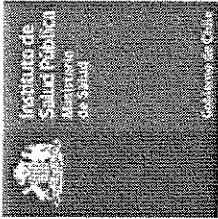


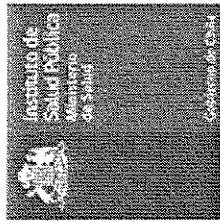
## 9. PROTOCOLO DE LA VALIDACIÓN<sup>(13)</sup> Ejemplo de formato de un protocolo e informe de validación de proceso<sup>a</sup>

<b>Protocolo de validación</b> <b>Pág.</b> _____ <b>Título</b> _____	<b>Validación del proceso</b> _____
<b>Nombre y dirección del establecimiento</b> Protocolo de validación Nº _____ Título: _____ Protocolo redactado por: _____ Aprobado por: _____ Fecha: _____ Aprobación de Aseguramiento de Calidad por: _____ Fecha: _____	
<b>Objetivo</b>  <b>Alcance</b>  <b>Responsabilidad</b>	<p><b>1. Descripción del proceso en su totalidad: subprocesos, diagrama de flujo, pasos críticos/riesgos</b></p> <p>- <b>Formula Patrón:</b> 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).</p> <p>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).</p> <p>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).</p>



## Ejemplo de formato de un protocolo e informe de validación de proceso<sup>a</sup> (Continuación)

<b>2. Descripción de los sistemas, equipos e instrumentos involucrados, con sus calificaciones, mantenciones y calibraciones correspondientes.</b>	
Listado	Informe PQ/mantenimiento Aceptado/rechazado
Sistemas / equipos/ aparatos calibración (señalando fecha)	
/instrumentos	
<b>3. Identificación de la validación de las metodologías analíticas.</b>	
Listado	Informe validación Aceptado/rechazado
<b>4. Capacitación del personal.</b>	
<b>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.</b>	
<b>6. Procedimiento</b>	
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	
	Este 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 Resultados 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: \_\_\_\_\_

a: 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**

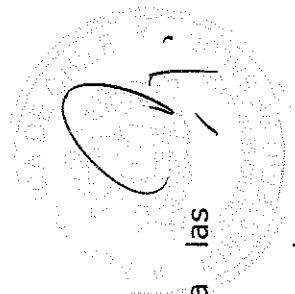
❖ 3.2 No siempre es aceptable realizar la calificación de desempeño de un equipo durante la validación de proceso de fabricación, dado que de esta manera no se evalúan las diferentes capacidades de los equipos ni hay posibilidad de probar otros productos que representen mayor complejidad. Esto debe evaluarse 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.



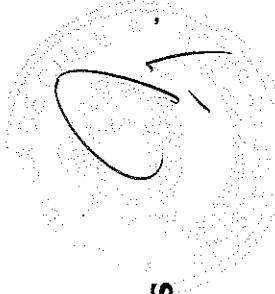
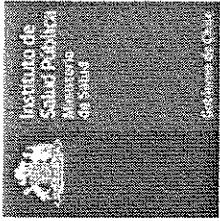
01

- ❖ 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 aseptico 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:

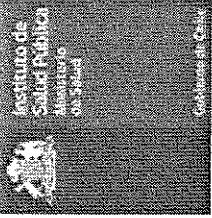
- aquellas en que el producto es esterilizado en forma terminal, y
- aquellas en que el producto es elaborado asepticamente en algunas o todas las etapas (ej. Luego de filtración esterilizante, a partir de materias primas estériles, etc.).

**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 asepticamente, 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 aseptica 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 asepticos, 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.

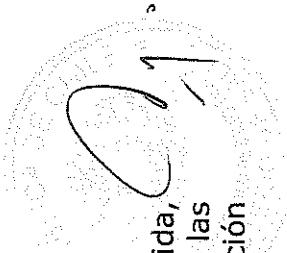
2.4. Para productos inyectables, se debe monitorear la presencia de endotoxinas, utilizando un método establecido por farmacopea, que ha sido validado para cada tipo de producto, tanto el agua para inyectables, los productos intermedios y los productos terminados. Para las soluciones parenterales de 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 remplazar 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 limpíarse 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 asepticas. 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 aseptico.
- **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 asepticas con conectores asepticos 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 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).

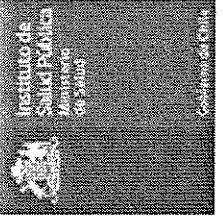
4.10. La clasificación debe diferenciarse claramente del monitoreo ambiental del proceso operacional. En la Tabla 1 se muestra la máxima concentración de partículas en el aire, permitidas para cada grado.

**Tabla 1.**  
**Máxima concentración de partículas permitidas en el aire**

<b>Número máximo de partículas permitidas por m<sup>3</sup>, de tamaño superior o igual al indicado en la tabla</b>			
	en reposo <sup>a</sup> (At Rest) en operación <sup>b</sup>		
Grado	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm
A	3.520	20	3.520
B	3.520	29	352.000
C	352.000	2.900	3.520.000
D	3.520.000	29.000	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.

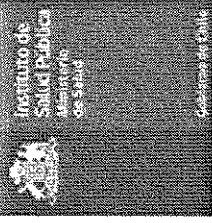
(b) El estado "en operación" es la condición donde la instalación está funcionando en el modo operativo definido y el número de personal especificado está presente. Las áreas y sus ambientes asociados deberían estar diseñadas tanto para alcanzar el estado en reposo o en funcionamiento.



- 4.11. Para efectos de clasificación, en áreas de Grado A se debe tomar un volumen mínimo de muestra de  $1\text{m}^3$ , 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 corta) 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" y "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 "nível 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

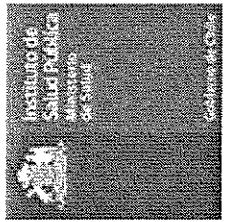
Grados	Ejemplos de operaciones en producciones asépticas (ver secciones 4.16 a 4.20)
A	Preparaciones y llenados asépticos
C	Preparación de soluciones para filtrar
D	Manipulación de componentes después de lavado

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 microbiológico 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.

Límites recomendados para contaminación microbiológica (a)				
Grado	Muestra de aire ufc/m <sup>3</sup>	Placas expuestas (diámetro 90 mm) UFC/ 4 horas (b)	Placas de contacto (diámetro 55 mm) UFC/ 4 horas (b)	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	--

(a) Se trata de valores medios  
(b) UFC = unidad formadora de colonia



(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.

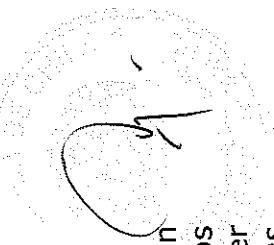
4.30 En general, el llenado de productos esterilizados en su envase final se debe realizar a lo menos en un ambiente grado C.

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.
- 4.38 Durante todas las etapas del proceso se deben tomar las precauciones para minimizar la contaminación, incluidas las etapas anteriores a la esterilización.
- Procesos**
- 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 aseptica de rutina, excepto cuando las actividades puede 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 y aire acondicionado (HVAC), equipos o procesos. La prueba de simulación del proceso aséptico incorporara 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.

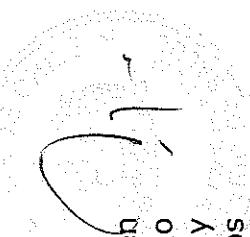
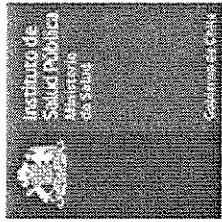
4.44 El número de envases utilizados para el llenado con medio de cultivo debería ser suficiente para que la evaluación sea válida. Para lotes pequeños, el número de envases para llenado con medio será al menos igual al tamaño del lote del producto. El objetivo será "cero crecimiento" y se tendrá en 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.

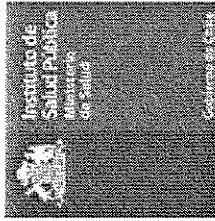
4.45 Para cualquier tamaño de lote, los incidentes intermitentes de contaminación microbiana pueden ser indicativos de un nivel bajo de contaminación que debe ser investigado. La investigación de fallas graves incluirá la evaluación del impacto potencial sobre la garantía de la esterilidad de los lotes 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 aseptica.
- 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 aseptico, 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.

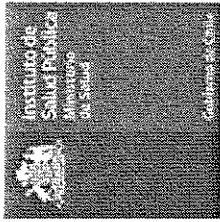


4.55 Los componentes, contenedores de productos a granel, equipos y cualquier otro artículo necesario en el área limpia donde se efectúen trabajos asépticos, se esterilizarán y de ser posible, se introducirán a dichas áreas a través de esterilizadores de doble puerta situados en la pared o mediante otros 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.

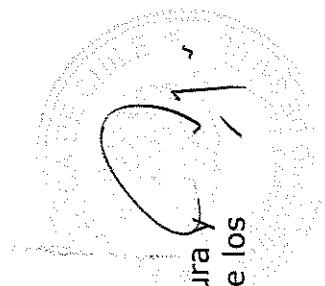
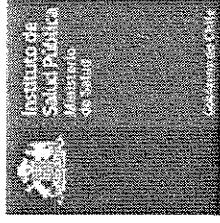
- 5.9 Deben ser establecidos para todos los procesos de esterilización, modelos de carga validados.

- 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 Despues 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 y 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 observados 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.
- 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 calor seco



## 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 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.

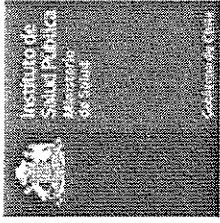
6.15 Los procedimientos de manejo de materiales, deben evitar cualquier confusión de materiales entre lo que han sido irradiados y los que no. Cada paquete debe contar con un sensor de radiación que indique que ha sido sometido al tratamiento con radiación.

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 otro método alternativo adecuado.

6.18 Diversos gases y fumigantes pueden ser utilizados para la esterilización (por ejemplo, óxido etílico y vapor de peróxido de hidrógeno). El óxido de etílico 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.

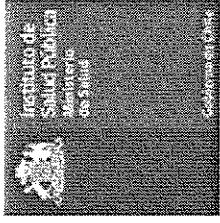
6.24 Después de la esterilización, la carga debe ser almacenada en forma controlada en las condiciones de ventilación para permitir que las concentraciones de gas residual y los productos de reacción se reduzcan a niveles definidos. Este proceso debe ser validado.

## 7 Proceso aséptico y esterilización por filtración

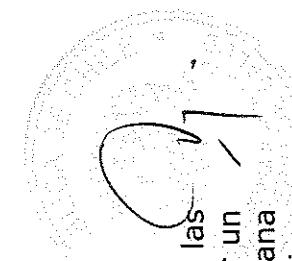
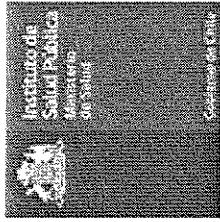
7.1 El objetivo del proceso aséptico es mantener la esterilidad de un producto conformado por componentes que han sido esterilizados por al menos uno de los métodos anteriores (véanse las secciones 5 y 6)

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 esterizarse 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 asbestos, 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 involucran 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 aseptica. 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 aseptico, será como mínimo grado D.

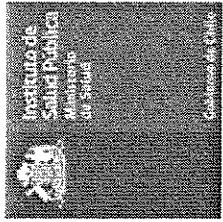
8.4 Los aisladores deben ser utilizados sólo después de una adecuada validación. La validación debe tener en cuenta todos los factores críticos de la tecnología de los aisladores, por ejemplo: la calidad del aire del interior y del exterior (entorno de fondo) del aislador, la limpieza y sanitización 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 aseptica 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.

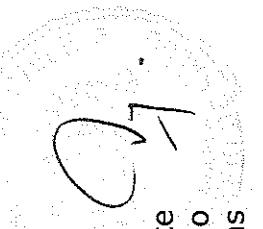
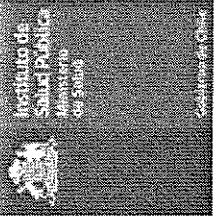
9.2 El entorno debe cumplir con los límites microbiológicos y de partículas para las condiciones de "en reposo" (viables y no viables en reposo) y solamente con el límite microbiológico (viable) cuando este "en operación". Los equipos de soplado/llenado/sellado utilizados para la fabricación de productos 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 mantenimiento) 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:

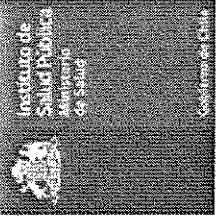
- **Grado D.** El cabello y, cuando corresponda, la barba y/o el bigote deben ser cubiertos. Debe ser usado ropa protectora y calzados o cubre calzados adecuados. Se deben tomar las medidas apropiadas para evitar cualquier contaminación procedente del exterior al área limpia.
- **Grado C.** El cabello 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 desempolvados 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 entran 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 desconaminación 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.

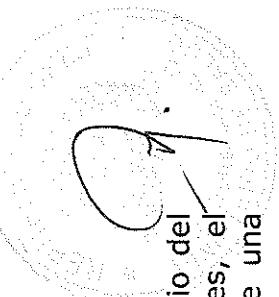
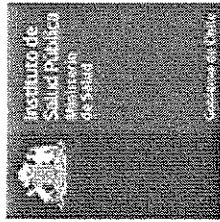
12.5 Todos los equipos, tales como esterilizadores, sistemas de tratamiento y filtración de aire, filtros de viento y de gases, sistemas de tratamiento, generación, almacenamiento y distribución de agua, deben estar sujeto a mantención planificada y validación/calificación; su retorno al uso debe ser aprobada.

12.6 Las plantas de tratamiento de agua y los sistemas de distribución deben ser diseñados, construidos 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 70º C o a no más de 4 ºC .(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 asepticamente 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.



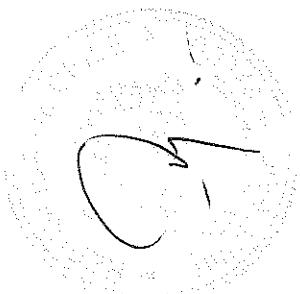
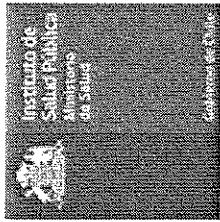
- 13.3 Dado que el equipo utilizado para sellar los casquitos de aluminio del vial puede generar grandes cantidades de partículas no viables, el equipo debe estar ubicado en una estación separada dotada de una adecuada extracción de aire.
- 13.4 El tapado de viales puede realizarse como un proceso aséptico utilizando casquitos 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 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. INTRODUCCIÓN

#### 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, 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, intermedio 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.

Tipo de elaboración	Etapas de aplicación (señaladas en gris de esta guía)
Elaboración Química	Producción del material de partida del API
API de origen animal	Recolección de órganos fluidos y tejidos
API de origen vegetal	Recolección de la planta
Extractos herbarios	Recolección de la planta
APIs Provenientes de hierbas molidas o en polvos	Recolección de plantas y/o cultivo y cosecha
Biotecnología Fermentación/ cultivo de células	Establecimiento de banco maestro de células y de un banco de trabajo de células
Fermentación "Clásica para producción API"	Establecimiento de un banco de células

Introducción del material de partida del API en el proceso

Corte, mezcla y/o procesamiento inicial

Corte y extracción inicial

Corte y extracción inicial

Mantenimiento del banco de trabajo de células

Mantenimiento del banco células

Introducción de las células en la fermentación

Aislación y purificación

Aislación y purificación

Extracción posterior

Aislación y purificación

Aislación y purificación

Procesamiento físico y empaque

Procesamiento físico y empaque

Procesamiento físico y empaque

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**

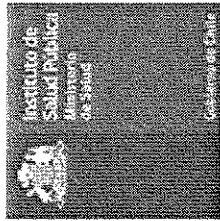
Materiales, excluyendo solventes, utilizados como ayuda en la manufactura de un intermediario o API, que no participan en sí mismos en una reacción química o biológica (ej. ayuda de filtrado, carbón activado, etc.)

### **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, intermedios 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 testeos.

### **Criticó**

Describe un paso del proceso, la condición del proceso, los requerimientos de testeos 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 esté 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 almacenaje 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**

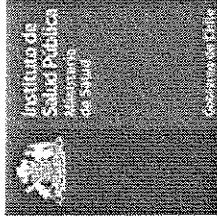
Combinación alfanumérica o numérica distintiva, que permite la identificación única y sin igual en cualquiera de las etapas de fabricación, almacenamiento, distribución de un APIs, con fines de asegurar su trazabilidad.

### **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 testeо.

### **Reelaboración**

Someter a un intermedio 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 intermedio 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 intermedio 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 testeо 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**

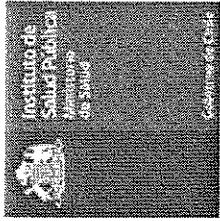
Un grupo de componentes de hardware y su software asociado, diseñados y organizados para cumplir una función específica o grupo de funciones.

### **Solvente**

Líquido orgánico o inorgánico utilizado como vehículo para la preparación de soluciones o suspensiones en la manufactura de un intermedio 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 confidencialidad, 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.

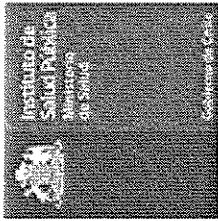
2.7 Cualquier desviación de los procedimientos establecidos debe documentarse y explicarse. Desviaciones críticas deben ser investigadas y la investigación y sus conclusiones deben documentarse.

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 No 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 corresponden 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, intermedios acorde a instrucciones preaprobadas;
- Revisión de todos los registros de lote de producción y asegurarse que estén completos y firmados;



*[Handwritten signature]*

- 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)

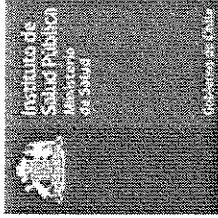
2.15 Para cumplir con los principios de BPM para APIs deben realizarse auditorías internas regulares de acuerdo con un programa aprobado.

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.

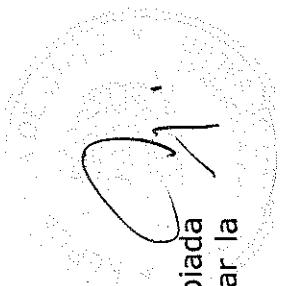
3.7 Fumar, comer, beber, mascar, y el almacenamiento de alimentos, debe restringirse a áreas asignadas separadas de las de elaboración.

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 intermedios 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 intermedios 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:

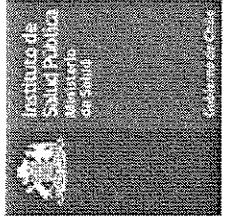
- Recepción, identificación, muestreo y cuarentena de materiales entrantes, pendientes de liberación;
- Cuarentena antes de la liberación de intermedios y APIs;
- Muestreo de intermedios y APIs;
- Permanencia de materiales rechazados antes de la disposición final (por ejemplo, devolución, reprocesado 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 intermedios 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.

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.

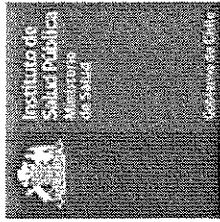
### Áreas de Contención

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.



## Illuminación

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 intermedios 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, intermedios y APIs.

## 5. EQUIPAMIENTO DE PROCESO

### Diseño y Construcción

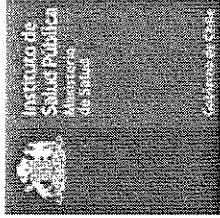
5.1 El equipamiento usado en la manufactura de intermedios y APIs debe ser de apropiado diseño y tamaño adecuado, y estar correctamente ubicado para el uso previsto, su limpieza, sanitización (si corresponde) y mantenimiento.

5.2 El equipamiento debe estar construido de forma tal que las superficies en contacto con los materiales de partida, intermedios 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 intermedio 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 intermedios o APIs ni alterar su calidad, más allá de especificaciones oficiales u otras. Cualquier desviación de esto debería evaluarse para asegurar que no hay daño 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 subsiguiente 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.

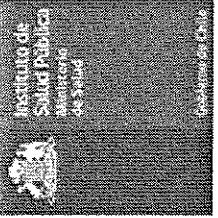
5.10 Los equipos y utensilios deben limpiarse, guardarse y cuando corresponda sanitizarse o esterilizarse para prevenir contaminación o arrastre de material anterior que podría alterar la calidad del intermediario o API, más allá de especificaciones oficiales u otras.

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.

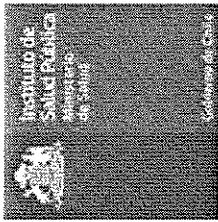
6.2 La emisión, revisión, remplazo y retiro de todos los documentos debe ser controlada con mantenimiento de revisiones históricas.

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, intermedios cuando fuera necesario, APIs y materiales de etiquetado y acondicionamiento. Además deben establecerse especificaciones apropiadas para otros materiales como coadyuvantes de proceso, empacado u otros materiales, utilizados durante la producción de intermedios 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 autentificada 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 intermedio o API, los registros individuales del equipo no son necesarios si los lotes del intermedario 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, Intermedios, 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, intermedios, 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 intermedios.
- 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.

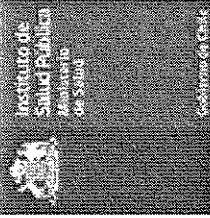
6.15 Las instrucciones deben incluir las exigencias dispuestas por la normativa vigente contenida en el DS N°3 de 2010, del Ministerio de Salud, considerando los siguientes aspectos relevantes:

- 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 reprocessado 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.

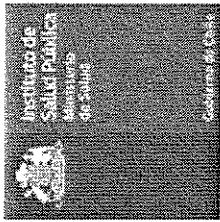
### Registros de Laboratorio de Control

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 intermediario 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 intermediario 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.

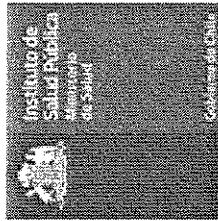
7.3 Los materiales deben ser adquiridos de acuerdo a especificaciones establecidas a proveedores aprobados por la unidad de calidad.

7.4 Si el proveedor de un material crítico no es el elaborador, el productor del intermediario 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 muestrados, 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.

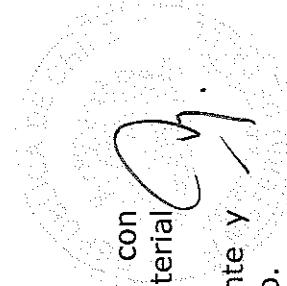
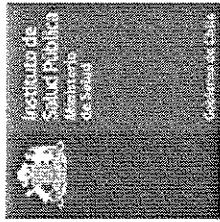
### **Muestreo y Análisis de Materiales de Producción Recibidos**

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 cumplen 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 muestrada 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. PRODUCCIÓN 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.

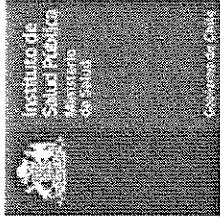
8.10 Los intermediarios necesarios para procesos posteriores deben almacenarse bajo condiciones apropiadas que aseguren su aptitud de uso.

### 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 aislación, 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 muestreo de muestras de materiales en proceso, intermedios 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 intermedio 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.

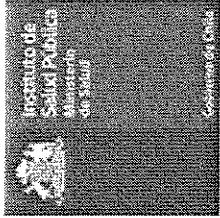
8.19 Los lotes fuera de especificación no deben ser mezclados con otros lotes con el propósito de cumplir especificaciones. Cada lote incorporado en la mezcla debe ser elaborado usando el proceso establecido y debe ser analizado individualmente corroborando que cumpla especificaciones antes de ser incorporado 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 intermedio 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.

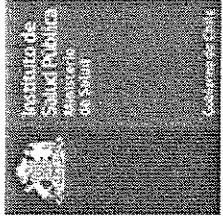
## **9. EMPAQUE Y ROTULADO IDENTIFICATORIO DE APIs E INTERMEDIARIOS**

### **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 cumplen 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 alterarla 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**

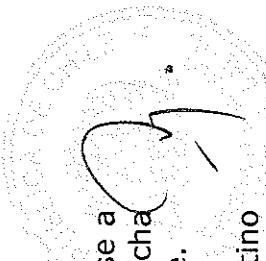
9.14 Deberán existir procedimientos documentados a fin de asegurar el uso de los materiales de empaque y rotulado apropiados.

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 necesita 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 DISTRIBUCIÓN

### 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 temporal 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.

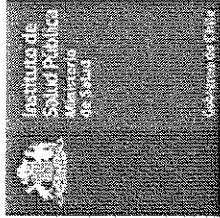
10.6 El elaborador debe asegurar que el contratista de transporte para los APIs e Intermediarios conozca y cumpla las condiciones de almacenamiento y transporte adecuadas.

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.

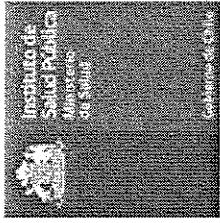
11.5 Los controles de laboratorio deben documentarse en el momento de su ejecución. Toda desviación de los procedimientos descritos deberá documentarse y explicarse.

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.

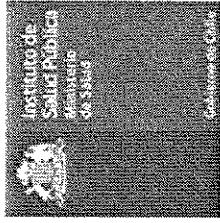
### Validación de Procedimientos Analíticos (ver sección 12)

### 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 Certificados 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.

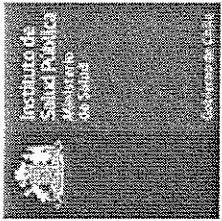
11.24 A partir de entonces, se agregará al Programa al menos un lote de APIs por año (salvo que no se haya elaborado ninguno) para confirmar los datos de estabilidad.

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 piloto simulan el proceso final a utilizarse en la manufactura a escala comercial; y (2) La calidad del producto obtenido es representativa de aquél que se obtendrá a escala comercial.

11.30 Deberá guardarse una muestra representativa que permita desarrollar la 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.

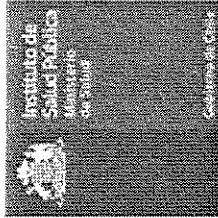
## 12. VALIDACION

### 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 resume 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.

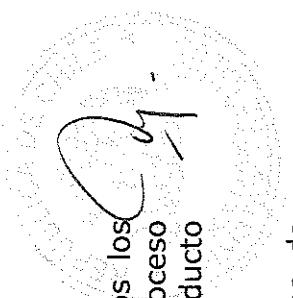
12.8 Antes de comenzar con las actividades relacionadas con los procesos de Validación, se deberá llevar a cabo la Calificación de los equipos críticos y de los sistemas auxiliares. La Calificación normalmente se lleva a cabo realizando las siguientes actividades, en forma individual o combinada:

- 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 intermedios 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:

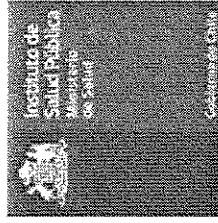
- Se hallan identificados los atributos críticos de calidad y los parámetros críticos del proceso.
- Se han establecido controles y criterios de aceptación apropiados durante el proceso.
- No ha habido fallas significantes en el producto o en el proceso por causas distintas a errores del operador o fallas 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 dependrá 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 incluir la 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 intermedio.

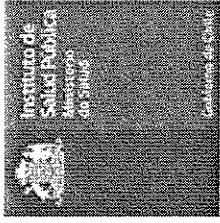
13.2 Deberán existir procedimientos escritos para la identificación, documentación, revisión y aprobación de cambios en las materias primas, en las especificaciones, en los métodos analíticos, en las instalaciones, en los sistemas soportes, en los equipos (incluyendo el hardware), en las etapas del procesos, 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 intermedio. 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 revaluación 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 intermediarios 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

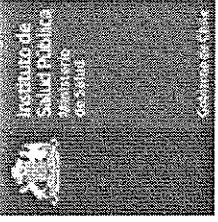
14.2 Normalmente se considera como aceptable la reinserción dentro del proceso de un API o intermediario (incluyendo los que no cumplen con las especificaciones) y su reprocessamiento por medio de la repetición de un paso de recristalización u otro paso físico o químico (por ejemplo, destilación, filtración, cromatografía, molienda). Sin embargo, si dicho reprocessamiento 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 reprocessamiento.

14.4 La reinserción dentro del proceso de una materia que no reaccionó y la repetición de la reacción química se considerará como un reprocessamiento a menos que sea parte del proceso establecido. Dicho reprocessamiento deberá estar precedido por una evaluación cuidadosa a fin de asegurar que la calidad del API o intermediario 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 intermedios (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 cumplen 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.

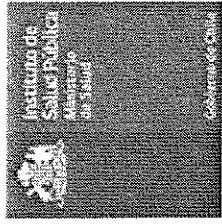
### **Devoluciones**

14.12 Los APIs o intermedios 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 Intermedios devueltos. Por cada devolución, la documentación deberá incluir:

- Nombre y dirección del depositario
- Nombre del APIs o Intermedio, número de lote, y cantidad devuelta.
- Razón de la devolución.
- Uso o destino del APIs o Intermedio 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 le 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 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

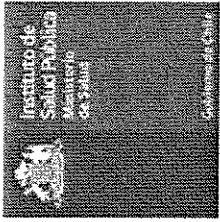
### Introducción

16.1 Esta sección apunta a los controles específicos a realizarse sobre APIs o Intermediarios 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 híbridomas 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 Intermediarios 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 Intermedio. 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**

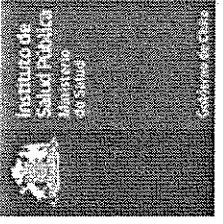
16.9 El acceso al banco celular deberá limitarse a personal autorizado.

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 manejo 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.

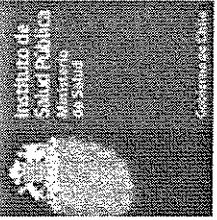
16.20 Deberán existir procedimientos adecuados a fin de detectar contaminaciones, y establecer las acciones a tomar en dicho caso. Deberá incluir procedimientos para determinar el impacto de la contaminación sobre el producto, y para descontaminar el equipo y retornar a las condiciones de uso para lotes sucesivos. Los microorganismos extraños detectados durante la fermentación deberán ser identificados, y evaluando 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 disruptión 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 microrganismo 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 Intermedio 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.

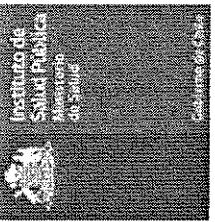
### **Etapas de Remoción o Inactivación Viral**

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 No 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 adquieran.

#### 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

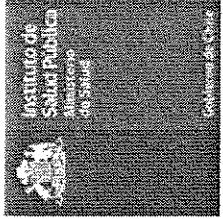
Actividad (del proceso de fabricación o acondicionamiento) que incluye la selección de etiqueta correcta, con la información requerida, seguida por el despeje de la línea y la aplicación de la etiqueta, realizada según lo determina la normativa y las autorizaciones que se otorguen al establecimiento que la realice.

#### Fabricación

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.

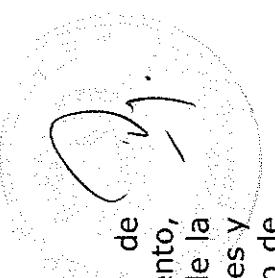
#### **4. Locales e Instalaciones**

##### Zonas de Almacenamiento

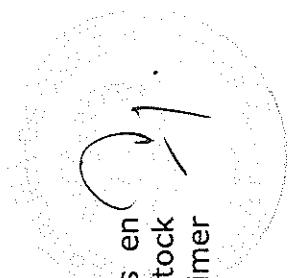
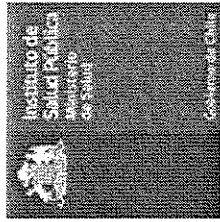
4.1 Se deberán tomar precauciones para evitar que personas no autorizadas ingresen en las zonas de almacenamiento.

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 en 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 almacenados 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/primeras 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:

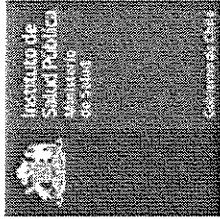
#### Almacenamiento y Condiciones de etiquetado

##### 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"	No más de 60% de H <sub>2</sub> O relativa en condiciones normales de almacenamiento; Se debe proporcionar al paciente un envase (contenedor) resistente a la humedad.
"Proteger de la humedad"	proporcionar al paciente en un envase (contenedor) resistente a la luz
"Proteger de la luz"	No más de 60% de H <sub>2</sub> O relativa en condiciones normales de almacenamiento; Se debe proporcionar al paciente un envase (contenedor) resistente a la humedad.

### 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.

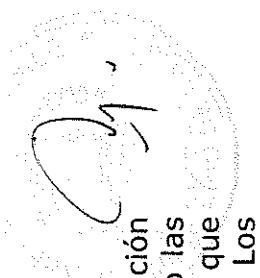
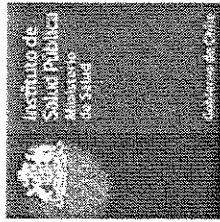
4.19 Los equipos utilizados para el monitoreo de las condiciones ambientales deben ser calibrados a intervalos definidos.

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 deben 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.

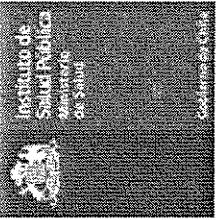
## 5. Requerimientos del Almacenamiento

### Documentación: Instrucciones escritas y registros

- 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, numero 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.
- 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, numero 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.

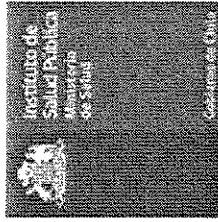
5.15 Se deben investigar todas las discrepancias de inventario significativas deben ser investigadas para verificar cualquier mezcla accidental inadvertida y/o distribución incorrecta.

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.

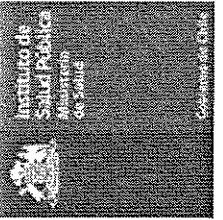
### **Control de materiales y productos farmacéuticos obsoletos y vencidos.**

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.



**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 Personal
7. Sistema de calidad
8. Dependencias, bodegas y almacenamiento Vehículos y equipo
9. Contenedores de transporte y etiquetado de contenidos
10. Despacho y recepción
11. Transporte y productos en tránsito
12. Documentación
13. Quejas
14. Retiro de mercado
15. Productos devueltos
16. Productos farmacéuticos falsificados
17. Importación
18. Actividades por contrato
19. Autoinspección
20. 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), contaminación, 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, se interna 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.

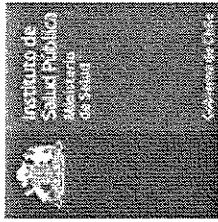
### ***Historial/antecedentes***

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.

### **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.

### **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.



- 5.3 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 estén 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.

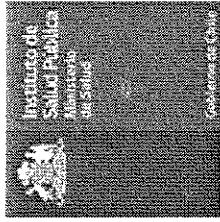
## 7. Personal

- 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.
- 7.7 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. 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.
- 8.6 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 resultan ser falsificados.
- 8.7 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.
- 8.8 **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.



11

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**

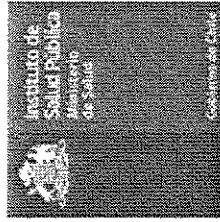
9.1 Las normas de Almacenamiento (BPA) son aplicables en todas las circunstancias en que los productos farmacéuticos se almacenan y durante todo el proceso de distribución, según indican las normas vigentes. Para obtener orientación adicional sobre los principios generales de almacenamiento de productos 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.

11

- 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.
- 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.
- 9.6 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.
- 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.
- 9.7 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.
- 9.8 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.
- 9.9 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.
- 9.10 Los productos farmacéuticos deben ser manipulados y almacenados de tal manera que se evite la contaminación, confusiones y contaminación cruzada.
- 9.11 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.
- 9.12 Los elementos en mal estado o dañados deben ser retirados del inventario utilizable y se deben almacenar separadamente.
- 9.13 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 deben 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 período predefinido.

### **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.

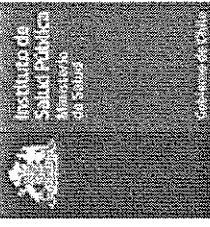
10.2 El diseño y uso de vehículos y equipos debe tener como objetivo reducir al mínimo el riesgo de errores y permitir una efectiva limpieza y/o mantenimiento para evitar la contaminación, la acumulación de polvo o suciedad y/o cualquier otro efecto adverso sobre la calidad de los productos farmacéuticos 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 limpiaidos 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), diferentes o 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 permitirla 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. Normalmente, se deben utilizar en el etiquetado de los contenedores de transporte, abreviaturas aceptadas a nivel internacional y/o nacional, nombres o códigos.
- 11.4 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.
- 11.5 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;



- C1
- 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 repetidos 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.

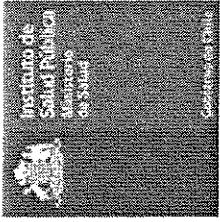
13.5 Las condiciones de almacenamiento requeridas por los productos farmacéuticos deben mantenerse dentro de límites aceptables durante el transporte. Si una desviación se ha observado durante el transporte por la persona o entidad responsable del mismo, se debe informar al distribuidor y al destinatario. 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.

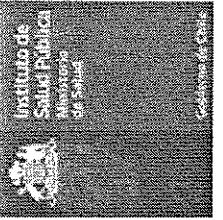
14.2 Los distribuidores deben mantener registros de todos los productos farmacéuticos recibidos. Los registros deben contener al menos la siguiente información:

- La fecha;
- Nombre del producto farmacéutico;
- Cantidad recibida o suministrada, y
- Nombre y dirección del proveedor.

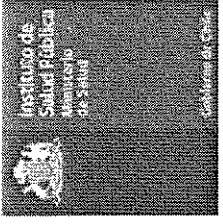
14.3 Se deben establecer y mantener procedimientos para la preparación, revisión, aprobación, uso y control de cambios de todos los documentos relativos al proceso de distribución. Deben existir procedimientos tanto para los documentos generados internamente como para los que provienen de fuentes externas.

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

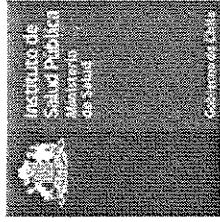
un informe final que incluya una conciliación entre las cantidades de producto entregadas y las retiradas.



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.



C1

**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 37<sup>th</sup>. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2003, Anexo 9 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, Nº908).
2. OMS Buenas Prácticas de Farmacia en farmacias comunitarias y hospitalarias. En: Comité de Expertos de OMS sobre Especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Informe 35<sup>th</sup>. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999, Anexo 7 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, Nº885).
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 34<sup>th</sup>. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1996, Anexo 10 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, Nº863).
5. OMS sistema de certificación de materias primas farmacéuticas (SMACS). En: Comité de Expertos de OMS sobre Especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Informe 38<sup>th</sup>. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2004, Anexo 3 (Serie de Informes Técnicos, Nº917).
6. Directrices sobre procedimientos de importación para productos farmacéuticos. En: Comité de Expertos de OMS sobre Especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Informe 34<sup>th</sup>. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1996, Anexo 12 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, Nº863).
7. Buenas prácticas de comercio y distribución de materias primas farmacéuticas. En: Comité de Expertos de OMS sobre Especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Informe 38<sup>th</sup>. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2004, Anexo 2 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, Nº917).
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 43<sup>th</sup>. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009 Anexo 2 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, Nº953)  
[http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/regulatory\\_standards/en/index](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/regulatory_standards/en/index)