Especificidad
- Linealidad
- Rango
- Exactitud
- Precisión
- Límite de detección
- Límite de cuantificación
- Robustez

6.1.1.1. *Exactitud* es el grado de concordancia de los resultados de los ensayos en relación al valor verdadero, o la cercanía de los resultados obtenidos mediante el procedimiento al valor verdadero. Normalmente se establece en muestras del material a ser analizado, que han sido preparadas para determinar la exactitud cuantitativa. La exactitud debe ser establecida a lo largo del rango especificado en el procedimiento analítico.

Nota: es aceptable emplear un placebo "cargado" ("Spiked") en que se utiliza una cantidad o concentración conocida de un material de referencia.

6.1.2. *Precisión* es el grado de concordancia entre los resultados individuales. El procedimiento completo debe ser aplicado reiteradas veces para separar muestras idénticas extraídas del mismo lote homogéneo del material. Debe ser medida por el grado de dispersión de los resultados individuales con respecto a la media (buena agrupación) y estar expresada como la desviación estándar relativa (DSR).

6.1.2.1. *Repetibilidad* debe ser evaluada usando un mínimo de nueve determinaciones que abarquen el rango especificado en el procedimiento, por ejemplo tres concentraciones con tres repeticiones cada uno, o con un mínimo de seis determinaciones al 100% de la concentración del análisis.



6.1.1.2.2. *Precisión Intermedia* expresa variaciones dentro del laboratorio (usualmente en diferentes días, con diferentes analistas y diferentes equipos). Si se evalúa la reproducibilidad, la medición de la precisión intermedia no es requerida.

6.1.1.2.3. *Reproducibilidad* expresa *precisión* entre laboratorios.

6.1.1.3. *Robustez* (o *solidez*, *ruggedness*) es la capacidad del procedimiento de proporcionar resultados analíticos de exactitud y precisión aceptable bajo una variedad de condiciones. Los resultados de muestras independientes son influenciados por cambios en las condiciones operacionales o ambientales. La robustez debe ser considerada durante la fase de desarrollo, y debe demostrar la fiabilidad de un análisis cuando se realizan variaciones deliberadas en los parámetros del método.

6.1.1.3.1. Los factores que pueden afectar la robustez, al realizar análisis cromatográficos, incluyen:

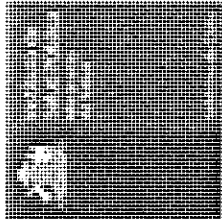
- Estabilidad de las muestras para análisis, de los estándares y de las soluciones;
- Reactivos (por ejemplo, diferentes proveedores);
- Diferentes columnas (por ejemplo, diferentes lotes y/o proveedores);
- Tiempo de retención;
- Variaciones de pH de una fase móvil;
- Variaciones en la composición de la fase móvil;
- Temperatura; y
- Velocidad de flujo.

6.1.1.4. *Linealidad* indica la capacidad de producir resultados directamente proporcionales a la concentración del analito en las muestras. Deben prepararse una serie de muestras en las cuales las concentraciones del analito abarcan el rango declarado en el procedimiento. Si existe una relación lineal, los resultados del análisis deben ser evaluados por métodos estadísticos apropiados. Deben ser utilizadas un mínimo de cinco concentraciones.

6.1.1.5. *Rango* es una expresión de los valores mínimos y máximos de analito que han demostrado ser determinados en el producto. El rango especificado es normalmente derivado de estudios de linealidad.

6.1.1.6. *Especificidad* (*selectividad*) es la capacidad de medir inequívocamente el analito de interés en presencia de componentes tales como excipientes e impurezas, que también puede esperarse que estén presentes. Debe llevarse a cabo una investigación de especificidad durante la validación de los análisis de identificación, de determinación de impurezas y de valoración.

6.1.1.7. *Límite de detección*, es la cantidad mínima de un analito que puede ser detectada, y no necesariamente cuantificada. Los enfoques pueden incluir procedimientos instrumentales o no instrumentales, y podrían incluir aquellos basados en:



- Evaluación visual;
- Relación señal / ruido;
- Desviación estándar de la respuesta y la pendiente;
- Desviación estándar del blanco; y
- Curva de calibración.

6.1.8. El *límite de cuantificación* es la mínima concentración de un analito en una muestra que puede ser determinada con exactitud y precisión aceptable. Los enfoques pueden incluir procedimientos instrumentales o no instrumentales, y podrían incluir aquellos basados en:

- Evaluación visual;
- Relación señal / ruido;
- Desviación estándar de la respuesta y la pendiente;
- Desviación estándar del blanco; y
- Curva de calibración.

6.2. Se resume en tabla 1 las características (y análisis) que deben ser considerados al utilizar diferentes tipos de procedimientos analíticos:

Tabla 1

Características a considerar durante la validación analítica.

Tipo de procedimiento analítico	identificación	Análisis de impurezas	Análisis de impurezas	Ensayo -disolución (solo medición)
Características				contenido/potencia
Exactitud	-			-
Precisión		Ensayo cuantitativo	Ensayo límite	+
• Repetibilidad	-	+	-	+
• Precisión intermedia ^a	-	+	-	+
Especificidad	+	+	+	+
Límite de detección	-	- ^b	+	-
Límite de cuantificación	-	+	-	-
Linealidad	-	+	-	+
Rango	-	+	-	+

-: Generalmente esta característica no es evaluada;

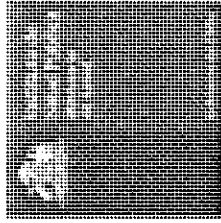
+: Generalmente esta característica debe ser evaluada;

^a: En los casos en que se lleva a cabo los estudios de reproducibilidad, la precisión intermedia no es requerida.

^b: Puede ser necesaria en algunos casos.

6.3. Pruebas de idoneidad del sistema (System Suitability Testing)

6.3.1 Las pruebas de idoneidad del sistema son una parte integral de muchos procedimientos analíticos. Las pruebas se basan en el concepto de que los equipos, sistemas electrónicos, las operaciones analíticas y las muestras a analizar constituyen un sistema integral que puede ser evaluado como tal. Los parámetros de las pruebas de idoneidad del sistema que necesitan ser establecidos para un procedimiento en particular, dependen del tipo de procedimiento que se está evaluando, por ejemplo, una prueba de resolución para un procedimiento en HPLC.



6.3.2 Las pruebas de idoneidad del sistema son empleadas para la verificación de metodologías farmacopeicas o procedimientos analíticos validados y deben ser realizadas con anterioridad a los análisis. Si los criterios de la idoneidad del sistema son cumplidos, la metodología o el procedimiento son considerados idóneos para el uso previsto.

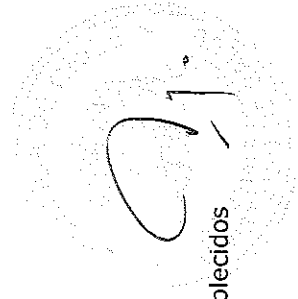
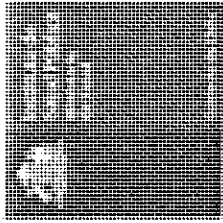
Nota: Si un gran número de muestras son analizadas de forma secuencial, entonces se deben realizar adecuadas pruebas de idoneidad del sistema durante toda la secuencia para demostrar que el desempeño del procedimiento es satisfactorio.

No se requiere de verificación para las metodologías básicas farmacopeicas, tales como (pero no limitados a) el pH, la pérdida por secado y métodos químicos húmedos ⁽⁸⁾.

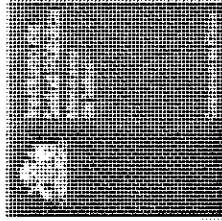
6.3.3 Un cambio importante en el procedimiento analítico, o en la composición del producto a analizar, o en la síntesis del API, requerirá de revalidación del procedimiento analítico ⁽⁹⁾.

Alcances de este apéndice

- ❖ 1.3 Todas las metodologías de análisis deben ser validadas, independiente del alcance.
- ❖ 1.4 El término apropiado aquí utilizado no restringe a que las validaciones deban ser ejecutadas por Investigación y Desarrollo únicamente.
- ❖ 2.3 Se debe verificar que la metodología de análisis farmacopeica sea apropiada al análisis a ejecutar.
- ❖ Los procedimientos de análisis aquí mencionados son los más comunes, pero no significa que las sustancias relacionadas u otros ensayos sean excluidos.
- ❖ 2.6 Es importante conocer si se producen cambios en el proceso de síntesis de las materias primas. Se debe evaluar el impacto que los cambios producidos ejercen en la metodología de análisis, y si afectan de manera crítica, entonces se debe revalidar. La verificación de las metodologías de análisis farmacopeicas debe ser establecida dependiendo del método de análisis, del producto, del laboratorio, etc.
- ❖ 5.3 La descripción detallada de las metodologías de análisis debe incluir además la preparación de las soluciones muestra y estándar.
- ❖ 6.1 Los criterios de aceptación de las características aquí mencionadas deben ser establecidos por cada laboratorio, y estar definidos en el plan maestro de validación, con la debida justificación. La autoridad sanitaria evaluará las validaciones de acuerdo a lo establecido en el plan maestro de validación y si éstas se abordan en el nivel apropiado.
- ❖ 6.1.1 Son aceptables otros métodos para determinar exactitud.
- ❖ Nota de 6.1.1 La nota describe un método general para determinar exactitud, otros métodos son aceptables.
- ❖ 6.1.3 Las variaciones que se hagan en los parámetros del método y los criterios de aceptación deben ser establecidos por cada laboratorio.
- ❖ 6.1.6 Los ensayos de degradaciones forzadas de las soluciones se entienden incluidas en la evaluación de especificidad, dado que corresponden a la investigación de especificidad que debe hacerse en el estudio de validación.
- ❖ Tabla 1 Pueden ser aceptables los criterios establecidos en la ICH Q2(R1).



- ❖ 6.3.2 Los criterios de aceptación para el *system suitability testing* deben ser establecidos en la validación del método.



APÉNDICE 5 VALIDACIÓN DE SISTEMAS COMPUTARIZADOS

1. General
2. Especificación del sistema
3. Especificación de funcionamiento
4. Seguridad
5. Copias de seguridad (*back up*)
6. Validación
7. Validación del *hardware* y *software*
 - 7.1 *Hardware*
 - 7.2 *Software*

1. GENERAL

1.1. Los sistemas computarizados deben ser validados en el nivel apropiado para su utilización y aplicación. Esto es de importancia en producción, así como en control y aseguramiento de calidad.

1.2. La utilización de un sistema computarizado incluye diferentes etapas. Éstas son planificación, especificación, programación, verificación, *commissioning*, documentación de operación, monitoreo y modificación.

1.3. El propósito de la validación de un sistema computarizado es garantizar un grado aceptable de evidencia (documentada, datos originales), confianza (cumplimiento riguroso, fiable y exhaustivo de las especificaciones predeterminadas), uso previsto, precisión, consistencia y fiabilidad.

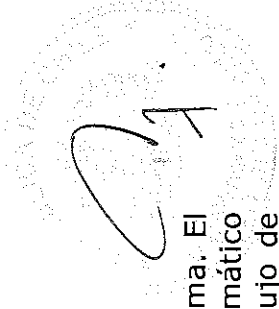
1.4. Tanto las especificaciones del sistema como las especificaciones funcionales deben ser validadas.

1.5. Se debe realizar evaluación periódica (o continua) después de la validación inicial.

1.6. Deben existir procedimientos escritos para monitorear el desempeño, control de cambios, seguridad del programa y de los datos, calibración y mantenimiento, capacitación de personal, recuperación en situaciones de emergencia y re-evaluación periódica.

1.7. Los aspectos de las operaciones computarizadas que deben ser consideradas durante la validación incluyen:

- Redes
- Manual de copias de seguridad (Manual *back-ups*)
- Controles de entrada / salida
- Documentación del proceso
- Monitoreo
- Alarmas
- Recuperación en situaciones de cortes energéticos



2. ESPECIFICACIÓN DEL SISTEMA

2.1.1. Debe existir un documento de control o especificación del sistema. El documento de control debe indicar los objetivos del sistema informático propuesto, los datos que deben registrarse y almacenarse, el flujo de ellos y cómo interactúan con otros sistemas y procedimientos, la información a ser producida, los límites de cualquier variable y el programa operativo y el programa de prueba (Deben incluirse ejemplos de cada documento producido por el programa).

2.2. Los elementos del sistema que deben considerarse en la validación, incluyen *hardware* (equipos), *software* (procedimientos) y personas (usuarios).

3. ESPECIFICACIÓN DE FUNCIONAMIENTO

3.1. Una especificación del funcionamiento o del desempeño debe proporcionar instrucciones para verificar, operar y mantener el sistema, así como también los nombres de la(s) persona(s) responsable(s) de su desarrollo y funcionamiento.

3.2. Los siguientes aspectos generales deben tenerse en cuenta cuando se utilizan sistemas computarizados:

- ubicación,
- fuente de poder,
- temperatura, y
- perturbaciones magnéticas.

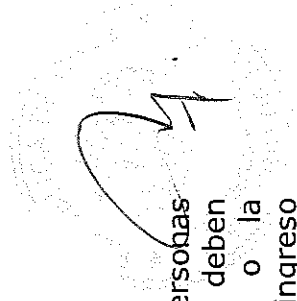
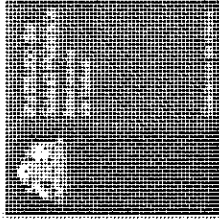
Las fluctuaciones en el suministro eléctrico pueden influir en los sistemas computarizados y una falla en la fuente de poder puede resultar en pérdida de memoria.

3.3. Los siguientes requerimientos generales de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) son aplicables a los sistemas computacionales:

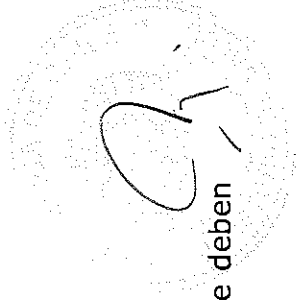
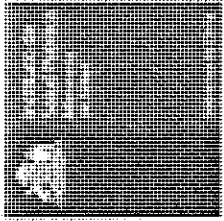
- *Verificación y revalidación.* Después de un período adecuado de funcionamiento de un nuevo sistema, éste debe ser revisado de manera independiente y comparado con las especificaciones del sistema y especificaciones del funcionamiento.
- *Control de cambios.* Sólo deben realizarse cambios en conformidad con un procedimiento definido, el cual debe incluir disposiciones para el chequeo, la aprobación y la implementación del cambio.
- *Chequeos.* Los datos deben ser revisados periódicamente para confirmar que éstos han sido transferidos con exactitud y confiabilidad.

4. SEGURIDAD

4.1. Esto es de importancia tanto en producción como en control y aseguramiento de calidad.



- 4.2. Los datos deben ser ingresados o corregidos únicamente por personas autorizadas para hacerlo. Los sistemas de seguridad adecuados deben estar correctamente instalados para impedir el ingreso o la manipulación de datos no autorizados. Todas las actividades de ingreso de datos, cambio o correcciones de las entradas incorrectas y la creación de copias de seguridad deben llevarse a cabo en conformidad a los Procedimientos Operativos Estándar (POS) escritos y aprobados.
- 4.3. Los procedimientos de seguridad deben estar por escrito. La seguridad también debe extenderse a los dispositivos usados para almacenar programas, tales como cintas, discos y tarjetas magnéticas. El acceso a estos dispositivos debe ser controlado.
- 4.4. La trazabilidad es de particular importancia y ésta debe ser capaz de identificar las personas que ingresaron datos o hicieron cambios, liberaron materiales, o realizaron otros pasos críticos en la fabricación o en control.
- 4.5. El ingreso de datos críticos a un computador por una persona autorizada para esos efectos (por ejemplo, el ingreso de una fórmula maestra de producción) requiere una verificación independiente y liberación para uso por una segunda persona autorizada también para dichos efectos y supervisada por el Jefe de Aseguramiento de la Calidad.
- 4.6. Deben validarse los POSs para determinados sistemas o procesos, ejemplo, deben definirse y probarse los procedimientos a seguir en caso de que el sistema falle o se averíe. Ajustes alternativos deben ser realizados por el equipo de validación, y se debe disponer de un procedimiento de recuperación en situaciones de desastre para los sistemas que necesitan funcionar en caso de averías.
5. **COPIAS DE SEGURIDAD (BACK-UPS)**
 - 5.1. Deben crearse copias de seguridad de todos los archivos y datos regularmente, las que deben mantenerse y almacenarse en un lugar seguro, para prevenir daños intencionales o accidentales.
6. **VALIDACIÓN**
 - 6.1. La planificación es una etapa del proceso de validación, la cual debe considerar la política de validación, el programa del proyecto y los POSs.
 - 6.2. Se deben definir los sistemas anexos a los sistemas computarizados y a los proveedores, y tanto éstos como el producto deben ser evaluados. El sistema debe ser diseñado y construido, teniendo en consideración los tipos, pruebas y garantía de calidad del *software*.
 - 6.3. Después de la instalación del sistema, éste debe ser calificado. La extensión de la calificación debe depender de la complejidad del sistema. El sistema debe ser evaluado y realizar la calificación de desempeño, control de cambios, mantenimiento y calibración, la seguridad, planificación de contingencia, POSs, capacitación, monitoreo del desempeño, y reevaluación periódica.



7. VALIDACIÓN DE **HARDWARE** Y **SOFTWARE**

En la tabla 1 se indican los aspectos del sistema computarizado que deben ser sometidos a validación.

Tabla 1

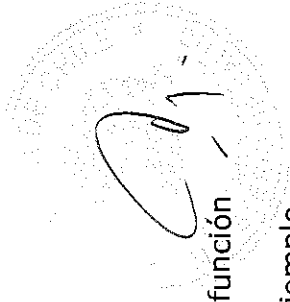
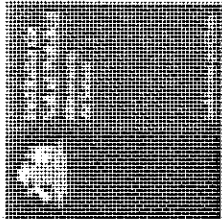
Resumen de requerimientos de validación para sistemas computarizados.

Hardware	Software
1. Tipos 1.1 Dispositivo de entrada 1.2 Dispositivo de salida 1.3 Convertidor de señales 1.4 Unidad de procesamiento central (CPU) 1.5 Sistema de distribución 1.6 Dispositivos periféricos	1. Nivel 1.1 Lenguaje del equipo 1.2 Lenguaje de ensamblaje 1.3 Lenguaje de nivel avanzado 1.4 Lenguaje de aplicación
2. Aspectos claves 2.1 Ubicación entorno distancia dispositivos de entrada 2.2 Señales de conversión 2.3 Operación de Entrada / Salida (I/O) 2.4 Comando de sobreescritura (<i>CommandOverrides</i>) 2.5 Mantenimiento	2. Identificación del software 2.1 Lenguaje 2.2 Nombre 2.3 Función 2.4 Entrada 2.5 Salida 2.6 Punto de control fijo (<i>Fixed Set Point</i>) 2.7 Punto de control variable (<i>Variable set point</i>). 2.8 Ediciones (<i>edits</i>) 2.9 Manipulación de entrada 2.10 Programa de sobreescritura (<i>programOverrides</i>)
3. Validación 3.1 Función 3.2 Límites 3.3 Peor caso 3.4 Reproducibilidad/consistencia 3.5 Documentación 3.6 Revalidación	3. Aspectos claves 3.1 Desarrollo de <i>software</i> 3.2 Seguridad del <i>software</i>
	4. Validación 4.1 Función 4.2 Peor caso 4.3 Repeticiones 4.4 Documentación 4.5 Revalidación

7.1. **Hardware**

7.1.1. Como parte del proceso de validación se deben realizar pruebas y desafíos apropiados al *hardware*.

7.1.2. Pueden influir en el sistema la estática, el polvo, las fluctuaciones de voltaje de la fuente de poder y las interferencias electromagnéticas. La extensión de la validación dependerá de la complejidad del sistema. El *hardware* es considerado un equipo, y la atención debe centrarse en su ubicación, mantenimiento y calibración del *hardware*, así como su validación/calificación.



- 7.1.3. La validación/calificación del *hardware* debe demostrar:
- que la capacidad del *hardware* esté acorde con su función asignada (por ejemplo, idioma extranjero);
 - que opera dentro de los límites operacionales (por ejemplo, memoria, puertos de conexión, puertos de entrada);
 - que se desempeña aceptablemente bajo las condiciones del peor caso, (por ejemplo, largas horas, temperaturas extremas), y
 - reproducibilidad/ consistencia (por ejemplo, desempeñando al menos 3 ejecuciones bajo diferentes condiciones).

7.1.4. La validación se debe realizar en conformidad a protocolos escritos de calificación, y los resultados se deben registrar en los informes de calificación.

7.1.5. Se debe llevar a cabo una revalidación cuando se realizan cambios significativos.

7.1.6. Gran parte de la validación de *hardware* puede ser realizada por el proveedor del computador. Sin embargo, la responsabilidad final por la idoneidad del equipo usado continúa siendo de la compañía.

7.1.7. La compañía debe mantener los datos de la validación de *Hardware* y sus protocolos. Cuando la información de la validación es generada por una empresa externa, por ejemplo el proveedor del computador, la compañía no requiere mantener todos los registros de los numerosos resultados de las pruebas; sin embargo, tales registros deben ser lo suficientemente completos (incluyendo los resultados generales y protocolos) para permitir a la compañía evaluar la conformidad de la validación. Será inadecuado, por ejemplo, una mera certificación de idoneidad del proveedor.

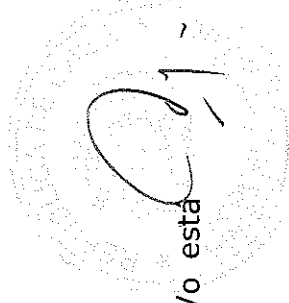
7.2. Software

7.2.1. *Software* es el término empleado para describir el conjunto completo de programas utilizados por un computador, y que deben estar incluidos en un menú.

7.2.2. Los registros se consideran un *Software*; se debe focalizar en la exactitud, seguridad, acceso, conservación de registros, revisión, doble chequeo, documentación y exactitud de la reproducción.

Identificación

7.2.3. La compañía debe identificar los siguientes puntos claves de los programas computacionales: lenguaje, nombre, función (objetivo del programa), entrada (determinar entradas), salida (determinar salidas), punto de control fijo (variables del proceso que no pueden ser cambiadas por el operador), punto de control variable (ingresados por el operador), ediciones (rechazar entrada/salida que no se ajuste a los límites y minimizar errores, por ejemplo, ingreso de números de cuatro o cinco caracteres), manipulación de entrada (y ecuaciones) y programa de sobre escritura (por ejemplo, detener un mezclador antes de tiempo).



7.2.4. Se debe identificar el personal que tiene la capacidad y/o está autorizado a escribir, alterar o acceder a los programas.

7.2.5. La validación del *software* debe garantizar que los programas computacionales (especialmente aquellos que controlan la fabricación y los procesos) se desempeñarán consistentemente como se espera, dentro de los límites pre-establecidos.

Cuando se planifica la validación, se deben considerar los siguientes puntos:

- Función: ¿el programa coincide con la función operativa asignada (por ejemplo, genera la documentación del lote, los diferentes lotes de materiales utilizados en un lote determinado)?
- Peor caso: realizar la validación bajo diferentes condiciones (por ejemplo, velocidad, volumen de datos, frecuencia).
- Repeticiones: suficiente número de veces (repetir ingresos de datos).
- Documentación: protocolos e informes.
- Revalidación: necesaria cuando se realizan cambios significativos.

Alcances de este apéndice

- ❖ Los sistemas computacionales ya operativos (en uso) también deben validarse, dado que la validación no solo involucra al *software* sino el equipo y el personal. Si se documenta que no son validables, entonces se deben hacer las modificaciones pertinentes o hacer adaptaciones.
- ❖ 5.1 Las copias de seguridad deben crearse con una frecuencia adecuada (Ej: mensualmente) y deben mantenerse en un servidor o dirección o ubicación física diferentes.
- ❖ Para aquellos equipos antiguos que tienen sistemas computacionales integrados, que no se pueden validar, se deben mantener registros manualmente.
- ❖ La revalidación de sistemas computacionales tiene el mismo enfoque que la revalidación de otros sistemas.



APÉNDICE 6 CALIFICACIÓN DE SISTEMAS Y EQUIPOS

1. Principio
2. Alcance
3. General
4. Calificación de Diseño
5. Calificación de Instalación
6. Calificación de Operación
7. Calificación de Desempeño
8. Recalificación
9. Calificación de sistemas y equipos "en uso"

1. PRINCIPIO

1.1. Los sistemas y equipos deben ser apropiadamente diseñados, ubicados, instalados, operados y mantenidos para ajustarse a su propósito previsto.

1.2. Los sistemas críticos, es decir, aquellos cuyo desempeño consistente puede tener un impacto en la calidad de los productos, deben ser calificados. Estos pueden incluir, según corresponda, sistemas de purificación de agua, sistemas de manejo de aire, sistemas de aire comprimido y sistemas de vapor.

1.3. El continuo desempeño adecuado de los equipos es importante para asegurar consistencia lote a lote. Por lo tanto, los equipos críticos deben ser calificados.

2. ALCANCE

2.1. Este apéndice describe los aspectos generales de calificación de sistemas y equipos.

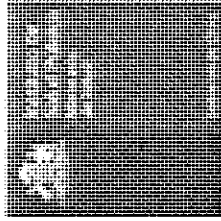
2.2. Normalmente la calificación es aplicable a los sistemas y equipos críticos, cuyo desempeño puede tener un impacto en la calidad del producto.

3. GENERAL

3.1. El laboratorio debe tener una política de calificación para sistemas y equipos.

3.2. La política y el programa de calificación deben incorporar los equipos (incluyendo instrumentos) utilizados en la producción y en el control de calidad.

3.3. Los sistemas y equipos nuevos deben someterse a todas las etapas de calificación, incluyendo calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ), según corresponda (Fig. 1).



4.2. Debe seleccionarse un proveedor adecuado para el sistema o equipo correspondiente (proveedor aprobado).

5. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

5.1. Los sistemas y equipos deben ser instalados correctamente, de acuerdo a un plan de instalación y a un protocolo de calificación de instalación.

5.2. Durante la instalación deben establecerse los requisitos para la calibración, mantenimiento y limpieza.

5.3. La calificación de instalación debe incluir la identificación y verificación de todos los elementos del sistema, piezas, servicios, controles, medidores y otros componentes.

5.4. Los dispositivos de medición, de control e indicadores deben ser calibrados contra estándares nacionales o internacionales adecuados, que sean trazables.

5.5. Deben existir registros documentados para la instalación (informe de calificación de instalación) para indicar la conformidad de la instalación, que debe incluir los detalles del proveedor y fabricante, nombre del sistema o equipo, modelo y número de serie, fecha de la instalación, repuestos, procedimientos relevantes y certificados.

5.6. Al final de este apéndice se incluye un ejemplo de protocolo e informe de calificación de instalación.

6. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN

6.1. Los sistemas y equipos deben operar correctamente y su operación debe ser verificada de acuerdo con un protocolo de calificación de operación.

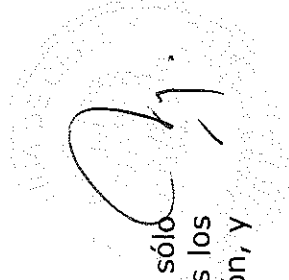
6.2. Se deben identificar los parámetros críticos de operación. Los estudios de variables críticas deben incluir condiciones que abarquen circunstancias y límites superiores e inferiores (también conocido como "condiciones del peor caso").

6.3. La calificación de operación debe incluir la verificación de operación de todos los elementos, piezas, servicios, controles, medidores y otros componentes del sistema.

6.4. Deben existir registros documentados para la verificación de operación (informe de calificación de operación) que indique la conformidad de la operación.

6.5. Los Procedimientos de Operación Estándar (POSS) para la operación deben encontrarse finalizados y aprobados.

6.6. Se debe proporcionar capacitación a los operarios de los sistemas y equipos, manteniendo los registros de éstas.



- 6.7. Los sistemas y equipos deben ser liberados para el uso rutinario sólo una vez finalizada la calificación de operación, siempre que todos los resultados de las calibraciones, limpieza, mantención, capacitación, y ensayos relacionados, se encuentren conformes.
- 6.8. Al final de este apéndice se incluye un ejemplo de protocolo e informe de calificación de operación.

7. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO

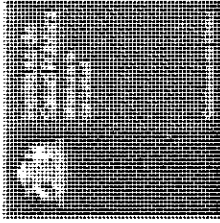
- 7.1. Los sistemas y equipos se deben desempeñar consistentemente de acuerdo a las especificaciones de diseño. El desempeño debe ser verificado de acuerdo con el protocolo de calificación de desempeño.
- 7.2. Debe contarse con registros documentados para la verificación de desempeño (informe de calificación de desempeño) que indique la conformidad de la operación durante un periodo de tiempo. Los laboratorios deben justificar el periodo de tiempo seleccionado durante el cual se realiza la calificación de desempeño.
- 7.3. Al final de este apéndice se incluye un ejemplo de protocolo e informe de calificación de desempeño.

8. RECALIFICACIÓN

- 8.1. La recalificación de sistemas y equipos debe realizarse de acuerdo a un programa definido. La frecuencia de recalificación puede ser determinada basándose en factores tales como los análisis de los resultados relativos a calibración, verificación y mantención.
- 8.2. Debe realizarse recalificación periódica.
- 8.3. Debe realizarse recalificación después de cambios. La extensión de la recalificación después de cambios debe justificarse en base a una evaluación de riesgo del cambio. Debe considerarse la recalificación después de cambios, como parte del procedimiento de control de cambios.

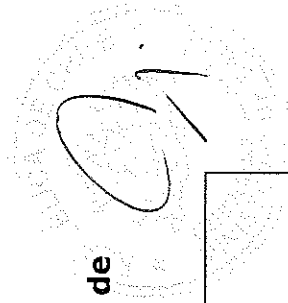
9. CALIFICACIÓN DE SISTEMAS Y EQUIPOS "EN USO"

- 9.1. Debe contarse con datos que respalden y verifiquen la adecuada operación y desempeño de los sistemas y equipos que han estado "en uso" durante un periodo de tiempo y los cuales no han sido objeto de calificación de instalación y/o de operación.
- 9.2. Estos deben incluir parámetros de operación y límites para variables críticas, calibración, mantención y mantención preventiva, procedimientos operativos estándar (POs) y registros.



Ejemplo de formato de un protocolo e informe de calificación de instalación (IQ) ^a

Protocolo de validación _____ Calificación de instalación _____
Página _____ de _____
Título: _____
Nombre y dirección del establecimiento: _____
Protocolo de validación N° _____ Protocolo IQ N° _____
Título: _____
Protocolo redactado por: _____
Aprobado por: _____ Fecha: _____
Aprobación de Aseguramiento de Calidad por: _____ Fecha: _____
Objetivo: Asegurar que _____ (sistema/equipo) instalado cumple con las especificaciones de adquisición, con las referencias del fabricante y su literatura, documentando la información que _____ (sistema/equipo) cumple sus especificaciones. N° de inventario del equipo: _____
Alcance: Para ejecutar la calificación de instalación como se describe en este protocolo IQ, en el momento de la instalación, modificación y reubicación.
Responsabilidad _____ (persona/cargo) supervisor de la instalación que ejecutará la calificación y registrará los resultados. _____ (persona/cargo) verificará los resultados y redactará el informe. Aseguramiento de Calidad revisará y aprobará el protocolo e informe IQ.
Sistema/equipo _____ a. Descripción del sistema/equipo a ser instalado: descripción general de los componentes y funciones principales. _____ _____ b. Lista de los principales componentes: 1. _____ Código N° _____ 2. _____ Código N° _____ 3. _____ Código N° _____ c. Descripción de servicios de soporte (por ejemplo, tuberías, conexiones, suministro de agua) 1. _____ Código N° _____ 2. _____ Código N° _____ 3. _____ Código N° _____
Procedimiento 1. Preparar una lista de verificación de todos los componentes y piezas, incluyendo repuestos, de acuerdo a la orden de adquisición y especificaciones del fabricante. 2. Registrar la información real de cada pieza, componente, ítem de equipos auxiliares, instalaciones de apoyo y compararlas con las especificaciones del fabricante. 3. Registrar cualquier desviación del sistema/equipo. 4. Preparar un informe de desviaciones justificando la aceptación y el impacto en el funcionamiento. 5. Preparar un informe IQ. ^b 6. Entregar el informe a Aseguramiento de Calidad para su revisión y aprobación.
Lista de verificación para componentes N°: _____ Nombre: _____ Código N°: _____ Función del componente: _____



Ejemplo de formato de un protocolo e informe de calificación de instalación (IQ) ^a(Continuación)

	Requerido/solicitado	Real	Desviaciones
1	Modelo/N° serie		
2	Especificación		
3	Manual		
4	Diagrama/Planos		
5	Cableado		
6	Energía, Corriente		
7	POS (operación) POS (mantención) POS (calibración)		
8	Controles de entrada/salida		
9	Entorno/Requisitos ambientales		
10	Equipos de análisis o instrumentos		
11	Sistemas y servicios de apoyo		
12	Lista de repuestos, N° de piezas, proveedores		
13	Otros		

Ejecutado por: _____ Fecha: _____
 Desviaciones: _____ Fecha: _____
 Verificado por: _____ Fecha: _____

Informe de desviaciones

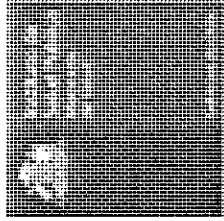
Desviaciones: _____
 Justificación de la aceptación: _____
 Impacto en la operación: _____
 Redactado por: _____ Fecha: _____

Informe de calificación de instalación

Resultados: _____
 Conclusiones: _____
 Redactado por: _____ Fecha: _____
 Aprobación de Aseguramiento de Calidad por: _____ Fecha: _____

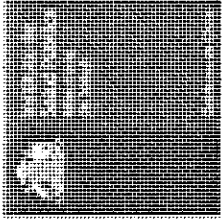
^a Este formato es usado para propósitos de capacitación y refleja algunos de los posibles contenidos para un protocolo de Calificación de Instalación.

^b Como mínimo, el informe IQ debe incluir la fecha de inicio del estudio, fecha de término, observaciones realizadas, problemas detectados, información completa recolectada, resumen de informe de desviaciones, resultados de todos los análisis, datos de la muestra (si aplica), ubicación de los datos originales, otra información relevante del estudio, y la conclusión de la validez de la instalación.



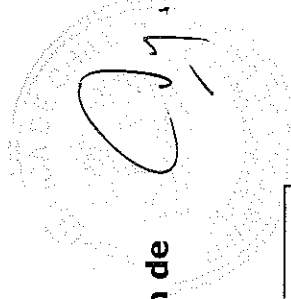
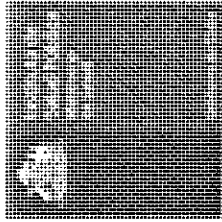
Ejemplo de formato de un protocolo e informe de calificación de operación (OQ) ^a

<p>Protocolo de validación _____ Calificación de operación _____</p> <p>Pág. _ de _</p> <p>Título _____</p> <p>Nombre y dirección del establecimiento _____</p> <p>Protocolo de validación N° _____ Calificación de Operación: _____</p> <p>Título: _____</p> <p>Protocolo redactado por: _____</p> <p>Aprobado por: _____ Fecha: _____</p> <p>Aprobación de Aseguramiento de Calidad por: _____</p> <p>Fecha: _____</p>																		
<p>Objetivo</p> <p>Determinar que el sistema/equipo opera de acuerdo con las especificaciones, y registrar toda la información y datos relevantes para demostrar que funciona según lo previsto.</p> <p>Alcance</p> <p>A ser ejecutado después de la instalación, modificación o reubicación, una vez que la calificación de instalación haya concluido.</p> <p>Responsabilidad</p> <p>La persona responsable de operar el sistema/equipo efectuará la calificación y registrará los datos.</p> <p>El supervisor supervisará el estudio, verificará que los registros estén completos, redactará el informe de desviaciones y el informe de calificación de operación.</p> <p>Aseguramiento de Calidad revisará y aprobará el protocolo y el informe de calificación de operación</p>																		
<p>Materiales, equipos, documentos</p> <p>Listado de equipos que requieren calibración (tabla 1)</p> <p>Materiales o suministros necesarios para efectuar la calificación de operación.</p> <table><tr><td>1</td><td>_____</td><td>Código No</td></tr><tr><td>2</td><td>_____</td><td>Código No</td></tr><tr><td>3</td><td>_____</td><td>Código No 4</td></tr><tr><td></td><td>_____</td><td>Código No 5</td></tr><tr><td></td><td>_____</td><td>Código No</td></tr><tr><td>6</td><td>_____</td><td>Código No</td></tr></table> <p>POS e instructivos de las operaciones normales del sistema sometido a prueba (tabla 2).</p> <p>Registros de capacitación en los que documenten que los operarios han sido capacitados (tabla 2).</p> <p>Manuales del equipo (tabla 2).</p>	1	_____	Código No	2	_____	Código No	3	_____	Código No 4		_____	Código No 5		_____	Código No	6	_____	Código No
1	_____	Código No																
2	_____	Código No																
3	_____	Código No 4																
	_____	Código No 5																
	_____	Código No																
6	_____	Código No																
<p>Procedimiento</p> <p>Someter a prueba y registrar los datos de calibración para calibrar los equipos e instrumentos (tabla 1).</p> <p>Someter a prueba y registrar la condición operativa de los puntos de control y las alarmas (tabla 3).</p> <p>Someter a prueba y registrar las salidas (tabla 4).</p> <p>Enumerar los requisitos de calibración del sistema sometido a prueba y los registros de la calibración del sistema (tabla 5).</p> <p>Medir y registrar los resultados de desafío específico al sistema en condiciones normales y en el peor caso, cuando sea apropiado (tabla 6).</p> <p>Registrar cualquier desviación a los procedimientos efectuados.</p> <p>Preparar un informe de desviaciones que incluya la justificación de la aceptación y el impacto sobre la operación.</p> <p>Preparar un informe de calificación de operación: éste deberá incluir la fecha de inicio del estudio; fecha de término, observaciones realizadas, problemas detectados, información completa recolectada, resumen de informe de desviaciones, resultados de pruebas de control/alarma, datos de la muestra (si aplica), ubicación de los datos originales, otra información relevante del estudio; y la conclusión de la validez de las operaciones del equipo/sistema.</p> <p>Entregar el informe a Aseguramiento de Calidad para su revisión y aprobación</p>																		



Ejemplo de formato de un protocolo e informe de calificación de operación^a (Continuación)

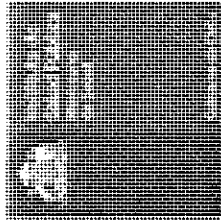
Preparación Tabla 1: Calibración de aparatos e instrumentos. Aparatos/instrumentos calibración _____ _____ _____ _____ Efectuado por: _____ Fecha _____ Desviaciones: _____ Verificado por: _____ Fecha _____	Preparación Tabla 2: Verificación de documentos. Título y Nº de POS AC/CC _____ _____ _____ _____ Registros de capacitación Cursos de POS Nº _____ _____ _____ _____ Nombre del empleado _____ _____ _____ _____ Fecha _____ _____ _____ _____ Marca y modelo del equipo _____ _____ _____ Manual disponible S [] N [] S [] N [] S [] N [] S [] N [] Efectuado por: _____ Fecha _____ Desviaciones: _____ Verificado por: _____ Fecha _____	Tabla 3: Puntos de control y alarmas Punto de control/alarma _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ Resultados _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ Fecha _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ Efectuado por: _____ Fecha: _____ Desviaciones: _____ Verificado por: _____ Fecha: _____
--	---	---



Ejemplo de formato de un protocolo e informe de calificación de operación (OQ) ^a (Continuación)

Informe de desviaciones
Desviación (es): _____ _____ _____
Justificación de la aceptación: _____ _____ _____
Impacto sobre la operación: _____ _____ _____
Redactado por: _____ Fecha _____

^a: El siguiente formato es usado para propósitos de capacitación y refleja algunos de los posibles contenidos para un protocolo de Calificación de Operación.



Ejemplo de formato de un protocolo e informe de calificación de desempeño (PQ)^a

Protocolo de validación _____ Calificación de desempeño _____ Pág. ___ de ___ Título _____
Nombre y dirección del establecimiento Protocolo de validación N° _____ Calificación de desempeño _____ Título: _____ Protocolo redactado por: _____ Aprobado por: _____ Fecha: _____ Aprobación de Aseguramiento de Calidad por: _____ Fecha: _____
Materiales, Equipos, Documentos POSs para las operaciones normales del equipo o sistema sometido a prueba (incluidos los formularios para el registro de datos, tablas, diagramas, materiales y equipos necesarios). Adjuntar copias. Listado de POS: _____
POSs específicos para pruebas de desempeño (incluyendo formularios para el registro de datos, tablas, diagramas, materiales y equipos necesarios, cálculos y análisis estadísticos a ser efectuados, y las especificaciones y los criterios de aceptación predeterminados). Adjuntar copias. Listado de POS: _____
A ser ejecutada después de haber concluido y aprobado la calificación de instalación y la calificación de operación. A ser ejecutada después de la instalación, modificación o reubicación y para la revalidación a intervalos adecuados. Cada pieza de los equipos al servicio del equipo/sistema a validar, deben encontrarse previamente validados. (por ej., el sistema de agua antes que el generador de vapor; el generador de vapor antes que el autoclave). Responsabilidad La persona responsable de operar el sistema o equipo realizará la calificación y registrará la información. El supervisor supervisará el estudio, verificará que los registros estén completos y redactará el informe de desviaciones y el informe de calificación de desempeño. Aseguramiento de Calidad revisará y aprobará el protocolo e informe de la calificación de desempeño.
Procedimiento Equipos: ejecutar el procedimiento normal tres veces por cada uso (configuración o carga) y registrar todos los datos requeridos y cualquier desviación del procedimiento. Sistemas: ejecutar durante 20 días laborales consecutivos, registrando todos los datos requeridos y cualquier desviación del procedimiento. Elaborar el formulario resumen de registro de datos (tabla 1). Evaluación Adjuntar todos los formularios de registro de datos debidamente completados y firmados. Completar el formulario resumen de registro de datos (tabla 1). Ejecutar todos los cálculos y análisis estadísticos requeridos (tabla 2). Comparar con los criterios de aceptación (tabla 3). Preparar el Informe de desviaciones incluyendo la justificación de la aceptación y el impacto en el desempeño. Preparar un informe de calificación de desempeño: éste debe incluir la fecha de inicio del estudio; fecha de término, observaciones realizadas, problemas detectados, información completa recolectada, resumen de informe de desviaciones, resultados de todos los análisis, indicar si los resultados cumplen con los criterios de aceptación, ubicación de los datos originales, cualquier información relevante del estudio; y la conclusión de la validez del equipo/sistema. Entregar el informe a Aseguramiento Calidad



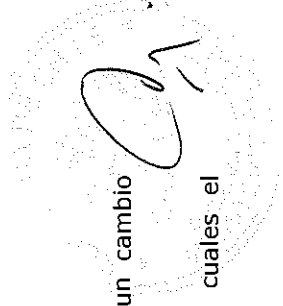
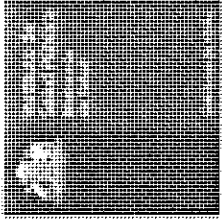
Ejemplo de formato de un protocolo e informe de calificación de desempeño (PQ)^a (Continuación)

Tabla 1: Registro de resumen de datos (a ser preparado para el procedimiento específico sometido a prueba)	
Efectuado por: _____	Fecha _____
Verificado por: _____	Fecha _____
Tabla 2: Cálculos y análisis estadísticos	
Efectuado por: _____	Fecha _____
Verificado por: _____	Fecha _____
Tabla 3: Criterios de aceptación v/s resultados de la prueba de desempeño	
Criterios	Resultados Aprobado/rechazado
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
Efectuado por: _____	Fecha _____
Verificado por: _____	Fecha _____
Informe de desviaciones	
Desviación (es): _____	
Justificación de la aceptación: _____	
Impacto sobre la operación, función o proceso: _____	
Redactado por: _____	Fecha _____
Verificado por: _____	Fecha _____
Informe de calificación de desempeño	
Resultados: _____	
Conclusiones _____	
Redactado por: _____	Fecha _____
Aprobación de Aseguramiento de Calidad por: _____	
Fecha _____	

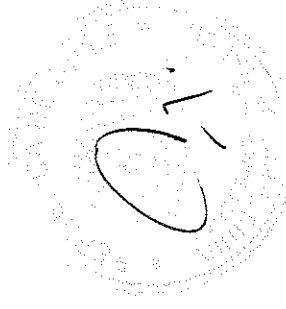
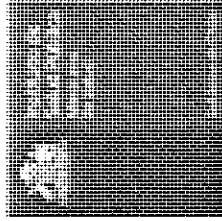
^a: El siguiente formato es usado para propósitos de capacitación y refleja algunos de los posibles contenidos para un protocolo de Calificación de Desempeño.

Alcances de este apéndice

❖ La política se refiere a los lineamientos con los que el laboratorio aborda las calificaciones.



- ❖ Figura 1 La flecha hacia arriba significa que esto es un ciclo, luego de un cambio efectuado se debe recalificar.
- ❖ La calificación de diseño aplica para equipos o sistemas nuevos, en los cuales el laboratorio haya participado en su diseño.
- ❖ Se aclara que este punto no puede ser restringido sólo a estándares internacionales.
- ❖ 6.2 Las condiciones de peor caso corresponden a condiciones extremas.
- ❖ Ejemplo protocolo OQ el registro de salidas se refiere a las salidas digitales y análogas del equipo.
- ❖ 7.2 Calificación de desempeño: No siempre es aceptable realizar la calificación de desempeño de un equipo durante la validación de proceso de fabricación, dado que de esta manera no se evalúan las diferentes capacidades de los equipos ni hay posibilidad de probar otros productos que representen mayor complejidad. Esto debe evaluarse caso a caso y establecerse en el plan maestro de validación, debidamente justificado.
- ❖ 8.1 La frecuencia de las recalificaciones periódicas la establece cada laboratorio para cada equipo con documentación sustentable de respaldo.
- ❖ 9.1 El tipo de calificación para sistemas y equipos que han estado “en uso” durante un periodo de tiempo es calificación de operación y desempeño.



APÉNDICE 7 VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ESTERILES

1. Principio
2. Alcance
3. General
4. Validación prospectiva
5. Validación concurrente
6. Validación retrospectiva
7. Revalidación
8. Control de cambios

1. PRINCIPIO

1.1. La validación de procesos entrega evidencia documentada de que un proceso es capaz de entregar de manera confiable y reiterada un producto de la calidad requerida.

1.2. Los principios de la planificación, organización y ejecución de la validación de procesos son similares a aquellos para la calificación. Ésta debe ser realizada de acuerdo a protocolos de validación de procesos, los datos deben ser recolectados y revisados frente a criterios de aceptación predefinidos, y plasmados en informes de validación de procesos.

2. ALCANCE

2.1. Este apéndice describe los aspectos generales de la validación de proceso para la fabricación de productos terminados no estériles.

2.2. Normalmente, la validación de procesos debe cubrir al menos las etapas y parámetros críticos en el proceso de fabricación de un producto farmacéutico (por ejemplo, aquellos que pueden tener un impacto en la calidad del producto).

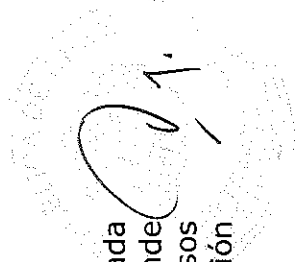
3. GENERAL

3.1. La política y el enfoque de validación de procesos debe estar documentada, por ejemplo, en un plan maestro de validación, y debe incluir las etapas y parámetros críticos.

3.2. La validación de procesos normalmente debe comenzar una vez que la calificación de los sistemas y equipos de apoyo esté finalizada. En ciertos casos, la validación de procesos puede ser realizada de manera concurrente con la calificación de desempeño.

3.3. A diferencia de otros requerimientos de BPM, la validación por sí misma, no mejora los procesos. Sólo puede confirmar (o no, dependiendo del caso) que un proceso ha sido apropiadamente desarrollado y está bajo control ⁽¹⁰⁾.

3.4. Idealmente toda actividad de desarrollo en sus últimas etapas debe finalizar con una fase de validación, para la cual deben haberse identificado los procesos y etapas críticas. Esto incluye en particular, la fabricación de productos de investigación y el escalamiento de procesos desde la planta piloto a la unidad de producción a escala industrial ⁽¹⁰⁾.



3.5. La validación de procesos normalmente debe encontrarse finalizada previo a la fabricación del producto terminado que se pretende comercializar (validación prospectiva). La validación de procesos durante la producción rutinaria también puede ser aceptable (validación concurrente).

4. VALIDACIÓN PROSPECTIVA

4.1. Los factores o parámetros críticos que pueden afectar la calidad del producto terminado deben ser identificados durante el desarrollo del producto. Para lograr esto, el proceso de producción debe ser desglosado en etapas individuales, y cada etapa debe ser evaluada (ej: en base a la experiencia o consideraciones teóricas).

Cuando se identifican posibles situaciones críticas, se evalúa el riesgo, se investigan las posibles causas y se determina su probabilidad y magnitud, se elabora el plan de ensayo, y se establecen las prioridades. Los ensayos luego son ejecutados y evaluados y se realiza una evaluación general. Si al final los resultados son aceptables, el proceso es satisfactorio. Los procesos insatisfactorios deben ser modificados y perfeccionados hasta que un estudio de validación compruebe que éstos son satisfactorios. Esta forma de validación es esencial para limitar el riesgo de ocurrencia de errores en la producción a escala industrial⁽¹¹⁾.

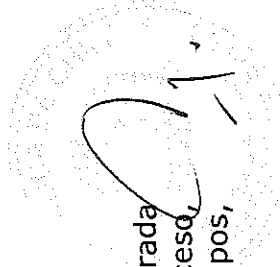
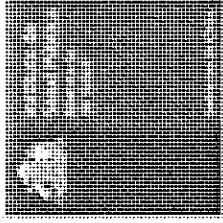
4.2. De ser posible, la criticidad de estos factores debe ser determinada a través del desafío del "peor caso".

4.3. La validación prospectiva debe ser realizada de acuerdo a un protocolo de validación. El protocolo debe incluir:

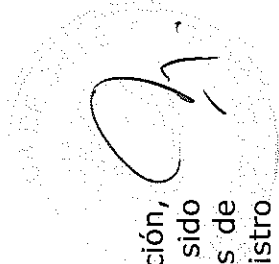
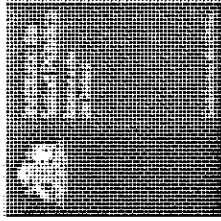
- una descripción del proceso;
- una descripción del estudio;
- detalles de los equipos y/o instalaciones a ser utilizadas (incluyendo equipos de medición o de registro) junto con su status de calibración;
- las variables a ser monitoreadas;
- las muestras a ser tomadas: dónde, cuándo, cómo, cuántas y cuánto (tamaño de muestra);
- las características/atributos del comportamiento del producto a ser monitoreadas, junto con los métodos de análisis;
- los límites de aceptación;
- cronogramas de trabajo;
- responsabilidades del personal; y
- detalle de los métodos de registro y evaluación de resultados, incluyendo análisis estadísticos.

4.4. Todos los equipos, el área de producción y metodologías analíticas a ser utilizados deben estar completamente validados y/o calificados según corresponda.

4.5. El personal que participa en el trabajo de validación debe haber sido apropiadamente capacitado.



- 4.6. La documentación de fabricación a ser utilizada debe ser elaborada después que han sido identificados los parámetros críticos del proceso, y han sido determinados y especificados los ajustes de equipos, especificaciones de componentes y condiciones ambientales.
- 4.7. Posteriormente, se debe fabricar un determinado número de lotes del producto terminado. El número de lotes a fabricar en la ejecución de la validación debe ser suficiente para permitir un grado de variación normal y establecer tendencias y proveer de suficientes datos para la evaluación.
- 4.8. Se puede considerar que una validación de proceso es adecuada, si los datos de al menos 3 lotes consecutivos están dentro de los parámetros finalmente acordados y generan un producto de la calidad deseada.
- 4.9. Los lotes deben ser del mismo tamaño, y deben ser del mismo tamaño a utilizar en escala industrial. Si esto no es posible, se debe considerar un tamaño de lote reducido en el diseño del protocolo, y cuando comience la producción a escala industrial, se debe demostrar la validez de cualquier hipótesis previamente formulada.
- 4.10. Se deben ejecutar controles exhaustivos al producto en varias etapas durante el proceso de fabricación de los lotes, incluyendo al producto final y a su envase y empaque.
- 4.11. Los resultados deben estar documentados en el informe de validación. Como mínimo, el informe debe incluir:
- descripción del proceso: documentos de fabricación y envase empaque, incluyendo detalles de las etapas críticas;
 - resumen detallado de los resultados obtenidos de los controles en proceso y control final, incluyendo los datos de ensayos fallidos. Cuando los datos primarios no son incluidos, se debe hacer referencia a las fuentes utilizadas y su ubicación;
 - cualquier acción realizada en adición a lo especificado en el protocolo, o cualquier desviación del protocolo, debe ser formalmente registrada junto con una explicación;
 - revisión y comparación de los resultados contra aquellos esperados; y
 - aceptación o rechazo formal del trabajo por el equipo o personas designadas responsables de la validación, después de completar cualquier acción correctiva o repetición de trabajo.
- 4.12. En base a los resultados obtenidos, se debe establecer una conclusión y recomendación respecto del grado necesario de monitoreo y de controles de proceso para la fabricación rutinaria.
- 4.13. La conclusión y la recomendación deben ser incorporadas en los documentos de fabricación y envase empaque, y/o procedimientos operativos estándar (POSS), para el uso rutinario. Se deben especificar límites y frecuencias de análisis y controles. Se deben especificar también, las acciones a tomar en caso de que los límites sean excedidos.



4.14. Los lotes fabricados como parte de la ejecución de la validación, destinados a ser comercializados o distribuidos, deben haber sido fabricados bajo condiciones que cumplan cabalmente los requisitos de buenas prácticas de manufactura y con la autorización de registro sanitario.

5. VALIDACION CONCURRENTE

5.1. En ciertos casos, puede ser apropiado validar un proceso durante la fabricación rutinaria, como por ejemplo, cuando el producto corresponde a una concentración diferente al producto previamente validado, una diferente forma de comprimido o cuando el proceso es bien comprendido.

5.2. La decisión de llevar a cabo una validación concurrente debe ser realizada por personal debidamente autorizado.

5.3. Es esencial que las instalaciones y los equipos a ser utilizados durante la validación concurrente hayan sido previamente calificados.

5.4. La validación concurrente debe ser realizada de acuerdo a un protocolo de validación.

5.5. Los resultados deben ser documentados en un informe de validación.

5.6. Durante la vida del producto, se debe efectuar la validación concurrente combinada con un análisis de tendencia que incluya la estabilidad ^(1.1).

6. VALIDACION RETROSPECTIVA

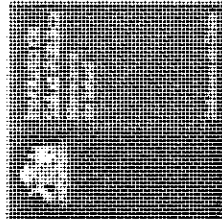
6.1. La validación retrospectiva se basa en una revisión exhaustiva de los datos históricos que proveen la evidencia documental necesaria de que el proceso está realizando lo esperado. Este tipo de validación también requiere de la elaboración de un protocolo, el informe de los resultados de la revisión de los datos, una conclusión y una recomendación.

6.2. La validación retrospectiva no es el método de validación de preferencia y sólo debe ser empleada en casos excepcionales. Sólo es aceptable para procesos bien establecidos y será inadecuada cuando hayan ocurrido cambios en la composición del producto, procedimientos de operación o equipos.

6.3. Se deben revisar datos suficientes que proporcionen una conclusión estadísticamente significativa.

6.4. Si los resultados de la validación retrospectiva son considerados satisfactorios, esto debe servir sólo como un indicador que el proceso no necesita ser validado en el futuro inmediato.

6.5. Para la validación retrospectiva, deben ser revisados un total de a lo menos, 15 a 25 lotes, preferentemente procesados durante un periodo no superior a 12 meses ^(1.2).



6.6. Una vez analizados los resultados, se deben analizar además la información sobre problemas relacionadas con el producto. La confiabilidad del proceso es demostrada si, durante un periodo de tiempo considerable no se tienen rechazos, quejas, devoluciones, reacciones adversas inexplicables, etc.⁽¹²⁾.

7. REVALIDACIÓN

Nota: ver texto principal de "validación". La necesidad de revalidación periódica de procesos no estériles es considerada de baja prioridad respecto de los procesos estériles.

7.1. La revalidación es necesaria para asegurar que los cambios en el proceso y/o en el área en que se lleva a cabo el proceso, sean intencionales o no, no afecten adversamente las características del proceso y la calidad del producto⁽¹¹⁾.

7.2. En el caso de los procesos estandarizados, que usan equipos convencionales, una revisión de los datos, similar a la que se requeriría para una validación retrospectiva, puede aportar una garantía apropiada de que el proceso continúa bajo control. Los siguientes puntos también deben ser considerados:

- La ocurrencia de cualquier cambio en la fórmula patrón, métodos, fabricante de materias primas, equipos y/o instrumentos;
- Calibraciones y mantenciones preventivas realizadas a los equipos;
- Procedimiento operativo estándar (POs); y
- Programa de limpieza y sanitización.

7.3. La revalidación puede ser dividida en dos categorías generales⁽¹¹⁾:

- revalidación después de cualquier cambio que repercuta en la calidad del producto.
- revalidación periódica realizada a intervalos programados.

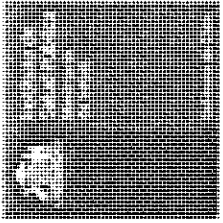
8. CONTROL DE CAMBIOS

Nota: ver texto principal en "validación".

8.1. Los productos fabricados con procesos que han sufrido cambios no deberían ser liberados para la distribución sin pleno conocimiento y consideración del cambio y de su impacto en el proceso de validación.

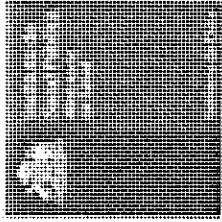
8.2. Los cambios que requieren de revalidación pueden incluir:

- cambios en el proceso de fabricación (ej: tiempos de mezclado, temperaturas de secado);
- cambios en los equipos (ej: incorporación de sistemas automáticos de detección);
- cambios en el área de fabricación y en los sistemas de apoyo (ej: remodelación de áreas o un nuevo método de tratamiento de agua);
- transferencia de procesos a otro sitio; y
- cambios no esperados (ej: aquellos observados durante las auditorías internas o durante los análisis rutinarios de los datos de tendencia del proceso).



9. PROTOCOLO DE LA VALIDACIÓN⁽¹³⁾ Ejemplo de formato de un protocolo e informe de validación de proceso^a

Protocolo de validación _____	Validación del proceso _____
Pág. ___ de _____	
Título _____	
Nombre y dirección del establecimiento _____	
Protocolo de validación N° _____	Validación del proceso _____
Título: _____	
Protocolo redactado por: _____	
Aprobado por: _____	
Fecha: _____	
Aprobación de Aseguramiento de Calidad por: _____	Fecha: _____
Objetivo	
Alcance	
Responsabilidad	
1. Descripción del proceso en su totalidad: subprocesos, diagrama de flujo, pasos críticos/riesgos	
- Formula Patrón:	
- Listado de POS:	
POS para las operaciones normales del proceso (utilizados para la fabricación y limpieza y sanitización) sometido a prueba (incluidos los formularios para el registro de datos y los materiales y equipos necesarios).	
POS para las pruebas durante la fabricación, de control de calidad efectuadas durante el proceso (pruebas validadas) (incluidos los formularios para el registro de datos y los materiales y equipos necesarios).	
POS para las pruebas específicas del estudio de validación que se efectúa (pruebas validadas) (incluidos los formularios para el registro de datos y los materiales y equipos necesarios).	

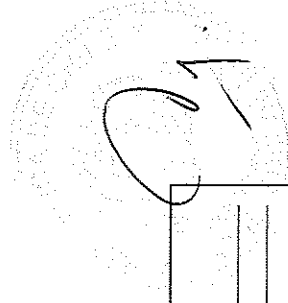


Ejemplo de formato de un protocolo e informe de validación de proceso^a (Continuación)

2. Descripción de los sistemas, equipos e instrumentos involucrados, con sus calificaciones, mantenciones y calibraciones correspondientes.
Listado _____ Sistemas / equipos/ aparatos calibración (señalando fecha) _____ /Instrumentos Informe PQ/mantención Aceptado/rechazado _____
3. Identificación de la validación de las metodologías analíticas.
Listado Informe validación _____ Aceptado/rechazado _____
4. Capacitación del personal.

5. Detalles de descripción de: parámetros a controlar, plan de muestreo, frecuencia de controles, métodos de control, criterio de aceptación y análisis de riesgos identificando los parámetros críticos, entre otros.

6. Procedimiento
Funcionamiento Proceso: Ejecutar tres veces el proceso completo de acuerdo a los POS y registrar todos los datos necesarios. Las desviaciones de los procedimientos se registrarán en los formularios para el registro de datos. Pruebas analíticas: efectuar las pruebas ordinarias asociadas con el proceso, en conformidad con el POS. Los resultados de las pruebas tendrán que ser aprobados por Control de Calidad.
Evaluación Anexar todos los formularios para el registro de datos y los gráficos. Efectuar todos los cálculos y análisis estadísticos (determinados con anterioridad) necesarios. Comparar con los criterios de aceptación.
Preparar el informe de desviaciones. (Incluyendo la justificación de la aceptación y la repercusión sobre el proceso).
Preparar un informe de validación del proceso Éste debe incluir para cada ciclo de validación lo siguiente: fecha de inicio del estudio; fecha de finalización; observaciones efectuadas; problemas encontrados; integridad de la información recogida; resumen del informe de desviaciones de las pruebas; y los análisis estadísticos; concordancia de los resultados con los criterios de aceptación; ubicación de los datos originales; otra información pertinente al estudio.
Aprobación Presentar el documento a Aseguramiento de Calidad para su examen y aprobación. El proceso debe cumplir todas las especificaciones en tres ciclos consecutivos.



7. Listado de los formularios para el registro de datos que se adjuntan

Verificado por: _____ Fecha: _____

8. Cálculos y análisis estadísticos

Efectuado por: _____ Fecha: _____
Verificado por: _____ Fecha: _____

9. Criterios de aceptación comparados con los resultados de la prueba

Criterios Aprobado/rechazado

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Redactado por: _____ Fecha: _____
Verificado por: _____ Fecha: _____

10. Informe de desviaciones

Desviaciones:

Justificación de la aceptación:

Impacto sobre el proceso:

Redactado por: _____ Fecha: _____
Verificado por: _____ Fecha: _____

11. Informe de validación del proceso

Resultados:

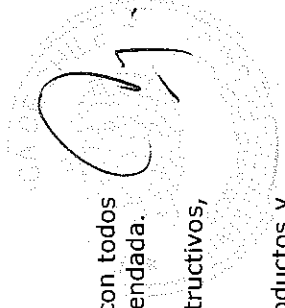
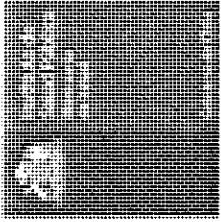
Conclusión:

Redactado por: _____ Fecha: _____
Aprobación de Aseguramiento de Calidad por: _____ Fecha _____

^{a1}: *El siguiente formato es usado para propósitos de capacitación y refleja algunos de los posibles contenidos para un protocolo de validación de proceso.*

Alcances de este apéndice

- ❖ 3.2 No siempre es aceptable realizar la calificación de desempeño de un equipo durante la validación de proceso de fabricación, dado que de esta manera no se evalúan las diferentes capacidades de los equipos ni hay posibilidad de probar otros productos que representen mayor complejidad. Esto debe evaluarse caso a caso y establecerse en el plan maestro de validación, debidamente justificado.
- ❖ 3.3 La finalidad de un estudio de validación no es mejorar los procesos. No obstante, el informe de validación puede contener propuestas para el mejoramiento de procesos, si es que se encuentran, luego del estudio de validación.

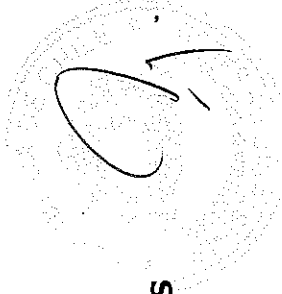
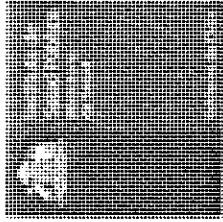


- ❖ 3.5 La validación retrospectiva es aceptada en esta guía siempre que cumpla con todos los requisitos establecidos en punto 6 de este anexo. Sin embargo, no es recomendada.
- ❖ 4.6 Los documentos de fabricación, tales como, planillas, procedimientos, instructivos, etc., deben ser redactados una vez que el proceso de fabricación esté afinado.
- ❖ 5.6 La validación concurrente debe ir acompañada de revisión periódica de productos y análisis de tendencias, incluyendo estudios de estabilidad (*ongoing*).
- ❖ 7.3 Los resultados de la revisión periódica de producto pueden servir de base para la revalidación periódica.
- ❖ 8.1 Si se produce un cambio en el proceso de fabricación se debe evaluar el impacto que produce en él y la criticidad del mismo. Si el cambio no afecta de manera crítica el proceso de fabricación, entonces el producto puede ser comercializado.
- ❖ El cambio de equipo "igual por igual", implica equipos idénticos en cuanto a marca y modelo, estando ambos calificados, y además, una verificación (varianza por ejemplo), entre uno y otro, para garantizar que el cambio no afecta de manera crítica el proceso.



REFERENCIAS

- (1).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 40, Anexo 4.
- (2).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 34, Anexo 7, Glosario.
- (3).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 37, Anexo 4, punto 4.5.
- (4).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 37, Anexo 4, punto 4.10.
- (5).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 37, Anexo 4, punto 4.6.
- (6).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 34, Anexo 6, Nota Introducción.
- (7).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 44, Anexo 1, punto 16.3.
- (8).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 44, Anexo 1, punto 16.4.
- (9).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 44, Anexo 1, punto 16.5.
- (10).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 34, Anexo 6, General.
- (11).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 34, Anexo 6, punto 1.
- (12).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 34, Anexo 6, punto 3.
- (13).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas Informe 34, Anexo 6, punto 6 y Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF), Segunda parte: Validación, ítem 13.
- (14).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 34, Anexo 7, punto 5.



**ANEXO N° 2:
BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS ESTÉRILES**

1. Consideraciones generales
2. Control de calidad
3. Sanitización
4. Fabricación de preparados estériles
5. Esterilización
6. Esterilización Terminal
7. Proceso aséptico y esterilización por filtración
8. Tecnología de aislador
9. Tecnología de soplado/llenado/sellado (Blow/fill/seal)
10. Personal
11. Locales
12. Equipo
13. Acabado de productos estériles

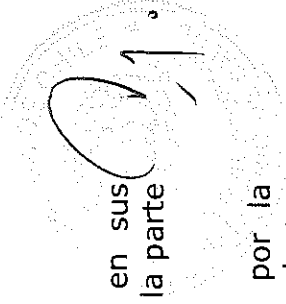
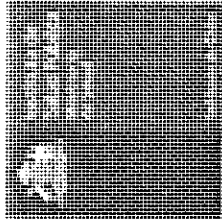
Referencias : OMS Technical Report Series, No. 961, 2011

1. Consideraciones generales

- 1.1. La producción de preparaciones estériles debe llevarse a cabo en áreas limpias, el ingreso a las cuales debe ser a través de esclusas para el personal y para materiales y equipos. Las áreas limpias deben mantenerse en un nivel adecuado de limpieza y deben estar dotadas de aire filtrado con filtros de eficiencia comprobada.
- 1.2. Las operaciones de preparación de los materiales, como los que implican envases y cierres (tapones y casquetes), preparación de productos, llenado y esterilización, deben realizarse en zonas separadas, dentro de las áreas limpias. Estas áreas se clasifican en cuatro grados (ver sección 4).
- 1.3. Las operaciones de fabricación se clasifican en dos categorías:
 - aquellas en que el producto es esterilizado en forma terminal, y
 - aquellas en que el producto es elaborado asépticamente en algunas o todas las etapas (ej. Luego de filtración esterilizante, a partir de materias primas estériles, etc.).

2. Control de calidad

- 2.1. La prueba de esterilidad a la que se somete el producto terminado sólo se debe considerar como la última de una serie de medidas de control, mediante las cuales se asegura la esterilidad. La prueba debe ser validada para los productos implicados.
- 2.2. Las muestras tomadas para las pruebas de esterilidad deben ser representativas de todo el lote y en particular incluir muestras tomadas de las partes del lote que se consideren de mayor riesgo de contaminación, por ejemplo:
 - en el caso de los productos que se han llenado asépticamente, las muestras deben incluir envases llenados al inicio y al final del lote y después de cualquier interrupción significativa del trabajo.



- para los productos que han sido esterilizados por calor en sus envases finales, debe considerarse la toma de muestras de la parte que potencialmente sea la más fría de la carga.

2.3. La esterilidad de un producto terminado está garantizada por la validación del ciclo de esterilización, para el caso de productos esterilizados en forma terminal, y para aquellos productos elaborados en forma aséptica mediante ensayos de "simulación de llenado con medios de cultivo " o "*media fill*". Se deben revisar los registros de los procesos de los lotes (*batch-records*), y en el caso de los procesos asépticos, los registros de calidad ambiental deben ser examinados en conjunto con los resultados de las pruebas de esterilidad. El procedimiento de la prueba de esterilidad, debe ser validado para cada producto. Para la validación y evaluación del desempeño de la prueba de esterilidad deben ser usados métodos farmacopeicos.

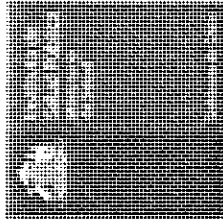
2.4. Para productos inyectables, se debe monitorear la presencia de endotoxinas, utilizando un método establecido por farmacopea, que ha sido validado para cada tipo de producto, tanto el agua para inyectables, los productos intermedios y los productos terminados. Para las soluciones parenterales de gran volumen, el control de agua o de productos intermedios se debe hacer siempre, además de los ensayos requeridos por la monografía aprobada para el producto terminado. Cuando una muestra no pasa una de las pruebas, la causa debe ser investigada y es necesario tomar las medidas de acción. Métodos alternativos a los de las farmacopeas pueden utilizarse si están validados, justificados y autorizados.

2.5. Pueden utilizarse métodos microbiológicos rápidos para reemplazar los métodos microbiológicos tradicionales, y obtener en un menor tiempo resultados de calidad microbiológica. Por ejemplo para agua, medio ambiente y carga biológica (*bioburden*), podrían ser considerado siempre que estén debidamente validados y se desarrolle una evaluación comparativa del método rápido propuesto, contra el método de farmacopea.

3. Sanitización

3.1. La sanitización de las áreas limpias es especialmente importante. Deben limpiarse frecuentemente y en profundidad, de acuerdo a un programa escrito aprobado. Debe ser usado más de un tipo de sanitizante (deben alternarse). Se debe monitorear en forma regular el proceso de sanitización, para detectar contaminación o la presencia de un organismo contra el cual el procedimiento de limpieza no sea efectivo. Las interacciones entre los diferentes materiales de limpieza deben ser validadas. Una apropiada validación de limpieza debe llevarse a cabo para garantizar que residuos del sanitizantes pueden ser detectados y removidos por el proceso de limpieza.

3.2. Los sanitizantes y detergentes deben ser controlados para detectar posible contaminación microbiana; las diluciones deben mantenerse en recipientes limpios y solamente almacenados por períodos definidos, a menos que sean esterilizados. Los sanitizantes y los detergentes utilizados en áreas grado A y B deben ser estériles antes de su uso.



3.3. El programa de sanitización debe incluir también un agente esporicida, ya que muchos sanitizantes comunes no son efectivos contra las esporas. La eficacia de los procedimientos de limpieza y sanitización debe ser demostrada.

3.4. La fumigación de las áreas limpias puede ser útil para reducir la contaminación microbiana en lugares inaccesibles.

4. Fabricación de productos estériles

4.1. Las áreas limpias para la fabricación de productos estériles se clasifican de acuerdo a las características ambientales requeridas. Cada operación de fabricación requiere un determinado nivel de limpieza ambiental en condiciones de operación, para reducir al mínimo los riesgos de contaminación microbiana o por partículas del producto o materiales que están siendo manipulados.

4.2. La información detallada respecto de los métodos de determinación de limpieza microbiológica y partículas del aire, superficies, etc., no se contempla en esta guía.

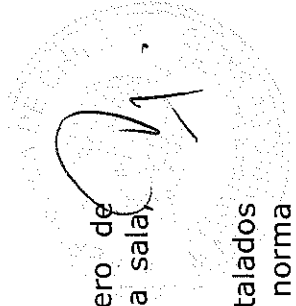
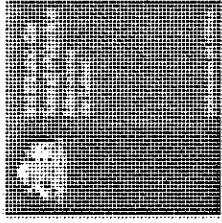
4.3. Debe ser utilizada la norma ISO 14644-1 (2) para la clasificación de la limpieza de acuerdo a la concentración de partículas suspendidas en el aire (determinación del número de sitios de muestreo, el cálculo del tamaño de la muestra y la evaluación de la clasificación de acuerdo a los datos obtenidos).

4.4. La Tabla 1 también debe ser aplicada para definir los niveles a ser usados como base para el monitoreo de partículas en áreas limpias.

4.5. Para la fabricación de productos farmacéuticos estériles, se distinguen cuatro grados de áreas limpias:

- **Grado A:** Es el área para operaciones de alto riesgo, por ejemplo, llenado y realización de conexiones asépticas. Normalmente, estas condiciones se logran usando una estación de trabajo de flujo de aire unidireccional. Los sistemas de flujo de aire unidireccional deben proporcionar una velocidad homogénea del aire de 0.36-0.54 m/s (valor orientativo) en una posición de trabajo definido de 15-30 cm por debajo del filtro terminal o del sistema distribuidor de aire. La velocidad a nivel de trabajo no debe ser inferior a 0,36 m/s. La uniformidad y la eficacia del flujo unidireccional de aire, debe ser demostrado mediante la realización de las pruebas de visualización de flujo de aire.
- **Grado B:** Es el área de entorno a la de grado A, en la preparación y llenado aséptico.
- **Grados C y D:** Son áreas limpias para llevar a cabo etapas menos críticas en la preparación de productos estériles o para llevar a cabo actividades en las que el producto no está directamente expuestos (Ej., conexiones asépticas con conectores asépticos y operaciones en un sistema cerrado).

4.6. En aisladores cerrados y gabinetes con guantes, se puede usar flujo de aire unidireccional y velocidades menores.



4.7. Con el fin de alcanzar grados de aire B, C y D el número de renovaciones de aire debe ser apropiado para el tamaño de la sala, equipamiento y personal presente en ella.

4.8. Los filtros de aire de alta eficiencia para partículas (HEPA) instalados deben estar sujetos a pruebas de fugas de acuerdo con la norma ISO14644-3(3), a un intervalo recomendado de 6 meses (2 veces al año), pero que no exceda de 12 meses. El propósito de realizar pruebas periódicas de fugas es asegurar que el medio filtrante, el marco del filtro y el sellado estén libres de fugas. El aerosol seleccionado para la prueba de fuga del HEPA no debería promover crecimiento microbiano y debe estar compuesto por un número o masa suficiente de las partículas. Se permiten parches en el filtro HEPA realizados por el fabricante del filtro y en la operación *in situ*, siempre que el tamaño de los parches y procedimientos cumplan las recomendaciones de la norma ISO1822-4(4).

Clasificación de áreas limpias y dispositivos de aire limpio

4.9. Las salas limpias y los dispositivos de aire limpio se clasifican de acuerdo con la norma ISO 14644 (2-3, 5-7).

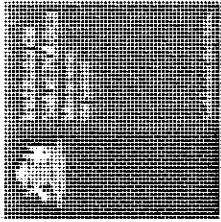
4.10. La clasificación debe diferenciarse claramente del monitoreo ambiental del proceso operacional. En la Tabla 1 se muestra la máxima concentración de partículas en el aire, permitidas para cada grado.

Tabla 1.
Máxima concentración de partículas permitidas en el aire

Grado	Número máximo de partículas permitidas por m ³ , de tamaño superior o igual al indicado en la tabla	
	en reposo ^a (At Rest)	en operación ^b
A	0,5 µm 3.520	0,5 µm 3.520
B	20 3.520	20 352.000
C	29 352.000	29 3.520.000
D	29.000 3.520.000	no definido no definido

(a) Estado "en reposo" (At Rest), Condición donde la instalación está completa, con equipos instalados y operando de la manera en que ha sido prevista por el cliente y el proveedor, pero sin presencia de personal.

(b) El estado "en operación" es la condición donde la instalación está funcionando en el modo operativo definido y el número de personal especificado está presente. Las áreas y sus ambientes asociados deberían estar diseñadas tanto para alcanzar el estado en reposo o en funcionamiento.



- 4.11. Para efectos de clasificación, en áreas de Grado A se debe tomar un volumen mínimo de muestra de 1m^3 , en cada punto de muestreo. Referido a la Tabla 1, para Grado A la clasificación de partículas del aire, equivale a ISO 4.8 basado por el límite de partículas $\geq 5\ \mu\text{m}$. Para Grado B (en reposo) la clasificación de partículas del aire equivale a ISO 5, considerado para ambos tamaños de partícula ($0,5$ y $5\ \mu\text{m}$). Para Grado C (en reposo y en operación) la clasificación de partículas del aire equivale a ISO 7 e ISO 8, respectivamente. Para Grado D (en reposo) la clasificación de partículas del aire equivale a ISO 8. Para efectos de clasificación, la metodología ISO 14644-1 (2) define tanto el número mínimo de puntos de muestreo y el tamaño de la muestra, basados en el límite de clase para el mayor tamaño de partícula considerado y el método de evaluación de los datos recogidos. El volumen de muestra debe determinarse de acuerdo con la norma ISO 14644-1 (2) cláusula B.4.2, sin embargo, para grados inferiores (Grado C en operación y grado D en reposo), el volumen de la muestra por ubicación debe ser de al menos 2 litros y el tiempo de muestreo por ubicación no debe ser menor a 1 minuto.
- 4.12. Contadores de partículas portátiles con tubería de muestreo de tramo corto (manguera de muestreo cortas) se deben utilizar para fines de clasificación, para evitar la pérdida de partículas $\geq 5,0$ micras. Deben ser utilizadas sondas isocinéticas de muestreo en los sistemas de flujo de aire unidireccional.
- 4.13. La clasificación "en operación" puede ser demostrada durante las operaciones normales o simuladas o durante la simulación del peor caso, mediante el llenado con medio de cultivo. La norma ISO 14644-2 (6) proporciona información de ensayos para demostrar un cumplimiento continuo de la clasificación del grado de limpieza asignado.

Monitoreo de áreas limpias y dispositivos de aire limpio

- 4.14 Las áreas limpias y los dispositivos de aire limpio deben ser monitoreados en forma rutinaria "en operación", y los sitios de monitoreo estarán establecidos en un estudio formal de análisis de riesgos y considerando los resultados obtenidos durante la clasificación de las áreas y/o los dispositivos de aire limpio.
- 4.15 Para las áreas de Grado A el monitoreo de las partículas debe llevarse a cabo a lo largo de toda la duración de los procesos críticos, incluyendo el montaje de equipos, excepto cuando esté justificado, por contaminantes en el proceso que pudieran dañar el contador de partículas o representen un peligro, por ejemplo, organismos vivos y peligros radiológicos. En tales casos, en forma previa a la exposición al riesgo se llevará a cabo el monitoreo durante las operaciones de montaje rutinario de los equipos. También se debe monitorear durante las operaciones simuladas. Las áreas Grado A se deben monitorear con una frecuencia y tamaño de muestra tales que permitan detectar las intervenciones, acontecimientos transitorios o cualquier deterioro del sistema y además se activen los sistemas de alarma en caso de que se excedan los límites de alerta. Es aceptable que no siempre es posible demostrar niveles bajos de partículas de tamaño $\geq 5\ \mu\text{m}$ en el punto de la dosificación cuando el llenado está en proceso, debido a la generación de partículas o gotas procedentes del propio producto.



- 4.16 Se recomienda utilizar un sistema similar de monitoreo para las áreas Grado B, aunque la frecuencia de muestreo puede ser reducido. La importancia del sistema de monitoreo de partículas se definirá en base a la efectividad de la separación entre la zona Grado A y la zona Grado B adyacente. La zona de grado B se monitoreará con una frecuencia y tamaño de muestra tales que permitan detectar cualquier cambio en los niveles de contaminación y cualquier deterioro del sistema y se activen los sistemas de alarma en caso de que se excedan los límites de alerta.
- 4.17 Los sistemas de monitoreo de las partículas de aire pueden consistir en contadores de partículas independientes, una red de puntos de muestreo de acceso secuencial conectada por un colector a un contador simple de partículas o varios pequeños contadores de partículas situados cerca de los puntos de control y datos en sistema de red. También se pueden usar sistemas combinados. El sistema elegido será adecuado al tamaño de partícula considerado.
- 4.18 El tamaño de las muestras tomadas durante el monitoreo utilizando sistemas automáticos por lo general será una función de la frecuencia de muestreo del sistema utilizado. No es necesario que el volumen de la muestra sea el mismo que el utilizado para la clasificación formal de las salas limpias y dispositivos de aire limpio.
- 4.19 Las condiciones de partículas en el aire dados en la Tabla 1 para el estado "en reposo" debería lograrse en ausencia del personal operativo después de un corto "período de limpieza" o "período de recuperación" de 15-20 minutos (valor guía) después de finalizar las operaciones.
- 4.20 Las condiciones de partículas dados en la Tabla 1 para el Grado A "en operación" deben mantenerse en la zona que rodea inmediatamente al producto, siempre que el producto o envase abierto esté expuesto al medio ambiente. La prueba de limpieza o recuperación demostrará un cambio en la concentración de partículas por un factor de 100, dentro del tiempo prescrito (ISO 14644-3, cláusula B.12).
- 4.21 Con el fin de demostrar el control de la limpieza de las distintas áreas limpias durante las operaciones, se debe monitorear la cantidad de partículas en el aire y contaminación microbiana. Adicionalmente a la clasificación "en reposo" y "en operación", las partículas se monitorearán periódicamente "en operación" en los sitios críticos. El plan de muestreo no tiene por qué ser el mismo que se utiliza para la clasificación. La ubicación y tamaño de las muestras se determinarán sobre la base de una evaluación del proceso y de los riesgos de contaminación.
- 4.22 El monitoreo de las áreas grado C y D "en operación" se desarrollará de acuerdo con los principios de gestión de riesgos para la calidad. Los requisitos y los límites de alerta y de acción dependerán de la naturaleza de las operaciones realizadas, asegurando que se alcance el "nivel de limpieza" establecido.
- 4.23 Otras características, como la temperatura y la humedad relativa, dependen del producto y de la naturaleza de las operaciones realizadas. Estos parámetros no deben interferir con los estándares de limpieza definido.
- 4.24 En la Tabla 2 se dan ejemplos de operaciones que se desarrollan en los diversos grados (ver también las secciones 4.12 a 4.20).



Tabla 2

Ejemplos de operaciones desarrolladas en los distintos grados.

Grados	Ejemplos de operaciones para productos esterilizados en su envase final (ver secciones 4.12 a 4.15)
A	Llenado de productos, cuando exista riesgo inusual
C	Preparación de soluciones, cuando exista riesgo inusual. Llenado de productos
D	Preparación de soluciones y componentes para su llenado posterior

Grados	Ejemplos de operaciones en producciones asépticas (ver secciones 4.16 a 4.20)
A	Preparaciones y llenados asépticos
C	Preparación de soluciones para filtrar
D	Manipulación de componentes después de lavado

4.25 El control microbiológico de la limpieza de los grados A-D "en operación" de las áreas limpias debe ser controlado. Cuando se realizan operaciones asépticas, el monitoreo debe ser frecuente utilizando métodos, como placas expuestas o de sedimentación, muestreo volumétrico para evaluar la calidad del aire, así como muestreos de las superficies (por ejemplo con hisopados y/o placas de contacto). Los métodos de muestreo utilizados "en operación" no interferirán en la protección de la zona. Los resultados del monitoreo deben ser considerados en la revisión de la documentación del lote para la liberación del producto terminado. Las superficies y personal deben ser controlados después de las operaciones críticas. Es necesario realizar monitoreo microbiológicos adicionales, fuera de las operaciones de fabricación, por ejemplo, después de validación de los sistemas, la limpieza y sanitización.

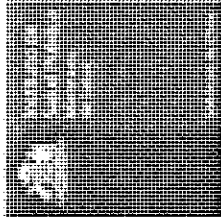
4.26 Los niveles de detección de contaminación microbiana deben establecerse con el propósito de definir los límites de alerta y acción y para el control de tendencias en la limpieza del medio ambiente en la instalación. En la Tabla 3 se muestran los límites para el monitoreo microbiológico de las áreas limpias "en operación", expresados en unidades formadoras de colonias (UFC). Los métodos de muestreo y los valores numéricos incluidos en la Tabla no constituyen especificaciones, son sólo a título informativo.

Tabla 3.
Límites recomendados para contaminación microbiológica (a)

Grado	Muestra de aire ufc/m³	Placas expuestas (diámetro 90 mm) UFC/ 4 horas (b)	Placas de contacto (diámetro 55 mm) UFC/placa	Impresión de guantes,5 dedos UFC/guante
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	--
D	200	100	50	--

UFC = unidad formadora de colonia

(a) Se trata de valores medios



(b) *Las placas de sedimentación individuales deben exponerse durante menos de 4 horas*

4.27 Deben establecerse límites adecuados de alerta y acción y establecer medidas según los resultados del monitoreo de partículas y control microbiológico. Si los límites de acción se superan o se identifica una tendencia en los límites de alerta, debe iniciarse la investigación y se deben tomar las acciones correctivas adecuadas, según lo establecido en los procedimientos de operación.

4.28 Los grados de las áreas especificadas en las secciones 4.29 a 4.37 deben ser seleccionados por el fabricante sobre la base de las operaciones de los procesos que se realizan y la validación (por ejemplo, llenados asepticos con medios de cultivo u otros tipos de procesos simulados), serán usados para establecer los tiempos de mantenimiento de los procesos y la duración máxima del llenado. La determinación del ambiente apropiado para los procesos y el tiempo límite estarán basados en la contaminación microbiológica ("bioburden") que se encuentre.

Productos esterilizados en su envase final

4.29 Los componentes y la mayoría de los productos deben ser preparados al menos en un ambiente grado D para asegurar una baja carga microbiana y de partículas antes de la filtración y esterilización. Cuando el producto se encuentre en un riesgo inusual de contaminación microbiana (por ejemplo, porque el producto favorezca activamente el crecimiento microbiano o es almacenado por un determinado período antes de la esterilización o procesados principalmente en sistemas abiertos), la preparación se realizará en un ambiente grado C.

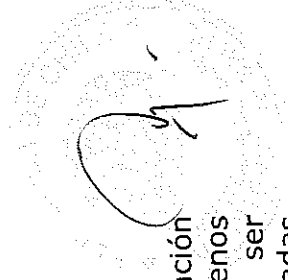
4.30 En general, el llenado de productos esterilizados en su envase final se debe realizar a lo menos en un ambiente grado C.

4.31 Cuando el producto se encuentra en un riesgo inusual de contaminación por el ambiente (por ejemplo, porque la operación de llenado es lenta, los envases de cuello ancho o están necesariamente expuestos algunos segundos antes del sellado), el llenado se debe hacer en un área grado A con un ambiente al menos grado C.

4.32 La preparación y llenado de ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones, en general se deben realizar en un ambiente grado C antes de la esterilización terminal.

Preparación aséptica

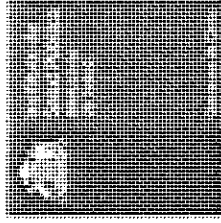
4.33 Los envases primarios después del lavado deben ser manipulados en un ambiente al menos grado D. La manipulación de envases primarios y materiales de partida estériles, se realizará en un área grado A con ambiente grado B, salvo que se sometan a esterilización o filtración (a través de un filtro que retenga los microorganismos en una fase posterior del proceso).



- 4.34 La preparación de soluciones que serán esterilizadas por filtración durante el proceso, se llevará a cabo en un ambiente grado C (a menos que se utilice un sistema cerrado de preparación, donde podría ser justificable un ambiente grado D). Si las soluciones no son esterilizadas por filtración (por lo tanto, son preparaciones asépticas) la preparación de los materiales y productos debe realizarse en un área grado A con ambiente grado B.
- 4.35 La manipulación y el llenado de productos preparados asépticamente, así como la manipulación de equipos estériles expuestos, debe llevarse a cabo en un área en grado A con ambiente grado B.
- 4.36 Antes de completar el sellado (tapado de frascos), la transferencia de envases parcialmente cerrados, como ocurre en el proceso de liofilización, se realizará en un área grado A rodeado de un ambiente de grado B, o en bandejas de transferencia cerradas en un entorno de grado B.
- 4.37 La preparación y llenado de ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones estériles debe realizarse en área grado A, con un ambiente de grado B, cuando el producto esté expuesto al ambiente y no se filtre posteriormente.

Procesos

- 4.38 Durante todas las etapas del proceso se deben tomar las precauciones para minimizar la contaminación, incluidas las etapas anteriores a la esterilización.
- 4.39 Los preparados que contienen microorganismos vivos no deben ser fabricados ni envasados, en áreas utilizadas para la fabricación de otros productos farmacéuticos. Sin embargo, si el fabricante puede demostrar y validar una efectiva contención y descontaminación de los microorganismos vivos, el uso de instalaciones multiproductos puede ser justificable. Las vacunas compuestas de organismos muertos o extractos bacterianos pueden ser envasadas en las mismas instalaciones, utilizadas para otros productos farmacéuticos estériles, siempre que el procedimiento de inactivación haya sido apropiadamente (correctamente) validado.
- 4.40 Cuando las instalaciones multiproductos se utilizan para la fabricación de productos estériles que contienen microorganismos vivos y otros productos farmacéuticos estériles, el fabricante debe demostrar (mediante validación efectiva) y validar la descontaminación de los microorganismos vivos, además de las precauciones tomadas para reducir al mínimo la contaminación.
- 4.41 La validación del proceso aséptico debe incluir una prueba de simulación del proceso, usando medios de cultivo nutritivos (*media fill*). La selección del medio nutritivo debe hacerse de acuerdo a la forma farmacéutica del producto y a la selectividad, claridad, concentración e idoneidad para la esterilización del medio de cultivo.



4.42 Las pruebas de simulación del proceso aséptico deben imitar lo más exactamente posible el proceso de fabricación aséptica de rutina, excepto cuando las actividades pueden dar lugar a cualquier tipo de contaminación microbiana.

4.43 La prueba de simulación del proceso aséptico se debe realizar, como parte de la validación, con tres pruebas de simulación consecutivas y satisfactorias. Estas pruebas se deben repetir a intervalos definidos y después de cualquier modificación significativa del sistema de calefacción ventilación y aire acondicionado (HVAC), equipos o procesos. La prueba de simulación del proceso aséptico incorporará las actividades e intervenciones conocidas que tienen lugar durante la fabricación de normal rutina, así como las situaciones que representan el "peor caso". Las pruebas de simulación del proceso deben ser representativas de cada turno y cambio de turno para abordar cualquier error operacional y relacionado con el tiempo.

4.44 El número de envases utilizados para el llenado con medio de cultivo debería ser suficiente para que la evaluación sea válida. Para lotes pequeños, el número de envases para llenado con medio será al menos igual al tamaño del lote del producto. El objetivo será "cero crecimiento" y se tendrá en cuenta lo siguiente:

- Cuando se llenen menos de 5.000 unidades, no debe detectarse ninguna unidad contaminada.
- Cuando se llenen entre 5.000 y 10.000 unidades:
 - Si se detecta una unidad contaminada, se llevará a cabo una investigación, incluyendo la consideración de repetir el llenado con medio de cultivo.
 - Si se detectan dos unidades contaminadas, se procederá a la revalidación después de la investigación.
- Cuando se llenen más de 10.000 unidades:
 - Si se detecta una unidad contaminada, dará lugar a una investigación.
 - Si se detectan dos unidades contaminadas, será causa de revalidación tras una investigación.

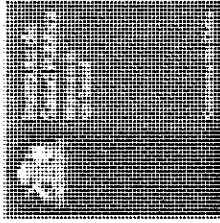
4.45 Para cualquier tamaño de lote, los incidentes intermitentes de contaminación microbiana pueden ser indicativos de un nivel bajo de contaminación que debe ser investigado. La investigación de fallas graves incluirá la evaluación del impacto potencial sobre la garantía de la esterilidad de los lotes fabricados desde el último llenado con medio satisfactorio.

4.46 Se debe asegurar que la validación no comprometa los procesos.

4.47 Los suministros de agua, el equipo de tratamiento de agua y el agua tratada deben ser controlados regularmente para detectar contaminación química, biológica y endotoxinas bacterianas, para asegurar que el agua cumple con las especificaciones establecidas para su uso. Deberán mantenerse registros de los resultados del monitoreo y de cualquier medida adoptada. (8)



- 4.48 Las actividades en las áreas limpias, especialmente cuando se estén efectuando las operaciones asépticas, se mantendrán a un nivel mínimo y el movimiento del personal se realizará de forma controlada y metódica, para evitar la liberación excesiva de partículas debido a los movimientos bruscos. Siempre que sea posible se excluirá al personal de las áreas grado A. La temperatura y humedad del ambiente no deben ser incómodamente altas, teniendo en cuenta la naturaleza de la vestimenta utilizada y para reducir el riesgo de contaminación liberada del personal.
- 4.49 La presencia de envases y materiales que puedan desprender fibras se debe reducir al mínimo en las áreas limpias y evitar por completo cuando se esté trabajando en forma aséptica.
- 4.50 Una vez finalizado el proceso de limpieza final, los componentes, envases de productos a granel y equipos deben ser manipulados de tal forma que se garantice que no vuelvan a contaminarse. Se identificará debidamente cada etapa del proceso, así como los recipientes de los productos a granel y el equipamiento.
- 4.51 El intervalo entre el lavado, secado y la esterilización de envases primarios, recipientes de productos a granel y equipos, así como el intervalo entre la esterilización y su utilización, debe ser lo más breve posible y sujeto a un límite de tiempo apropiado a las condiciones de almacenamiento validadas.
- 4.52 El tiempo entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de filtro de retención microbiana debe ser lo más breve posible. Se establecerá el tiempo máximo permitido para cada producto, teniendo en cuenta su composición y el método de almacenamiento previsto.
- 4.53 Cualquier gas que se utiliza para purgar o recubrir una solución o producto estéril se debe filtrar a través de un filtro esterilizante.
- 4.54 La carga biológica (*bioburden*) debe ser controlada antes de la esterilización. Se deben establecer límites de contaminación (biocarga) de trabajo inmediatamente antes de la esterilización, los que estarán en función de la eficacia del método utilizado. El ensayo de carga biológica se debe realizar en cada lote, tanto para productos fabricados por llenado aséptico, como productos con esterilización terminal. En el caso de productos con esterilización terminal donde se establecen parámetros de esterilización para conseguir una sobre esterilización, la carga biológica debe ser controlada a intervalos regulares previamente establecidos. Para los sistemas de liberación paramétrica, el ensayo de carga biológica debe ser realizado en cada lote y se considera como un control de proceso. Cuando sea apropiado, se controlará el nivel de endotoxinas. Todas las soluciones, especialmente las parenterales de gran volumen, deben pasar a través de un filtro de retención microbiana, si es posible situado inmediatamente antes del llenado.



4.55 Los componentes, contenedores de productos a granel, equipos y cualquier otro artículo necesario en el área limpia donde se efectúen trabajos asépticos, se esterilizarán y de ser posible, se introducirán a dichas áreas a través de esterilizadores de doble puerta situados en la pared o mediante otros procedimientos que proporcionen el mismo resultado de no introducir contaminantes.

4.56 La eficacia de todo proceso nuevo debe ser validada y la validación se debe repetir en intervalos regulares o cuando se realice algún cambio importante en el proceso o en el equipo.

5 Esterilización

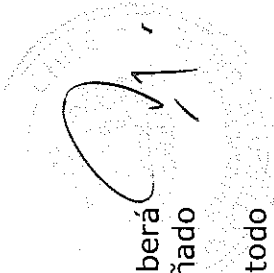
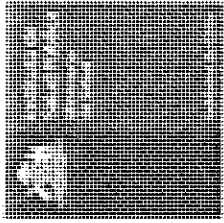
5.1 Siempre que sea posible, los productos destinados a ser estériles se esterilizarán por calor en su envase final. Cuando no sea posible llevar a cabo una esterilización terminal por calor, debido a la inestabilidad de la formulación o incompatibilidad con el envase (necesario para la administración del producto; por ejemplo, frascos plásticos, gotarios de colirios), se debe decidir el uso de un método alternativo, esterilización por filtración terminal y/o proceso aséptico.

5.2 La esterilización se puede lograr mediante el uso de calor húmedo, calor seco, por irradiación con radiaciones ionizantes (teniendo en cuenta que la irradiación ultravioleta no es normalmente un método aceptable de esterilización), por óxido de etileno (u otros agentes gaseosos esterilizantes) o por filtración con posterior llenado aséptico de los envases estériles finales. Cada método tiene sus ventajas y desventajas. Siempre que sea posible y factible, la esterilización por calor es el método de elección. En cualquier caso, el proceso de esterilización debe estar de acuerdo con la autorización de distribución y fabricación (registro sanitario).

5.3 La contaminación microbiana de las materias primas debe ser mínima y su carga biológica deben ser controladas antes de la esterilización. Las especificaciones incluirán los requisitos de la calidad microbiológica, cuando los resultados del monitoreo indiquen esta necesidad.

5.4 Todos los procesos de esterilización deben ser validados. Especial atención se debe prestar cuando el método de esterilización empleado no esté de acuerdo con normas de las farmacopeas u otras normas nacionales, o cuando se utilice con un producto que no sea una solución acuosa u oleosa simple; por ejemplo, suspensiones coloidales.

5.5 Antes de que se adopte un proceso de esterilización, se demostrará su idoneidad para el producto y su eficacia para lograr las condiciones deseadas de esterilización en todas las partes de cualquier tipo de carga que se someta a dicho proceso, mediante mediciones físicas o indicadores biológicos, cuando sea apropiado. La validez del proceso debe ser verificado a intervalos programados, por lo menos una vez al año, y siempre que se hayan realizado modificaciones importantes en el equipo. Se deben mantener registros de los resultados.

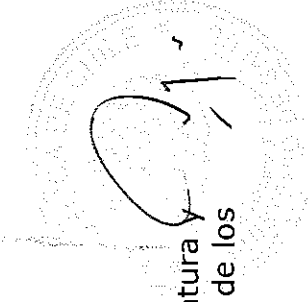
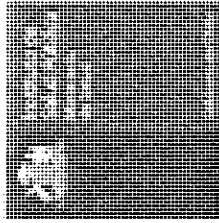


- 5.6 Para que la esterilización sea efectiva, la totalidad del material deberá ser sometido al tratamiento necesario y el proceso debe estar diseñado para asegurar que esto se logre.
- 5.7 Los indicadores biológicos deben ser considerados sólo como un método adicional de monitoreo del proceso de esterilización. Deben ser almacenados y utilizados de acuerdo a las instrucciones del fabricante, y su calidad se comprobará mediante controles positivos. Si se utilizan, se deben tomar precauciones estrictas para evitar cualquier transferencia de contaminación microbiana a partir de ellos.
- 5.8 Debe haber un medio inequívoco para diferenciar los productos que no han sido esterilizados de aquellos que sí lo han sido. Cada canasto, bandeja, u otro recipiente de productos o componentes, debe estar claramente etiquetado con el nombre del material, su número de lote y la indicación de si ha sido o no esterilizado. Indicadores tales como cinta de autoclave se puede utilizar cuando sea apropiado, para indicar si un lote (o sub-lote) ha pasado o no por un proceso de esterilización, pero estos indicadores no aseguran de forma fiable que el lote sea estéril en realidad.
- 5.9 Deben ser establecidos para todos los procesos de esterilización, modelos de carga validados.
- 5.10 Los registros de esterilización deben estar disponibles para cada ciclo de esterilización. Deben ser aprobados como parte del procedimiento de liberación de lotes.

6 Esterilización terminal

Esterilización por calor

- 6.1 Cada ciclo de esterilización por calor debe ser registrado mediante equipos adecuados que dispongan de la precisión y exactitud necesarias, por ejemplo, en un gráfico de tiempo/temperatura con una escala suficientemente amplia. La temperatura debe registrarse mediante una sonda colocada en el punto más frío de la carga o de la cámara cargada, el que habrá sido fijado durante la validación; la temperatura será preferiblemente comprobada con una segunda sonda de temperatura independiente situada en la misma posición. Los registros de esterilización deben estar disponibles para cada ciclo de esterilización y debe ser aprobado como parte del procedimiento de liberación de lotes. Se pueden emplear indicadores químicos y biológicos pero estos no remplazarán o sustituirán las mediciones físicas.
- 6.2 Se debe dejar transcurrir suficiente tiempo para permitir que la totalidad de la carga alcance la temperatura requerida antes de empezar a medir el tiempo de esterilización. Este tiempo debe ser determinado para cada tipo de carga.
- 6.3 Después de la etapa de alta temperatura en un ciclo de esterilización térmica se deben tomar precauciones para evitar la contaminación de la carga esterilizada durante el enfriamiento. Cualquier líquido de refrigeración o gas en contacto con el producto deben ser esterilizados.

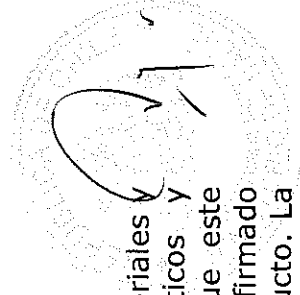
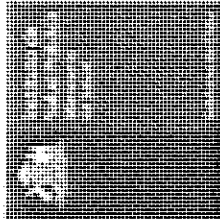


Esterilización por calor húmedo

- 6.4 Para monitorear este proceso deben considerarse tanto la temperatura como la presión. Los instrumentos de control deben ser independientes de los instrumentos de monitoreo y registro de gráficos (cartas).
- 6.5 Cuando son utilizados sistemas automáticos de control y monitoreo para estas aplicaciones, deben ser validados para garantizar el cumplimiento de los requisitos críticos del proceso. Las fallas del sistema y del ciclo deben quedar registradas por el mismo y serán observadas por el operador. La lectura del indicador de temperatura independiente debe ser comprobada sistemáticamente contra el registro gráfico durante el período de esterilización.
- 6.6 Para los esterilizadores provistos de un drenaje en el fondo de la cámara, puede ser necesario registrar la temperatura en esta posición durante todo el período de esterilización. Se realizarán frecuentemente pruebas de fugas en la cámara de esterilización, cuando la fase de vacío forma parte del ciclo de esterilización
- 6.7 Los artículos a ser esterilizados, que no estén en envases cerrados, se envolverán en un material que permita la eliminación del aire y la penetración del vapor, pero que impida la recontaminación después de la esterilización. También se puede utilizar contenedores de acero inoxidable autoclavables especialmente diseñados, que permitan la entrada del vapor y la salida del aire. Todas las partes de la carga deberán estar en contacto con el agua o vapor saturado, a la temperatura requerida durante el tiempo necesario.
- 6.8 Se debe asegurar que el vapor utilizado para la esterilización tenga la calidad adecuada (química, microbiológica, análisis de endotoxinas del condensado y examen físico del vapor, como la evaluación del contenido de humedad, el sobrecalentamiento y contenido de gases no condensables) y no contenga aditivos a un nivel tal que puedan ser causa de contaminación del producto o del equipo. El vapor usado en la esterilización debe ser analizado regularmente.

Esterilización por calor seco

- 6.9 La esterilización por calor seco puede ser adecuado para líquidos no acuosos o productos en polvo.
- 6.10 El proceso de esterilización por calor seco debe incluir la circulación de aire dentro de la cámara, y manteniendo una presión positiva para impedir la entrada de aire no estéril. Si se suministra aire debe pasar por un filtro de retención de microorganismos (por ejemplo, filtro HEPA). Si el proceso de esterilización por calor seco tiene por objeto además la eliminación de pirógenos, como parte de la validación, deberán realizarse pruebas de desafío empleando endotoxinas.

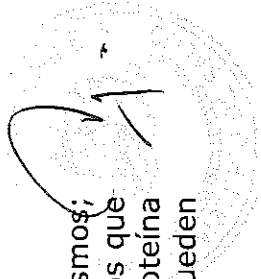
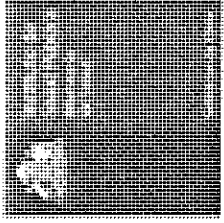


Esterilización por radiación

- 6.11 La esterilización por radiación se utiliza principalmente para materiales y productos sensibles al calor. Muchos productos farmacéuticos y materiales de envase son sensibles a la radiación, por lo que este método sólo se empleará cuando se haya confirmado experimentalmente la ausencia de efectos nocivos sobre el producto. La radiación ultravioleta no constituye un método aceptable de esterilización terminal.
- 6.12 Si la esterilización por radiación es realizada por un contratista externo, el fabricante es responsable de asegurar que se cumplan los requisitos de la sección 6.11 y que el proceso de esterilización sea validado.
- 6.13 Durante el procedimiento de esterilización, debe ser medida la dosis de radiación. Los dosímetros utilizados para este propósito deben ser independientes de la tasa 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 suficiente, cercanos unos a otros para asegurar que siempre exista un dosímetro en la cámara. En caso de dosímetros de plásticos, deben emplearse dentro del tiempo límite después de su calibración. Las absorbancias de los dosímetros se leerán en un corto período de tiempo después de su exposición a la radiación. 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 adecuada. La información obtenida debe formar parte del registro del lote (*batch record*).
- 6.14 Los procedimientos de validación deben asegurar que se consideren los efectos de las variaciones en la densidad de los envases.
- 6.15 Los procedimientos de manejo de materiales, deben evitar cualquier confusión de materiales entre lo que han sido irradiados y los que no. Cada paquete debe contar con un sensor de radiación que indique que ha sido sometido al tratamiento con radiación.
- 6.16 La dosis total de radiación debe administrarse dentro de un determinado período.

Esterilización por gases y fumigantes

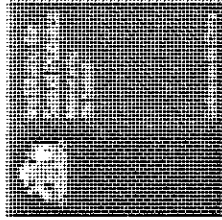
- 6.17 La esterilización por gases y fumigantes sólo debe utilizarse para productos terminados cuando no hay método alternativo adecuado.
- 6.18 Diversos gases y fumigantes pueden ser utilizados para la esterilización (por ejemplo, óxido de etileno y vapor de peróxido de hidrógeno). El óxido de etileno debe utilizarse únicamente cuando no hay otro método posible. Durante la validación del proceso, se debe demostrar que el gas no tiene ningún efecto nocivo sobre el producto y que las condiciones y el tiempo asignado para la desgasificación son suficientes para reducir el gas residual y los productos de reacción, hasta límites aceptables definidos según el tipo de producto o material. Dichos límites se incorporarán a las especificaciones del producto.



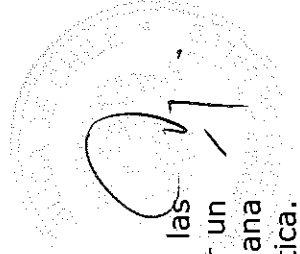
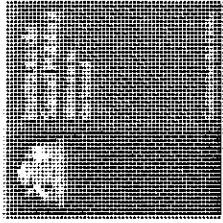
- 6.19 Es esencial el contacto directo entre el gas y los microorganismos; deben tomarse precauciones para evitar la presencia de organismos que puedan estar envueltos en materiales tales como cristales o proteína seca. La naturaleza y cantidad de los materiales de envase pueden influir significativamente en el proceso.
- 6.20 Antes de la exposición al gas, se establecerá un equilibrio entre los materiales, la humedad y la temperatura requeridas para el proceso. Este requisito debe ser ajustado teniendo en cuenta la necesidad de reducir al mínimo el tiempo antes de la esterilización.
- 6.21 Cada ciclo de esterilización debe ser controlado mediante indicadores biológicos apropiados utilizando un número adecuado de unidades distribuidas en toda la carga. La información así obtenida debe formar parte del registro del lote (*batch record*).
- 6.22 Los indicadores biológicos deben ser almacenados y utilizados de acuerdo con las instrucciones del fabricante y su desempeño comprobado por controles positivo.
- 6.23 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 del gas. La presión y la temperatura se deben registrar en un gráfico durante todo el ciclo. Estos datos deben formar parte del registro del lote.
- 6.24 Después de la esterilización, la carga debe ser almacenada en forma controlada en las condiciones de ventilación para permitir que las concentraciones de gas residual y los productos de reacción se reduzcan a niveles definidos. Este proceso debe ser validado.

7 Proceso aséptico y esterilización por filtración

- 7.1 El objetivo del proceso aséptico es mantener la esterilidad de un producto conformado por componentes que han sido esterilizados por al menos uno de los métodos anteriores (véanse las secciones 5 y 6)
- 7.2 Las condiciones de operación deben ser tales que impidan la contaminación microbiana.
- 7.3 Con el fin de mantener la esterilidad de los componentes y el producto durante el proceso aséptico, se prestará una atención especial a:
- El medio ambiente;
 - Personal;
 - Las superficies críticas;
 - Los procesos de esterilización del sistema envase / cierre y los procedimientos de transferencia;
 - El período máximo de almacenamiento del producto antes del llenado en el envase final, y
 - La esterilización del filtro



- 7.4 Ciertas soluciones y líquidos que no pueden esterilizarse en su envase final pueden ser filtrados a través de un filtro estéril de tamaño de poro nominal 0,22 micras (o menos), o con propiedades al menos equivalentes de retención de microorganismos, pasando el producto a un recipiente previamente esterilizado. Estos filtros pueden eliminar bacterias y hongos, pero no todos los virus o micoplasmas. Se considerará la posibilidad de complementar el proceso de filtración con alguna forma de tratamiento por calor. La filtración por sí sola no se considera suficiente cuando es posible realizar la esterilización en el envase final. De los métodos actualmente disponibles, la esterilización por vapor es la de elección.
- 7.5 Debido a los posibles riesgos adicionales del método de filtración en comparación con los procesos de esterilización, es aconsejable emplear un filtro de doble capa de filtración o efectuar una segunda filtración con otro filtro que retenga microorganismos inmediatamente antes del llenado. La filtración final estéril se llevará a cabo lo más cerca posible al punto de llenado.
- 7.6 Las características de liberación de fibras de los filtros deben ser mínimas (prácticamente cero). Los filtros que contengan asbesto, no deben ser utilizados bajo ninguna circunstancia.
- 7.7 Se verificará la integridad del filtro esterilizante antes de su uso y se confirmará inmediatamente después de su utilización por un método apropiado, como la prueba de punto de burbuja, flujo de difusión o mantenimiento de la presión.
- 7.8 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 debe determinarse durante la validación y cualquier diferencia significativa de estos parámetros durante la fabricación de rutina se registrarán e investigarán. Los resultados de estos controles deben ser registrados en el registro del lote.
- 7.9 La integridad de los filtros críticos de gases y de venteo debe ser verificada después de su uso. La integridad de otros filtros será confirmada a intervalos apropiados. Debería considerarse la posibilidad de un mayor control de la integridad en los procesos que involucren condiciones severas, por ejemplo, la circulación de aire a alta temperatura.
- 7.10 No debe usarse el mismo filtro durante más de un día de trabajo, salvo que dicho uso haya sido validado.
- 7.11 El filtro no debe afectar al producto, ya sea eliminando alguno de sus ingredientes o por la liberación de sustancias.



8 Tecnología de aisladores

8.1 El uso de la tecnología de aislador para reducir al mínimo las intervenciones humanas en las áreas de elaboración, puede producir un descenso significativo del riesgo de contaminación microbiana procedente del ambiente en los productos de fabricación aséptica. Existen muchos diseños posibles de aisladores y equipos de transferencia. El aislador y su entorno deben diseñarse de forma que pueda alcanzarse la calidad de aire requerida en las áreas respectivas. Los aisladores se construyen de diversos materiales, más o menos resistentes a las perforaciones y a las fugas. El equipo de transferencia puede variar entre diseños de una puerta simple o doble, hasta sistemas totalmente herméticos que incorporan mecanismos de esterilización.

8.2 La transferencia de materiales dentro y fuera de la unidad es una de las mayores posibles fuentes de contaminación. En general, el área al interior del aislador es donde se hacen las manipulaciones de riesgo elevado, aunque se reconoce que puede no existir flujo unidireccional en la zona de trabajo de estos equipos.

8.3 La clasificación del aire requerida para el ambiente que rodea el aislador dependerá del diseño del mismo y su aplicación. Dicho ambiente se controlará y, para el procesamiento aséptico, será como mínimo grado D.

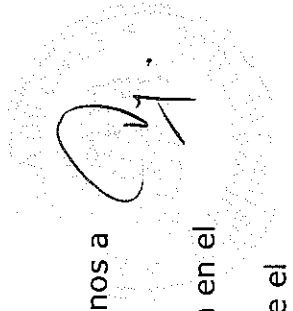
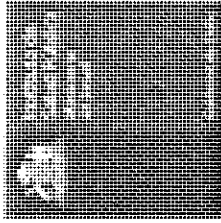
8.4 Los aisladores deben ser utilizados sólo después de una adecuada validación. La validación debe tener en cuenta todos los factores críticos de la tecnología de los aisladores, por ejemplo: la calidad del aire del interior y del exterior (entorno de fondo) del aislador, la limpieza y sanitización del mismo, proceso de transferencia e integridad del aislador.

8.5 El monitoreo debe hacerse de forma rutinaria y debe incluir pruebas frecuentes de fugas del aislador y del sistema guante / manga.

9 Tecnología de soplado / llenado / sellado (BFS)

9.1 Las unidades de soplado / llenado / sellado son máquinas diseñadas específicamente para que en una operación continua, se formen los envases a partir de un granulado termoplástico, se llenen y se sellen, todo en una sola máquina automática. El equipo de soplado/llenado/sellado utilizado para la producción aséptica tendrá acoplado un sistema de aire (ducha de aire) efectivo de grado A, y se puede instalar en un entorno por lo menos de grado C, utilizando ropa de grado A/B.

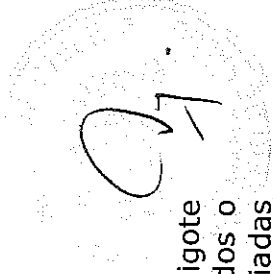
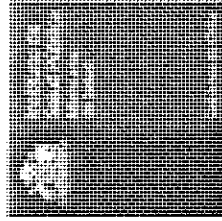
9.2 El entorno debe cumplir con los límites microbiológicos y de partículas para las condiciones de "en reposo" (viables y no viables en reposo) y solamente con el límite microbiológico (viable) cuando esté "en operación". Los equipos de soplado/llenado/sellado utilizados para la fabricación de productos que son esterilizados se pueden instalar en un entorno al menos de grado D.



- 9.3 Con esta tecnología, se debe prestar una especial atención al menos a los siguientes aspectos:
- diseño y calificación del equipo;
 - validación y reproducibilidad de la limpieza y la esterilización en el lugar;
 - clasificación del ambiente del área limpia donde se encuentre el equipo;
 - capacitación y vestimenta de los operarios e
 - intervenciones en la zona crítica del equipo, incluyendo cualquier montaje aséptico antes del comienzo de la operación de llenado

10 Personal

- 10.1 En las áreas limpias sólo deberá estar presente el número mínimo de personal requerido, especialmente durante los procesos asépticos. De ser posible, las inspecciones y los controles deben realizarse desde el exterior de las áreas.
- 10.2 Todo el personal empleado en dichas áreas (incluidos el personal de limpieza y mantención) deben recibir capacitación inicial y periódica en disciplinas relacionadas con la correcta fabricación de productos estériles, incluyendo la higiene y los elementos básicos de microbiología. En caso de que sea necesario el ingreso a dichas áreas de personas extrañas, que no hayan recibido esta capacitación (por ejemplo, personal contratado de construcción o mantenimiento), se le prestará especial atención a su instrucción y supervisión.
- 10.3 El personal que ha participado en la elaboración de materiales de tejidos animales o de cultivos de microorganismos distintos de los utilizados en el proceso de fabricación en curso, no deben entrar a las áreas de producción estériles, a menos que hayan seguido procedimientos de descontaminación rigurosa y claramente definidos.
- 10.4 Es fundamental contar con altos niveles de higiene personal y limpieza y el personal involucrado en la fabricación de preparaciones estériles debe ser instruido para informar cualquier situación que pueda causar el derrame de cantidades o tipo anormales de contaminantes. Se establecerán controles periódicos de salud para detectar si existen dichas condiciones. Las medidas adoptadas respecto del personal que pudiera estar causando riesgos microbiológicos indebidos, debería ser decidido por una persona competente designada.
- 10.5 El cambio de ropa y el aseo personal debe seguir un procedimiento escrito diseñado para minimizar la contaminación del área limpia o la introducción de contaminación hacia las áreas. La ropa y su calidad debe ser adecuada al proceso y al grado de área de trabajo. Se debe usar de tal forma que proteja al producto de la contaminación.
- 10.6 La ropa de exterior no debe ingresar a los vestuarios principales que llevan a las salas de grado B y C. A todo trabajador de las áreas de grado A/B, se debe proporcionar vestimenta protectora limpia y estéril (esterilizado o desinfectado adecuadamente) en cada sesión de trabajo. Los guantes deben ser desinfectados con regularidad durante las operaciones. Las mascarillas y los guantes deben cambiarse al menos en cada sesión de trabajo. Los operadores que trabajan en áreas de grado A y B deben usar gafas sanitizadas o esterilizadas.
- 10.7 En las áreas limpias no se debe usar relojes de pulsera, maquillaje ni joyas.



10.8 La vestimenta requerida para cada grado es el siguiente:

- **Grado D.** El cabello *Y*, cuando corresponda, la barba *Y*/o el bigote deben ser cubiertos. Debe ser usado ropa protectora y calzados o cubre calzados adecuados. Se deben tomar las medidas apropiadas para evitar cualquier contaminación procedente del exterior al área limpia.
- **Grado C.** El cabello *Y*, cuando corresponda, la barba *Y*/o el bigote deben ser cubiertos. Debe ser usado traje de una sola pieza, buzo, recogido en las muñecas y cuello alto, calzados o cubre calzados adecuados. Esta ropa no debe liberar prácticamente ninguna fibra o partícula.
- **Grado A/B.** Se debe minimizar la entrada del personal a las áreas de grado A. El cabello y cuando corresponda la barba *Y*/o el bigote deberá quedar cubierto por un tocado (verdugo). Se debe usar traje de una sola pieza, buzo, recogido en las muñecas y con cuello alto y calzados o cubre calzados adecuados. El tocado debe ser introducido en el cuello del traje. Deberá usarse una mascarilla para evitar la emisión de aerosoles. Deben ser usados guantes de material apropiado, esterilizados y despolvados y se debe usar calzado esterilizado o desinfectado. Las partes inferiores de los pantalones se introducirán en el calzado y las mangas en los guantes. La ropa protectora no debe liberar fibras ni partículas y debe retener las producidas por el cuerpo.

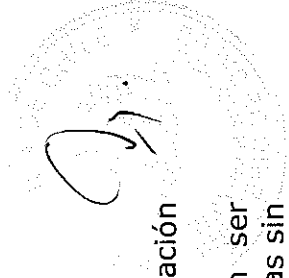
10.9 La ropa usada en las áreas limpias deben ser lavados o limpiados de tal manera que no introduzcan contaminantes adicionales de partículas que pueden ser más tarde liberadas. Son deseables instalaciones separadas de lavandería para la ropa de las áreas limpias. El deterioro de las fibras de la vestimenta por un inadecuado tratamiento durante su lavado y esterilización, incrementa el riesgo de liberación de partículas. Las operaciones de lavado y esterilización se ajustarán a procedimientos operativos estándar.

11 Instalaciones

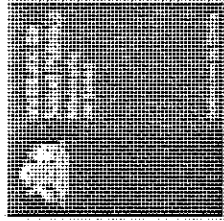
11.1 Las instalaciones se diseñarán de forma tal que se evite el ingreso innecesario de personal de supervisión y control. Las áreas de grado A y B deben estar diseñadas de manera que permita que todas las operaciones puedan ser observadas desde el exterior.

11.2 En las áreas limpias, todas las superficies expuestas deben ser lisas, impermeables y continuas para minimizar la liberación o acumulación de partículas o microorganismos y permitir la aplicación repetida de agentes de limpieza y sanitizantes, cuando se usen.

11.3 Para reducir la acumulación de polvo y para facilitar la limpieza, no debe haber recovecos difíciles de limpiar y debe haber un número mínimo de repisas, estantes, armarios y equipo. Las puertas deben diseñarse cuidadosamente para evitar los citados recovecos difíciles de limpiar, por esta razón no son recomendables las puertas correderas. Las puertas batientes se abren hacia el lado de mayor presión y estarán provistas de auto-cerradores.



- 11.4 Los cielos falsos deben ser sellados para evitar la contaminación procedente del espacio situado por encima de los mismos.
- 11.5 Las tuberías, los conductos y otros servicios de apoyo deben ser instaladas de manera que no se creen recovecos (recesos), aberturas sin sellar y superficies que son difíciles de limpiar. Se debe utilizar tuberías y accesorios sanitarios y evitar las conexiones por tuberías roscadas.
- 11.6 Siempre que sea posible se debe evitar sumideros y drenajes y deben ser excluidos de áreas de grado A y B, donde se realizan procesos asépticos. Si se instalan, deben ser diseñados, ubicados y mantenidos de manera que minimicen los riesgos de contaminación microbiana; deben estar equipados con trampas efectivas, fáciles de limpiar y con saltos de aire (sellos de agua) para evitar el reflujo. Cualquier canaleta en el piso debe ser abierta y de fácil limpieza y estar conectado a los desagües situados fuera del área de manera que impide el ingreso de contaminantes microbianos.
- 11.7 Los vestidores deben estar diseñados como esclusas de aire y se utilizan para proporcionar separación física de las diferentes etapas de cambio de ropa así como para minimizar la contaminación microbiana y por partículas de la ropa protectora. Los vestidores, deben ser barridos eficazmente con aire filtrado. La esclusa final de los vestuarios en condiciones de "en reposo" tendrá el mismo grado que el área a la que conduce. A veces es deseable el uso de vestidores separados para entrada y salida de las áreas limpias. En general, las instalaciones para el lavado de manos deben estar ubicadas en la primera etapa de los vestuarios.
- 11.8 No debe haber cambio de más de un grado entre esclusas de aire o pasillos y vestidores, por ejemplo un pasillo de grado D puede llevar a una esclusa grado C la que conduce a un vestidor de grado B, el que conduce a una sala limpia grado B.
- 11.9 Los vestidores deberán ser de un tamaño suficiente para permitir fácilmente los cambios de ropa. Los vestidores deben estar equipados con espejos para que el personal pueda confirmar la correcta colocación de las prendas antes de salir de ellos.
- 11.10 Las puertas de las esclusas de aire no deben abrirse simultáneamente. Un sistema de enclavamiento y un sistema de alarma visual y / o auditiva debe ser operado para impedir la apertura de más de una puerta a la vez.
- 11.11 La entrada de aire filtrado debe mantener una presión positiva y un flujo de aire respecto a las áreas circundantes de grado menor en todas las condiciones de operación. Habitaciones contiguas de diferentes grados deben tener una presión diferencial de aproximadamente 10-15 pascales (valor orientativo). Se debe prestar especial atención a la protección del área de mayor riesgo, ejemplo, el entorno inmediato al que están expuestos los productos y los componentes limpios que entren en contacto con el producto. Las recomendaciones relativas a la entrada de aire y diferenciales de presión deben ser modificadas cuando ciertos materiales, contienen por ejemplo, patógenos, altamente tóxicos, materiales radiactivos, o productos de bacterias o virus vivos. Para algunas operaciones puede ser necesaria la descontaminación de las instalaciones y el tratamiento del aire que salga del área limpia.



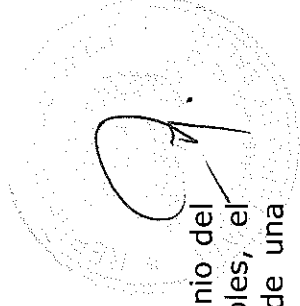
- 11.12 Se deberá demostrar que los patrones de flujo de aire no presentan riesgos de contaminación, por ejemplo, hay que comprobar que no distribuyen partículas generadas por las personas, las operaciones o las máquinas hacia las áreas de mayor riesgo para el producto.
- 11.13 Debe contarse con un sistema de alarma para detectar los fallos en el suministro de aire. Indicadores de diferenciales de presión deben ser instalados entre las áreas donde es crítica esta diferencia de presión, y los diferenciales de presión deben ser registrados regularmente.
- 11.14 Se debe restringir el acceso innecesario a las áreas críticas de llenado, por ejemplo, las áreas de llenado Grado A, por medio de barreras físicas.

12 Equipamiento

- 12.1 La cinta transportadora no debe pasar a través de una separación entre un área grado A o B, y un área de producción de menor grado de limpieza de aire, a menos que la propia cinta sea esterilizada continuamente (por ejemplo, en un túnel de esterilización).
- 12.2 Siempre que sea posible, el equipo seleccionado para la producción de productos estériles debe ser elegido de modo que pueda ser efectivamente esterilizado por vapor o calor seco u otros métodos.
- 12.3 En lo posible, los equipos accesorios y servicios deben ser diseñados e instalados de modo que las operaciones de mantención y las reparaciones se puedan realizar fuera de la zona limpia. Siempre que sea posible, los equipos que tienen que ser desmontados para su mantenimiento deben ser re-esterilizados después de completar el montaje.
- 12.4 Cuando la mantención de los equipos se efectúe dentro del área limpia, deben ser utilizados instrumentos y herramientas limpias, y el área debe ser limpiada y sanitizada, antes de volver a iniciar el proceso.
- 12.5 Todos los equipos, tales como esterilizadores, sistemas de tratamiento y filtración de aire, filtros de venteo y de gases, sistemas de tratamiento, generación, almacenamiento y distribución de agua, deben estar sujetos a mantención planificada y validación/calificación; su retorno al uso debe ser aprobada.
- 12.6 Las plantas de tratamiento de agua y los sistemas de distribución deben ser diseñados, contruidos y mantenidas para asegurar una producción confiable de agua de calidad apropiada. No deben operar más allá de la capacidad para la cual fueron diseñadas. Se debe considerar la posibilidad de incluir un programa de pruebas en el mantenimiento del sistema de agua. El agua para inyectable debe ser producida, almacenada y distribuida de manera que impida el crecimiento de microorganismos, por ejemplo, mediante la circulación constante a una temperatura superior a los 70° C o a no más de 4 °C.(8).

13 Acabado de productos estériles

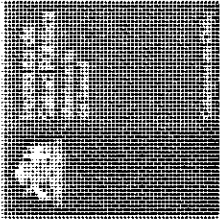
- 13.1 Los envases deben ser cerrados mediante métodos debidamente validados. Los envases cerrados por fusión, por ejemplo, ampollas de vidrio o de plástico, deben ser sometidas a pruebas de integridad de 100%. Se debe comprobar la integridad en muestras de otros envases de acuerdo a los procedimientos adecuados.
- 13.2 El proceso de cierre para viales llenados asépticamente no es totalmente terminado hasta que el casquete de aluminio ha sido sellado en el tapón del vial. Por tanto, el sellado del casquete se debe realizar lo más pronto posible luego de la inserción del tapón.



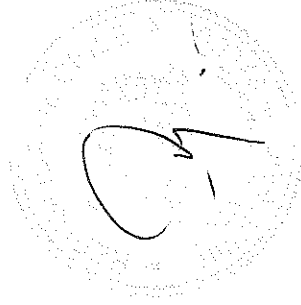
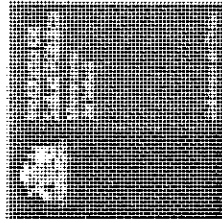
- 13.3 Dado que el equipo utilizado para sellar los casquetes de aluminio del vial puede generar grandes cantidades de partículas no viables, el equipo debe estar ubicado en una estación separada dotada de una adecuada extracción de aire.
- 13.4 El tapado de viales puede realizarse como un proceso aséptico utilizando casquetes esterilizados o como un proceso limpio fuera del área aséptica. Cuando se adopte este último procedimiento, los viales deben ser protegidos por condiciones de grado A, hasta que dejen el área aséptica y, posteriormente los viales tapados deben ser protegidos con un suministro de aire de grado A hasta que el casquete se ha sellado.
- 13.5 Los viales sin tapones o mal tapados deben ser rechazados antes del sellado. Cuando la intervención humana sea necesaria en la estación de sellado, se debe utilizar una adecuada tecnología para evitar el contacto con los viales y así reducir al mínimo la contaminación microbiana.
- 13.6 Pueden ser beneficioso usar barreras de acceso restringido y aisladores, para asegurar las condiciones necesarias y reducir al mínimo las intervenciones humanas directas en el proceso.
- 13.7 En los envases cerrados al vacío se debe comprobar el mantenimiento de esta condición después de un periodo determinado.
- 13.8 Los envases de productos parenterales, deben ser inspeccionados individualmente para detectar contaminación extraña u otros defectos. Cuando la inspección se realiza visualmente, ésta debe hacerse bajo condiciones adecuadas y controladas de iluminación y fondo. Los operarios que realizan la inspección deben someterse a controles periódicos de vista (agudeza visual) con lentes correctores (por ejemplo gafas, o lentes de contacto) si fueren necesarios, y se someterán a descansos frecuentes durante la inspección. Cuando son utilizados otros métodos de inspección, el proceso debe ser validado y el rendimiento de los equipos comprobado a intervalos regulares. Los resultados deben ser registrados.

Referencias

- 1.-Good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty-sixth report*. Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO Technical Report Series, No. 902), Annex 6; and in *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 2*. 2nd updated ed. *Good manufacturing practices and inspection*. Geneva, World Health Organization, 2007; and in *Quality Assurance of Pharmaceuticals*.
2. ISO 14644-1. *Clean rooms and associated controlled environments. Part 1: Classification of airborne particles*. Geneva, International Organization for Standardization.
3. ISO 14644-3. *Clean rooms and associated controlled environments. Part 3: Test methods*. Geneva, International Organization for Standardization.
4. ISO 1822-4. High efficiency air filters (HEPA and ULPA). Determining leakage of filter elements (scan method).
5. ISO 14644-4. *Clean rooms and associated controlled environments. Part 4: Design, construction and start-up*. Geneva, International Organization for Standardization.



6. ISO 14644-2. *Clean rooms and associated controlled environments. Part 2: Monitoring for continued compliance with ISO 14644-1.* Geneva, International Organization for Standardization.
7. ISO 14644-5 *Clean rooms and associated controlled environments. Part 5: Cleanroom operations.* Geneva, International Organization for Standardization
8. Good manufacturing practices for pharmaceutical products: water for pharmaceutical use. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-ninth report.* Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO Technical Report Series, No. 929), Annex 3; and in *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 2. 2nd updated ed. Good manufacturing practices and inspection.* Geneva, World Health Organization, 2007



**ANEXO N° 3:
BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE INGREDIENTES
FARMACÉUTICOS ACTIVOS (API)**

1. INTRODUCCION

Objetivo

Este anexo provee lineamientos generales para la aplicación de la Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la manufactura de ingredientes farmacéuticos activos (APIs) bajo un sistema apropiado de manejo de la calidad. Se intenta asegurar que los APIs satisfagan los requerimientos de calidad y pureza que implican o dicen tener.

En este Anexo, "Fabricación" incluye todas las operaciones de recepción de materiales, producción, envasado, reenvasado, etiquetado, reetiquetado, control de calidad, liberación, almacenamiento y distribución de APIs y los controles relacionados.

El presente documento, como un todo no cubre aspectos de seguridad para el personal comprometido en la manufactura ni aspectos de protección para el medio ambiente. Estos controles son responsabilidad inherente al elaborador y están regidos por normativas específicas.

Aplicación Regulatoria

Dentro de la comunidad mundial, los materiales pueden variar en su clasificación legal como API. Cuando un material es clasificado como un API en la región o país en el cual es elaborado o usado en un medicamento, debe elaborarse acorde a este documento.

Alcances

Se aplica a la elaboración de APIs para uso en medicina humana (productos medicinales de uso humano). Este anexo abarca APIs elaborados por síntesis química, extracción, fermentación/cultivo de células, recolección de fuentes naturales o alguna combinación de estos procesos.

Un "Material de Partida API" es un material de partida, intermediario o API que es usado en la producción de otro API, y que es incorporado como un fragmento estructural significativo en la estructura del mismo. Puede ser un artículo comercial, un material comprado de uno o más proveedores bajo contrato de acuerdo comercial o producido en el laboratorio. Un material de partida API normalmente tiene definida la estructura y las propiedades químicas.

La compañía debe señalar y documentar los fundamentos del punto en el cual la producción del API comienza. Para procesos de síntesis, es conocido como el punto en el cual el "Material de Partida API" es introducido en el proceso. Para otros procesos (por ejemplo fermentación, extracción, purificación, etc.) el fundamento deberá establecerse caso por caso. A continuación se da una guía del punto en el cual el "Material de Partida API" es introducido normalmente en el proceso.



Etapas de aplicación (señaladas en gris de esta guía)						
Tipo de elaboración	Producción de material de partida del API	Introducción del material de partida del API en el proceso	Producción de intermediario (s)	Aislación y purificación	Procesamiento físico y empaque	
Elaboración Química						
API de origen animal	Recolección de órganos fluidos y tejidos	Corte, mezcla y/o procesamiento inicial	Introducción del material de pericia del API en el proceso	Aislación y purificación	Procesamiento físico y empaque	
API de origen vegetal	Recolección de la planta	Corte y extracción inicial	Introducción del material de pericia del API en el proceso	Aislación y purificación	Procesamiento físico y empaque	
Extractos herbarios	Recolección de la planta	Corte y extracción inicial		Extracción posterior	Procesamiento físico y empaque	
APIs Provenientes de hierbas molidas o en polvos	Recolección de plantas y/o cultivo y cosecha	Corte y molienda			Procesamiento físico y empaque	
Bioteología Fermentación/ cultivo de células	Establecimiento de banco maestro de células y de un banco de trabajo de células	Mantenimiento del banco de trabajo de células	Cultivo de células y/o fermentación	Aislación y purificación	Procesamiento físico y empaque	
Fermentación "Clásica producción API"	Establecimiento de un banco de células	Mantenimiento del banco células	Introducción de las células en la fermentación	Aislación y purificación	Procesamiento físico y empaque	

A partir de este punto, deben aplicarse a este intermediario y/o etapas de elaboración del API las BPM apropiadas -como se define en esta guía -. Esto incluye la validación de las etapas críticas del proceso determinando el impacto en la calidad del API. Sin embargo, debe hacerse notar que el hecho que una compañía elija validar una etapa del proceso no necesariamente define a esa etapa como crítica.

La rigurosidad de BPM en la elaboración de APIs debe incrementarse a medida que el proceso avanza desde las primeras etapas a las finales, purificación y embalaje. Los procesos físicos de APIs tales como granulación, recubrimiento o manipulación física de tamaño de partícula (por ejemplo micronizado, molienda) deben manejarse al menos con los estándares de esta guía. Este anexo de BPM no se aplica a etapas previas a la introducción del definido "Material de Partida API".

Glosario

Auxiliares de proceso

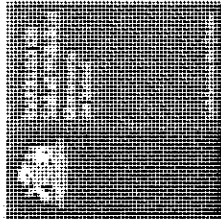
Materiales, excluyendo solventes, utilizados como ayuda en la manufactura de un intermediario o API, que no participan en sí mismos en una reacción química o biológica (ej. ayuda de filtrado, carbón activado, etc.)

Calibración

La demostración que produce un instrumento o dispositivo particular, dentro de límites específicos, por comparación con aquellos producidos por un Estándar de Referencia o sustancia detectable, a través de un rango apropiado de mediciones

Carga biológica

El nivel y tipo (sea objetable o no) de microorganismos que pueden estar presentes en las materias primas, materiales de partida APIs, intermediarios o APIs. La carga biológica puede no ser considerada contaminación a menos que los niveles hayan excedido o se hayan detectado organismos objetables definidos.

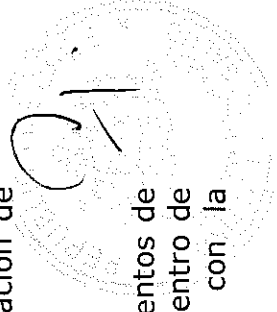


Criterio de aceptación

Límites numéricos, rangos u otras medidas adecuadas para la aceptación de los resultados de testeo.

Crítico

Describe un paso del proceso, la condición del proceso, los requerimientos de testeo u otro parámetro relevante o punto que debe ser controlado, dentro de un criterio predeterminado, para asegurar que el APIs cumple con la especificación.



Departamentos o Unidades de calidad y aseguramiento de la calidad

Unidades organizacionales independientes de la producción, que cumplen las responsabilidades de la Garantía de calidad y del Control de calidad..

Desvío

Alejamiento de una instrucción aprobada o Estándar establecido.

Elaboración

Todas las operaciones de recepción de materiales, producción, empaque, reempaque, rotulado, re-rotulado, control de calidad, despacho, almacenaje y distribución de los APIs y sus controles asociados.

Productor contratado

Un productor que realiza algún aspecto de la manufactura para el elaborador original

Estándar de referencia primario

Substancia que ha sido probada como material auténtico por un extenso juego de ensayos analíticos, siendo en consecuencia de alta pureza. Este Estándar puede ser: 1) obtenido de una fuente oficialmente reconocida, 2) preparado por síntesis independiente, 3) obtenido de material de producción de alta calidad, existente, o 4) preparado por purificación adicional de material de producción existente.

Estándar de referencia secundario

Substancia de calidad y pureza establecidas, demostradas por comparación de un Estándar de referencia primario, utilizada como Estándar de referencia para análisis de laboratorio de rutina.

Fecha de expiración

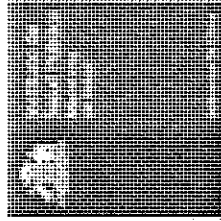
Fecha de expiración, vencimiento o caducidad: La indicada por el mes y año calendario y en algunos casos, además por el día, conforme a lo aprobado en el respectivo registro sanitario; más allá de la cual no puede esperarse que el producto conserve su estabilidad.

Fecha de re-evaluación

La fecha en la que el material debería ser reexaminado para asegurar que permanece apto para su uso.

Firma (firmado)

Ver definición posterior de firmado



Firmado

El registro del individuo que llevó a cabo una acción particular o revisión. Este registro puede ser con iniciales, firma completa a mano, sello personal, o firma electrónica asegurada y autenticada.

Impureza

Cualquier componente que no esta definido como constituyente de la materia prima o producto.

Intermediario

El material producido durante las etapas del proceso de un APIs que experimenta cambios moleculares adicionales antes de que se transforme en API. Los intermediarios pueden o no estar aislados (Nota: esta guía sólo se refiere a aquellos intermediarios producidos después del punto en que la Compañía ha definido como punto en el que comienza la producción del APIs)

Líquidos madre

El líquido residual que resta luego de los procesos de cristalización o aislamiento. Un líquido madre puede contener materiales no reactivos, intermediarios, niveles del API y/o impurezas. Puede ser utilizado para un proceso adicional.

Material

Término general utilizado para denotar materiales de partida (materiales iniciales, reactivos, solventes) auxiliares del proceso, intermediarios, APIs y materiales de embalaje y etiquetado

Material de embalaje

Todo material destinado a proteger un intermediario o APIs durante el almacenamiento o transporte.

Material de inicio API

Una materia prima, intermedia o un APIs que es utilizada en la producción de otro APIs y que es incorporada como fragmento estructural significativo dentro de la estructura del APIs. Un material de inicio APIs puede ser un artículo comercial, un material comprado a uno o más proveedores bajo contrato o acuerdo marcial, o producido domésticamente. Los materiales de inicio APIs son definidos normalmente por sus propiedades y estructura química.

Número de Lote o clave

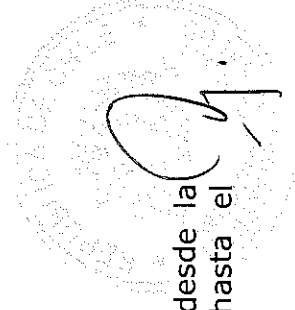
Combinación alfanumérica o numérica distintiva, que permite la identificación única y sin igual en cualquiera de las etapas de fabricación, almacenamiento, distribución de un APIs, con fines de asegurar su trazabilidad.

Perfil de impureza

Una descripción de las impurezas identificadas y no identificadas, presentes en el APIs.

Procedimiento

Descripción documentada de las operaciones a desarrollar, las precauciones que se deben tomar y las medidas a aplicar directa o indirectamente, relacionadas con la manufactura de un intermediario o APIs



Producción

Todas las operaciones involucradas en la preparación de un APIs desde la recepción de los materiales a lo largo de todo el proceso y hasta el acondicionamiento.

Medicamento

La fórmula de dosificación ya en el envase final inmediato, destinado al mercado (referencia Q1A)

Protocolo de validación

Un plan escrito mencionando como debe ser conducida la validación y que define el criterio de aceptación. Por ejemplo, el protocolo para un proceso de manufactura identifica el equipo de procesamiento, los rangos críticos de parámetros de proceso y de operación, características del producto, muestras, datos del test que deben recogerse, número de corridas de validación, y resultados aceptables del testeo.

Reelaboración

Someter a un intermediario o API que no conforma los Estándares o especificaciones a uno o mas pasos del proceso, difiriendo del proceso de manufactura establecido, para obtener un intermediario o APIs de calidad aceptable (ej. recristalización con diferente solvente).

Rendimiento esperado

La cantidad de material o el porcentaje de rendimiento teóricamente esperado, en una fase apropiada de producción basado en escalas piloto de laboratorio previas, o en datos de fabricación.

Rendimiento teórico

La cantidad que debería ser producida en una fase apropiada de producción, basada en la cantidad de material utilizado, y en la ausencia de toda pérdida o error en la producción actual

Reprocesamiento

Introducción de un intermediario o APIs, incluso uno que no conforme los Estándares o especificaciones, nuevamente en el proceso y repitiendo un paso de cristalización u otro paso de manipulación química o física (ej: destilación, filtración, cromatografía, molienda) que sean parte del proceso establecido de manufactura. A la continuación de un paso del proceso después de que el testeo de control del proceso haya demostrado que la etapa está incompleta, se la considerará parte de un proceso normal, y no un Reprocesamiento.

Sistema computarizado

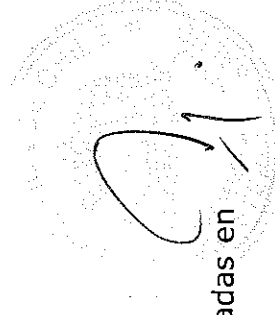
Un grupo de componentes de hardware y su software asociado, diseñados y organizados para cumplir una función específica o grupo de funciones.

Solvente

Líquido orgánico o inorgánico utilizado como vehículo para la preparación de soluciones o suspensiones en la manufactura de un intermediario o API

Sustancia medicamentosa

Ver APIs



2. GERENCIA DE CALIDAD

Principios

2.1 La calidad debe ser responsabilidad de todas las personas involucradas en la manufactura.

2.2 Cada elaborador debe establecer, documentar e implementar un sistema efectivo para procurar calidad que involucre la participación activa de la gerencia y el personal de manufactura apropiado.

2.3 El sistema de manejo de calidad debe abarcar la estructura de organización, procedimientos, procesos y recursos, así como actividades necesarias para asegurar confiabilidad, para que los APIs satisfagan las especificaciones propuestas de calidad y pureza. Todas las actividades relacionadas con la calidad deben estar definidas y documentadas.

2.4 Debe existir una/s unidad/es de calidad independiente de producción y que satisfaga las responsabilidades de aseguramiento de la calidad (QA) así como las responsabilidades de control de calidad (QC). Pueden presentarse como unidades separadas de QA y QC o como una única unidad, según las disposiciones y exigencias del DS N° 3 de 2010, del Ministerio de Salud. Asimismo, sus responsabilidades serán las descritas en dicha normativa, sin perjuicio de que se asignen otras funciones de colaboración.

2.5 Deben especificarse las personas autorizadas para liberar intermediarios y APIs.

2.6 Todas las actividades relacionadas con calidad deben registrarse en el momento en que se realizan.

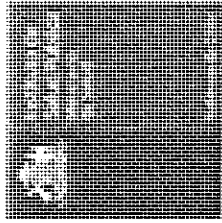
2.7 Cualquier desviación de los procedimientos establecidos debe documentarse y explicarse. Desviaciones críticas deben ser investigadas y la investigación y sus conclusiones deben documentarse.

2.8 Ningún material debe liberarse o usarse antes de completar satisfactoriamente la evaluación por las unidades de calidad, a menos que en el lugar hayan sistemas apropiados que permitan su uso (por ejemplo, liberar en cuarentena como se describe en la sección "Procedimientos de distribución", o el uso de materiales de partida o intermediarios pendientes de evaluación completa).

2.9 Deben existir procedimientos para notificar oportunamente a la gerencia responsable de inspecciones regulatorias, serias deficiencias BPM, productos con defectos y acciones relacionadas (por ejemplo, quejas relacionadas con calidad, recolección de mercado, acciones regulatorias, etc.).

Responsabilidades de Unidades de Calidad y de Garantía de la Calidad

2.10 Las unidades de calidad y de garantía de la calidad deben involucrarse en todas las materias relacionadas con la calidad.



2.11 Las unidades de calidad y de garantía de la calidad deben revisar y aprobar los documentos apropiados relacionados con calidad, según sea aplicable de acuerdo con la reglamentación vigente, contenida en el DS N° 3 de 2010, del Ministerio de Salud.

2.12 Las responsabilidades de mayor importancia de las unidades indicadas no deben delegarse.

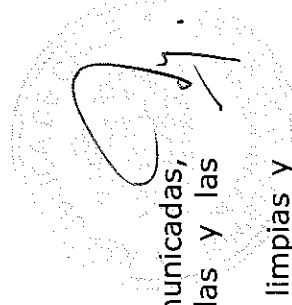
2.13 Estas responsabilidades deben estar descritas por escrito y ajustarse a lo indicado en la normativa citada, según corresponda a la fabricación de APIs. A modo ejemplar pueden mencionarse las siguientes actividades:

- Liberación o rechazo de todos los APIs. Liberación o rechazo de intermediarios para uso fuera de la compañía elaboradora;
- Establecer un sistema de liberación o rechazo de materiales de partida, intermediarios y materiales de acondicionamiento y rotulado;
- Revisión completa de los registros del lote de producción y de los controles del laboratorio de las etapas críticas del proceso antes de la liberación del API para su distribución;
- Asegurar que las desviaciones críticas sean investigadas y resueltas;
- Aprobar todas las especificaciones e instrucciones de la Orden Maestra de Producción;
- Aprobar todos los procedimientos que impactan la calidad de intermediarios o APIs;
- Asegurar que se realicen auditorías internas (autoinspecciones);
- Aprobar intermediarios o APIs elaborados por contrato;
- Aprobar cambios que potencialmente impacten en la calidad de intermediarios o APIs;
- Revisar y aprobar protocolos de validación e informes;
- Asegurar que las quejas relacionadas con la calidad son investigadas y resueltas;
- Asegurar que existen sistemas efectivos para el mantenimiento y calibración del equipamiento crítico;
- Asegurar que los materiales son testeados apropiadamente y los resultados son informados;
- Asegurar que los datos de estabilidad permitan revaloraciones, fijar fechas de vencimiento y condiciones de almacenaje en APIs y/o intermediarios, cuando corresponda;
- Realizar revisiones de calidad del producto (como se define en "Revisión de calidad del producto").

Responsabilidades para las Actividades de Producción

2.14 La responsabilidad de las actividades de producción deben describirse por escrito y corresponder a las indicadas en la normativa citada, según corresponda a la fabricación de APIs. A modo ejemplar pueden mencionarse las siguientes actividades:

- Preparación, revisión, aprobación y distribución de instrucciones para la producción de intermediarios o APIs acorde a procedimientos escritos;
- Producción de APIs, y cuando corresponda, intermediarios acorde a instrucciones preaprobadas;
- Revisión de todos los registros de lote de producción y asegurarse que estén completos y firmados;



- Asegurar que todas las desviaciones de producción son comunicadas, evaluadas, y que las desviaciones críticas son investigadas y las conclusiones registradas;
- Asegurar que las instalaciones de producción se encuentren limpias y con adecuada desinfección;
- Asegurar que las calibraciones necesarias hayan sido realizadas y se mantengan los registros;
- Asegurar que el equipamiento y sus instrucciones de uso sean mantenidos y los registros sean llevados;
- Asegurar que los protocolos de validación y los registros son revisados y aprobados;
- Evaluación de las propuestas de cambio en el producto, proceso o equipamiento;
- Asegurar que los cambios en las instalaciones y equipamiento sean calificados, cuando corresponda.

Auditorías Internas (Autoinspecciones)

2.15 Para cumplir con los principios de BPM para APIs deben realizarse auditorías internas regulares de acuerdo con un programa aprobado.

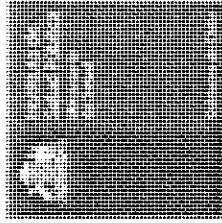
2.16 Los resultados de las auditorías y las acciones correctivas deben documentarse y ser consideradas por el responsable de la firma. Las acciones correctivas convenidas deben completarse en tiempo y forma.

Revisión de Calidad del Producto

2.17 Deben efectuarse revisiones periódicas de calidad de APIs con el objetivo de verificar la consistencia del proceso. Normalmente, tales revisiones deben ser realizadas y documentadas en forma anual y deben incluir al menos:

- Una revisión de resultados de controles críticos en proceso y de ensayos críticos en APIs;
- Una revisión de todos los lotes que no cumplieron con las especificaciones establecidas;
- Una revisión de todos los desvíos críticos o de no conformidad e investigaciones relacionadas;
- Una revisión de todo cambio realizado en el proceso o método analítico;
- Una revisión de los resultados del monitoreo del programa de estabilidad;
- Una revisión de todos los rechazos relacionados con la calidad, quejas y recolección del mercado;
- Una revisión de adecuación de acciones correctivas.

2.18 Los resultados de estas revisiones deben evaluarse y debe emprenderse una estimación de acciones correctivas o de revalidación. Las razones para tales acciones correctivas deben documentarse. Las acciones correctivas convenidas deben completarse en tiempo y forma.



3. PERSONAL

Calificación de Personal

- 3.1 Debe haber un número adecuado de personal calificado con la apropiada educación, experiencia y/o entrenamiento para llevar a cabo y supervisar la elaboración de intermediarios y APIs.
- 3.2 Las responsabilidades de todo el personal involucrado en la elaboración de intermediarios y APIs deben estar especificadas por escrito.
- 3.3 El entrenamiento debe hacerse regularmente por personas calificadas y debe cubrir como mínimo las operaciones que cada empleado realiza y las BPM relacionadas con las funciones del empleado. Deben mantenerse registros de entrenamiento y éstos deben ser periódicamente evaluados.

Higiene del Personal

- 3.4 El personal debe cumplir con hábitos de salud e higiene.
- 3.5 El personal debe vestir ropa limpia y adecuada para la actividad de elaboración con la cual está involucrado, y debe cambiarse cuando corresponda. La ropa protectora adicional, para cabeza, cara, manos y brazos debe usarse cuando sea necesario, para proteger intermediarios y APIs de la contaminación.
- 3.6 El personal debe evitar el contacto directo con intermediarios o APIs.
- 3.7 Fumar, comer, beber, mascar, y el almacenamiento de alimentos, debe restringirse a áreas asignadas separadas de las de elaboración.
- 3.8 El personal que sufre enfermedades infecciosas o con lesiones abiertas en superficies expuestas del cuerpo no debe ocuparse en actividades que puedan comprometer la calidad de los APIs. Cualquier persona que muestre en algún momento (tanto por examen médico o por observación de un supervisor) tener una aparente enfermedad o lesión abierta, debe excluirse de las actividades en las cuales las condiciones de salud puedan afectar adversamente la calidad del APIs, hasta que las condiciones sean corregidas o el personal médico calificado determine que la inclusión de la persona no arriesga la seguridad o calidad del APIs.

Consultores

- 3.9 Los consultores o asesores de manufactura y control de intermediarios y APIs deben tener suficiente educación, entrenamiento y experiencia o una combinación de todo ello, para asesorar en la materia para la cual son contratados.
- 3.10 Deben llevarse registros exponiendo nombre, dirección y calificaciones del consultor, y tipo de servicio provisto por éste.



4. EDIFICIOS E INSTALACIONES (SERVICIOS DE APOYO)

Diseño y Construcción

4.1 Los edificios e instalaciones usados en la manufactura de intermediarios y APIs deben ubicarse, diseñarse y construirse facilitando la limpieza, el mantenimiento y las operaciones apropiadas al tipo y etapa de elaboración. Las instalaciones deben diseñarse para minimizar la potencial contaminación. Si se hubiesen establecido especificaciones microbiológicas para intermediarios o APIs, las instalaciones deben diseñarse en forma apropiada para limitar la exposición a contaminaciones microbiológicas inconvenientes.

4.2 Los edificios e instalaciones deben tener espacio adecuado para la ubicación ordenada del equipamiento y mantenerlo para prevenir confusiones y contaminación.

4.3 Todo equipamiento que posea por sí mismo protección adecuada del material (por ejemplo, sistema cerrado) puede ubicarse en el exterior.

4.4 El flujo de materiales y personal a través del edificio o anexos debe diseñarse para prevenir confusiones o contaminación.

4.5 Deben definirse áreas u otros sistemas de control para las siguientes actividades:

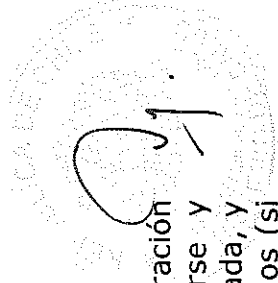
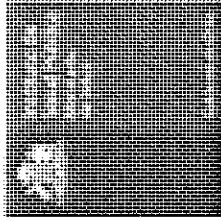
- Recepción, identificación, muestreo y cuarentena de materiales entrantes, pendientes de liberación;
- Cuarentena antes de la liberación de intermediarios y APIs;
- Muestreo de intermediarios y APIs;
- Permanencia de materiales rechazados antes de la disposición final (por ejemplo, devolución, reprocesado o destrucción);
- Almacenamiento de materiales liberados;
- Operaciones de producción;
- Acondicionamiento y etiquetado;
- Operaciones de laboratorio.

4.6 Debe proveerse al personal de los sanitarios adecuados, provistos de agua fría y caliente, así como de jabón o detergente apropiados, secadores de aire o servicio de toallas individuales. Deben estar separados de áreas de elaboración, pero con fácil acceso desde las mismas. Cuando sea necesario debe proveerse de adecuadas áreas de duchas o cambio de ropa.

4.7 Las áreas de laboratorio deben estar separadas del área de producción. Aquellas usadas para controles en proceso, pueden ubicarse en áreas de producción, teniendo en cuenta que las operaciones del proceso de producción no afecten adversamente la exactitud de las medidas de laboratorio, y el laboratorio y sus operaciones no afecten los procesos de producción de intermediarios o APIs.

Servicios

4.8 Todos los servicios que puedan afectar la calidad del producto (por ejemplo: vapor, gases, aire comprimido y calefacción, ventilación y acondicionamiento de aire) deben estar calificados y monitoreados convenientemente y deberán tomarse acciones cuando los límites sean excedidos. Debe disponerse de esquemas para estos sistemas de servicios.



4.9 Debe proveerse cuando sea necesario de adecuada ventilación, filtración de aire y sistemas de extracción. Estos sistemas deberán diseñarse y construirse minimizando riesgos de contaminación y contaminación cruzada, y deberán incluir equipos para control de la presión de aire, microorganismos (si corresponde), polvo, humedad y temperatura en forma adecuada durante la etapa de elaboración. Se deberá prestar especial atención a aquellas áreas donde los APIs se encuentren expuestos al medio ambiente.

4.10 En el caso que el aire sea recirculado a áreas de producción, deben tomarse medidas apropiadas para el control de riesgo de contaminación cruzada.

4.11 Todas las cañerías instaladas deben estar apropiadamente identificadas. Además puede existir identificación de líneas individuales, documentación, sistemas de control computarizado, o medios alternativos. Las cañerías deben ubicarse apropiadamente para evitar el riesgo de contaminación de intermediarios o APIs.

4.12 Los drenajes deben ser de tamaño adecuado y deben estar provistos de una toma de aire o un dispositivo adecuado para evitar reflujo, cuando corresponda.

Agua

4.13 El agua usada en la elaboración de APIs debe ser adecuada para dicho uso.

4.14 El agua de proceso debe como mínimo seguir la guía de OMS para calidad de agua potable, a menos que se justifique otra calidad.

4.15 Cuando el agua potable es insuficiente para asegurar la calidad del API, y son exigidas estrictas especificaciones químicas y/o microbiológicas de calidad de agua, deben establecerse especificaciones apropiadas para parámetros físico/químicos, recuento microbiano total, organismos objetables y/o endotoxinas.

4.16 Si el agua utilizada en el proceso es tratada por el elaborador para alcanzar una determinada calidad, el proceso de tratamiento debe validarse y monitorearse con límites apropiados de acción.

4.17 Cuando se elabora un API no estéril destinado a la producción de un medicamento estéril, el agua utilizada en la aislación final y en las etapas de purificación debe monitorearse y controlarse respecto del recuento microbiano total, organismos objetables y endotoxinas.

Áreas de Contención

4.18 En la producción de materiales sensibilizantes tales como penicilinas y cefalosporinas, las áreas de producción deben ser dedicadas. Pueden incluir instalaciones, unidades manejadoras de aire y/o equipos de producción.

4.19 Áreas de producción dedicadas deberán también utilizarse cuando se trate de materiales de naturaleza infecciosa, de alta actividad farmacológica o toxicidad (por ejemplo, ciertos esteroides o agentes citotóxicos anticancerosos) a menos que los procedimientos de limpieza y/o inactivación estén validados y se mantengan.

4.20 Deben establecerse e implementarse medidas apropiadas para prevenir contaminación cruzada entre personal, materiales, etc., que se trasladen de un área dedicada a otra.

4.21 Ninguna actividad productiva (incluyendo pesada, molienda o envasado) de material no farmacéutico, altamente tóxico tales como herbicidas y pesticidas, puede realizarse utilizando las instalaciones y/o equipamiento usado para la producción de APIs. El manejo y almacenamiento de estos materiales deberá estar separado de los APIs.



Iluminación

4.22 En todas las áreas debe proveerse de adecuada iluminación para facilitar la limpieza, el mantenimiento y las distintas operaciones.

Desagües y Residuos

4.23 Todos los residuos y desechos (por ejemplo, sólidos, líquidos o gases provenientes de la elaboración) producidos en y desde los edificios y las áreas adyacentes deben eliminarse oportunamente de manera inocua y en forma sanitaria. Los contenedores y los conductos para materiales de desecho deben estar claramente identificados.

Sanitización y Mantenimiento

4.24 Los edificios utilizados para la elaboración de intermediarios y APIs deben estar mantenidos apropiadamente y en condiciones de limpieza adecuadas.

4.25 Deben establecerse procedimientos escritos asignando responsabilidades para la sanitización, describiendo programas, métodos y equipamiento de limpieza y los materiales utilizados en los edificios e instalaciones.

4.26 Cuando sea necesario, deben también establecerse procedimientos escritos para el uso adecuado de rodenticidas, insecticidas, fungicidas y agentes fumigantes de limpieza y sanitizantes, a modo de prevenir la contaminación del equipamiento, de los materiales de partida, de embalaje, etiquetado, intermediarios y APIs.

5. EQUIPAMIENTO DE PROCESO

Diseño y Construcción

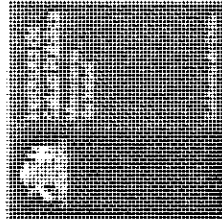
5.1 El equipamiento usado en la manufactura de intermediarios y APIs debe ser de apropiado diseño y tamaño adecuado, y estar correctamente ubicado para el uso previsto, su limpieza, sanitización (si corresponde) y mantenimiento.

5.2 El equipamiento debe estar construido de forma tal que las superficies en contacto con los materiales de partida, intermediarios o APIs no alteren su calidad, más allá de especificaciones oficiales u otras.

5.3 El equipamiento de producción debe usarse sólo dentro del rango de su calificación de operación.

5.4 El equipamiento principal (por ejemplo reactores, contenedores de almacenamiento) y líneas de proceso instaladas de manera permanente usados durante la producción del intermediario o API, deben estar adecuadamente identificados.

5.5 Ninguna sustancia asociada con el funcionamiento del equipamiento tales como lubricantes, fluidos de enfriamiento o calefacción, deben estar en contacto con los intermediarios o APIs ni alterar su calidad, más allá de especificaciones oficiales u otras. Cualquier desviación de esto debería evaluarse para asegurar que no hay detrimento en la aptitud del material. Deben usarse, cuando sea posible, lubricantes y aceites grado alimenticio.



5.6 Cuando sea necesario deben usarse equipamiento cerrado o contenido. Si se utiliza un equipo abierto o se procede a la apertura del mismo, deben tomarse adecuadas precauciones para minimizar el riesgo de contaminación.

5.7 Debe mantenerse un conjunto de esquemas actualizados de equipamiento e instalaciones críticas (por ejemplo, instrumentación).

Mantenimiento y Limpieza del Equipamiento

5.8 Deben establecerse programas y procedimientos (incluyendo asignación de responsabilidades) para el mantenimiento preventivo del equipamiento.

5.9 Deben establecerse procedimientos escritos para la limpieza del equipamiento y su subsecuente liberación de uso para la elaboración de intermediarios y APIs. Los procedimientos de limpieza deben contener suficientes detalles para permitir que operarios la efectúen en cada equipo de manera efectiva y reproducible. Estos procedimientos deberán incluir:

- Asignación de responsabilidad para la limpieza del equipamiento;
- Programas de limpieza incluyendo, cuando sea necesario, programas de sanitización;
- Descripción completa de métodos y materiales incluyendo dilución de agentes limpiadores utilizados;
- Cuando corresponda, instrucciones para desarmar y rearmar cada parte del equipo para asegurar una adecuada limpieza;
- Instrucciones para remover o destruir la identificación del lote anterior;
- Instrucciones para la protección de la contaminación del equipo limpio, previo su uso;
- Inspección del equipo para la limpieza inmediatamente antes del uso;
- Cuando corresponda, establecer el máximo tiempo que puede transcurrir entre el momento en que se completa el proceso y la limpieza del equipamiento.

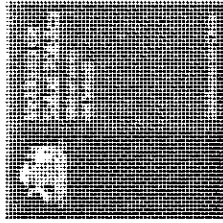
5.10 Los equipos y utensilios deben limpiarse, guardarse y cuando corresponda sanitizarse o esterilizarse para prevenir contaminación o arrastre de material anterior que podría alterar la calidad del intermediario o API, más allá de especificaciones oficiales u otras.

5.11 Cuando el equipamiento está asignado a producción continua o campaña de sucesivos lotes del mismo intermediario o API, el equipamiento debe limpiarse en intervalos apropiados para prevenir formación o arrastre de contaminantes (por ejemplo, niveles de microorganismos objetables).

5.12 Para prevenir contaminación cruzada, los equipos no dedicados deben limpiarse entre producción de diferentes materiales.

5.13 Deben definirse y justificarse los criterios de aceptación para residuos, los procedimientos y agentes de limpieza.

5.14 El equipamiento debe identificarse por medios apropiados respecto de su contenido y estado de limpieza.



Calibración

5.15 El equipamiento de control, pesadas, medidas, monitoreo y ensayos críticos para asegurar la calidad de los intermediarios o APIs, deben ser calibrados acorde a procedimientos escritos y un programa establecido.

5.16 Las calibraciones deben realizarse utilizando estándares trazables o certificados, si existiera.

5.17 Deben conservarse registro de estas calibraciones.

5.18 El estado de calibración actualizado de equipamiento crítico debe ser conocido y verificado.

5.19 No deben utilizarse instrumentos que no posean criterios de calibración.

5.20 Las desviaciones de estándares de calibración aprobados en instrumentos críticos, debe investigarse para determinar el impacto en la calidad de los intermediarios o APIs elaborados utilizando este equipamiento después de la última calibración satisfactoria.

Sistemas Computarizados

5.21 Los sistemas computarizados relacionados con BPM deben validarse. La profundidad y extensión de la validación depende de la diversidad, complejidad y lo crítico de la aplicación computarizada.

5.22 La calificación de la instalación y la calificación operacional debe demostrar la adecuación de hardware y software para realizar la tarea asignada.

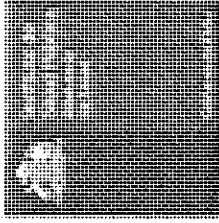
5.23 El software comercialmente disponible que ha sido calificado no requiere el mismo nivel de testeo. Si el sistema que existe no fue validado en la instalación, una validación retrospectiva puede llevarse a cabo si está disponible la documentación adecuada.

5.24 Los sistemas computarizados deben tener suficientes controles para prevenir acceso no autorizado o cambio de datos. Debe haber control para prevenir omisiones en datos (por ejemplo, sistema desconectado y datos no capturados). Debe haber registro de cualquier cambio de datos realizados, el ingreso previo, quien hizo el cambio y cuando.

5.25 Deben estar disponibles los procedimientos escritos para la operación y mantenimiento de los sistemas computarizados.

5.26 Cuando se ingresan manualmente datos críticos debe haber un control adicional en la exactitud de la entrada. Dicha operatoria puede ser realizada por un segundo operador o por el mismo sistema.

5.27 Si se producen incidentes en sistemas computarizados que puedan afectar la calidad de intermediarios o APIs, la confiabilidad de los registros o resultados de análisis, deben registrarse e investigarse.



5.28 Los cambios en sistemas computarizados deben realizarse de acuerdo a los cambios de procedimiento y deben ser formalmente autorizados, documentados y testeados. Los registros deben llevarse para todos los cambios, incluyendo modificaciones y mejoras hechas al hardware, software y cualquier otro componente crítico del sistema. Estos registros deben demostrar que el sistema se mantiene en estado de validación.

5.29 Si se produce una caída del sistema o el mismo falla, lo cual conduce a una pérdida permanente de registros debe proveerse de un sistema "back up". Para todo sistema computarizado debe establecerse un medio de protección de aseguramiento de datos.

5.30 Los datos pueden ser registrados por un segundo medio además del sistema computarizado.

6. DOCUMENTACIÓN Y REGISTRO

Sistema de Documentación y Especificaciones

6.1 Todos los documentos relacionados con la elaboración de intermediarios o APIs deben prepararse, revisarse, aprobarse y distribuirse de acuerdo a procedimientos escritos. Tales documentos pueden estar en papel o en forma electrónica.

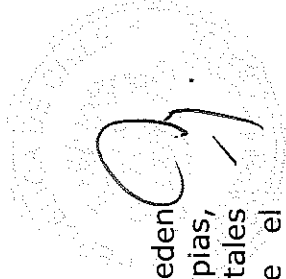
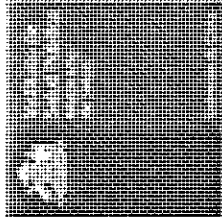
6.2 La emisión, revisión, remplazo y retiro de todos los documentos debe ser controlada con mantenimiento de revisiones históricas.

6.3 Un procedimiento debe ser establecido para la retención de todos los documentos apropiados (por ejemplo, informes de desarrollos históricos, de scale-up, de transferencia técnica y de procesos de validación; registros de entrenamiento, de producción, de control y de distribución). Los tiempos de retención de estos documentos deben especificarse.

6.4 Todos los registros de control, de producción y distribución deben ser retenidos por lo menos durante un año posterior a la fecha de vencimiento del lote. En el caso de APIs con fecha de re-análisis los registros deben mantenerse por lo menos durante tres años posteriores a la distribución completa del lote.

6.5 Las entradas en los registros deben ser realizadas indeleblemente en los espacios provistos para tal fin, inmediatamente después de realizada la actividad e identificando a la persona que la realiza. Las correcciones a dichas entradas deben poseer fecha y firma y permitir la lectura del original.

6.6 Durante el período de retención los registros originales o sus copias deben estar disponibles en el establecimiento donde se desarrollan las actividades descritas. Los registros pueden trasladarse a otro sitio por medios electrónicos u otros.



6.7 Las especificaciones, instrucciones, procedimientos y registros pueden retenerse como originales o copias certificadas tales como fotocopias, microfilms, microfichas u otros. Cuando se utilizan técnicas de reducción tales como microfilm o registro electrónico, debe encontrarse disponible el equipamiento adecuado para obtener una copia segura.

6.8 Se deben establecer y documentar especificaciones para material de partida, intermediarios cuando fuera necesario, APIs y materiales de etiquetado y acondicionamiento. Además deben establecerse especificaciones apropiadas para otros materiales como coadyuvantes de proceso, empaçado u otros materiales, utilizados durante la producción de intermediarios o APIs que puedan impactar de forma crítica en la calidad de los mismos. Se deben establecer y documentar criterios de aceptación para controles en proceso.

6.9 Si se usa firma electrónica en los documentos ésta debe ser autenticada y segura.

Limpieza de Equipamiento y Registros de Uso

6.10 Los registros de uso, limpieza, sanitización y/o esterilización y mantenimiento de los equipos principales deben llevar fecha y hora (si corresponde), producto, y número de lote de cada lote procesado en el equipo y la persona que ha realizado la limpieza y el mantenimiento del mismo.

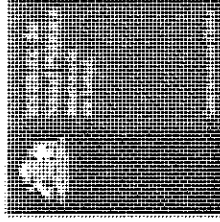
6.11 Si el equipo está dedicado a la elaboración de un intermediario o API, los registros individuales del equipo no son necesarios si los lotes del intermediario o API siguen una secuencia trazable. En el caso en que se utilicen equipos dedicados, los registros de limpieza, mantenimiento y uso pueden formar parte del registro de lote.

Registros de Materiales de partida, Intermediarios, Materiales de empaque y rotulado de APIs.

6.12 Los registros deben mantenerse incluyendo:

- El nombre del elaborador, identidad y cantidad de cada despacho de cada lote de material de partida, intermediarios, o materiales de empaque y rotulado para los APIs; el nombre del proveedor; el número de control del proveedor, si se conoce, u otro número de identificación; el número asignado y la fecha de recepción.
- Los resultados de cualquier test o análisis realizado y las conclusiones derivadas de los mismos.
- Registros trazables del uso de materiales.
- Documentación correspondiente al examen y revisión de los materiales de empaque y rotulado de APIs, en conformidad con las especificaciones establecidas.
- La decisión final respecto al rechazo de materiales de partida, materiales de empaque y rotulado de APIs y sus intermediarios.

6.13 Los rótulos maestros (aprobados) deben mantenerse para ser comparados con los emitidos



Instrucciones Maestras de Producción (Registros Maestros de Producción y Control)

6.14 Para asegurar la uniformidad de lote a lote, las instrucciones maestras de producción para cada intermediario y API deben ser preparadas, fechadas y firmadas por una persona, e independientemente chequeadas, fechadas y firmadas por personal de la unidad de calidad.

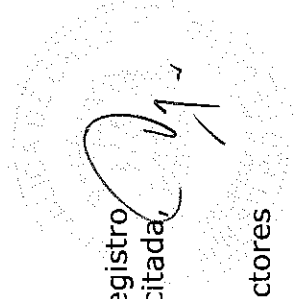
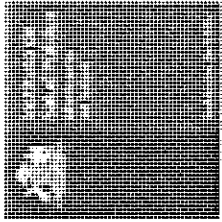
6.15 Las instrucciones deben incluir las exigencias dispuestas por la normativa vigente contenida en el DS N°3 de 2010, del Ministerio de Salud, considerando los siguientes aspectos relevantes:

- El nombre del intermediario o API a ser elaborado y un código de identificación de referencia si corresponde.
- Una lista completa de materiales de partida, e intermediarios designados por los nombres o códigos suficientemente específicos para identificar cualquier característica especial de calidad.
- Un informe exacto de la cantidad o proporción de cada material de partida o intermediario a ser usado, incluyendo la unidad de medida. Cuando la cantidad no es fija, el cálculo para cada tamaño de lote debe incluirse. Se deben justificar las variaciones en las cantidades.
- El área de elaboración y el equipamiento utilizado.
- Las instrucciones detalladas de producción deben incluir:
 - Secuencias a seguir.
 - Especificaciones de proceso.
 - Instrucciones de muestreo y controles en proceso con sus criterios de aceptación cuando corresponda.
 - Tiempos límites para completar etapas individuales del proceso y/o el proceso total cuando corresponda.
 - Rendimientos esperados en los tiempos y etapas del proceso.
- Cuando sea necesario anotaciones especiales y precauciones a seguir.
- Instrucciones para almacenamiento del intermediario o API, para asegurar su aptitud de uso, incluyendo materiales de acondicionamiento y rotulado, y condiciones y tiempos límites de almacenamiento.

Registros de lote de Producción y Control

6.16 Los Registros de Producción deben prepararse para cada intermediario y API y deben incluir información completa relacionada a la producción y control de cada lote. El registro de cada lote de producción debe controlarse antes de su emisión para asegurar que corresponda a la versión correcta y sea una reproducción segura de las instrucciones maestras de producción.

6.17 Los registros deben enumerarse con un único número de identificación o lote, fechados y firmados al ser emitidos. En producción continua, el código de producto junto con la fecha y la hora pueden servir como única identificación hasta que el número final se asigne.



6.18 La documentación de cada etapa significativa del proceso en el registro del lote de producción debe incluir lo dispuesto en la normativa vigente citada, considerando:

- Fecha y tiempos.
- Identificación de los principales equipos (por ejemplo: reactores secadores, mezcladoras, etc.) usados.
- Identificación específica de cada lote incluyendo pesos, medidas, y número de lotes de materiales de partida, intermediarios o cualquier material reprocesado usado durante la elaboración.
- Resultados reales registrados para parámetros críticos de procesos.
- Muestreos realizados.
- Firma de las personas que llevan a cabo y supervisan o chequean directamente cada etapa crítica en la operación.
- Resultados de análisis de laboratorio en proceso.
- Rendimiento real en etapas y tiempos del proceso.
- Descripción del empaque y rotulado para intermediarios o APIs.
- Rótulos representativos del API o intermediario.
- Cualquier desviación detectada, su evaluación, su investigación si corresponde o una referencia de que la misma se realiza separadamente.
- Resultados del test de liberación.

6.19 Deben establecerse y seguirse procedimientos escritos para las desviaciones críticas o fallas observadas en lotes de intermediarios o APIs para cumplir especificaciones. La investigación debe extenderse a otros lotes que puedan estar asociados con fallas o desviaciones específicas.

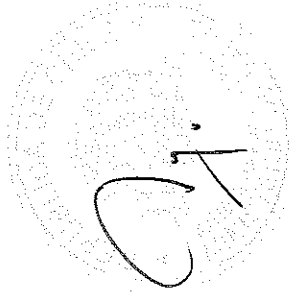
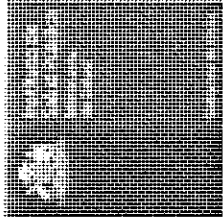
Registros de Laboratorio de Control

6.20 Los registros de laboratorio de control deben incluir datos completos obtenidos de los análisis realizados para asegurar el cumplimiento con los estándares y especificaciones establecidas, incluyendo:

- Una descripción de las muestras recibidas para ensayo, incluyendo el nombre del material u origen, número de lote u otro código distintivo, fecha de muestreo y, cuando corresponda, la cantidad y la fecha de recepción de las mismas.
- Una referencia de cada método de análisis utilizado.
- Una referencia sobre pesadas y medidas de muestras utilizadas para cada análisis según el método descrito; datos sobre preparación y análisis de estándares de referencia, reactivos y soluciones estándar.
- Un registro completo de los datos crudos generados en cada análisis, cromatogramas, espectros y registros debidamente identificados con el número de lote analizado.
- Hoja de cálculo incluyendo, por ejemplo unidades de medida, factores de conversión y equivalencias.
- Informe de los resultados y su comparación con los criterios de aceptación establecidos.
- Firma del analista y fecha en que se realizaron los análisis.
- Fecha y firma de un supervisor.

6.21 Los informes completos deben mantenerse para:

- Cualquier modificación de un método analítico establecido.
- Calibración periódica de instrumentos y aparatos.



- Ensayos de estabilidad realizados en APIs.
- Investigaciones sobre datos fuera de especificaciones.

Revisión de Registros de lote de producción.

6.22 Los procedimientos escritos deben establecerse y seguirse para la revisión y aprobación de registros de lote de producción y control de laboratorio, incluyendo empaque y rotulado, para determinar el cumplimiento con las especificaciones establecidas del intermedio o API antes de liberar el lote o distribuirlo.

6.23 Los registros de lote de producción y control de laboratorio de etapas críticas del proceso deben ser revisados y aprobados por la unidad de calidad antes que el lote de API sea liberado o distribuido. Los correspondientes a etapas no críticas del proceso pueden ser revisados por personal calificado de producción u otras unidades, siguiendo procedimientos aprobados por la unidad de calidad.

6.24 Toda desviación, investigación e informe fuera de especificaciones, debe ser revisado como parte del registro de lote previo a su liberación.

6.25 La unidad de calidad puede delegar a la de producción, la responsabilidad y autoridad para liberar intermediarios, excepto en aquellos casos en que el intermedio se transfiera a un destino en el cual se halla fuera del control del fabricante.

7. MANEJO DE MATERIALES

Controles Generales

7.1 Deben existir procedimientos que describan la recepción, identificación, cuarentena, almacenamiento, manipulación, muestreo, análisis y aprobación o rechazo de materiales.

7.2 Los elaboradores de intermediarios y/o APIs deben poseer un sistema para la evaluación de suministros de materiales críticos.

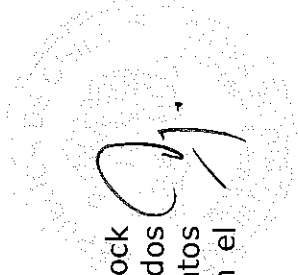
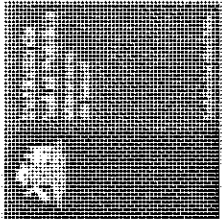
7.3 Los materiales deben ser adquiridos de acuerdo a especificaciones establecidas a proveedores aprobados por la unidad de calidad.

7.4 Si el proveedor de un material crítico no es el elaborador, el productor del intermedio y/o API debe disponer del nombre y la dirección del mismo.

7.5 Los cambios de proveedor de materiales de partida críticos deben ser tratados de acuerdo a la sección 13, Control de Cambios.

Recepción y Cuarentena

7.6 Desde el ingreso y hasta su aprobación, cada contenedor o grupo de contenedores de materiales debe ser examinado visualmente para un correcto rotulado (incluida la correlación entre el nombre usado por el proveedor y el utilizado en la empresa si fuesen diferentes), daños en el contenedor, sellos rotos y evidencias de descomposición o contaminación. Los materiales deben permanecer en cuarentena hasta haber sido muestreados, analizados o examinados si corresponde y liberados para su uso.



7.7 Antes de que los materiales ingresados sean mezclados con el stock existente (por ejemplo: solventes o stocks en silos) deben ser identificados correctamente, analizados si corresponde, y liberados. Los procedimientos deben estar disponibles para prevenir descarga errónea de materiales en el stock existente.

7.8 Si los graneles recibidos se almacenan en tanques no dedicados, debe asegurarse que no existe contaminación cruzada a partir de los mismos. Para asegurar que esto no ocurra debe incluirse en forma total o parcial la siguiente documentación:

- Certificado de limpieza
- Análisis de trazas de impurezas
- Auditorías del proveedor

7.9 Se deben identificar los contenedores principales y sus correspondientes conductos, así como las líneas de llenado y descarga.

7.10 Cada contenedor de materiales o grupo de ellos, debe identificarse con un código distintivo, lote o número de recepción. Dicho número debe ser usado en el registro de disposición de cada lote. Debe existir un sistema que permita identificar el estado de cada lote.

Muestreo y Análisis de Materiales de Producción Recibidos

7.11 Se debe realizar al menos un análisis para verificar la identidad de cada lote de material, con excepción de los materiales descritos en 7.12. Un certificado de análisis del proveedor puede ser usado en lugar de realizar otros ensayos, con tal que el elaborador posea un sistema para la evaluación de sus proveedores.

7.12 La aprobación del proveedor debe incluir una evaluación que aporte evidencia adecuada de que el elaborador puede proveer consistentemente materiales que cumplan especificaciones. Se deben realizar análisis completos sobre por lo menos tres lotes antes de reducir los análisis internos. Sin embargo, como mínimo, un análisis completo debe ser llevado a cabo a intervalos apropiados y comparado con el Certificado de Análisis. La confiabilidad de los Certificados de Análisis deben chequearse a intervalos regulares.

7.13 Los coadyuvantes de proceso, materiales de partida altamente tóxicos o peligrosos, otros materiales especiales o materiales transferidos a otra unidad dentro del control de la compañía, no requieren análisis si el Certificado de Análisis del elaborador se obtiene, demostrando que dichos materiales de partida cumplen con las especificaciones establecidas. El examen visual de los contenedores, su rótulo y el registro de su número de lote, debe ayudar en la identificación de dichos materiales. La ausencia de análisis propios para estos materiales, debe justificarse y documentarse.

7.14 El muestreo del lote de material debe ser representativo. El método de muestreo debe especificar el número de contenedores a muestrear, que parte del contenedor es muestreada y la cantidad de material a muestrear en cada contenedor. El número del contenedor a muestrear y el tamaño de la muestra debe basarse en un plan de muestreo que tenga en consideración lo crítico del material, la variedad del material, los datos de calidad históricos del proveedor y la cantidad necesaria para el análisis.



7.15 El muestreo debe realizarse en un ambiente definido y con procedimientos diseñados para prevenir la contaminación del material muestreado y de otros materiales.

7.16 Los contenedores a muestrear deben ser abiertos cuidadosamente y posteriormente cerrados. Debe indicarse que el mismo ha sido muestreado.

Almacenamiento

7.17 Los materiales deben manipularse y almacenarse de manera de prevenir degradación, contaminación y contaminación cruzada.

7.18 Los materiales almacenados en tambores, cajas, o bolsas, no deben situarse sobre el piso y, cuando corresponde, adecuadamente separados para permitir su limpieza o inspección.

7.19 Los materiales deben almacenarse en condiciones y por un período de tiempo que no afecte de manera adversa su calidad, y debe controlarse que se utilice primero el stock más antiguo.

7.20 Ciertos materiales pueden almacenarse al aire libre en contenedores adecuados, provistos de rótulos de identificación que permanezcan legibles. Los contenedores deben limpiarse previamente a ser abiertos para su uso.

7.21 Los materiales rechazados deben identificarse y controlarse bajo un sistema de cuarentena diseñado para prevenir su uso en la elaboración.

Re-evaluación

7.22 Cuando corresponda los materiales deben ser re-evaluados para determinar la conveniencia de su uso (por ejemplo, luego de un prolongado almacenamiento o exposición al calor o la humedad).

8. PRODUCCION Y CONTROLES EN PROCESO

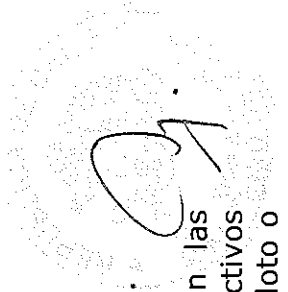
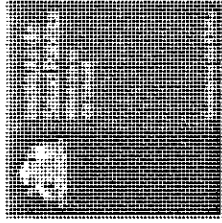
Operaciones de Producción

8.1 Los materiales de partida para la elaboración de intermediarios y APIs deben pesarse bajo condiciones que no afecten su idoneidad. Los instrumentos de pesada y medida deben ser convenientemente precisos para el uso propuesto.

8.2 Si el material es subdividido para su posterior uso en operaciones de producción, los contenedores deben ser adecuados e identificarse con la siguiente información:

- Nombre del material y/o código.
- Número de control o recepción.
- Peso o medida del material en el nuevo envase.
- Fecha de reanálisis o re-evaluación, si corresponde.

8.3 Las pesadas críticas, medidas u operaciones de subdivisión del material deben estar sujetas a un control equivalente. Previo a su uso, personal de producción debe verificar que los materiales son los especificados en el registro de lote para el intermediario o API propuesto.



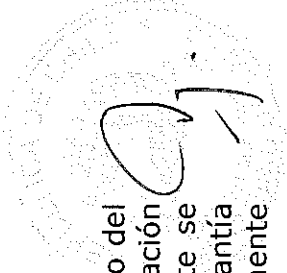
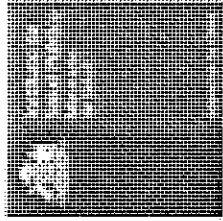
- 8.4 Otras actividades críticas deben estar sujetas a un control equivalente.
- 8.5 Los rendimientos reales deben compararse con los esperados en las distintas etapas de producción. Los rendimientos esperados y sus respectivos rangos deben establecerse basados en pruebas de laboratorio, escalas piloto o datos de manufactura. Las desviaciones en el rendimiento asociadas con etapas críticas del proceso, deben investigarse para determinar su impacto o potencial impacto en la calidad resultante de los lotes correspondientes.
- 8.6 Cualquier desviación debe documentarse, explicarse e investigarse.
- 8.7 El estado de las unidades principales del equipamiento de proceso debe indicarse, ya sea en las unidades individuales o por medio de documentación apropiada, sistema computarizado u otros medios.
- 8.8 Los materiales a ser reprocesados deben controlarse adecuadamente para prevenir su uso no autorizado.

Tiempos límites

- 8.9 Si se establece un tiempo límite en las instrucciones maestras de producción (ver 6.14) el mismo debe asegurar la calidad de los intermediarios y APIs. Las desviaciones deben ser documentadas y evaluadas. Los tiempos límites pueden ser inapropiados cuando durante el proceso se deba alcanzar un valor previsto para determinado parámetro (por ejemplo: ajuste de pH, hidrogenación, secado hasta una especificación predeterminada). En este caso, las etapas del proceso o la finalización de las reacciones deben determinarse por muestreos y análisis en proceso.
- 8.10 Los intermediarios necesarios para procesos posteriores deben almacenarse bajo condiciones apropiadas que aseguren su aptitud de uso.

Muestreo y Controles en Proceso

- 8.11 Se deben establecer procedimientos escritos que permitan monitorear la evolución y el control de etapas del proceso, las cuales puedan causar variabilidad en la calidad de intermediarios y APIs. Los controles en proceso y sus criterios de aceptación deben definirse basándose en la información obtenida durante las etapas de desarrollo o por datos históricos.
- 8.12 El criterio de aceptación y el tipo y alcance de los controles, dependerán de la naturaleza del intermediario o API que se esté elaborando, de la reacción o etapa del proceso que se esté realizando y del grado en que el proceso pueda producir una variación en la calidad del producto. En las primeras etapas de proceso puede ser apropiado realizar controles en proceso menos exigentes, mientras que controles más estrictos deben realizarse en las últimas etapas (por ejemplo etapas de aislamiento, purificación).
- 8.13 La unidades de calidad y garantía de la calidad, según proceda, deben escribir y aprobar controles críticos en proceso (y monitoreo de procesos críticos), incluyendo puntos de control y métodos utilizados.



8.14 Los controles en proceso pueden ser realizados por personal calificado del Departamento de producción. El proceso puede ser ajustado sin aprobación previa por la unidades de calidad y de garantía de la calidad, si el ajuste se realiza dentro de los límites aprobados por la unidades de calidad y de garantía de la calidad. Todos los controles y resultados deben ser exhaustivamente documentados como parte del registro de lote.

8.15 Deben existir procedimientos escritos para métodos de muestreo de materiales en proceso, intermediarios y APIs. Los planes de muestreo y procedimientos deben basarse en prácticas de muestreo científicamente ciertas.

8.16 Los muestreos en proceso deben realizarse utilizando procedimientos que eviten la contaminación del material muestreado. Los procedimientos deben establecerse de manera de asegurar la integridad de la muestra después de obtenida.

8.17 Normalmente no son necesarias investigaciones de datos fuera de especificación para aquellos análisis en proceso realizados con el propósito de monitorear y/o ajustar el mismo.

Mezcla de Lotes de Intermediarios o APIs

8.18 Para el propósito de este documento "mezcla" se define como el proceso de combinar materiales dentro de la misma especificación para producir un intermediario o API homogéneo. La mezcla de fracciones en proceso de un lote en particular (por ejemplo recolección de varias cargas de centrifuga a partir de un único lote de cristalización) para su posterior procesamiento, se considera parte del proceso de producción y no una mezcla.

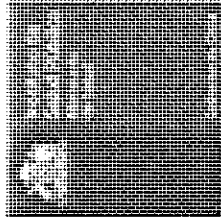
8.19 Los lotes fuera de especificación no deben ser mezclados con otros lotes con el propósito de cumplir especificaciones. Cada lote incorporado en la mezcla debe ser elaborado usando el proceso establecido y debe ser analizado individualmente corroborando que cumpla especificaciones antes de ser incorporado a la mezcla.

8.20 Las operaciones aceptables en el mezclado incluyen, pero no se limitan a:

- Mezclado de pequeños lotes para incrementar el tamaño de lote;
- Mezcla de remanentes (por ejemplo pequeñas cantidades de material aislado) provenientes de lotes del mismo intermediario o API para formar un único lote.

8.21 Los procesos de mezclado deben ser adecuadamente controlados y documentados, y el lote de la mezcla debe ser analizado debiendo cumplir las especificaciones establecidas.

8.22 El registro de lotes del proceso de mezclado debe permitir la trazabilidad retrospectiva hacia los lotes individuales que dieron origen a la mezcla



8.23 Cuando los parámetros físicos de los APIs son críticos (por ejemplo: APIs usados en formas sólidas orales o suspensiones), las operaciones de mezclado deben validarse para demostrar homogeneidad del lote obtenido. La validación debe incluir el análisis de parámetros críticos (por ejemplo, distribución de tamaño de partícula, densidad del granel) que pueden ser afectados.

8.24 Si el proceso de mezclado afecta la estabilidad, deben realizarse controles adecuados al producto obtenido.

8.25 La fecha de expiración o de re-análisis del lote obtenido por mezcla debe basarse en la fecha de elaboración del remanente o del lote más antiguo utilizado en la mezcla.

Control de Contaminación

8.26 Si existe un control adecuado, los materiales remanentes pueden ser transferidos a sucesivos lotes del mismo intermediario o API. Los ejemplos incluyen residuos adheridos a las paredes de un micronizador, capa residual de cristales húmedos posterior a la descarga de centrifuga y una descarga incompleta de fluidos o cristales provenientes de reactores hacia el siguiente paso del proceso. Esta práctica no debe dar lugar a una transferencia de degradados o de contaminación microbiana que pueda alterar el perfil de impurezas establecido para el API.

8.27 Las operaciones de producción deben realizarse de manera de prevenir la contaminación de intermediarios o APIs por otros materiales.

8.28 Se deben tomar precauciones para evitar la contaminación cuando se manipulan APIs posteriormente a su purificación.

9. EMPAQUE Y ROTULADO IDENTIFICATORIO DE APIS E INTERMEDIARIOS

Generalidades

9.1 Deberán escribirse procedimientos que describan la recepción, identificación, cuarentena, muestreo, evaluación, liberación y manipuleo de los materiales de empaque y rotulado.

9.2 Dichos materiales deberán cumplir con especificaciones establecidas. Los materiales que no las cumplan deberán ser rechazados a fin de evitar su utilización accidental.

9.3 Deberán llevarse registros del movimiento de dichos materiales sean éstos aceptados o rechazados, especificando su recepción y evaluación.

Materiales de Empaque

9.4 El envase debe proveer protección adecuada del APIs o Intermediarios contra deterioro o contaminaciones que pudieran darse durante su transporte o almacenamiento.



9.5 El envase debe ser limpio y, cuando el producto lo requiera, sanitizado en forma adecuada para el uso pretendido. No debe tener características de reacción, adición o absorción como para alterar la calidad del producto dentro de los límites especificados.

9.6 Si el envase es reutilizable, deberá ser limpiado según procedimientos escritos.

Emisión y Control de Rótulos

9.7 El acceso a las áreas de rotulado estará restringido a personal autorizado.

9.8 Deben usarse procedimientos para conciliar las cantidades de materiales emitidos, utilizados y devueltos. Toda discrepancia deberá ser investigada, y dicha investigación deberá ser aprobada por el Departamento de Calidad.

9.9 Todo exceso de materiales ya impresos con un número de lote, deberá ser destruido. Los materiales destinados a devolución deberán almacenarse apropiadamente de forma de evitar confusiones.

9.10 Los rótulos obsoletos deberán ser destruidos.

9.11 El instrumental utilizado para la impresión de rótulos debe ser controlado de forma de asegurar que toda impresión realizada cumpla con las especificaciones del Registro de Producción de cada lote.

9.12 Los rótulos emitidos para un lote deben ser examinados cuidadosamente a fin de verificar la conformidad con las especificaciones del Registro Maestro de Producción. El resultado de dicha examinación deberá ser documentado.

9.13 El Registro de Producción de cada lote deberá guardar un ejemplar del rótulo correspondiente.

Operaciones de Empaque y Rotulado

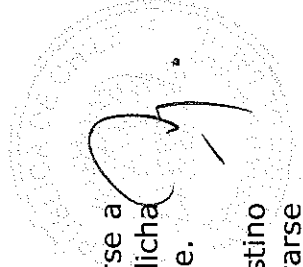
9.14 Deberán existir procedimientos documentados a fin de asegurar el uso de los materiales de empaque y rotulado apropiados.

9.15 Deberá prevenirse toda confusión durante las operaciones de rotulado, por medio de una adecuada separación espacial entre las operaciones relacionadas con distintos APIs o Intermediarios.

9.16 Los rótulos usados en los envases de APIs e Intermediarios deben indicar el nombre o código que identifique al producto, el número de lote, y las condiciones de almacenamiento, dado que dicha información es crítica para asegurar la calidad del producto.

9.17 Si el APIs o Intermediarios se transferirá a algún destino en el cual no se hallará bajo el control del fabricante, deberá incluirse también en el rótulo los datos correspondientes a: nombre y dirección del fabricante, cantidad de producto contenido, condiciones especiales de transporte, y requerimientos legales especiales. Si el API posee una fecha de vencimiento, ésta debe indicarse en el rótulo y en el Certificado de Análisis. Si el producto posee una fecha de re-evaluación, ésta debe indicarse en el rótulo y/o en el Certificado de Análisis.

9.18 Las instalaciones para el empaque y el rotulado deben ser inspeccionadas inmediatamente antes de ser usadas, a fin de asegurar que ningún material necesite ser cambiado para la próxima operación. El resultado de dicha inspección deberá asentarse en los registros de producción o control del lote.



9.19 Los APIs e Intermediarios empacados y rotulados deben inspeccionarse a fin de verificar que los envases lleven el rótulo correcto. El resultado de dicha inspección deberá asentarse en los registros de producción o control del lote.

9.20 Los envases de APIs o Intermediarios que se transferirán a algún destino en el cual no se hallarán bajo el control del fabricante, deberán cerrarse herméticamente, de forma que si dicho cierre es violado, el receptor estará alertado acerca de la posibilidad de que el producto se halle alterado.

10. ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION

Procedimientos de Almacenamiento

10.1 Las instalaciones deben ser adecuadas para el depósito de todos los materiales en condiciones apropiadas (por ejemplo, temperatura y humedad controladas cuando esto sea necesario). Deben llevarse registros de dichas condiciones cuando estas sean críticas para el mantenimiento de las características del producto.

10.2 A menos que exista un sistema alternativo para prevenir el uso no autorizado o accidental de los productos correspondientes a cuarentena, rechazo, devolución o recuperación, deberán asignarse áreas separadas de almacenamiento temporario para dichos productos hasta que se tome la decisión sobre el destino que se les dará.

Procedimientos de Distribución

10.3 Los APIs e Intermediarios sólo podrán ser liberados para su distribución a terceros cuando el Unidad de Garantía o Aseguramiento de la Calidad los haya liberado. Los APIs e Intermediarios en cuarentena podrán ser transferidos a hacia otros Departamentos bajo el control de la empresa cuando el Departamento de Garantía de la Calidad, así lo autorice, y si los controles y documentación están en regla.

10.4 Los APIs e Intermediarios deben transportarse de forma de no afectar su calidad.

10.5 Las condiciones especiales de transporte o almacenamiento deben constar en el rótulo de los APIs e Intermediarios que así lo requieran.

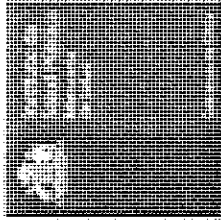
10.6 El elaborador debe asegurar que el contratista de transporte para los APIs e Intermediarios conozca y cumpla las condiciones de almacenamiento y transporte adecuadas.

10.7 Debe existir un sistema de registros de distribución que permita la recuperación de cada lote de APIs y/o Intermediarios.

11. CONTROLES DE LABORATORIO

Controles Generales

11.1 Los Departamentos de Calidad independientes deben tener a su disposición instalaciones de laboratorio adecuadas.



11.2 Deberán existir procedimientos documentados para el muestreo, la evaluación, la aprobación o rechazo, y el registro y archivo de los datos de laboratorio. Los registros del laboratorio deben llevarse de acuerdo con la Sección "Registros de Laboratorio de Control".

11.3 Las especificaciones, técnicas de muestreo y procedimientos de evaluación deben ser apropiados y con fundamento científico, a fin de asegurar que las materias primas, los APIs, los Intermediarios y los materiales de rótulo y empaque cumplen con los estándares de calidad y/o pureza.

Las especificaciones y procedimientos de evaluación deben ser consistentes con aquellos registrados en los archivos. Podrán existir especificaciones adicionales a las incluidas en los archivos. Las especificaciones, técnicas de muestreo y procedimientos de evaluación, incluidos los cambios en ellos, deben ser esbozados por una unidad organizacional adecuada, y aprobados por el Departamento de Calidad.

11.4 Las especificaciones para los APIs deben ser establecidas de acuerdo con estándares aceptados, y consistentes con los procesos de manufactura. Ellas deben incluir un control de impurezas (por ejemplo, impurezas orgánicas e inorgánicas, y residuos de solventes). Si los APIs tienen una especificación de pureza microbiológica, deberán establecerse y cumplirse límites apropiados para el recuento de microorganismos, y ausencia de microorganismos objetables. Si los APIs tienen una especificación para endotoxinas, deberán establecerse y cumplirse límites apropiados.

11.5 Los controles de laboratorio deben documentarse en el momento de su ejecución. Toda desviación de los procedimientos descritos deberá documentarse y explicarse.

11.6 Todo resultado fuera de especificación (OOS) deberá ser investigado y documentado de acuerdo con un procedimiento. Dicho procedimiento requerirá análisis de datos, evaluación de la existencia de algún problema de relevancia, designación de acciones correctivas, y conclusiones. Todo remuestreo y/o re-evaluación tras un OOS debe realizarse según un procedimiento documentado.

11.7 Los reactivos y soluciones estándar deben prepararse y rotularse siguiendo procedimientos escritos. Deberá establecerse adecuadamente una fecha de expiración para reactivos y soluciones estándar.

11.8 Para la elaboración de APIs se deberá contar con un Estándar de Referencia Primario adecuado, cuya fuente deberá estar documentada. Deberán llevarse registros del almacenamiento y el uso de cada Estándar de Referencia Primario, de acuerdo con las recomendaciones del proveedor. Los Estándares de Referencia Primario provistos por una fuente reconocida oficialmente se usan normalmente sin evaluación previa, siempre que se hayan mantenido bajo las condiciones recomendadas por el proveedor.

11.9 Cuando no se dispone un Estándar de Referencia Primario de una fuente reconocida oficialmente, deberá establecerse un "Estándar Primario de la casa". Este deberá evaluarse adecuadamente para establecer totalmente su identidad y pureza. Dicha evaluación se documentará apropiadamente.



11.10 Se deberá preparar, identificar, evaluar, aprobar y almacenar un Estándar de Referencia Secundario. La aptitud de cada lote del Estándar de Referencia Secundario debe determinarse antes de ser usado por primera vez, comparándolo con el Estándar de Referencia Primario. Además, cada lote deberá ser re-evaluado periódicamente según un protocolo escrito.

Evaluación de APIs e Intermediarios

11.11 Sobre cada lote de APIs e intermediarios se realizarán ensayos de laboratorio adecuados para determinar su cumplimiento con las especificaciones.

11.12 Para cada APIs se establecerá un perfil de impurezas describiendo las impurezas identificadas o no en un típico lote, producido bajo un proceso de producción controlado específico. Dicho perfil de impurezas algún dato analítico de identidad (por ejemplo, tiempo de retención), el rango de cada impureza observada, y la clasificación de cada impureza identificada (por ejemplo, orgánica, inorgánica, solvente). Normalmente, el perfil de impurezas es dependiente del proceso de producción y del origen del APIs. El perfil de impurezas no suele ser necesario para APIs de origen vegetal o provenientes de tejidos animales. Las consideraciones para productos biotecnológicos se pueden revisar según la normativa vigente y las recomendaciones internacionales

11.13 El perfil de impurezas debe ser comparado, a intervalos adecuados, contra los datos históricos, a fin de detectar cambios en el APIs provenientes de modificaciones en la material de partida, en parámetros operativos de los equipos, o en el proceso de producción.

11.14 Cuando exista una especificación de calidad microbiológica, sobre cada lote de APIs e Intermediarios deberán realizarse los ensayos microbiológicos apropiados.

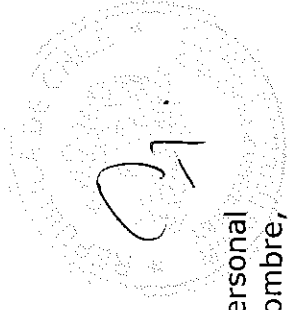
Validación de Procedimientos Analíticos (ver sección 12)

Certificados de Análisis

11.15 Para cada lote de APIs o intermediarios deberá emitirse un Certificado de Análisis auténtico cuando este sea solicitado.

11.16 El Certificado de Análisis deberá proveer información acerca de nombre del APIs o intermediarios, número de lote, grado y fecha de liberación cuando éstos correspondan. Para APIs o intermediarios que posean fecha de vencimiento, ésta debe constar en el Certificado de Análisis y en el rótulo. Para APIs o Intermediarios que posean fecha de re-evaluación, ésta debe constar en el Certificado de Análisis y/o en el rótulo.

11.17 El Certificado de Análisis debe incluir cada evaluación desarrollada de acuerdo los requerimientos del cliente, incluyendo los límites de aceptación, y los resultados numéricos obtenidos cuando correspondan.



11.18 El Certificado de Análisis deberá estar fechado y firmado por personal autorizado del Departamento de Calidad, y en él debe constar el nombre, dirección y teléfono del elaborador original. Se deberá dejar constancia cuando el análisis lo haya llevado a cabo un reacondicionador o reprocesador, los datos (nombre, dirección y teléfono) y el Certificado de Análisis serán los de este último, y se añadirá además una referencia con el nombre del elaborador original.

11.19 Si un nuevo Certificado de Análisis fuera emitido por o en nombre de un reacondicionador, reprocesador o agente, el Certificado deberá llevar los datos (nombre, dirección y teléfono) del laboratorio que realizó los análisis. Además deberá incluir una referencia con el nombre del elaborador original, y una copia del Certificado de Análisis original.

Monitoreo de la Estabilidad de APIs

11.20 Debe diseñarse un Programa documentado de Monitoreo "on-going" a fin de controlar las características de estabilidad de los APIs. Los resultados se utilizarán para confirmar las condiciones apropiadas de almacenamiento, y las fechas de re-evaluación y expiración.

11.21 Los procedimientos usados en la evaluación de estabilidad deben estar validados y ser indicadores de la estabilidad.

11.22 Las muestras para evaluación de estabilidad deben almacenarse en envases que simulen o se asemejen a los envases de venta.

11.23 Normalmente, los primeros tres lotes comerciales de APIs elaborados ingresan al Programa de Monitoreo para confirmar las fechas de re-evaluación y expiración. De cualquier forma, cuando los datos de estudios previos indiquen que el APIs es probablemente estable por al menos dos años, podrán ingresarse al Programa menos de tres lotes.

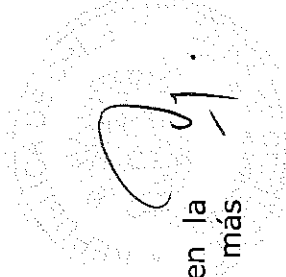
11.24 A partir de entonces, se agregará al Programa al menos un lote de APIs por año (salvo que no se haya elaborado ninguno) para confirmar los datos de estabilidad.

11.25 En el caso de productos con vida estable corta, la evaluación debe hacerse más frecuentemente. Por ejemplo, en el caso de productos biotecnológicos o biológicos cuya vida estable suele ser de un año o menos, la evaluación debe hacerse mensualmente durante los primeros tres meses, y a partir de ahí, a intervalos de tres meses. Cuando existan datos que confirmen que la estabilidad del producto no está comprometida, se podrá considerar la eliminación o modificación de algunos intervalos.

11.26 Cuando corresponda, las condiciones estables de almacenamiento deberán ser consistentes con las guías ICH de estabilidad.

Fechas de Re-evaluación y Expiración

11.27 Cuando un producto se transferirá fuera del control del sistema de control de materiales del elaborador, y se le asigna una fecha de re-evaluación, deberá disponer de la información correspondiente a estabilidad (por ejemplo, fecha de publicación, resultados de la evaluación).



11.28 La fecha de re-evaluación o expiración deberá estar basada en la evaluación de datos obtenidos de estudios de estabilidad. Es de uso más común la fecha de re-evaluación que la de expiración.

11.29 Pueden obtenerse datos preliminares de la fecha de re-evaluación o expiración a partir de lotes a escala piloto si: (1) El método y procedimiento de manufactura del lote simulan el proceso final a utilizarse en la manufactura a escala comercial; y (2) La calidad del producto obtenido es representativa de aquel que se obtendrá a escala comercial.

11.30 Deberá guardarse una muestra representativa que permita desarrollar le re-evaluación cuando corresponda. Muestras de Retención o Reserva

11.31 La finalidad de la toma de Muestras de Retención es permitir potenciales evaluaciones futuras de la calidad de los lotes de APIs o intermediarios. No se utilizarán para futuras evaluaciones de estabilidad.

11.32 Las Muestras de Retención se guardarán, adecuadamente identificadas, hasta un año posterior a la fecha de expiración establecida por el elaborador, o hasta tres años posteriores a la fecha de distribución (entre ambos, se tomará el plazo más largo). Para APIs con fecha de re-evaluación, se tomarán Muestras de Retención similares, las cuales se guardarán por tres años tras la completa distribución por parte del elaborador.

11.33 Las Muestras de Retención deben almacenarse con el mismo sistema de empaque con el que se almacenen los APIs a comercializar, o de alguna forma que lo proteja aún mejor. La cantidad de producto tomado como Muestras de Retención deberá ser suficiente como para permitir realizar al menos dos análisis completos según se describan en la monografía de la Farmacopea, o, de no hallarse descritos, dos análisis completos según las especificaciones.

12. VALIDACION

Política en Validación

12.1 La política general, intenciones y puntos de vista de la compañía en relación con Validación (incluyendo validación de procesos de producción, procedimientos de limpieza, métodos analíticos, controles durante los procesos, sistemas computarizados y personal responsable del diseño, revisión, aprobación y documentación de cada etapa de Validación), deberá estar documentada.

12.2 Los parámetros críticos deberán estar identificados a partir de la fase de desarrollo o de datos históricos, y deberán estar definidos los lineamientos necesarios para que las operaciones sean reproducibles. Esto incluirá:

- Definir el APIs en término de sus atributos críticos.
- Identificar los parámetros del proceso que pudieran afectar la calidad de dichos atributos críticos.
- Determinar los lineamientos para cada parámetro crítico del proceso que se utilizará rutinariamente durante la manufactura y el control del proceso.



12.3 La Validación deberá extenderse a aquellas operaciones que son críticas para la calidad y la pureza de los APIs.

Documentación de la Validación

12.4 Deberá establecerse un protocolo de Validación escrito que especifique cómo debe llevarse a cabo la Validación de cada proceso en particular. Dicho protocolo deberá estar revisado y aprobado por el Departamento de Calidad y por algún otro Departamento designado.

12.5 El protocolo de Validación deberá especificar los pasos críticos del proceso y los criterios de aceptación, así como el tipo de Validación que se llevará a cabo (por ejemplo, Retrospectiva, Prospectiva, Concurrente), y el número de corridas del proceso.

12.6 Deberá realizarse un informe de Validación que resuma los resultados obtenidos, que comente toda desviación observada y exprese las conclusiones apropiadas, incluyendo las modificaciones recomendadas para corregir las deficiencias existentes.

12.7 Toda variación del protocolo de Validación deberá documentarse con la justificación correspondiente Calificación.

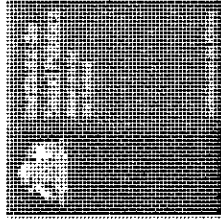
12.8 Antes de comenzar con las actividades relacionadas con los procesos de Validación, se deberá llevar a cabo la Calificación de los equipos críticos y de los sistemas auxiliares. La Calificación normalmente se lleva a cabo realizando las siguientes actividades, en forma individual o combinada:

- DQ (Calificación del Diseño): verificación documentada de que el diseño propuesto de instalaciones, equipamientos o sistemas es adecuado para su propósito.
- IQ (Calificación de las Instalaciones): verificación documentada de que los equipamientos o sistemas, tal como se hallan instalados o con alguna modificación, cumplen tanto con el diseño aprobado, como con las recomendaciones del fabricante y/o con los requerimientos del usuario.
- OQ (Calificación Operacional): verificación documentada de que los equipamientos o sistemas, tal como se hallan instalados o con alguna modificación, se desempeñan como es deseado en todos los ámbitos en los que se anticipa que operarán.
- PQ (Calificación de Desempeño): verificación documentada de que los equipamientos y sistemas auxiliares, tal como se hallan instalados y conectados entre sí, pueden desempeñarse en forma eficiente y reproducible, basándose en los procesos y especificaciones aprobadas.

Enfoques del Proceso de Validación

12.9 El Proceso de Validación es la evidencia documentada de que el proceso, operado según los parámetros establecidos, puede desempeñarse en forma eficiente y reproducible para producir el APIs o intermediarios cumpliendo con las especificaciones y los atributos de calidad predeterminados.

12.10 Existen tres enfoques para la Validación. El enfoque preferido es el Prospectivo, pero hay casos en los que se pueden usar otros enfoques, detallándose estos a continuación.



12.11 La Validación Prospectiva se lleva a cabo normalmente en todos los procesos para APIs según 12.2. La Validación Prospectiva sobre un proceso para APIs debe estar finalizada antes de la distribución comercial del producto terminado manufacturado a partir de dicho APIs.

12.12 La Validación Concurrente puede realizarse cuando no se dispone de suficientes datos replicados de la producción de distintos lotes de APIs, a causa de la elaboración de un número limitado de lotes, o de la producción poco frecuente, o de la producción a través de un proceso validado diferente. La distribución comercial del producto terminado manufacturado a partir de este APIs podrá realizarse antes de que se concluya la Validación Concurrente, basándose en la minuciosa evaluación y monitoreo de los lotes del APIs.

12.13 La Validación Retrospectiva podrá usarse en casos de excepción, para procesos en los que está bien establecido que no se han detectado cambios significativos en la calidad del APIs cuando en su elaboración hubo alguna variación en la material de partida, los equipamientos, los sistemas, las instalaciones, o el proceso de producción. Este enfoque podrá usarse si se cumple con todos los siguientes ítems:

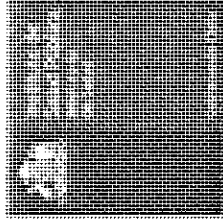
- Se hallan identificados los atributos críticos de calidad y los parámetros críticos del proceso.
- Se han establecido controles y criterios de aceptación apropiados durante el proceso.
- No ha habido fallas significantes en el producto o en el proceso por causas distintas a errores del operador o fallas del equipo sin relación con la adecuabilidad de éste.
- Se han establecido perfiles de impurezas para el APIs.

12.14 Los lotes sobre los que se realizará una Validación Retrospectiva deberán ser representativos de todos los lotes fabricados durante el período en estudio (incluyendo los lotes que han quedado fuera de especificación), y el número de lotes utilizado deberá ser suficiente como para demostrar la consistencia del proceso. Las muestras de retención pueden ser utilizadas para evaluar el proceso en forma retrospectiva.

Programa de Validación de Procesos

12.15 El número de corridas del proceso necesarias para la Validación dependerá de la complejidad del proceso o de la magnitud del cambio en el proceso. Para la Validación Prospectiva y la Concurrente, pueden usarse tres lotes sucesivos producidos exitosamente, pero puede haber casos en los que puede necesitarse un número mayor a causa de la complejidad del proceso. Para la Validación Retrospectiva generalmente se analizan los datos de diez a treinta lotes consecutivos, pero podrán analizarse menos si se justifica apropiadamente.

12.16 Los parámetros críticos del proceso deben controlarse y monitorearse durante los estudios de Validación. Los parámetros no relacionados con la calidad no precisan ser incluidos en la Validación.



12.17 La Validación debe confirmar que el perfil de impurezas para cada API se encuentra dentro de los límites especificados. El perfil de impurezas debe ser similar o mejor que los datos históricos, cuando corresponda, se lo usará para estudios clínicos y toxicológicos.

Revisión Periódica de los Sistemas Validados

12.18 Los sistemas y los procesos deberán ser evaluados periódicamente para verificar que continúan trabajando en forma validada. Cuando no se verifiquen cambios significativos y se confirme que se está trabajando en forma consistente y dentro de las especificaciones, no será necesario realizar una revalidación.

Validación de la Limpieza

12.19 Los procedimientos de limpieza normalmente deben ser validados. Esta Validación debe a las situaciones o etapas del proceso donde la contaminación de los materiales representa un gran riesgo para la calidad del APIs. (por ejemplo, al inicio de la producción es importante evaluar la remoción de residuos anteriores).

12.20 La Validación de la limpieza debe reflejar el patrón de uso de los equipos. Si distintos APIs o Intermediarios se elaboran en el mismo equipo y la limpieza de éste se realiza de igual forma, se elegirá un producto representativo para la validación de la limpieza. Dicha elección se basará en la solubilidad, la dificultad de la limpieza, y en el cálculo del límite de residuos basado en la potencia, la toxicidad, y la estabilidad.

12.21 El protocolo de Validación de limpieza debe describir el equipo a ser limpiado, el procedimiento, los materiales, los niveles aceptables de limpieza, los parámetros a monitorear y los métodos analíticos. También debe indicar el tipo de muestras a tomar y como deben éstas ser tomadas y rotuladas.

12.22 El muestreo debe incluir frotado, enjuagado u otro método adecuado para detectar residuos solubles e insolubles. La técnica debe permitir evaluar cuantitativamente los niveles de los residuos remanentes en las superficies del equipo después de ser limpiado. El muestreo por frotado será impracticable en los casos en que la superficie en contacto con el producto es inaccesible.

12.23 Deberán usarse métodos analíticos validados con sensibilidad como para detectar residuos o contaminantes. Deberá establecerse el nivel de recuperación obtenido con ese método. El límite de residuos deberá ser alcanzable, verificable, práctico, y basado en el residuo más retirable. El límite se podrá establecer basándose en la mínima cantidad de APIs con actividad farmacológica, toxicológica, o fisiológica conocida.

12.24 En aquellos procesos en los que el APIs posee límites microbiológicos o de endotoxinas, los estudios de limpieza o sanitización de los equipos deben apuntar a dichas contaminaciones.

12.25 Tras la Validación, los procedimientos de limpieza deben ser monitoreados cada intervalos adecuados a fin de asegurar que se están realizando eficientemente. La limpieza de los equipos puede verificarse por ensayos analíticos y por examinación visual, cuando sea posible.



Validación de Métodos Analíticos

12.26 Los métodos analíticos deberán ser validados a menos que la técnica empleada esté incluida en la Farmacopea o en algún otro Estándar de Referencia reconocido. No obstante, la aptitud de todos los métodos de evaluación usados debe ser verificada y documentada bajo las condiciones de uso actuales.

12.27 Los métodos analíticos deberán ser validados considerando las características incluidas en las guías respectivas acerca de validación de métodos analíticos. El grado de validación desarrollado deberá reflejar el propósito del análisis y la etapa del proceso de producción del APIs.

12.28 Debe considerarse que los equipos estén adecuadamente calificados antes de comenzar con la Validación de los métodos analíticos.

12.29 Deberán llevarse registros completos de toda modificación hecha sobre un método analítico validado. Dichos registros deberán incluirla causa de la modificación y los datos adecuados para verificar que la modificación genera resultados que son certeros y confiables.

13. CONTROL DE CAMBIOS

13.1 Deberá establecerse un sistema formal de control de cambios para evaluar todo cambio que pueda afectar la producción y el control de un API o intermediario.

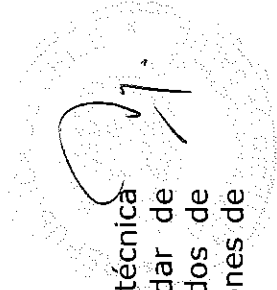
13.2 Deberán existir procedimientos escritos para la identificación, documentación, revisión y aprobación de cambios en las materias primas, en las especificaciones, en los métodos analíticos, en las instalaciones, en los sistemas soportes, en los equipos (incluyendo el hardware), en las etapas del procesos, en el empaque y rotulado, y en el software.

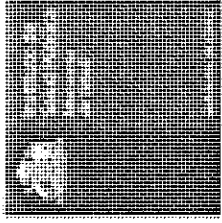
13.3 Toda propuesta acerca de cambios relevantes en las BPM debe ser esbozada, revisado y aprobado por la unidad organizacional adecuada, y además será revisado y aprobado por el Departamento de Calidad.

13.4 Se deberá evaluar el impacto potencial del cambio propuesto sobre la calidad del API o el intermediario. Para determinar el nivel de evaluación, validación y documentación necesarios para justificar el cambio en un proceso validado, puede ser de ayuda un procedimiento de clasificación. Los cambios pueden clasificarse (por ejemplo, menor o mayor) dependiendo de la naturaleza y la extensión de los cambios, y de los efectos que esos cambios pueden causar en el proceso. Las evaluaciones y estudios validados adicionales necesarios para justificar el cambio se determinarán según juicio científico.

13.5 Cuando se implementen los cambios aprobados se tomarán medidas para asegurarse de que todos los documentos afectados por el cambio fueron revisados.

13.6 Tras la implementación del cambio deberá realizarse una evaluación sobre los primeros lotes producidos.





13.7 En el caso de cambios críticos deberá evaluarse el impacto potencial sobre las fechas de reevaluación y expiración establecidas. De ser necesario se tomarán muestras del APIs o Intermedio producido bajo el proceso ya modificado las cuales podrán ingresar en un programa de estudio de estabilidad acelerado y/o ser agregados al programa de monitoreo de estabilidad.

13.8 Los elaboradores de la forma de dosificación corriente deben ser notificados de los cambios en los procesos de producción y de control que puedan impactar en la calidad del APIs.

14. RECHAZO Y REUTILIZACION DE MATERIALES

Rechazo

14.1 Los APIs e intermedios que no cumplieran con las especificaciones deberán ser apropiadamente identificados y puestos en cuarentena. Dichos productos podrán ser reprocesados o reelaborados según se describe a continuación. El destino final de los productos rechazados deberá ser documentado.

Reprocesamiento

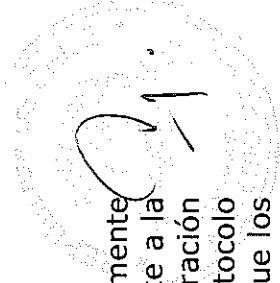
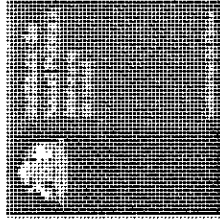
14.2 Normalmente se considera como aceptable la reinserción dentro del proceso de un API o intermedio (incluyendo los que no cumplen con las especificaciones) y su reprocesamiento por medio de la repetición de un paso de recristalización u otro paso físico o químico (por ejemplo, destilación, filtración, cromatografía, molienda). Sin embargo, si dicho reprocesamiento se usa en la mayoría de los lotes, el proceso deberá incluirse dentro del proceso estándar de elaboración.

14.3 La continuación de una etapa que se hallaba en curso tras un control en proceso que mostró que esta etapa se hallaba incompleta se considerará como parte del proceso normal y no como un reprocesamiento.

14.4 La reinserción dentro del proceso de una materia que no reaccionó y la repetición de la reacción química se considerará como un reprocesamiento a menos que sea parte del proceso establecido. Dicho reprocesamiento deberá estar precedido por una evaluación cuidadosa a fin de asegurar que la calidad del API o intermedio no se verá modificada por la posible formación de productos relacionados o sustancias que han reaccionado en exceso.

Re-elaboración

14.5 Antes de tomar la decisión de reelaborar un lote que no cumple con las especificaciones deberá realizarse una investigación acerca de la razón por la cual se dio dicho incumplimiento.



14.6 Los lotes que han sido re-elaborados deberán ser adecuadamente evaluados y documentados a fin de verificar que su calidad es equivalente a la de los lotes elaborados normalmente. Para los procesos de re-elaboración suele ser adecuada una Validación Concurrente. Deberá escribirse un protocolo que defina el procedimiento de re-elaboración, que lo describa y especifique los resultados esperados. Si sólo es un lote el que debió ser re-elaborado, será suficiente con escribir un reporte, y la liberación se autorizará una vez que el lote se evalúe como aceptable.

14.7 Debe contarse con un perfil de impurezas que permita comparar el lote re-elaborado con los lotes obtenidos por el proceso establecido. Cuando los métodos analíticos no sean adecuados para caracterizar le lote re-elaborado, deberán usarse métodos adicionales.

Recuperación de Materiales y Solventes

14.8 La recuperación de reactivos, de APIs o los intermediarios (por ejemplo, de una solución madre o de un filtrado) se considera aceptable siempre que existan procedimientos aprobados y que los productos recuperados cumplan con las especificaciones adecuadas para lo que se los va a utilizar.

14.9 Los solventes pueden recuperarse y ser usados en los mismos procesos o en procesos diferentes, siempre que, antes de ser usados o mezclados con otros solventes aprobados, se realicen controles sobre los procedimientos de recuperación que aseguren que los solventes cumple con los estándares adecuados.

14.10 Los reactivos o solventes frescos y recuperados podrán ser mezclados si el control apropiado indica que cumple con los requisitos para lo que se los utilizará.

14.11 El uso de materiales recuperados deberá estar adecuadamente documentado.

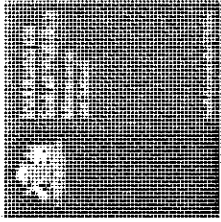
Devoluciones

14.12 Los APIs o intermediarios que se devolverán deberán ser apropiadamente identificados y puestos en cuarentena.

14.13 Si las condiciones en las que los productos a devolver han sido almacenados o transportados, antes o durante su retorno, generan dudas acerca de su calidad, dichos productos deberán ser reprocesados reelaborados o destruidos según corresponda.

14.14 Deberán llevarse registros de los APIs o Intermediarios devueltos. Por cada devolución, la documentación deberá incluir:

- Nombre y dirección del depositario
- Nombre del APIs o Intermediario, número de lote, y cantidad devuelta.
- Razón de la devolución.
- Uso o destino del APIs o Intermediario devuelto.



Reclamos y Retiro del Mercado

14.15 Todo reclamo relacionado con la calidad, ya sea oral o escrito, deberá ser registrado e investigado según un procedimiento escrito.

14.16 El registro de un reclamo debe incluir:

- Nombre y dirección del reclamante;
- Nombre, título y teléfono de la persona que presentó el reclamo;
- Naturaleza del reclamo (incluyendo nombre y lote del API);
- Fecha de recepción del reclamo;
- Acción tomada inicialmente (incluyendo fechas e identidad de la persona que inició la acción);
- Toda acción subsiguiente;
- Respuesta dada al reclamante;
- Decisión final tomada sobre el lote del API.

14.17 Se llevarán registros de los reclamos que permitirán analizar tendencias, frecuencias relacionadas con el producto, y severidad; a fin de tomar medidas correctivas inmediatas de ser necesario.

14.18 Deberán existir procedimientos escritos que definan bajo qué circunstancias se considerará realizar un Retiro del mercado.

14.19 El procedimiento del Retiro del mercado debe designar quién será responsable de evaluar la información, cómo se iniciará el Retiro del mercado, quién debe ser informado acerca del Retiro del mercado, y cómo se tratará el material recuperado.

14.20 Ante una situación grave o de potencial riesgo de vida, las autoridades locales, nacionales o internacionales deberán ser informadas y se les solicitará consejo al respecto.

15. PRODUCTORES CONTRATADOS (INCLUYENDO LABORATORIOS)

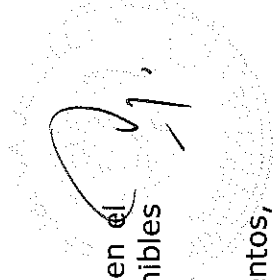
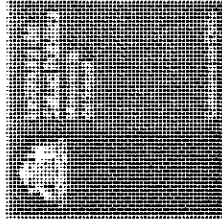
15.1 Todos los productores contratados deben cumplir con las normas BPM definidas en esta guía. Debe tenerse especial consideración acerca de la prevención de contaminaciones cruzadas y el seguimiento de la trazabilidad.

15.2 Los productores contratados deben ser evaluados por el contratante acerca del cumplimiento de las BPM en las operaciones específicas que se llevan a cabo en el sitio contratado.

15.3 Debe existir un contrato escrito y aprobado o acuerdo formal entre contratante y contratado que defina en detalle las responsabilidades de cada parte acerca de las BPM.

15.4 El contrato debe permitir que el contratante audite las instalaciones del contratado en relación con el cumplimiento de las BPM.

15.5 Cuando se autoriza la existencia de un subcontratado, el contratado no debe confiarle a aquél más de la tercera parte del trabajo que se le confió, sin la evaluación y aprobación del contratante.



15.6 Deberán llevarse registros del productor o el laboratorio en el sitio en el que se desarrollan las actividades, y estos deberán estar siempre disponibles para ser consultados.

15.7 No se podrá realizar ningún cambio en los procesos, equipamientos, métodos de evaluación, especificaciones, u otros requerimientos contractuales sin la aprobación previa del contratante.

16.- APIs BIOLÓGICOS

Introducción

16.1 Esta sección apunta a los controles específicos a realizarse sobre APIs o Intermedarios elaborados por cultivo celular o fermentación, utilizando organismos naturales o recombinantes, lo cual no ha sido adecuadamente cubierto en secciones anteriores. No pretende ser tomada como una sección aislada, en general las normas BPF de las secciones previas son aplicables en esta también. Nótese que los principios fermentativos de los procesos "clásicos" para producción de moléculas pequeñas y de los procesos que utilizan organismos recombinantes o no recombinantes para producción de proteínas y/o polipéptidos, son los mismos. Sin embargo, el grado de control será diferente, y esta sección apuntará a esas diferencias. En general el grado de control sobre procesos biotecnológicos usados para obtener proteínas o polipéptidos es mayor que sobre fermentaciones clásicas.

16.2 El término "procesos biotecnológicos" se refiere al uso de células u organismos que han sido generados o modificados utilizando técnicas de ADN recombinante, o hibridomas u otra técnica para producir APIs. Los APIs producidos por procesos biotecnológicos normalmente consisten en sustancias de alto peso molecular, como proteínas y polipéptidos, para los cuales se da la guía específica en esta sección. Ciertos APIs de bajo peso molecular como antibióticos, aminoácidos, vitaminas y carbohidratos pueden también producirse por tecnología de ADN recombinante. El nivel de control para estos productos es similar al aplicado sobre fermentaciones clásicas.

16.3 El término "fermentaciones clásicas" se refiere a procesos que utilizan microorganismos tal como existen en la naturaleza y/o modificados por métodos convencionales (por ejemplo, irradiación o mutagénesis dirigida) para producir APIs. Estos APIs normalmente son de bajo peso molecular como antibióticos, aminoácidos, vitaminas y carbohidratos.

16.4 La producción de APIs o Intermedarios a partir de cultivos celulares o fermentación involucra procesos biológicos tal como el cultivo de las células y la extracción o la purificación de material a partir de los organismos vivos. Nótese que puede ser que involucre otros pasos adicionales que forman parte del proceso de elaboración, como modificaciones fisicoquímicas. Los materiales de partida usados (medios de cultivo, buffers) pueden ser una fuente potencial de contaminantes biológicos. Dependiendo de la fuente, del método de preparación y del uso que se le dará al APIs o Intermediario, puede ser necesario realizar controles de carga biológica, contaminación viral y/o endotoxinas durante la elaboración, y monitorear el proceso en las etapas apropiadas.



16.5 Deberán establecerse controles adecuados en todas las etapas de elaboración a fin de asegurar la calidad del APIs o Intermediario. Mientras que esta guía se aplica al proceso a partir del paso de cultivo o fermentación, los pasos previos (como el desarrollo del banco celular) deberán llevarse a cabo bajo los apropiados controles del proceso. Esta guía tendrá aplicación a partir del momento en que un vial de células es retirado del banco celular para ser usado en elaboración.

16.6 Deberán realizarse controles ambientales y del equipamiento a fin de minimizar todo riesgo de contaminación. El criterio de aceptación para la calidad del medio ambiente y la frecuencia de su monitoreo dependerá de la etapa de producción y de las condiciones en que se lleva a cabo (Sistema cerrado, abierto o contenido).

16.7 En general, los controles del proceso deben tener en cuenta:

- Mantenimiento del Banco de Células de trabajo (cuando corresponda).
- Inoculación y expansión adecuadas del cultivo.
- Control de los parámetros operativos críticos durante el cultivo o la fermentación.
- Monitoreo del proceso en relación con el crecimiento celular, la viabilidad y la productividad, cuando éstos correspondan.
- Implementar procedimientos de extracción y purificación que remuevan células, desechos celulares y componentes del medio, a fin de proteger el APIs de alteraciones de la calidad y de toda contaminación, principalmente microbiológica.
- Monitoreo de la carga biológica y, cuando sea necesario, de niveles de endotoxinas, en las etapas apropiadas de producción.
- Para la seguridad viral aplicable pueden emplearse las referencias internacionales, tales como la ICH Guideline Q5A (Calidad de Productos Biotecnológicos)

16.8 Cuando sea apropiado, deberá demostrarse la remoción de componentes del medio, proteínas de la célula huésped, impurezas relacionadas con el proceso o con el producto, y otros contaminantes.

Mantenimiento del Banco Celular y Registros

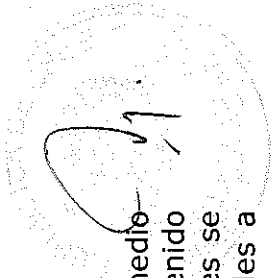
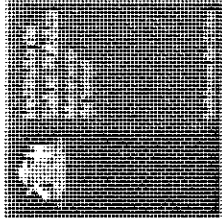
16.9 El acceso al banco celular deberá limitarse a personal autorizado.

16.10 El banco celular deberá mantenerse bajo condiciones de almacenamiento designadas para mantener la viabilidad y evitar la contaminación.

16.11 Deben llevarse registros del uso de los viales del banco celular y de las condiciones de almacenamiento.

16.12 Cuando corresponda, el banco celular deberá ser periódicamente monitoreado a fin de determinar su aptitud para su uso.

16.13 Para una más completa discusión acerca del banco celular puede usarse como referencia la guía ICH Q5A (Calidad de Productos Biotecnológicos).



Cultivo Celular y Fermentación

16.14 Cuando sea necesaria la adición aséptica de sustratos celulares, medio de cultivo, buffers o gases, deberá usarse de ser posible un Sistema contenido o cerrado. Si la inoculación inicial o transferencias o adiciones posteriores se realizan en recipientes abiertos, deberán existir procedimientos y controles a fin de minimizar el riesgo de contaminación.

16.15 Cuando la calidad del APIs puede afectarse por contaminación microbiana, la manipulación con recipientes abiertos deberá realizarse en un flujo laminar u otro ambiente controlado similar.

16.16 El personal deberá estar vestido adecuadamente, y tomará precauciones especiales en el manipuleo de los cultivos.

16.17 Se deberán monitorear los parámetros operativos críticos (temperatura, pH, velocidad de agitación, adición de gases, presión) a fin de asegurar la consistencia con el proceso establecido. Otros parámetros a monitorear cuando correspondan serán: crecimiento celular, viabilidad y productividad. Los parámetros críticos podrán variar de un proceso a otro, y para la fermentación clásica ciertos parámetros pueden no necesitar monitoreo (como viabilidad celular).

16.18 El equipamiento para cultivo celular deberá ser limpiado y esterilizado después de cada uso. El equipamiento para fermentación, cuando sea apropiado deberá ser limpiado y sanitizado o esterilizado.

16.19 Cuando sea apropiado, el medio de cultivo deberá ser esterilizado antes de ser usado, a fin de proteger la calidad del APIs.

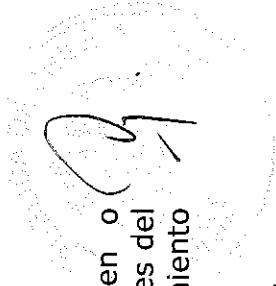
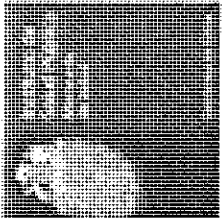
16.20 Deberán existir procedimientos adecuados a fin de detectar contaminaciones, y establecer las acciones a tomar en dicho caso. Deberá incluir procedimientos para determinar el impacto de la contaminación sobre el producto, y para descontaminar el equipo y retornar a las condiciones de uso para lotes sucesivos. Los microorganismos extraños detectados durante la fermentación deberán ser identificados, y evaluado su efecto sobre la calidad del producto. El resultado de esta evaluación se tendrá en consideración para decidir el destino del producto elaborado.

16.21 Deberán llevarse registros de los eventos de contaminación.

16.22 Los equipamientos multiproductos (que se utilizan en varias elaboraciones distintas) deberán sufrir evaluaciones adicionales tras la limpieza realizada para cambiar de producto, a fin de minimizar el riesgo de contaminación cruzada.

Extracción, Aislamiento y Purificación

16.23 Los pasos de extracción, ya sean para la remoción de células o componentes celulares, como para la recolección de componentes celulares tras la disrupción celular, debe llevarse a cabo en equipos y áreas designadas a fin de minimizar el riesgo de contaminación.



16.24 Los procedimientos de extracción y purificación que remueven o inactivan el microorganismo productor, o desechos celulares, o componentes del medio de cultivo deben ser adecuados de forma de asegurar el mantenimiento de la calidad del APIs o Intermediario elaborado.

16.25 Todos los equipamientos deberán ser adecuadamente limpiados y sanitizados después de su uso. Sin embargo podrán elaborarse varios lotes sucesivos sin limpiar entre ellos si se demuestra que esto no compromete la calidad del APIs.

16.26 Si se están utilizando Sistemas abiertos, la purificación deberá realizarse bajo condiciones ambientales apropiadas a fin de preservar la calidad del producto.

16.27 Si se utilizan equipamientos multiproductos puede ser necesario implementar controles adicionales.

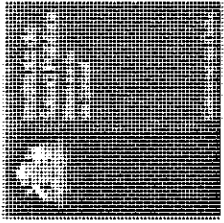
Etapas de Remoción o Inactivación Viral

16.28 Para mayor información ver la guía ICH Q5A (Calidad de Productos Biotecnológicos).

16.29 Las etapas de remoción o inactivación viral son pasos críticos en algunos procesos y deben llevarse a cabo dentro de sus parámetros validados.

16.30 Deberán tomarse las precauciones pertinentes para prevenir la contaminación viral desde los pasos previos a la remoción/inactivación hacia los pasos posteriores. Por ese motivo, los procesos en Sistemas abiertos deberán realizarse en áreas separadas y tener diferentes unidades de ventilación o acondicionamiento del aire.

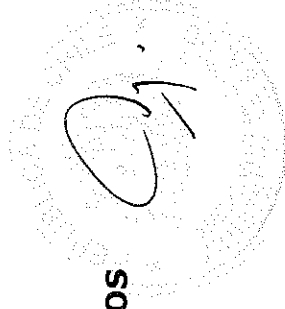
16.31 No es común que se utilice el mismo equipo en diferentes pasos de la purificación, sin embargo si esto ocurriera, dicho equipo deberá ser adecuadamente limpiado y sanitizado antes de su reutilización. Deberán tomarse las precauciones apropiadas para prevenir potenciales transferencias de virus desde pasos previos.



INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS



ANEXO N° 4: BUENAS PRÁCTICAS DE ALMACENAMIENTO



BUENAS PRÁCTICAS DE ALMACENAMIENTO PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

1. INTRODUCCIÓN
2. Glosario
3. Personal
4. Establecimientos e Instalaciones
5. Requerimientos de almacenamiento
6. Devoluciones
7. Despacho y transporte
8. Retiros

Referencias
Bibliografía

1. Introducción

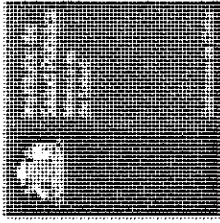
Esta guía está dirigida al establecimiento de normas asociadas a los procesos de almacenamiento, transporte y distribución de productos farmacéuticos. Estas normas están estrechamente vinculadas a otras guías existentes tales como:

- La guía sobre estabilidad de productos farmacéuticos emitida en relación con la autorización de registro sanitario;
- Buenas Prácticas de Manufactura (BPM);
- La cadena de frío, especialmente para vacunas y productos biológicos;
- Las diferentes farmacopeas reconocidas oficialmente en el país.

El objetivo de esta guía es complementar los documentos mencionados describiendo las medidas especiales que se consideran apropiadas para el almacenamiento y transporte de productos farmacéuticos. Sin embargo, puede ser adaptada para satisfacer necesidades individuales cuando sea necesario, con tal que los niveles de calidad deseados sean alcanzados y se cuente con la evidencia respectiva.

Las directrices deben ajustarse de acuerdo al tipo de actividad que esté teniendo lugar en el almacenamiento, transporte y distribución de productos farmacéuticos. Las regulaciones nacionales o regionales deben ser seguidas para todas las actividades relacionadas.

Ámbito de competencia: Quedan sujetos al cumplimiento de esta norma técnica, en aplicación de las disposiciones del Decreto Supremo N° 3 de 2010, del Ministerio de Salud, los Laboratorios farmacéuticos en tanto la etapa de almacenamiento desarrollada en ellos debe ser realizada bajo procedimientos que garanticen la calidad de los productos farmacéuticos.



2. Glosario

Las definiciones que se indican a continuación de algunos términos utilizados en este documento tienen en cuenta la terminología de la normativa y recomendaciones vigentes.

Principio Activo o Ingrediente farmacéutico activo (API)

Sustancia o mezcla de sustancias dotadas de efecto farmacológico específico, o bien, que sin poseer actividad farmacológica, al ser administrada al organismo la adquieren.

Contaminación

La introducción no deseada de impurezas de naturaleza química o microbiológica, o de sustancias extrañas, en o sobre materias primas, productos intermedios (granel, semielaborado) o productos terminados durante la producción, muestreo, envasado o reenvasado, almacenamiento o transporte.

Contaminación cruzada

Contaminación de una materia prima, producto intermedio (granel, semielaborado) o producto terminado con otra materia prima o producto durante el proceso de producción.

Excipiente

Cualquier materia prima utilizada en la manufactura de productos farmacéuticos y que no sea un principio activo.

Fecha de vencimiento

Fecha de expiración, vencimiento o caducidad, correspondiente a la indicada por el mes y año calendario y en algunos casos, además por el día, conforme a lo aprobado en el respectivo registro sanitario; más allá de la cual no puede esperarse que el producto conserve su estabilidad.

Etiquetado o Acondicionamiento

Actividad (del proceso de fabricación o acondicionamiento) que incluye la selección de etiqueta correcta, con la información requerida, seguida por el despeje de la línea y la aplicación de la etiqueta, realizada según lo determina la normativa y las autorizaciones que se otorguen al establecimiento que la realice.

Fabricación

Producción, Proceso de producción, Fabricación, Manufactura o Faena, consistente en el conjunto de operaciones involucradas en la obtención de un producto farmacéutico, desde la adquisición y recepción de materiales, hasta la liberación, almacenamiento y sus correspondientes controles de calidad.

Material

Término general utilizado para indicar materias primas (ingredientes farmacéuticos activos y excipientes), reactivos, solventes, procesos de apoyo, productos intermedios, materiales de envasado y etiquetado.



Material de envase

Material utilizado como envase primario, secundario o encarte, corresponde a cualquier material, incluyendo material impreso, empleado en el envasado de un producto farmacéutico, pero con exclusión de cualquier envase exterior utilizado para el transporte o envío. Los materiales de envase se conocen como primario o secundario en función de si ellos están o no destinados a estar en contacto directo con el producto.

Fecha de reanálisis

Fecha en que un material debe ser re-examinado para asegurar que todavía es adecuado para su uso.

Almacenamiento

Acción de almacenar productos farmacéuticos y materiales.

Proveedor

Entidad que proporciona productos farmacéuticos y materiales a solicitud. Los proveedores deben ser autorizados por una autoridad competente, según establezca la normativa.

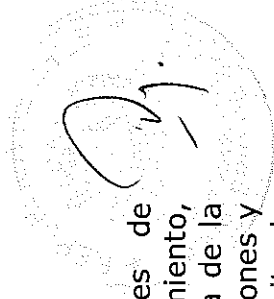
3. Personal

- 3.1 En cada sitio de almacenamiento debería haber personal calificado.
- 3.2 Todo el personal deberá recibir una capacitación adecuada en relación a las buenas prácticas de almacenamiento, reglamentos, procedimientos y seguridad.
- 3.3 Todos los miembros del personal deben estar capacitados y mantener altos niveles de higiene personal y sanidad.
- 3.4 El personal empleado en las áreas de almacenamiento debe usar protección adecuada o vestir ropas de trabajo adecuadas para las actividades que realizan.

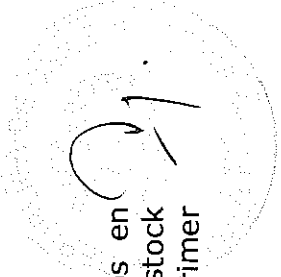
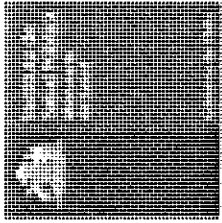
4. Locales e Instalaciones

Zonas de Almacenamiento

- 4.1 Se deberán tomar precauciones para evitar que personas no autorizadas ingresen en las zonas de almacenamiento.
- 4.2 Las zonas de almacenamiento deben tener la capacidad suficiente para permitir el almacenamiento ordenado de las distintas categorías de materiales y productos, a saber, materias primas y materiales de envasado, productos intermedios, a granel y terminados, productos de cuarentena, liberados, rechazados, devueltos o retirados del mercado.
- 4.3 Las zonas de almacenamiento deben ser diseñadas o adaptadas para asegurar buenas condiciones de almacenamiento. En particular, deben estar limpias y secas y mantenerse dentro de límites aceptables de temperatura. En caso de requerir condiciones de almacenamiento especiales, estas se deben indicar en la etiqueta de los productos (por ejemplo, temperatura, humedad relativa), éstas deben ser establecidas, controladas, supervisadas y registradas. Los materiales y productos farmacéuticos deberán ser almacenados convenientemente espaciados del suelo para permitir la limpieza y la inspección. Los pallets deben ser mantenidos en buen estado de limpieza y reparación.



- 4.4 Las áreas de almacenamiento deben estar limpias y libres de desperdicios acumulados y parásitos. Un programa de saneamiento, limpieza por escrito debe estar disponible indicando la frecuencia de la limpieza y los métodos que se utilizarán para limpiar las instalaciones y áreas de almacenamiento. También debe haber un programa escrito de control de plagas. Los agentes de control de plagas utilizados deben ser seguros y no debe haber ningún riesgo de contaminación de los materiales y productos farmacéuticos. Debe haber procedimientos adecuados para la limpieza de cualquier derrame para garantizar la eliminación completa de cualquier riesgo de contaminación.
- 4.5 Las bahías de recepción y despacho deben proteger a los materiales y productos de las condiciones climáticas e intemperie. Las áreas de recepción deben ser diseñadas y equipadas para permitir que los contenedores de entrada de materiales y productos farmacéuticos puedan ser sometidos a limpieza, si es necesario, antes de su almacenamiento.
- 4.6 En caso de estado de cuarentena, debe garantizarse el almacenamiento en áreas separadas, estas áreas deben estar claramente marcadas y su acceso restringido a personal autorizado. Cualquier sistema que sustituya la cuarentena física debe proporcionar una seguridad equivalente. Por ejemplo, se pueden utilizar sistemas informatizados, siempre que estén validados para demostrar la seguridad de acceso.
- 4.7 El área de muestreo de materias primas normalmente debe estar separada en un ambiente controlado. Si el muestreo se realiza en el área de almacenamiento, debe llevarse a cabo de tal manera que se evite la contaminación o la contaminación cruzada. Debe existir procedimientos de limpieza en las zonas de muestreo.
- 4.8 La segregación física u otro equivalente validado (por ejemplo, electrónica) deben proporcionarse para el almacenamiento de materiales o productos rechazados, vencidos, retirados o devueltos. Los materiales o productos, y las áreas involucradas deberán estar debidamente identificadas.
- 4.9 Materiales altamente activos y radiactivos, estupefacientes y otros materiales y productos farmacéuticos peligrosos, sensibles y/o riesgosos, así como sustancias que presenten especial riesgo de abuso, inflamación o explosión, (por ejemplo, combustibles líquidos y sólidos y gases presurizados) deben almacenarse en un área dedicada bajo medidas apropiadas para su seguridad y resguardo.
- 4.10 Los materiales y productos farmacéuticos deben ser manipulados y distribuidos de acuerdo a las buenas prácticas de manufactura y demás normativas vigentes.
- 4.11 Los materiales y productos farmacéuticos deben ser manipulados y almacenados de tal manera que se evite la contaminación, confusiones – mezclas (mix-ups) y la contaminación cruzada.



- 4.12 Los materiales y productos farmacéuticos deben ser almacenados en condiciones que aseguren el mantenimiento de su calidad y que su stock debe ser rotado debidamente. Se debe seguir el principio (FEFO) "primer vencimiento/primer salida".
- 4.13 Los materiales y productos farmacéuticos rechazados deben ser identificados y controlados bajo un sistema de cuarentena destinado a evitar su uso hasta que se adopte una decisión definitiva sobre su destino.
- 4.14 Los productos psicotrópicos y estupefacientes deben ser almacenados en cumplimiento con la reglamentación sanitaria sobre productos psicotrópicos y estupefacientes.
- 4.15 Los productos en mal estado o deteriorados deben ser retirados y separados del stock utilizable.
- 4.16 Las zonas de almacenamiento deben proporcionar la iluminación adecuada para permitir que todas las operaciones sean llevadas a cabo con precisión y seguridad.

Condiciones de almacenamiento

- 4.17 Las condiciones de almacenamiento de materiales y productos farmacéuticos deben estar en conformidad con lo señalado en sus rótulos o etiquetas, que se basa en los resultados de las pruebas de estabilidad y lo aprobado en el respectivo registro sanitario, según corresponda, según lo señalado a continuación:

Almacenamiento y Condiciones de etiquetado

Condiciones normales de almacenamiento.

Los locales de almacenamiento deben estar secos y bien ventilados, a temperatura ambiente de 15-25 °C, o, dependiendo de las condiciones climáticas, hasta 30 °C por períodos breves.
Se debe evitar los olores extraños, indicios de contaminación y la luz intensa.

Instrucciones definidas de almacenamiento

Los productos farmacéuticos deben ser almacenados bajo condiciones definidas que requieren apropiadas instrucciones de almacenamiento. A menos que se indique lo contrario (por ejemplo, productos que requieren mantener almacenamiento continuo de frío, productos refrigerados, etc.). Las desviaciones pueden ser toleradas sólo durante interrupciones de corta duración, por ejemplo, durante el transporte local, siempre y cuando la estabilidad del producto así lo permita.



Se recomienda el uso de las instrucciones indicadas en la etiqueta:

En la etiqueta	Medio (ambiente)
"No almacene a más de 30° C"	De 2° C a +30° C
"No almacene a más de 25° C"	De 2° C a +25° C
"No almacene a más de 15° C"	De 2° C a +15° C
"No almacenar a más de 8° C"	De 2° C a 8° C
"No conservar por debajo de 8° C"	De 8° C a +25° C
"No refrigerar"	
"Proteger de la humedad"	No más de 60% de H ^o relativa en condiciones normales de almacenamiento; Se debe proporcionar al paciente un envase (contenedor) resistente a la humedad.
"Proteger de la luz"	proporcionar al paciente en un envase (contenedor) resistente a la luz

Seguimiento de condiciones de almacenamiento

4.18 Los datos registrados del seguimiento de temperatura deben estar disponibles para ser revisados. El equipo utilizado para el seguimiento debe ser controlado en intervalos predeterminados adecuados y los resultados de esos controles deben ser registrados y conservados. Todos los registros de seguimiento se deben mantener por, al menos un año más allá de la vida útil del material o producto almacenado, pudiendo tomar como referencia aquel que ostente la vida útil más larga. Es recomendable que los monitores de temperatura se localicen en las áreas que están más propensas de mostrar fluctuaciones.

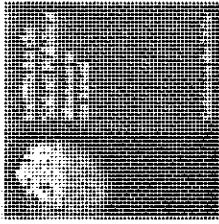
4.19 Los equipos utilizados para el monitoreo de las condiciones ambientales deben ser calibrados a intervalos definidos.

El equipo utilizado para el monitoreo debe ser controlado adecuadamente a intervalos predeterminados y los resultados de esos controles deben registrarse y conservarse. Todos los registros de monitoreo debe mantenerse al menos un año más allá de la vida útil del producto farmacéutico almacenado. El mapeo de temperatura debe mostrar la uniformidad de temperatura a través de las instalaciones de almacenamiento. Se recomienda que los monitores de temperatura se encuentren en las áreas más propensas a mostrar fluctuaciones.

5. Requerimientos del Almacenamiento

Documentación: Instrucciones escritas y registros

5.1 Deben estar disponibles instrucciones escritas y registros con la documentación de todas las actividades realizadas en las áreas de almacenamiento, incluyendo el manejo de productos vencidos. Estos deben describir adecuadamente los procedimientos de almacenamiento y definir la ruta de los materiales y productos farmacéuticos e información a través de la organización, en el caso de requerir un retiro de producto.



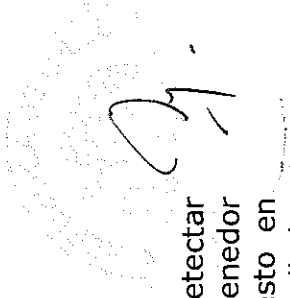
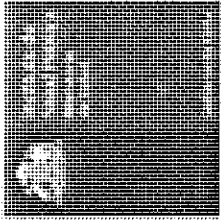
- 5.2 Debe existir para cada material o producto almacenado, información permanente, ya sea por escrito o de manera electrónica, indicando las condiciones de almacenamiento recomendadas, cualquier precaución que se debe tener, la fecha para el reanálisis, si corresponde. Los requerimientos normativos relativos a las etiquetas y los envases, los que se deben respetar en todo momento, según corresponda.
- 5.3 Se deben llevar registros de cada despacho en los Laboratorios de producción. Se debe incluir la descripción de los productos, su condición, destinatario, cantidad, proveedor, número de lote del proveedor, la fecha de recepción, el número de lote asignado y la fecha de vencimiento. Los registros deben conservarse durante el período determinado por la reglamentación.
- 5.2 En el caso del despacho de productos terminados se debe llevar registros de cada despacho, los que deben incluir la descripción de los productos, su condición, destinatario, cantidad, número de lote, la fecha de vencimiento. Los registros deben conservarse durante el período determinado por la reglamentación.
- 5.4 Se deben mantener registros completos, identificando todos los ingresos y despachos (las entradas y salidas) del material y productos farmacéuticos, de acuerdo a un sistema especificado, por ejemplo, por número de lote. (Registro de distribución)

Etiquetado y contenedores

- 5.5 Todos los materiales y productos farmacéuticos deben ser almacenados en contenedores donde no se afecte adversamente la calidad del material o producto y que ofrezca una adecuada protección contra las influencias externas. En algunos casos esto puede incluir contaminación bacteriana.
- 5.6 Todos los contenedores deben ser claramente etiquetados con al menos el nombre del material, el número de lote, fecha de expiración o fecha de reanálisis, las condiciones de almacenamiento especificadas y referencia a la farmacopea, si aplica. No debe utilizarse abreviaciones, nombres o códigos no autorizados.

Recepción de material y productos farmacéuticos entrantes.

- 5.7 Tras la recepción, cada despacho debe ser cotejado con la orden de compra correspondiente y cada contenedor debe ser verificado físicamente, por ejemplo, por la descripción en la etiqueta, número de lote, tipo de material o producto farmacéutico y cantidad.
- 5.8 El despacho debe ser examinado por la uniformidad de los contenedores y, si es necesario, debe subdividirse de acuerdo con el número de lote del proveedor si la entrega incluye más de un lote.



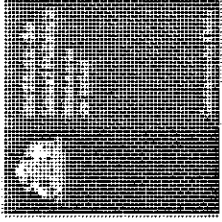
- 5.9 Cada contenedor debe ser cuidadosamente inspeccionado para detectar posible contaminación, manipulación y daños, y cualquier contenedor sospechoso o, si es necesario, todo el despacho debe ser puesto en cuarentena para una investigación más detallada.
- 5.10 Cuando sea necesario, las muestras deben ser tomadas únicamente por personal capacitado y calificado y en estricta conformidad con las instrucciones de muestreo escritas. Los contenedores que han sido muestreados deben ser señalados y etiquetados como corresponde.
- 5.11 Luego del muestreo, los productos deben estar sujetos a cuarentena. La segregación de lotes debe mantenerse durante la cuarentena y todo su posterior almacenamiento.
- 5.12 Los materiales y productos farmacéuticos deben permanecer en cuarentena hasta obtener una autorización de liberación o de rechazo, según corresponda a cada establecimiento.
- 5.13 Se debe adoptar medidas para garantizar que los materiales y productos farmacéuticos rechazados no pueden ser utilizados. Mientras están a la espera de la destrucción o devolución al proveedor, deben ser almacenados separados de otros materiales y productos farmacéuticos.

Control y rotación de inventario

- 5.14 Deben realizarse periódicamente conciliaciones de saldo mediante la comparación de los inventarios reales y los registrados.
- 5.15 Se deben investigar todas las discrepancias de inventario significativas deben ser investigadas para verificar cualquier mezcla accidental inadvertida y/o distribución incorrecta.
- 5.16 En las instalaciones de fabricación, contenedores de materiales y productos farmacéuticos usados parcialmente, se deben cerrar y sellar de forma segura para prevenir el deterioro y/o contaminación durante el almacenamiento posterior. Los materiales y productos farmacéuticos de los contenedores que han sido abiertos o parcialmente utilizados deben ser usados antes de los envases sin abrir.
- 5.17 Asimismo, los contenedores dañados no deben ser expedidos a menos de que se ha demostrado que la calidad del material no ha sido afectada. Cuando sea posible, esto debe ser informado a la persona responsable de control de calidad. Cualquier acción tomada debe ser documentada.

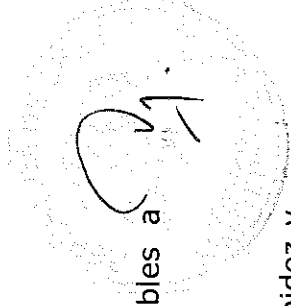
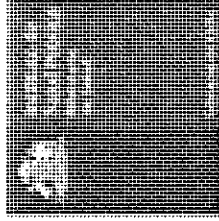
Control de materiales y productos farmacéuticos obsoletos y vencidos.

- 5.18 Todo el inventario debe ser revisado regularmente para el control de materiales y productos farmacéuticos obsoletos y vencidos. Todas las precauciones deben ser observadas para evitar el despacho de materiales y productos farmacéuticos obsoletos.



6. Productos devueltos.

- 6.1 Los productos devueltos, incluyendo productos retirados del mercado, deben ser manejados en conformidad con los procedimientos aprobados y deben mantener registros.
- 6.2 Todos los productos devueltos deben ser puestos en cuarentena y puede regresar al inventario para la venta sólo después de ser aprobados por una persona designada y responsable, después de una re-evaluación satisfactoria respecto de su condición.
- 6.3 Cualquier inventario devuelto debe ser identificado y registrado en el registro del inventario. Productos farmacéuticos devueltos por pacientes a la farmacia no deben ingresar al inventario, sino que deben ser destruidos.
7. Despacho y transporte
- 7.1 Los materiales y productos farmacéuticos deben ser transportados de tal manera que su integridad no se dañe y que las condiciones de almacenamiento sean mantenidas.
- 7.2 Se debe tener especial cuidado cuando se utiliza hielo seco en las cadenas de frío. Además de observar las precauciones de seguridad, se debe asegurar de que los materiales o el producto no entre en contacto con el hielo seco, ya que esto puede afectar negativamente la calidad del producto, por ejemplo, por congelación.
- 7.3 Cuando proceda, se recomienda el uso de dispositivos para supervisar las condiciones tales como temperatura durante el transporte. Registros de monitoreo deben estar disponibles para su revisión.
- 7.4 El envío y transporte de materiales y productos farmacéuticos debe llevarse a cabo sólo después de la recepción de una orden de entrega. El recibo de la orden de entrega y el despacho de las mercancías deben ser documentados.
- 7.5 Se debe establecer y documentar los procedimientos de despacho, teniendo en cuenta la naturaleza de los materiales y productos farmacéuticos que se trate y cualquier precaución especial que podría ser necesaria.
- 7.6 El contenedor exterior debe ofrecer una protección adecuada contra todas las influencias externas y debe ser claramente rotulado de manera indeleble.
- 7.7 Se debe mantener registros de despacho, indicando al menos:
- el día del despacho;
 - nombre y dirección del cliente;
 - la descripción del producto, por ejemplo, nombre, forma de dosificación y potencia (si aplica), número de lote y cantidad;
 - las condiciones de transporte y almacenamiento.



7.8 Todos los registros deben ser fácilmente accesibles y disponibles a petición. (registro de distribución)

8. Retiro de producto

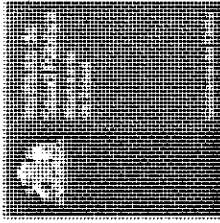
8.1 Debe haber un procedimiento para el retiro del mercado con rapidez y eficacia, de productos farmacéuticos y materiales, que se sabe o se sospecha de ser defectuosos.

Referencias

1. Good Trade and Distribution Practice (GTDP) of pharmaceutical starting materials. Geneva, World Health Organization, 2002 (unpublished document QAS/01.014; available on request from Essential Drugs and Medicines Policy, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland).
2. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report. Geneva, World Health Organization, 1996 (WHO Technical Report Series, No. 863).
3. Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products. In: Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 2. Good manufacturing practices and inspection. Geneva, World Health Organization, 1999; WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-Fifth report. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO Technical Report Series, No. 885); WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-Sixth report. Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO Technical Report Series, No. 902)
4. The international pharmacopoeia, 3rd ed. Vol. 1: General methods of analysis; Vol. 2: Quality specifications; Vol. 3: Quality specifications; Vol. 4: Tests, methods, and general requirements. Quality specifications for pharmaceutical substances, excipients, and dosage forms; Volume 5: Test and general requirements for dosage forms. Quality specifications for pharmaceutical substances and tablets (in press). Geneva, World Health Organization, 1979–2002.

Bibliografía

- Quality Assurance of Pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 1. Geneva, World Health Organization, 1997.
- Quality Assurance of Pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 2. Good manufacturing practices and inspection. Geneva, World Health Organization, 1999.
- Good Storage Practice: Joint report of the Committee for Official Laboratories and Medicinal Control Services and the Industrial Pharmacists Section of the 135
- International Pharmaceutical Federation (FIP). Pharm. Ind., 1980, 42:1082–1085.
- Management of drug purchasing, storage and distribution. Manual for developing countries. Geneva, World Health Organization, 1992.



INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS



ANEXO N° 5: NORMA TÉCNICA BUENAS PRÁCTICAS DE DISTRIBUCIÓN



BUENAS PRÁCTICAS DE DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

1. Introducción
 2. Ámbito de aplicación del documento
 3. Glosario
 4. Principios generales
 5. Regulación de la distribución de productos farmacéuticos
 6. Organización y gestión
 7. Personal
 8. Sistema de calidad
 9. Dependencias, bodegas y almacenamiento
 10. Vehículos y equipo
 11. Contenedores de transporte y etiquetado de contenedores
 12. Despacho y recepción
 13. Transporte y productos en tránsito
 14. Documentación
 15. Quejas
 16. Retiro de mercado
 17. Productos devueltos
 18. Productos farmacéuticos falsificados
 19. Importación
 20. Actividades por contrato
 21. Autoinspección
- Referencias.

1.

Introducción

La distribución es una actividad importante integrada en la gestión de la cadena de suministro de productos farmacéuticos. Varias personas y entidades son generalmente responsables de la manipulación, almacenamiento y distribución de dichos productos. En algunos casos, sin embargo, una persona o entidad está involucrada y es responsable solamente de algunos elementos del proceso de distribución. El objetivo de esta guía es ayudar a garantizar la calidad y la identidad de los productos farmacéuticos en todos los aspectos del proceso de distribución. Estos aspectos incluyen, pero no se limitan, a la obtención, adquisición, almacenamiento, distribución y transporte de productos farmacéuticos, así como a la documentación y registro de las actividades realizadas.

El almacenamiento y distribución de productos farmacéuticos a menudo es llevado a cabo por diversas empresas, instituciones y particulares. Este documento establece las medidas adecuadas para ayudar en el cumplimiento de las responsabilidades involucradas en los diferentes aspectos del proceso de distribución dentro de la cadena de suministro y para evitar la introducción de productos falsificados en el mercado a través de la cadena de distribución.

La naturaleza de los riesgos que conlleva la actividad de distribución, es probable que sea similar a la de los riesgos encontrados en el ambiente de fabricación, por ejemplo, mezclas (mix-ups), adulteración, contaminación y contaminación cruzada.



Los productos farmacéuticos falsificados son una amenaza real a la salud y seguridad pública. Por consiguiente, es esencial proteger la cadena de suministro farmacéutica contra el ingreso de estos productos. Los puntos débiles en el proceso de distribución y suministro de productos farmacéuticos proporcionan una vía para el ingreso de productos falsificados, además las importaciones ilegales y el ingreso de medicamentos robados y de calidad inferior también puede darse. Esta es una preocupación en los países desarrollados y en desarrollo. Los métodos por los que estos productos ingresan en la cadena de suministro son cada vez más complejos y se han traducido en el desarrollo de florecientes mercados secundarios y no legales en todo el mundo.

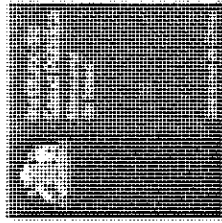
La participación de entidades no autorizadas en la distribución y venta de productos farmacéuticos es una preocupación especial. Sólo un enfoque común que incluya a todos los participantes en la cadena de suministro puede tener éxito en la lucha contra la falsificación de productos farmacéuticos y, por tanto, todas las partes involucradas en el mercado deberían tomar una participación activa en actividades de colaboración.

Diferentes modelos para la distribución de productos farmacéuticos se utilizan en diferentes países y a veces dentro del mismo país, por ejemplo, en el sector público y el sector privado. Para mantener la calidad original de los productos farmacéuticos, cada parte activa en la cadena de distribución tiene que cumplir con la legislación y reglamentos aplicables.

2.

Ámbito de aplicación del documento

Este documento establece las guías para la distribución de productos farmacéuticos. El documento no trata específicamente los aspectos de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de productos terminados, productos a granel, distribución de las etiquetas o envases, ya que estos aspectos se consideran cubiertos por otras guías. Los principios para la distribución de materias primas (ingredientes farmacéuticos activos (APIs) y excipientes tampoco están cubiertos por este documento.



3.

Glosario

Las definiciones que figuran a continuación se aplican a las palabras y frases utilizadas en esta guía. A pesar que se ha hecho el esfuerzo de utilizar definiciones estándar en la medida de lo posible, ellas pueden tener diferentes significados en otros contextos y documentos.

Convenio

Acuerdo jurídicamente vinculante realizado por las partes.

Auditoría

Actividad independiente y objetiva, concebida para agregar valor y mejorar las operaciones, ayudando a la organización que las realiza a lograr sus objetivos mediante el uso de un enfoque sistemático y disciplinado para evaluar y mejorar la eficacia de la gestión de riesgos, control y administración de procesos.

Envío

Cantidad de productos farmacéuticos entregados de una vez en respuesta a una solicitud u orden particular. Un envío puede comprender uno o varios paquetes o contenedores y puede incluir productos farmacéuticos pertenecientes a más de un lote.

Contrato

Acuerdo comercial para el suministro de bienes o la prestación de trabajos a un precio determinado.

Producto farmacéutico falsificado

Aquel producto farmacéutico, que no cuenta con registro o autorización sanitaria o que ha sido fabricado o importado por quien no cuenta con autorización sanitaria para ello. Se entenderán además como productos falsificados aquellos distribuidos o expendidos por quien no cuenta con autorización para ello.

Distribución.

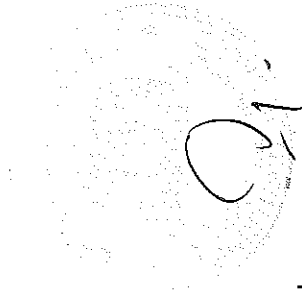
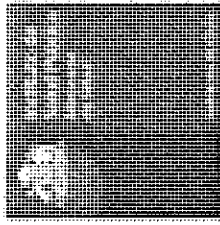
Reparto del producto farmacéutico que se realiza entre establecimientos productores, importadores, distribuidores, u otros autorizados sanitariamente para disponer de ellos.

Sistema FEFO (Sistema "Primer vencimiento/Primera salida").

Procedimiento de distribución que asegure que la cantidad de producto existente con la primera fecha de vencimiento es distribuida y/o utilizada antes que una cantidad idéntica de producto con fecha de vencimiento posterior sea distribuido y/o usado.

Agente de envío

Persona o entidad encargada de prestar, ya sea directa o indirectamente, cualquier servicio relacionado con las operaciones de despacho y envío de cualquier manera a cualquier otra persona, incluyendo otro agente de envío.



Buenas Prácticas de Distribución (BPD)

Parte de la garantía de calidad que asegura que la calidad de un producto farmacéutico se mantiene por medio de un control adecuado de las numerosas actividades que se producen durante la cadena de distribución, además de proporcionar una herramienta para evitar el ingreso al sistema de distribución de productos farmacéuticos falsificados o no aprobados, importados ilegalmente, robados, de calidad inferior, adulterados y/o mal etiquetados.

Importación

Es el acto mediante el cual un producto farmacéutico procedente del extranjero, ingresa a un país y queda en condición de ser distribuido, cumpliendo con la normativa vigente

Internación

Es el acto mediante el cual un producto farmacéutico procedente del extranjero, ingresa a un lugar de almacenamiento debidamente autorizado, en espera de la autorización para su distribución y uso.

Producto semielaborado o intermedio

Sustancia o mezcla de sustancias procesadas parcialmente, que antecede a su forma farmacéutica y que requieren más etapas de fabricación.

Rotulado

Representación gráfica que reproduce el texto oficialmente autorizado en el respectivo registro sanitario, para los diferentes tipos de envases aprobados para el producto, según proceda.

Manufactura

Producción, Proceso de producción, Fabricación, Manufactura o Faena, que consiste en el conjunto de operaciones involucradas en la obtención de un producto farmacéutico, desde la adquisición y recepción de materiales, hasta la liberación, almacenamiento y sus correspondientes controles de calidad.

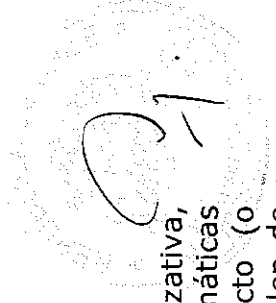
Historial/antecedentes

Registro completo que traza la propiedad y las transacciones relativas a un producto farmacéutico que se distribuye a través de la cadena de suministro.

Retiro de productos

Proceso de retirada de un producto farmacéutico de la cadena de distribución de medicamentos debido a defectos, denuncias de reacciones adversas graves, incumplimiento de la normativa vigente, cuando así proceda y lo disponga la autoridad competente; u otra condición que lo haga meritorio.

El retiro puede ser iniciado por el fabricante, importador, mayorista, distribuidor o un organismo competente.



Sistema de calidad

Infraestructura adecuada, que abarca la estructura organizativa, procedimientos, procesos y recursos, y las acciones sistemáticas necesarias para garantizar la calidad adecuada de un producto (o servicio), la que satisfará determinados requisitos que se estipulen de acuerdo con la normativa vigente o superiores.

Muestreo

Operaciones diseñadas para obtener una porción representativa de un producto farmacéutico, basado en un procedimiento estadístico adecuado, para un propósito definido, por ejemplo, aceptación de los envíos o liberación de lotes.

Vida útil

Lapso autorizado por el Instituto en el respectivo registro sanitario, durante el cual un producto debe mantener su estabilidad bajo las condiciones de envase y almacenamiento definidas en su estudio de estabilidad.

Almacenamiento

Acción de almacenar los productos farmacéuticos hasta su punto de uso.

Proveedor

Persona o entidad comprometida en la actividad de suministro de productos y/o servicios.

Tránsito

Período durante el cual los productos farmacéuticos están en proceso de ser llevados, conducidos, o transportados a través de, a lo largo o a través de un paso o ruta para alcanzar su destino.

Vehículos

Camiones, furgonetas, autobuses, minibuses, automóviles, remolques, aviones, vagones de ferrocarril, barcos y otros medios que son utilizados para transportar productos farmacéuticos.

4. Principios generales

4.1 En la distribución de productos farmacéuticos se tiene la responsabilidad de asegurar la calidad de los productos farmacéuticos y la integridad de la cadena de distribución.

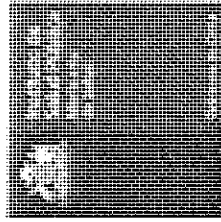
4.2

Los principios de Buenas Prácticas de Distribución (BPD), también deben cumplirse en el caso de los productos farmacéuticos que son donados incluyendo las muestras médicas.

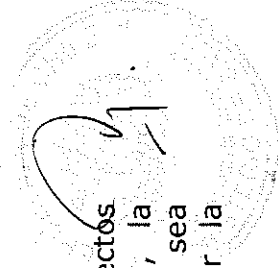
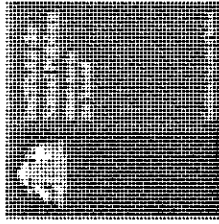
5. Regulación de la distribución de productos farmacéuticos

5.1 El distribuidor o la organización a la que pertenece el distribuidor debe ser una entidad que está debidamente autorizada para realizar la función que se propone realizar. El distribuidor o la organización a la que pertenece deben considerarse responsables de las actividades que realizan relacionadas con la distribución de productos farmacéuticos. Sólo las personas o entidades que estén autorizadas para hacerlo deben tener derecho a importar o exportar productos farmacéuticos.

5.2



- 5.3 Los poseedores de un producto farmacéutico deben obtener dichos productos sólo de personas o entidades que estén en posesión de las autorizaciones correspondientes para comercializar estos productos a un distribuidor.
- 5.4 Los distribuidores o los agentes que actúen en su nombre deben suministrar productos farmacéuticos sólo a las personas o entidades que están autorizados a adquirir dichos productos, ya sea en términos de una autorización para actuar como distribuidor o para suministrar productos directamente a un paciente.
- 5.5 Algunas obligaciones pueden ser delegadas o contratadas a personas o entidades debidamente autorizadas en caso necesario. Los deberes sólo pueden delegarse a entidades que estén debidamente autorizadas. Los deberes y responsabilidades deberán especificarse en un acuerdo escrito. No debe haber vacíos o superposiciones de causa desconocida con respecto a la aplicación de las BPD. Estas delegaciones y actividades subcontratadas deben estar documentadas en acuerdos o contratos. Debe haber una auditoría periódica de tales acciones en lo que respecta a la aplicación de las BPD.
- 5.6 Si un distribuidor o sus agentes subcontratan una actividad a otra entidad, la persona o entidad a quien se ha subcontratado la actividad debe estar debidamente autorizado para realizar la actividad subcontratada, ya sea en el respectivo registro sanitario o mediante la autorización sanitaria respectiva, según sea el caso, y además, debe mantener el mismo nivel que el distribuidor.
- 6. Organización y gestión**
- 6.1 Debe haber una estructura organizacional adecuada para cada entidad definida con la ayuda de un organigrama. La responsabilidad, autoridad e interrelaciones de todo el personal deben estar claramente indicadas.
- 6.2 Las obligaciones y responsabilidades deben estar claramente definidas y comprendidas por las personas involucradas y registradas por escrito como descripción de funciones. Ciertas actividades pueden requerir de atención especial, tales como la supervisión de la ejecución de actividades. En todos los niveles de la cadena de suministro, los empleados deben estar plenamente informados y capacitados en sus funciones y responsabilidades.
- 6.3 El Director Técnico del establecimiento, debe ser nombrado dentro de la organización y tendrá la autoridad y responsabilidad de asegurar que el sistema de calidad es implementado y mantenido.
- 6.4 El personal directivo y técnico debe tener la autoridad y los recursos necesarios para llevar a cabo sus funciones y establecer y mantener un sistema de calidad, así como identificar y corregir las desviaciones del sistema de calidad establecido (ver sección 8).
- 6.5 Las responsabilidades asignadas sobre una persona no deben ser tan extensas como para presentar algún riesgo para la calidad del producto.
- 6.6 Es preciso adoptar disposiciones para garantizar que la gestión y el personal no están sujetos a presiones comerciales, políticas, financieras u otras o conflictos de intereses que puedan tener un efecto adverso sobre la calidad del servicio prestado o sobre la integridad de los productos farmacéuticos.



6.7 Deben existir procedimientos de seguridad sobre todos los aspectos relevantes, incluida la seguridad del personal y la propiedad, la protección del medio ambiente y la integridad del producto, según sea exigible por la normativa vigente, lo cual será verificado por la respectiva autoridad competente.

7. Personal

7.1 Todo el personal involucrado en las actividades de distribución debe estar capacitado y calificado en los requisitos de las BPD, según corresponda. La capacitación debe basarse en procedimientos operativos estándar (POS). El personal deberá recibir una capacitación inicial y continua correspondiente a sus tareas, y se evaluará, en su caso, de conformidad con un programa escrito de capacitación. Además, la capacitación del personal debe incluir aspectos sobre seguridad del producto, así como aspectos de su identificación, la detección de falsificaciones y como evitar que los productos falsos entren a la cadena de suministro. Se debe mantener un registro de todas las capacitaciones, que incluyan detalles de los temas tratados y los participantes entrenados.

7.2 El personal clave que participa en la distribución de productos farmacéuticos deben tener la capacidad y la experiencia adecuadas a sus responsabilidades para asegurar que los productos farmacéuticos se distribuyen adecuadamente.

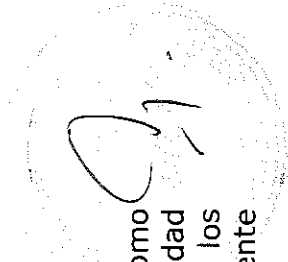
7.3 Debe haber un número suficiente de personal competente involucrado en todas las fases de la distribución de productos farmacéuticos con el fin de asegurar que la calidad del producto se mantiene.

7.4 Debe entregársele formación específica al personal que se ocupa de los productos farmacéuticos peligrosos (tales como materias primas de gran actividad, materiales radiactivos, narcóticos y otros peligrosos, medioambientalmente sensibles y/o productos farmacéuticos nocivos, así como los productos que presenten especial riesgo de abuso, inflamación o explosión).

7.5 El personal que participe en la distribución de productos farmacéuticos debe llevar ropa apropiada para las actividades que realiza. El personal que trata con productos farmacéuticos peligrosos, incluidos los productos que contengan sustancias que son altamente activas, tóxicos, infecciosos o sensibilizantes, deben contar con ropa protectora cuando sea necesario.

7.6 Se deben establecer y cumplir procedimientos adecuados de higiene personal, relacionados con las actividades que se llevarán a cabo. Tales procedimientos deben abarcar la salud, higiene y vestuario del personal. Los procedimientos y condiciones de empleo para los trabajadores, incluidos el personal contratado y el personal temporal, y otro personal que tenga acceso a los productos farmacéuticos, deben ser diseñados y administrados para ayudar a disminuir la posibilidad de que los productos entren en posesión de personas o entidades no autorizadas.

7.8 Deben existir códigos de conducta y procedimientos disciplinarios para prevenir y resolver situaciones en las cuales personas que participan en la distribución de productos farmacéuticos se sospeche o se encuentren implicados en cualquier actividad relativa a la apropiación indebida, manipulación, desvío o falsificación de cualquier producto.

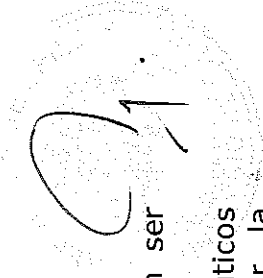
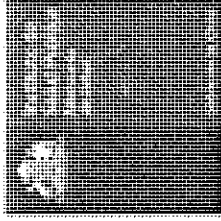


8. Sistema de calidad

- 8.1 Dentro de una organización, el aseguramiento de la calidad sirve como una herramienta de gestión. Debe haber una política de calidad documentada que describa todas las intenciones generales y los requisitos del distribuidor respecto a la calidad, expresada formalmente y autorizada por la gerencia.
- 8.2 El sistema de calidad debe incluir una estructura organizacional adecuada, procedimientos, procesos y recursos y las acciones sistemáticas necesarias para garantizar la confianza adecuada de que un producto o servicio y su documentación cumplen determinados requisitos de calidad. La totalidad de estas acciones se describe como el sistema de calidad.
- 8.3 El sistema de calidad debe incluir disposiciones para asegurar que el titular del registro sanitario, el fabricante del producto, las autoridades nacionales y/o los organismos reguladores internacionales apropiados, así como las demás autoridades competentes, cuando sea pertinente, serán informadas inmediatamente de un caso de confirmación de falsificación de un producto farmacéutico. Estos productos deben almacenarse en un área segura, segregados y claramente identificados para evitar su posterior distribución o venta.
- 8.4 Las transacciones electrónicas, relativas a la distribución de productos farmacéuticos, deben ser realizadas solamente por personas o entidades autorizadas.
- 8.5 Deben existir procedimientos autorizados de obtención y liberación para todas las operaciones administrativas y técnicas realizadas, para garantizar que los productos farmacéuticos se obtienen sólo de proveedores aprobados y son distribuidos por las entidades autorizadas.
- 8.6 En lo posible, se recomienda que el sistema de calidad implementado (ISO u otro) debería estar acreditado por algún organismo reconocido nacionalmente. Esta certificación no debe, sin embargo, ser vista como un sustituto para el cumplimiento de estas BPD y los principios aplicables de las BPM en materia de productos farmacéuticos.
- 8.7 Si existen medidas para garantizar la integridad de los productos farmacéuticos en tránsito, éstas deben ser gestionadas adecuadamente. Por ejemplo, si se utilizan programas de sello de control para embarques en tránsito, los números deben ser emitidos para seguimiento y de manera secuencial, la integridad de los sellos deben ser controlados y los números verificados durante el tránsito y hasta la recepción. Deben existir procedimientos escritos para su uso en situaciones en las que los productos farmacéuticos son sospechosos de ser o resultar ser falsificados.
- 8.8 Los distribuidores deben, de vez en cuando, realizar análisis de riesgo para evaluar riesgos potenciales a la calidad e integridad de los productos farmacéuticos. El sistema de calidad debe ser desarrollado e implementado para hacer frente a los potenciales riesgos identificados. El sistema de calidad debe ser examinado y revisado periódicamente para abordar los nuevos riesgos detectados durante una evaluación de riesgos.

Trazabilidad de los productos farmacéuticos.

- 8.9 Debe haber procedimientos establecidos para garantizar la trazabilidad de la documentación de productos recibidos y distribuidos, para facilitar el retiro de mercado de los productos.



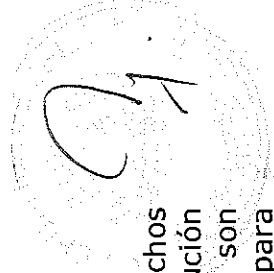
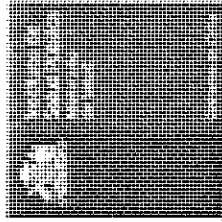
- 8.10 Todas las partes involucradas en la cadena de suministro deben ser identificables según el tipo de producto.
- 8.11 Deben existir medidas para garantizar que los productos farmacéuticos tienen documentación que pueda ser utilizada para permitir la trazabilidad de los productos a lo largo de los canales de distribución desde el fabricante o importador a la entidad responsable de la distribución o abastecimiento del producto para el paciente (véase también el punto 14.2). Registros que incluyan la fecha de caducidad y números de lote deben ser parte de una documentación que permita una distribución que asegure su trazabilidad.
- 8.12 Idealmente debe existir un procedimiento para la creación y mantenimiento de un historial de los productos farmacéuticos. El procedimiento a seguir cuando se identifique un producto sospechoso debería incluir disposiciones para la notificación, en su caso, del titular del registro sanitario, de las entidades indicadas en la etiqueta (si es diferente del fabricante), la Agencia Nacional de Medicamentos y/o los organismos reguladores internacionales, si corresponde, (véase también el punto 19).
- 8.13 En la medida de lo posible, se debe establecer y desarrollar en colaboración con las distintas partes involucradas en la cadena de suministro, un sistema adecuado de identificación de producto por código que sea compatible a nivel internacional. Si bien se entiende que un enfoque diferenciado puede ser necesario para diferentes productos y regiones, las tecnologías de historial y/o de trazabilidad y rastreo, proporcionan posibles opciones para garantizar la trazabilidad.

9. Instalaciones, bodegas y almacenamiento

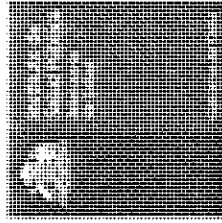
- 9.1 Las normas de Almacenamiento (BPA) son aplicables en todas las circunstancias en que los productos farmacéuticos se almacenan y durante todo el proceso de distribución, según indican las normas vigentes. Para obtener orientación adicional sobre los principios generales de almacenamiento de productos farmacéuticos debe remitirse a la norma oficial de almacenamiento.

Zonas de almacenamiento.

- 9.2 Se deben tomar precauciones para evitar que personas no autorizadas entren en las áreas de almacenamiento. Los empleados deben cumplir con las políticas de la compañía para mantener un ambiente de trabajo protegido, seguro y eficiente.
- 9.3 Las áreas de almacenamiento deben tener la capacidad suficiente para permitir el almacenamiento ordenado de las diversas categorías de productos farmacéuticos, a saber, productos presentación venta y muestra médica, productos en cuarentena y liberados, productos rechazados, devueltos o retirados del mercado, así como los sospechosos de ser falsos.
- 9.4 Las áreas de almacenamiento deben ser diseñadas o adaptadas para garantizar condiciones de almacenamiento adecuadas. En particular, deben estar limpias, secas y mantenerse dentro de límites de temperatura aceptable. Los productos farmacéuticos deben ser almacenados separados del piso y convenientemente espaciados para permitir la limpieza e inspección. Los pallets deben mantenerse en buen estado de limpieza y reparación.



- 9.5 Las áreas de almacenamiento deben estar limpias y libres de desechos acumulados e insectos. Las organizaciones encargadas de la distribución deben asegurarse que los locales y zonas de almacenamiento son limpiados regularmente. También debe haber un programa escrito para el control de plagas. Los agentes de control de plagas utilizados deben ser seguros y no deberían implicar riesgo de contaminación de los productos farmacéuticos. Debe haber procedimientos adecuados para el manejo de cualquier derrame, para asegurar la eliminación completa de cualquier riesgo de contaminación.
- 9.6 Si el muestreo se realiza en el área de almacenamiento, debe llevarse a cabo de tal manera que se evite la contaminación o la contaminación cruzada. Se debe disponer de procedimientos adecuados de limpieza para áreas de muestreo.
- 9.7 Las áreas de recepción y despacho deben proteger los productos farmacéuticos de las condiciones climáticas e intemperie. Las áreas de recepción deben ser diseñadas y equipadas para permitir que los contenedores de entrada de los productos farmacéuticos sean limpiados, si es necesario, antes de su almacenamiento.
- 9.8 Cuando el estado de cuarentena esté asegurado por almacenamiento en áreas separadas, estas áreas deben estar claramente marcadas y con acceso restringido a personal autorizado. Cualquier sistema que reemplace la cuarentena física debe proporcionar una seguridad equivalente. Por ejemplo, los sistemas informáticos pueden ser utilizados, siempre y cuando estén validados para demostrar seguridad de acceso.
- 9.9 Una segregación física u otra equivalente validada (por ejemplo, electrónica) debe proporcionarse para el almacenamiento de los productos rechazados, vencidos, retirados o devueltos y de los sospechosos de ser falsos. Los productos y las zonas en cuestión deberán estar apropiadamente identificados.
- 9.10 A menos que haya un sistema alternativo apropiado para evitar el uso accidental o no autorizado de productos farmacéuticos en cuarentena, rechazados, devueltos, retirados o con sospecha de falsificación, deben asignarse áreas de almacenamiento separadas para su almacenamiento temporal, hasta que se haya tomado una decisión sobre su futuro.
- 9.11 Los materiales radiactivos, narcóticos y otros productos farmacéuticos riesgosos, sensibles y/o peligrosos, así como los productos que presenten riesgos específicos de abuso, inflamación o explosión (por ejemplo, líquidos y sólidos combustibles o inflamables y gases a presión) deben almacenarse en áreas dedicadas que estén sujetas a medidas adicionales de seguridad y protección apropiadas.
- 9.12 Los productos farmacéuticos deben ser manipulados y almacenados de tal manera que se evite la contaminación, confusiones y contaminación cruzada.
- 9.13 Debe existir un sistema para garantizar que los productos farmacéuticos que expiran primero sean distribuidos en primer lugar (primer vencimiento/primeras salidas (PEPS o FEFO)). Se pueden permitir excepciones cuando sea conveniente, con tal que existan controles adecuados para impedir la distribución de productos vencidos.
- 9.14 Los elementos en mal estado o dañados deben ser retirados del inventario utilizable y se deben almacenar separadamente.
- 9.15 Las zonas de almacenamiento deben estar equipadas con iluminación adecuada para que todas las operaciones se lleven a cabo con precisión y seguridad, cumpliendo con la normativa vigente

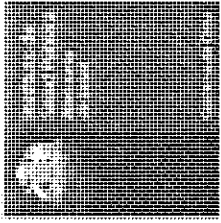


Condiciones de almacenamiento y control de inventario.

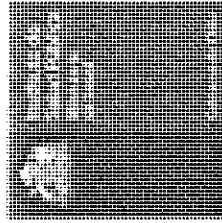
- 9.16 Las condiciones de almacenamiento y manipulación deben cumplir con lo establecido en las guías de Buenas Prácticas de Almacenamiento.
- 9.17 Las condiciones de almacenamiento de los productos farmacéuticos deben estar en conformidad con las recomendaciones del fabricante.
- 9.18 Se debe disponer de instalaciones para el almacenamiento de todos los productos farmacéuticos en las condiciones adecuadas (por ejemplo, con ambiente controlado cuando sea necesario). Deben mantenerse registros de estas condiciones si ellas son críticas para el mantenimiento de las características del producto farmacéutico almacenado.
- 9.19 Los registros de control de la temperatura deben estar disponibles para su revisión. Los intervalos para el control de la temperatura deben estar definidos. El equipo utilizado para el monitoreo debe ser controlado adecuadamente a intervalos predeterminados y los resultados de esos controles deben registrarse y conservarse. Todos los registros de monitoreo debe mantenerse al menos un año más allá de la vida útil del producto farmacéutico almacenado. El mapeo de temperatura debe mostrar la uniformidad de temperatura a través de las instalaciones de almacenamiento. Se recomienda que los monitores de temperatura se encuentren en las áreas más propensas a mostrar fluctuaciones.
- 9.20 El equipamiento utilizado para el monitoreo de las condiciones de almacenamiento también debe ser calibrado a intervalos definidos.
- 9.21 Deben realizarse periódicamente conciliaciones de saldos mediante la comparación de los inventario (existencias) reales y los registrados. Esto debe hacerse a intervalos definidos.
- 9.22 Las discrepancias de stock deben ser investigadas de acuerdo con un procedimiento establecido para comprobar que no hayan confusiones inadvertidas, ingresos y distribuciones incorrectas, robos y/o apropiación indebida de productos farmacéuticos. La documentación relativa a la investigación debe mantenerse por un periodo predeterminado.

10. Vehículos y equipos

- 10.1 Los vehículos y equipos utilizados para distribuir, almacenar o manejar los productos farmacéuticos deben ser adecuados para su propósito y estar apropiadamente equipados para evitar la exposición de los productos a condiciones que puedan afectar su estabilidad y la integridad de los envases y para evitar la contaminación de cualquier tipo.
- 10.2 El diseño y uso de vehículos y equipos debe tener como objetivo reducir al mínimo el riesgo de errores y permitir una efectiva limpieza y/o mantenimiento para evitar la contaminación, la acumulación de polvo o suciedad y/o cualquier otro efecto adverso sobre la calidad de los productos farmacéuticos que sean distribuidos.
- 10.3 Siempre que sea posible, se debe considerar la posibilidad de añadir tecnología, tales como sistema de posicionamiento global (GPS), dispositivos de seguimiento electrónico y botones de apagado de motor para vehículos, lo que aumentaría la seguridad de los productos farmacéuticos mientras están en los vehículos.
- 10.4 En caso de uso de vehículos y equipos no dedicados, deben aplicarse procedimientos para garantizar que la calidad del producto farmacéutico no se verá comprometida. Una adecuada limpieza debe ser realizada, verificada y registrada.



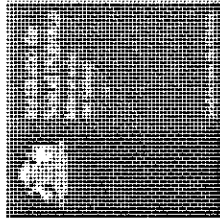
- 10.5 Deben existir procedimientos para asegurar que la integridad de los productos no se compromete durante el transporte.
- 10.6 Cuando se utilizan transportes de terceros, los distribuidores deben elaborar acuerdos por escrito con los transportistas para garantizar que se adopten medidas apropiadas para proteger los productos farmacéuticos, incluyendo el mantenimiento de la documentación y registros apropiados.
- 10.7 No se deben utilizar vehículos y equipos defectuosos, y deberían ser identificados como tales o retirarlos del servicio.
- 10.8 Debe haber procedimientos establecidos para la operación y el mantenimiento de todos los vehículos y equipos utilizados para el proceso de distribución, incluidos las precauciones de limpieza y seguridad.
- 10.9 Los vehículos, contenedores y equipos deberán mantenerse limpios, secos y libres de residuos acumulados. Las organizaciones encargadas de la distribución deben asegurar que los vehículos utilizados son limpiados con regularidad.
- 10.10 Los vehículos, contenedores y equipos deberán mantenerse libres de roedores, insectos, aves y otras plagas. Debe haber programas escritos y registros para el control de tales plagas. Los agentes de limpieza y fumigación utilizados no deben tener ningún efecto adverso sobre la calidad del producto.
- 10.11 Los equipos elegidos y utilizados para la limpieza de los vehículos no deben constituir una fuente de contaminación. Los agentes usados para la limpieza de los vehículos deben ser aprobados por la gerencia.
- 10.12 Se debe prestar especial atención al diseño, uso, limpieza y mantenimiento de todos los equipos utilizados para la manipulación de los productos farmacéuticos que no estén embalados ni en cajas de transporte que los protejan.
- 10.13 En caso que se requieran condiciones especiales de almacenamiento durante el transporte (por ejemplo, temperatura y/o humedad relativa), éstas deben ser cercanas a las condiciones medio ambientales esperadas, éstas deben ser siempre previstas, verificadas, vigiladas y registradas. Todos los registros de seguimiento deben mantenerse como mínimo un año más allá de la vida útil del producto distribuido. Los registros de los datos de seguimiento deben estar disponibles para su inspección.
- 10.14 Los equipos utilizados para monitorear las condiciones, por ejemplo de temperatura y humedad, dentro de los vehículos y los contenedores deben ser calibrados a intervalos regulares.
- 10.15 Los vehículos y contenedores deben tener la capacidad suficiente para permitir el almacenamiento ordenado de las diversas categorías de productos farmacéuticos durante el transporte.
- 10.16 Siempre que sea posible, deben estar disponibles mecanismos para permitir la segregación durante el transporte de productos farmacéuticos rechazados, retirados y devueltos, así como los sospechosos de ser falsificados. Estos productos deben ir debidamente empacados, claramente etiquetados y estar acompañados de la documentación de respaldo adecuada.
- 10.17 Deben establecerse medidas para evitar que personas no autorizadas puedan entrar y/o manipular vehículos y/o equipos, así como para evitar el robo o la apropiación indebida de los mismos.



- 11. Contenedores de envío y etiquetado del contenedor**
- 11.1 Los productos farmacéuticos deben ser almacenados y distribuidos en contenedores de transporte que no tengan ningún efecto adverso sobre la calidad de los productos y que ofrezcan adecuada protección contra influencias externas, incluida la contaminación.
- 11.2 Los contenedores de transporte deben llevar etiquetas que proporcionen información suficiente sobre las condiciones de manipulación y almacenamiento y las precauciones necesarias para garantizar que los productos son manipulados correctamente y de forma segura en todo momento. El contenedor de transporte debe permitir la identificación del contenido y origen (procedencia) del contenedor.
- 11.3 La necesidad de algún transporte especial y/o condiciones de almacenamiento debe ser indicada en la etiqueta del contenedor de transporte. Si un producto farmacéutico se destina para traslado a zonas fuera del control de sistema de gestión de productos del fabricante, el nombre y dirección del fabricante, las condiciones especiales de transporte y cualquier requisito legal especial, incluido símbolos de seguridad, también se deben incluir en la etiqueta del contenedor.
- 11.4 Normalmente, se deben utilizar en el etiquetado de los contenedores de transporte, abreviaturas aceptadas a nivel internacional y/o nacional, nombres o códigos.
- 11.5 Especial cuidado se debe tomar cuando se utiliza hielo seco en los contenedores de transporte. Además de los asuntos de seguridad, debe garantizarse que el producto farmacéutico no entre en contacto con el hielo seco, ya que puede tener un efecto adverso sobre la calidad del producto.
- 11.6 Deben estar disponibles procedimientos escritos para el manejo de contenedores de transporte dañados o en mal estado. Se debe prestar especial atención a aquellos que contienen productos potencialmente tóxicos y peligrosos.
- 12. Despacho y recepción.**
- 12.1 Los productos farmacéuticos sólo se deben distribuir a las personas o entidades que están autorizadas para adquirir dichos productos. Se debe disponer de pruebas escritas de dicha autorización antes de la distribución de productos a estas personas o entidades.
- 12.2 Antes del despacho de los productos farmacéuticos, el proveedor debe garantizar que la persona o entidad, por ejemplo, ejecutante del transporte de productos farmacéuticos, está en conocimiento de la distribución de productos farmacéuticos y cumple con las condiciones apropiadas de almacenamiento y transporte.
- 12.3 El despacho y transporte de productos farmacéuticos debe llevarse a cabo sólo después de la recepción de una orden de entrega válida o un plan de reposición de material, que debe ser documentado.
- 12.4 Deben estar establecidos procedimientos escritos para el despacho de productos farmacéuticos. Tales procedimientos deberán tener en cuenta la naturaleza del producto, así como las precauciones especiales que deban observarse. Los productos farmacéuticos en cuarentena requerirán la liberación por parte de la persona responsable de esta actividad para ser despachados (véase 6.3).
- 12.5 Los registros para el despacho de productos farmacéuticos deben estar preparados y deben incluir al menos la siguiente información:
- Fecha de despacho;

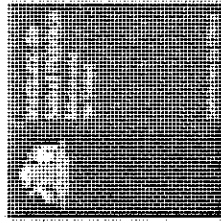


- Razón social y dirección completa (sin siglas), el tipo de entidad responsable del transporte, número de teléfono y nombres de personas de contacto;
 - Nombre comercial completo, dirección (no siglas), y la categoría del destinatario (por ejemplo, farmacia, hospital o clínica);
 - Una descripción de los productos, incluyendo, por ejemplo, nombre, forma farmacéutica y potencia (si es aplicable);
 - Cantidad de los productos, es decir, número de contenedores y la cantidad por contenedor (si procede);
 - Condiciones aplicables para el transporte y almacenamiento;
 - Un número único para permitir la identificación de la orden de entrega, y
 - Número de lote asignado y fecha de caducidad (cuando no sea posible en el despacho, esta información debe al menos mantenerse en la recepción, para facilitar la trazabilidad).
- 12.6 Los registros de despacho deben contener suficiente información para permitir la trazabilidad del producto farmacéutico. Dichos registros deben facilitar el retiro de un lote de producto, si es necesario, así como la investigación de la falsificación de productos farmacéuticos.
- 12.7 Además, el número de lote asignado y la fecha de vencimiento de los productos farmacéuticos deben registrarse en el punto de recepción, para facilitar la trazabilidad.
- 12.8 Los métodos de transporte, incluidos los vehículos a utilizar, deben ser seleccionados con cuidado, y las condiciones locales deben ser considerados, incluyendo el clima y las variaciones estacionales experimentadas. La entrega de productos que requieren temperaturas controladas deben estar de acuerdo con las condiciones de almacenamiento y transporte aplicables.
- 12.9 Se deben establecer programas de entrega y rutas previstas, tomando en cuenta las necesidades y condiciones locales. Estos programas y planes deben ser realistas y sistemáticos. Los riesgos de seguridad también deben tenerse en cuenta al planificar los horarios y las rutas de entrega.
- 12.10 Se debe tener cuidado para garantizar que el volumen de productos farmacéuticos ordenados no exceda la capacidad de almacenamiento de las instalaciones de destino.
- 12.11 Los vehículos y los contenedores deberán ser cargados cuidadosa y sistemáticamente, si es posible, utilizando la metodología de primera-salida/último-ingreso, para ahorrar tiempo durante la descarga, prevenir el daño físico y reducir los riesgos de seguridad. Se debe tener cuidado adicional durante la carga y descarga de cajas de cartón para evitar daños.
- 12.12 Los productos farmacéuticos no deben ser suministrados o recibidos después de su fecha de vencimiento o tan cerca de la fecha de vencimiento que esta fecha probablemente se alcance antes que los productos sean utilizados por el consumidor.
- 12.13 Los envíos entrantes deben ser examinados para verificar la integridad del sistema de cierre del contenedor, asegurarse que las características del sello de seguridad de los envases esté intacto y que el etiquetado esté también intacto.

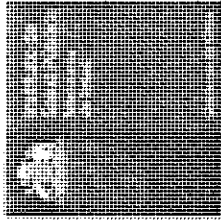


13. Transporte y productos en tránsito

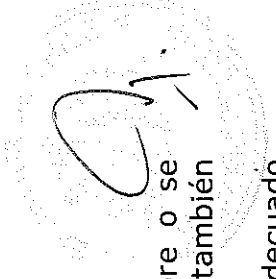
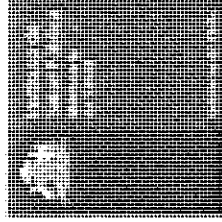
- 13.1 Los productos y contenedores de transporte deben ser seguros para prevenir o proveer evidencia de accesos no autorizados. Los vehículos y los operadores deben contar con seguridad adicional, según proceda, para evitar el robo y la apropiación indebida de productos durante el transporte.
- 13.2 Los envíos de productos deben ser seguros e incluir la documentación apropiada para facilitar la identificación y verificación del cumplimiento de los requisitos reglamentarios. Las políticas y procedimientos deben ser seguidos por todas las personas involucradas en el transporte para asegurar la calidad de los productos farmacéuticos.
- 13.3 Las personas responsables del transporte de los productos farmacéuticos, deben ser informados sobre todas las condiciones apropiadas para el almacenamiento y el transporte. Estos requisitos deben ser respetados durante todo el transporte y en cualquier fase de almacenamiento intermedio.
- 13.4 Los productos farmacéuticos deben ser almacenados y transportados de conformidad con procedimientos tal que:
- La identidad del producto no se pierda.
 - El producto no contamine ó no sea contaminado por otros productos.
 - Se tomen las debidas precauciones contra derrames, roturas, apropiación indebida y robo.
 - Se mantengan las condiciones ambientales adecuadas, por ejemplo, utilizando cadena de frío para productos termolábiles.
- 13.5 Las condiciones de almacenamiento requeridas por los productos farmacéuticos deben mantenerse dentro de límites aceptables durante el transporte. Si una desviación se ha observado durante el transporte por la persona o entidad responsable del mismo, se debe informar al distribuidor y al destinatario. En los casos en que los destinatarios se den cuenta de la desviación, se debe informar al distribuidor. En caso necesario, el fabricante del producto farmacéutico debe ser contactado para obtener información sobre las medidas apropiadas que deban adoptarse.
- 13.6 Cuando se requieran condiciones especiales durante el transporte que son diferentes de condiciones medioambientales dadas (por ejemplo, temperatura y humedad), estas deben ser indicadas por el fabricante en el etiquetado, supervisadas y registradas.
- 13.7 Deben existir procedimientos escritos para investigar y hacer frente a cualquier incumplimiento de los requisitos de almacenamiento, por ejemplo, desviaciones de la temperatura.
- 13.8 El transporte y almacenamiento de productos farmacéuticos que contienen sustancias peligrosas, tales como materiales tóxicos, radiactivos y otros productos farmacéuticos peligrosos que presenten especial riesgo de abuso, inflamación o explosión (por ejemplo, combustibles o líquidos inflamables, sólidos y gases a presión) deben almacenarse en zonas seguras, protegidas y dedicadas, y transportados en contenedores y vehículos seguros, adecuadamente diseñados y protegidos. Además, se deben cumplir los requisitos de acuerdos internacionales y la legislación nacional pertinente.
- 13.9 Productos que contienen estupefacientes y otras sustancias causantes de dependencia, deben ser transportados en contenedores y vehículos seguros y protegidos y se almacenarán en zonas seguras y protegidas. Además, se deben respetar los acuerdos internacionales y la legislación nacional pertinente.



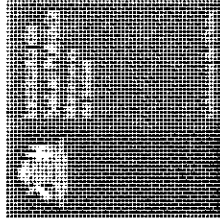
- 13.10 Los derrames deben ser limpiados tan pronto como sea posible para evitar cualquier probabilidad de contaminación, contaminación cruzada y peligros. Deben existir procedimientos escritos para el manejo de dichos problemas.
- 13.11 La segregación física o de otro tipo equivalente (por ejemplo, electrónica) debe realizarse para el almacenamiento y distribución durante el tránsito de productos farmacéuticos rechazados, vencidos, retirados o devueltos y de productos posiblemente falsificados. Los productos deberán estar debidamente identificados, empacados de forma segura, claramente etiquetados y se acompañarán de la documentación de respaldo adecuada.
- 13.12 El interior de los vehículos y contenedores deberán mantenerse limpios y secos mientras los productos farmacéuticos se encuentran en tránsito.
- 13.13 Los materiales de embalaje y contenedores de transporte deben ser adecuadamente diseñados para prevenir el daño de los productos farmacéuticos durante el transporte. Deben existir programas de control de sello y ser gestionados adecuadamente.
- 13.14 Los conductores de vehículos deben identificarse y presentar la documentación apropiada para demostrar que están debidamente autorizados para el transporte de la carga.
- 13.15 Los daños a los contenedores y cualquier otro evento o problema que se produzca durante el transporte deben ser registrados y comunicados al titular y fabricante del producto, y ser investigados.
- 13.16 Durante el transporte los productos farmacéuticos deben ir acompañados de la documentación apropiada.
- 14. Documentación**
- 14.1 Deben estar disponibles instrucciones escritas y registros que documenten todas las actividades relativas a la distribución de productos farmacéuticos, incluyendo todo lo relacionado con las entradas y salidas (recibos y facturas). Los registros deben mantenerse durante siete años, a menos que se especifique lo contrario.
- 14.2 Los distribuidores deben mantener registros de todos los productos farmacéuticos recibidos. Los registros deben contener al menos la siguiente información:
- La fecha;
 - Nombre del producto farmacéutico;
 - Cantidad recibida o suministrada, y
 - Nombre y dirección del proveedor.
 - Serie/vence
- 14.3 Se deben establecer y mantener procedimientos para la preparación, revisión, aprobación, uso y control de cambios de todos los documentos relativos al proceso de distribución. Deben existir procedimientos tanto para los documentos generados internamente como para los que provienen de fuentes externas.
- 14.4 Los documentos Y, en particular las instrucciones y procedimientos relacionados con cualquier actividad que pueda tener un impacto sobre la calidad de los productos farmacéuticos, deben ser diseñados, completados, revisados y distribuidos con cuidado.
- 14.5 El título, la naturaleza y propósito de cada documento debe ser claramente indicado. El contenido de los documentos debe ser claro e inequívoco (sin ambigüedades). Los documentos deben estar dispuestos de forma ordenada y ser fáciles de verificar.



- 14.6 Todos los documentos deben ser completados, aprobados, firmados (según proceda) y fechados por la(s) persona(s) apropiadamente autorizada(s) y no debe ser cambiado sin la autorización necesaria.
- 14.7 La naturaleza, el contenido y la retención de la documentación relativa a la distribución de productos farmacéuticos, las investigaciones realizadas y las medidas adoptadas, deberán cumplir con lo dispuesto en las BPM para la Industria de Productos Farmacéuticos. El distribuidor debe establecer y mantener procedimientos para la identificación, recolección, indexación, recuperación, almacenamiento, mantenimiento, eliminación y acceso a toda la documentación aplicable.
- 14.8 Todos los registros deben ser fácilmente recuperables, y ser almacenados y conservados utilizando instalaciones que los mantengan protegidos contra modificaciones no autorizadas, daños, deterioro y/o pérdida de documentación.
- 14.9 Los documentos deben ser revisados regularmente y mantenerse actualizados. Cuando un documento ha sido revisado, debe existir un sistema para evitar el uso accidental de la versión sustituida.
- 14.10 Deben existir mecanismos para permitir la transferencia de información, incluyendo la información de calidad o reglamentaria, entre el fabricante y el cliente, así como la transferencia de información a las autoridades reguladoras competentes según sea necesario.
- 14.11 Los registros relacionados con el almacenamiento de los productos farmacéuticos deben mantenerse y estar disponibles ante cualquier solicitud, de conformidad con las directrices de la Buenas Prácticas de Almacenamiento para los productos farmacéuticos.
- 14.12 Deben existir registros permanentes, por escrito o electrónico, para cada producto almacenado indicando las condiciones recomendadas de almacenamiento, precaución que deba observarse y la fecha de vencimiento. Los requerimientos de la Farmacopea, del registro sanitario y del Reglamento Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano vigentes relativas a las etiquetas y los envases deben ser respetados en todo momento, según corresponda.
- 14.13 Deben existir procedimientos para el mapeo de la temperatura, servicios de seguridad para evitar el robo o manipulación de mercancías en las instalaciones de almacenamiento, la destrucción de las existencias dadas de baja y en la retención de los registros.
- 14.14 Cuando los registros se generan y se mantienen en formato electrónico, deben mantenerse copias de seguridad para evitar la pérdida accidental de datos.
- 15. Quejas.**
- 15.1 Se debe disponer de un procedimiento escrito para el manejo de las quejas. Una distinción debe hacerse entre las quejas relacionadas con un producto o sus envases y las relativas a la distribución. En el caso de una queja sobre la calidad de un producto o su envase, el fabricante original y/o el titular de registro sanitario debe ser informado tan pronto como sea posible.
- 15.2 Todas las quejas y demás información relativa a productos farmacéuticos potencialmente defectuosos y potencialmente falsos debe ser revisada cuidadosamente de acuerdo a procedimientos escritos que describan las medidas que deben tomarse, incluyendo la necesidad de considerar un retiro cuando sea apropiado.
- 15.3 Cualquier queja relativa a deficiencias de materiales deberán registrarse e investigarse exhaustivamente para identificar el origen o la razón de la queja.



- 15.4 Si un defecto relativo a un producto farmacéutico se descubre o se sospecha, se debe tener en cuenta si otros lotes del producto también deben ser revisados.
- 15.5 En caso necesario, se deben tomar acciones de seguimiento adecuado después de la investigación y la evaluación de la queja. Debe haber un sistema para garantizar que la queja, la respuesta recibida del fabricante original o los resultados de la investigación de la queja, se comparten con todas las partes interesadas.
- 15.6 Los problemas de calidad del producto o la sospecha de casos de productos falsificados deben ser documentados y podrían ser notificados a la Agencia Nacional de Medicamentos y/o autoridades sanitarias internacionales, cuando proceda.
- 16. Retiro de mercado.**
- 16.1 Debe haber un sistema, que incluya un procedimiento escrito, para el retiro de manera efectiva y sin demora de productos farmacéuticos que se sabe o se sospecha que son defectuosos, con una persona(s) responsable(s) designada(s) para el retiro. El sistema debe cumplir con las directrices de las BPM para la Industria de Productos farmacéuticos y del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos farmacéuticos de Uso Humano. Este procedimiento debe ser revisado periódicamente y debe ser actualizado cuando sea necesario.
- 16.2 El retiro de mercado de un producto por parte de su fabricante y/o su titular de la autorización de registro sanitario debe ser informado. Cuando un retiro es iniciado por una entidad distinta del fabricante original y/o titular de registro sanitario, la consulta con el fabricante original y/o titular de registro sanitario debe, siempre que sea posible, tener lugar antes que el retiro se inicie. La información sobre el retiro debe ser notificada al Instituto de Salud Pública y a la Subsecretaría de Salud Pública.
- 16.3 La eficacia de las medidas para el retiro deben ser evaluadas a intervalos regulares. Todos los productos farmacéuticos retirados del mercado deben ser almacenados en un lugar seguro y separado en espera de medidas adecuadas.
- 16.4 Los productos farmacéuticos retirados deberán estar separados durante el transporte y estar claramente etiquetados como productos retirados del mercado. Cuando la segregación en tránsito no sea posible, dichas mercancías deben ir debidamente empaquetadas, claramente etiquetadas, y ser acompañada por la documentación de respaldo.
- 16.5 Las condiciones particulares de almacenamiento aplicables a un producto farmacéutico que está sujeto a retiro del mercado, deben mantenerse durante el almacenamiento y el tránsito hasta que una decisión sobre el destino del producto en cuestión haya sido tomada.
- 16.6 Todos los clientes y las autoridades competentes de todos los países a los que un determinado producto farmacéutico pudo haber sido distribuido deben ser informados prontamente de la intención de retirar el producto debido a que éste es, o se sospecha que es defectuoso.
- 16.7 Todos los registros deben estar disponibles para la(s) persona(s) designada(s) responsable del retiro. Estos registros deben contener información suficiente sobre los productos farmacéuticos entregados a los clientes (incluidos los productos exportados).
- 16.8 El progreso de un proceso de retiro debe ser registrado y debe emitirse un informe final que incluya una conciliación entre las cantidades de producto entregadas y las retiradas.



16.9 Cuando sea necesario, procedimientos de retiro de emergencia deben ser implementados.

17. Productos devueltos y rechazados.

17.1 El fabricante debe recibir las devoluciones o canjes de productos farmacéuticos de conformidad con los términos y condiciones del acuerdo entre él y el destinatario. Tanto los primeros como los destinatarios deben ser responsables de la gestión de su proceso de devolución y garantizar que los aspectos de esta operación son seguros y no permiten la entrada de productos falsificados.

17.2 La necesaria evaluación y decisión con respecto a la disposición de estos productos debe ser hecha por una persona debidamente autorizada. En esta evaluación hay que tener en cuenta la naturaleza del producto devuelto al fabricante, las condiciones de almacenamiento especiales requeridas, su condición e historia y el tiempo transcurrido desde que fue distribuido. Cuando surge cualquier duda sobre la protección de la calidad de un producto farmacéutico o ella en sí misma, no se debe considerar adecuado para la redistribución o reutilización.

17.3 Se debe prever un transporte adecuado y seguro de los productos devueltos de acuerdo con las condiciones de almacenamiento y otros requisitos pertinentes.

17.4 Los productos farmacéuticos rechazados y aquellos devueltos a un fabricante deben estar debidamente identificados y manejados de acuerdo a un procedimiento que consista en por lo menos:

- La separación física de estos productos farmacéuticos en cuarentena en un área específica, u
 - Otra segregación equivalente (por ejemplo, electrónica).
- Esto es para evitar confusiones e impedir la distribución hasta que una decisión se ha tomado con respecto a su disposición. Las condiciones de almacenamiento especiales aplicables a un producto farmacéutico que es rechazado o devuelto deben mantenerse durante el almacenamiento y transporte hasta que una decisión haya sido tomada con respecto al producto en cuestión.

17.5 Se debe prever un transporte adecuado y seguro de los productos farmacéuticos rechazados antes de su eliminación.

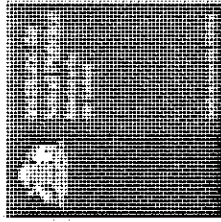
17.6 La destrucción de los productos farmacéuticos debe hacerse en un establecimiento sanitariamente autorizado para estos efectos de acuerdo con la normativa nacional respecto de la eliminación de dichos productos y con la debida consideración a la protección del medio ambiente.

17.7 Los registros de todos los productos farmacéuticos devueltos, rechazados y/o destruidos deben mantenerse por un período predeterminado.

18. Productos farmacéuticos falsificados

18.1 Los productos farmacéuticos falsificados encontrados en la cadena de distribución deben ser separados de los otros productos farmacéuticos para evitar cualquier confusión. Ellos deben estar claramente etiquetados como no aptos para la venta y deben ser informados inmediatamente al Instituto de Salud Pública, a través de su Agencia Nacional de Medicamentos, a la Subsecretaría de Salud Pública y al titular de registro sanitario del producto original.

18.2 Tras la confirmación que un producto está siendo falsificado, se debe eliminar, asegurándose que no vuelva a entrar en el mercado y la decisión debe ser registrada.

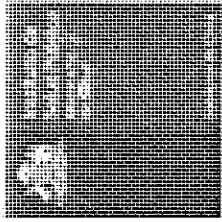


19. Importación

- 19.1 En el(los) puerto(s) de entrada, los envíos de productos farmacéuticos deben ser almacenados en condiciones adecuadas durante el menor tiempo posible.
- 19.2 Los importadores deben tomar todas las precauciones razonables para garantizar que los productos no se manipulen de mala forma o queden expuestos a condiciones adversas de almacenamiento en los muelles o aeropuertos.

20. Actividades por Contrato.

- 20.1 Cualquier actividad relacionada con la distribución de un producto farmacéutico que se realiza por parte de otra persona o entidad debe ser realizado por las partes debidamente autorizadas para esa función y de acuerdo con los términos de un contrato escrito, respetando todos los requisitos normativos.
- 20.2 El contrato debe definir las responsabilidades de cada parte y la observancia de los principios de BPD y las cláusulas de garantía de calidad respectivas. También debería incluir las responsabilidades del contratista de adoptar medidas para evitar la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de distribución, tales como programas de capacitación adecuados.
- 20.3 Todos los aceptantes de contratos deben cumplir con los requisitos establecidos en estas guías, lo que no obsta a la responsabilidad del contratante de dicho servicio, en lo que corresponda.
- 20.4 La subcontratación puede ser permitida bajo ciertas condiciones y sujeta a la aprobación por escrito de la otra parte contratante, sin embargo, los subcontratistas deben estar autorizados para esta función.
- 20.5 Los aceptantes de contratos o contratistas deben ser auditados periódicamente.
- 21. Autoinspección.**
- 21.1 El sistema de calidad debe incluir auto-inspecciones. Estos deben llevarse a cabo para supervisar la aplicación y cumplimiento de los principios de BPD y, si es necesario, para activar las medidas correctivas y preventivas que cada caso amerite.
- 21.2 Las auto-inspecciones deben llevarse a cabo de manera independiente y detallada por una persona designada y competente en la materia.
- 21.3 Los resultados de todas las auto-inspecciones deben ser registrados. Los informes deberán contener todas las observaciones realizadas durante la inspección y, cuando corresponda, propuestas de medidas correctivas. Debe haber un programa de seguimiento eficaz. La gerencia debe evaluar el informe de inspección y los registros de cualquier acción correctiva tomada.



Referencias

1. Guía OMS sobre Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA) de productos farmacéuticos. En: Comité de Expertos de OMS sobre Especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Informe 37th. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2003, Anexo 9 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, N°908).
2. OMS Buenas Prácticas de Farmacia en farmacias comunitarias y hospitalarias. En: Comité de Expertos de OMS sobre Especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Informe 35th. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999, Anexo 7 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, N°885).
3. OMS Buenas Prácticas de Manufactura. En: Aseguramiento de Calidad de los productos farmacéuticos. Un compendio de directrices y material relacionados. Buenas Prácticas de Manufactura e Inspección, Vol. 2, segunda edición actualizada. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2007.
4. Directrices para la implementación de la OMS del Programa de certificación sobre la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional. En: Comité de Expertos de OMS sobre Especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Informe 34th. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1996, Anexo 10 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, N°863).
5. OMS sistema de certificación de materias primas farmacéuticas (SMACS). En: Comité de Expertos de OMS sobre Especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Informe 38th. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2004, Anexo 3 (Serie de Informes Técnicos, N°917).
6. Directrices sobre procedimientos de importación para productos farmacéuticos. En: Comité de Expertos de OMS sobre Especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Informe 34th. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1996, Anexo 12 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, N°863).
7. Buenas prácticas de comercio y distribución de materias primas farmacéuticas. En: Comité de Expertos de OMS sobre Especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Informe 38th. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2004, Anexo 2 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, N°917).
8. Pruebas de estabilidad de ingredientes farmacéuticos activos y productos farmacéuticos terminados. En: Comité de Expertos de OMS sobre Especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Informe 43th. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009 Anexo 2 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, N°953)
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/regulatory_standards/en/index