DISPOSICION 853/1999
ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA (ANMAT)

Medicamentos -- Recomendaciones sobre buenas prácticas de fabricación y control de 1992, aprobadas por la Asamblea Mundial de la Salud -- Incorporación a la normativa vigente.
Fecha de Emisión: 23/02/1999; Publicado en: Boletín Oficial 03/03/1999

Artículo 1º - - Establécense los lineamientos de las Recomendaciones sobre Buenas Prácticas de Fabricación y Control, los que figuran como Anexo I de la presente Disposición, de cumplimiento obligatorio para los establecimientos encuadrados en la normativa vigente.
Art. 2º - Anótese; comuníquese. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Cumplido, archívese PERMANENTE.
Pablo M. Bazerque.

ANEXO I
BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION Y CONTROL
CONTENIDO
Consideraciones generales
Glosario
PRIMERA PARTE - ADMINISTRACION DE LA CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA: FILOSOFIA Y ELEMENTOS ESENCIALES
1 - Garantía de la calidad
2 - Buenas prácticas de fabricación y control (BPFC) para productos farmacéuticos
3 - Control de calidad
4 - Saneamiento e higiene
5 - Validación
Validación de procesos
6 - Reclamos
7 - Retiro de un producto
8 - Producción y análisis por contrato
Generalidades
El contratante
El contratista
El contrato
9 - Autoinspección y auditorías de calidad
Puntos de la autoinspección
Equipos para la autoinspección
Frecuencia de la autoinspección
Informe de la autoinspección
Seguimiento
Auditoría de la calidad

Auditoría de los proveedores
10 - Personal
Generalidades
Personal principal
Capacitación
Higiene personal
11 - Instalaciones
Generalidades
Areas accesorias
Areas de almacenamiento
Areas de pesado
Area de producción
Area de control de calidad
12 - Equipos
13 - Materiales
Generalidades
Materias primas
Materiales de envasado
Productos semielaborados y a granel
Productos terminados
Materiales rechazados y recuperados
Productos retirados
Productos devueltos
Reactivos y medios de cultivo
Sustancias de referencia
Materiales desechados
Miscelánea
14 - Documentación
Generalidades
Documentos exigidos
SEGUNDA PARTE - BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION Y CONTROL DE CALIDAD
15 - Buenas prácticas fabricación
Generalidades
Prevención de la contaminación cruzada y de la contaminación bacteriana en la producción
Operaciones de procesado: productos semielaborados y a granel
Operaciones de envasado
16 - Buenas practicas de control de calidad
Control de materias primas y de productos semielaborados, a granel y terminados
Requisitos exigidos en las pruebas
Examen de los registros de producción
Estudios de estabilidad
TERCERA PARTE - NORMAS COMPLEMENTARIAS Y DE APOYO
17 - Productos farmacéuticos estériles
Explicación
Generalidades
Fabricación de preparaciones estériles
Personal
Instalaciones
Equipos
Saneamiento
Proceso
Esterilización
Filtración de productos farmacéuticos que no pueden ser esterilizados en su envase final
Acabado de productos estériles

Control de calidad
18 - Buenas prácticas de fabricación para farmoquímicos
Explicación
Generalidades
Personal
Instalaciones
Equipos
Saneamiento
Documentación
Archivo de registros y muestras de referencia
Producción
CONSIDERACIONES GENERALES
Los productos farmacéuticos autorizados deben ser producidos solamente por establecimientos habilitados por la autoridad sanitaria competente y cuyas actividades serán inspeccionadas regularmente por la autoridad nacional. Este capítulo de información general deberá usarse como norma indispensable en el cumplimiento de las condiciones exigidas por las BPFC, lo cual constituye una herramienta válida que permite establecer criterios que abarcan diversos aspectos técnico-administrativos, de producción, de control, higiene y seguridad y protección del medio ambiente.
Esta norma se aplica a la producción en gran escala de medicamentos incluyendo los procesos en gran escala empleados en los hospitales y a la preparación de productos para ensayos clínicos.
La Primera y Segunda parte de esta norma no cubren los aspectos referentes a la producción de farmoquímicos, para estos, en la Sección 18 se describen los requisitos específicos. La norma tampoco cubre aspectos de seguridad para el personal involucrado en la fabricación. No obstante, el fabricante es responsable de garantizar la seguridad de los trabajadores.
Las buenas prácticas de fabricación y control no son un elemento estático, todo lo contrario, son metodologías de trabajo susceptibles de una actualización continua.
GLOSARIO
Las definiciones dadas a continuación se aplican a los términos empleados en esta norma. Es posible que tengan significados diferentes en otros contextos.
Area limpia - Un área que cuente con uncontrol definido del medio ambiente con respecto a la contaminación con partículas o microbios. El área contará con instalaciones construidas y usadas de tal manera que se reduzca la introducción, generación y retención de contaminantes dentro de la misma.
Autorización para comercializar (certificado de registro) - Documento legal emitido por la autoridad sanitaria, que establece la composición cualitativa y cuantitativa del producto y que incluye detalles sobre envasado, rotulado y período de vida útil.
Calibración - El conjunto de operaciones que establece, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición (especialmente de pesada), registro y control, o los valores representados por una medida material y los correspondientes valores conocidos de un patrón de referencia. Es preciso establecer los límites de aceptación de los resultados de las mediciones.
Contaminación cruzada - Contaminación de materia prima, producto semielaborado, o producto terminado, con otro material de otra partida o producto durante la producción.
Control de calidad - Ver Primera parte.
Controles durante el proceso - Controles efectuados durante la producción con el fin de vigilar y, si fuera necesario, ajustar el proceso para asegurar que el producto cumpla con las especificaciones. El control del medio ambiente o del equipo puede también considerarse como parte del control durante el proceso.
Cuarentena - Estado de las materias primas o del material de envase o empaque, o productos semielaborados, o productos a granel o terminados, aislados por medios físicos o por otros medios eficaces, mientras se espera una decisión acerca de su autorización, rechazo o reprocesamiento.
Envasado - Todas las operaciones, incluyendo las de llenado y rotulado, a las que tiene que

ser sometido un producto a granel para que se convierta en un producto terminado. [NOTA: el llenado estéril no sería considerado como parte del envasado, ya que se entiende por producto a granel el envase primario lleno, pero que aún no ha sido sometido al envasado final].

Esclusa de aire - Un lugar cerrado, con dos o más puertas, que se interponen entre dos o más ambientes que sean, por ejemplo, de diferentes grados de limpieza, y que tiene por objeto controlar el flujo de aire entre dichos ambientes cuando se precisa ingresar a ellos. Una esclusa de aire está destinada a ser utilizada por personas o para cosas.

Especificaciones - Documento que describe detalladamente las condiciones que deben reunir los productos o materiales usados u obtenidos durante la fabricación. Las especificaciones sirven de base para la evaluación de la calidad.

Fabricación - Todas las operaciones que incluyan la adquisición de materiales y productos, producción, control de calidad, autorización de circulación, almacenamiento y transporte de productos terminados y los controles relacionados con estas operaciones.

Fabricante - Laboratorio autorizado que lleva a cabo al menos una de las etapas de la fabricación.

Fórmula maestra - Documento (o conjunto de documentos) que específica las materias primas con sus cantidades y materiales de envase y que incluye una descripción de los procedimientos y precauciones que deben tomarse para producir una cantidad específica de un producto terminado, como también las instrucciones para y durante el proceso.

Garantía de la calidad - Ver Primera parte.

Instrucciones de procesado - Ver Fórmula maestra.

Lote - Una cantidad definida de materia prima, material de envase, o producto terminado en un solo proceso o en una serie de procesos, de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, que se caracterice por la homogeneidad que se busca en el producto.

Materia prima - Toda sustancia de calidad definida empleada en la fabricación de un producto farmacéutico, excluyendo los materiales de envase.

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

Número de lote - Una combinación bien definida de número y/o letras que identifique específicamente un lote en los rótulos, registros de lotes, certificados de análisis, etc.

Parenterales de gran volumen - Soluciones estériles destinadas a la administración por vía parenteral, que tengan un volumen de 100 ml o superior, en un solo envase de la forma farmacéutica terminada.

Persona autorizada - La persona responsable de autorizar la liberación de los lotes del producto terminado para
su venta o distribución, es el Director Técnico farmacéutico o quien éste designe.

Principio activo - Una sustancia o compuesto a utilizarse en la fabricación de un producto farmacéutico como compuesto farmacológicamente activo.

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

Proceso crítico - Proceso que puede causar variación en la calidad del producto farmacéutico.

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

Producto a granel - Todo producto que ha completado todas las etapas del procesamiento, hasta el envasado final, pero sin incluir este último.
Producto terminado - Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el envasado en el envase final y el rotulado.
Producto devuelto - Producto terminado enviado de vuelta al fabricante.
Producto farmacéutico - Todo medicamento destinado al uso humano, presentado en su forma farmacéutica definitiva o como materia prima destinada a usarse en dicha forma farmacéutica, cuando está legalmente sujeto a inspección.
Producto semielaborado - Material parcialmente procesado que debe someterse a otras etapas de la fabricación antes de que se convierta en producto a granel.
Recuperación (o mezcla) - Introducción, en forma total o parcial, de lotes anteriores (o de solventes redestilados y productos similares), que tengan la calidad exigida, en otro lote en una etapa definida del proceso de fabricación.
Registro maestro - Documento o conjunto de documentos que sirven como base para la documentación del lote (registro de lote en blanco).
Registros de lotes - Todos los documentos relacionados con la fabricación de un lote de producto a granel o producto terminado. Estos documentos contienen una historia de cada lote del producto y las circunstancias pertinentes a la calidad del producto final.
Rendimiento - Comparación, con una margen de tolerancia por las variaciones normales entre la cantidad del producto o materiales teóricamente producidos o empleados y la cantidad realmente producida o empleada.
Reprocesado - Reelaboración de todo o parte de un lote de producto de calidad inaceptable en una etapa definida de la producción, de tal forma que su calidad se eleve hasta ser aceptable, por medio de una o más operaciones adicionales.
Sistema de numeración de lotes - Procedimiento operativo normalizado que describe los detalles de la numeración de lotes.
Validación - Acción documentada que demuestra que un procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema conduce a los resultados previstos.
PRIMERA PARTE - Administración de la calidad en la industria farmacéutica: filosofía y elementos esenciales.
En la industria farmacéutica en general, la administración de la calidad se define, como el aspecto de la función administrativa que determina y pone en práctica la política de la calidad, es decir la orientación y las intenciones generales de una compañía en lo que respecta a la calidad, en la forma como lo expresan y lo autorizan las autoridades superiores de dicha compañía.
Los elementos básicos de la administración de la calidad son:
Infraestructura apropiada o sistema de calidad que abarque la estructura, procedimientos, procesos y recursos.
Acciones sistemáticas necesarias para asegurar la confianza suficiente en que el producto (o servicio) satisface determinadas condiciones de calidad. El conjunto de esas acciones se denomina garantía de la calidad.
Dentro de una organización, la garantía de la calidad sirve como una herramienta administrativa. En situaciones contractuales, la garantía de la calidad también sirve para generar confianza en el proveedor.
En la fabricación y provisión de productos farmacéuticos, la terminología puede variar. En particular rara vez se emplea la expresión sistema de calidad, siendo garantía de la calidad la que generalmente abarca elementos tales como estructura organizativa, procedimientos y procesos.
Los conceptos de garantía de la calidad, BPFC y control de calidad, constituyen aspectos de la administración de la calidad que se relacionan entre sí. Se los describe en esta norma con el fin de hacer resaltar su fundamental importancia y su relación con la fabricación y el control de los productos farmacéuticos.
1 - Garantía de la calidad
1.1 PRINCIPIO - Garantía de la calidad es un concepto muy amplio que abarca todos los aspectos que individual o colectivamente influyen en la calidad del producto. Es el conjunto

de medidas adoptadas con el fin de asegurar
que los productos farmacéuticos sean de la calidad necesaria para el uso al que están destinados. Por lo tanto, la garantía de la calidad incorpora las BPFC y otros factores, incluyendo aquellos que van más allá del alcance de esta norma, tales como el diseño y la elaboración del producto.

1.2 El sistema de garantía de calidad apropiado para la fabricación de productos farmacéuticos debe asegurar:

a. que los productos farmacéuticos estén diseñados y elaborados de tal forma que se tengan en cuenta los requisitos de las BPFC y otros códigos relacionados, tales como las buenas prácticas de laboratorio (BPL) y las buenas práctica clínicas (BPC);

b. que las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito y que se adopten los requisitos de las BPFC;

c. que las responsabilidades gerenciales estén claramente especificadas en las descripciones de tareas;

d. que se tomen las medidas necesarias para la fabricación, provisión y uso de materias primas y envases adecuados;

e. que se efectúen todos los controles necesarios a las materias primas, productos semielaborados, productos a granel y otros controles, calibraciones y validaciones durante el proceso;

f. que el producto terminado sea procesado y controlado correctamente y de acuerdo con los procedimientos definidos;

g. que los productos farmacéuticos no sean vendidos ni suministrados antes de que el director técnico (ver también la Sección 10.6) haya certificado que cada lote de producción ha sido fabricado y controlado en concordancia con los requisitos establecidos por el certificado de registro y por otras reglamentaciones pertinentes a la producción, control y expedición de los productos farmacéuticos;

h. que se hayan tomado medidas adecuadas para asegurar, en todo lo posible, que los productos farmacéuticos sean almacenados por el fabricante, distribuidos y subsiguientemente manejados de tal forma que la calidad se mantenga durante todo el período de vida útil de dichos productos;

i. que se establezca un procedimiento de autoinspección y/o de auditoría de la calidad, mediante el cual se evalúe regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de garantía de la calidad.

1.3 El fabricante y el director deben asumir la responsabilidad de la calidad de los productos farmacéuticos para asegurar que sean apropiados para el uso previsto, que reúnan los requisitos establecidos en el certificado de registro y que no sean riesgosos para el paciente, debido a una seguridad, calidad o eficacia inadecuadas. Las principales autoridades administrativas son responsables del cumplimiento de este objetivo de calidad, con la participación activa y el compromiso de todos los departamentos a todos los niveles dentro de la compañía, de los proveedores y de los distribuidores. Para que sea posible alcanzar el mencionado objetivo de calidad, se debe contar con un sistema de garantía de la calidad de amplio alcance y correctamente aplicado, que incorpore las buenas práctica de fabricación y de control de calidad. Es preciso que sea plenamente documentado y que su eficacia sea controlada. Todas las partes del sistema de garantía de calidad deben ser atendidas por personal competente, y es necesario que se disponga de áreas, equipos e instalaciones adecuados.

2 - Buenas prácticas de fabricación y control (BPFC) para productos farmacéuticos

2.1 Dentro del concepto de garantía de calidad, las buenas prácticas de fabricación y control constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Las reglamentaciones que rigen las BPFC, tienen por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control final de los productos. Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada (en particular, por contaminantes imprevistos) y confusión (causada

por la colocación de rótulos equivocadas en los envases). El texto de las BPFC, exige:
a. que todos los procesos de fabricación se definan claramente, se revisen sistemáticamte a la luz de la experiencia, y se compruebe que son el medio de fabricar productos farmacéuticos que tengan la calidad adecuada para cumplir con las especificaciones;
b. que se comprueben las etapas críticas de los procesos de fabricación y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos;
c. que se disponga de todos los medios necesarios, incluyendo los siguientes:
I. personal adecuadamente calificado y capacitado;
II. infraestructura y espacio apropiados;
III. equipos y servicios adecuados;
IV. materiales, envases y rótulos correctos;
V. procedimientos e instrucciones aprobados;
VI. almacenamiento y transporte apropiados; y
VII. personal, laboratorios y equipos adecuados para efectuar los controles durante el proceso de producción, bajo la responsabilidad de la gerencia de producción.
d. que las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sea específicamente aplicable a los medios de producción disponibles;
e. que los operadores estén capacitados para efectuar correctamente los procedimientos;
f. que se mantengan registros (en forma manual o por medio de aparatos de registro) durante la fabricación, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones definidos han sido en realidad efectuados y que la cantidad y calidad del producto son las previstas; cualquier desviación significativa debe registrarse e investigarse exhaustivamente;
g. que los registros referentes a la fabricación y distribución, los cuales permiten conocer la historia completa de un lote, se mantengan de tal forma que sean completos y accesibles;
h. que el almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de disminución de la calidad;
i. que se establezca un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto, sea en la etapa de distribución o de venta;
j. que se estudie todo reclamo contra un producto ya comercializado, como también que se investiguen las causas de los defectos de calidad, y se adopten medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos para prevenir que los defectos se repitan;
3 - Control de calidad
3.1 El control de calidad es la parte de las BPFC, que se refiere al muestreo, especificaciones y ensayo, como también a los procedimientos de organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúen y que no se permita la circulación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos, hasta que su calidad haya sido determinada como satisfactoria. El control de calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar presente en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto.
3.2 Todo poseedor de una autorización de fabricación debe contar con un departamento de control de calidad. Se considera de importancia fundamental que el control de calidad sea independiente de la producción. El departamento de control de calidad debe ser también independiente de otros departamentos, y estar bajo la autoridad de una persona calificada y experimentada, que tenga a su disposición uno o más laboratorios de control. Debe contar con recursos suficientes para asegurar que los procedimientos de control de calidad puedan efectuarse con eficacia y confiabilidad. Los requisitos básicos del control de calidad son los siguientes:
a. se debe contar con instalaciones adecuadas, personal capacitado y procedimientos aprobados, a fin llevar a cabo el muestreo, la inspección y el ensayo de materias primas, materiales de envasado y productos semielaborados, a granel y terminados y, en caso que sea apropiado, para efectuar el control de las condiciones ambientales en relación con las BPFC;
b. deben obtenerse muestras de materias primas, materiales de envasado y productos semielaborados, valiéndose de métodos aprobados y de personal autorizado por el

departamento de control de calidad;
c. los métodos de ensayo deben ser validados;
d. deben mantenerse registro (manualmente o mediante instrumentos registradores) que sirvan para demostrar que se han llevado a cabo todos los procedimientos de muestreo, inspección y ensayo y que cualquier desviación ha sido plenamente registrada e investigada;

e. los productos terminados deben contener ingredientes que se adecuen a la composición cualitativa y cuantitativa del producto, conforme a su descripción en la autorización de comercialización; los envases apropiados y los rótulos correspondientes;
0>f. deben registrarse los resultados de la inspección y ensayo de materias primas y de productos semielaborados, a granel y terminados, para verificar si cumplen con las especificaciones; el examen de un producto debe incluir la revisión y evaluación de la documentación de producción pertinente y un estudio de las desviaciones de los procedimientos especificados;
g. no se debe autorizar la venta o suministro de ningún lote de producto antes de su certificación por la(s) persona (s) autorizada(s) en el sentido de que el lote cumple con los requisitos establecidos por la autoridad sanitaria al emitir la autorización de comercialización;
h. debe retenerse un número suficiente de materia prima y producto terminado para posibilitar un examen del producto en el futuro, si fuere necesario. Los productos retenidos deben guardarse en el envase final, a menos que dicho paquete sea excepcionalmente voluminoso.
3.3 El departamento de control de calidad tendrá también otras atribuciones, tales como establecer, validar y poner en práctica todos los procedimientos de control de calidad, evaluar, mantener y almacenar las sustancias de referencia; asegurar el correcto rotulado de los envases de materiales y productos, asegurar que se controle la estabilidad de los ingredientes farmacéuticos activos y de los productos, participar en la investigación de los reclamos relacionados con la calidad del producto y participar en la vigilancia del medio ambiente. Todas estas operaciones deben efectuarse conforme a los procedimientos escritos y, en los casos en que sea necesario, deben registrarse.
3.4 La evaluación del producto terminado debe abarcar todos los factores pertinentes, incluyendo las condiciones de producción, los resultados de los ensayos realizados durante el proceso de producción (incluyendo el envasado), la ducumentación, el cumplimiento de las especificaciones del producto terminado y el examen del
envase final.
3.5 El personal encargado del control de calidad debe tener acceso a las áreas de producción para llevar a cabo, como sea apropiado, los trabajos de muestreo e investigación.
4 - Saneamiento e higiene
4.1 Cada uno de los aspectos de la fabricación de productos farmacéuticos debe ir acompañado de un elevado nivel de saneamiento e higiene, el cual debe abarcar al personal, instalaciones, equipos y aparatos, materiales y recipientes para la producción, productos de limpieza y desinfección y todo aquello que puede ser fuente de contaminación del producto. Todas las posibles fuentes de contaminación deben ser eliminadas mediante un programa amplio de saneamiento e higiene. (Con respecto a la higiene, ver la Sección 10, Personal y al saneamiento, la Sección 11, Instalaciones.)
5 - Validación
5.1 Los estudios de validación constituyen una parte esencial de las BPFC, y deben efectuarse conforme a protocolos definidos de antemano. Debe prepararse y archivarse un informe escrito que resuma los resultados y las conclusiones registrados. Los procesos y procedimientos deben establecerse sobre la base de un estudio de validación y someterse periódicamente a una revalidación para asegurar que con ellos se siguen obteniendo los resultados deseados. Se debe prestar especial atención a la validación del proceso de producción en todas sus etapas, los métodos analíticos empleados en el análisis y los procedimientos de limpieza.
VALIDACION DEL PROCESO

5.2 Los procesos de importancia crítica deben validarse prospectiva y retrospectivamente.
5.3 Debe demostrarse que el proceso definido, utilizando los materiales y equipos especificados, da como resultado un producto que uniformemente posee la calidad exigida.
5.4 Se debe validar toda modificación importante del proceso de fabricación, incluyendo cualquier cambio en equipos o materiales que puedan influir en la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso.
6 - Reclamos
6.1. PRINCIPIO - Todos los reclamos y otras informaciones relacionadas con productos potencialmente defectuosos deben examinarse cuidadosamente de conformidad con procedimientos establecidos por escrito.
6.2 Debe ser designada una persona que se responsabilice de atender todos los reclamos y de decidir qué medida deben adoptarse, juntamente con personal suficiente para asistirle en esa tarea. Si la designación recae en una persona que no sea la Persona autorizada, entonces ésta debe ser informada acerca de todo reclamo, investigación, o retiro de productos.
6.3 Se debe contar con procedimientos escritos que describan las medidas que deban adoptarse, incluyendo la necesidad de que un producto sea retirado, en caso de reclamo referente a posibles defectos del mismo.
6.4 Todo reclamo acerca de un defecto en un producto debe ser registrado, incluyendo todos los detalles originales, e investigado cuidadosamente. El responsable del control de calidad debe participar permanentemente en el estudio de estos problemas.
6.5 Si se descubre un defecto en un lote o si se sospecha la existencia de un defecto, se debe tener en cuenta si otros lotes deben también controlarse para determinar si han sido afectados por dicho defecto. En particular, deben someterse a control otros lotes que podrían contener sustancias reprocesadas provenientes del lote defectuoso.
6.6 Cuando sea necesario, debe efectuarse un seguimiento, que podría incluir el retiro del producto, luego de la investigación y evaluación del reclamo.
6.7 Se deben registrar todas las decisiones y medidas adoptadas como resultado de una reclamo y referidas a los registros correspondientes al lote en cuestión.
6.8 Los registros de reclamos deben ser revisados periódicamente para determinar si existe algún indicio de que se repite algún problema específico que deba recibir atención especial y que tal vez justifique que el producto sea retirado del mercado.
7 - Retiro de un producto
7.1 PRINCIPIO - Debe existir un sistema para retirar del mercado en forma rápida y efectiva un producto cuando éste tenga un defecto o exista sospecha de ello.
7.2 Debe designarse una persona como responsable de la ejecución y coordinación de las órdenes de retiro de un producto, que tenga a su disposición el personal suficiente para manejar todos los aspectos del retiro con la debida celeridad. Dicha persona debe ser independiente de los departamentos de ventas y comercialización. Si esta persona es otra que la Persona autorizada, ésta debe ser informada acerca de toda operación de retiro.
7.3 Se debe determinar por escrito el procedimiento de la operación de retiro, el cual debe ser revisado y actualizado periódicamente. La operación de retiro de un producto debe iniciarse con rapidez, al menos al nivel de hospitales y farmacias.
7.4 Se debe notificar inmediatamente a las autoridades componentes de todos los países en los que pudo haber sido distribuido un producto que ha sido retirado del mercado por tener un defecto real o sospechado.
7.5 Para que el retiro del producto sea efectivo, la persona responsable del retiro debe tener a su disposición los registros de distribución, los cuales deben contener información suficiente sobre los clientes mayoristas y los
destinatarios de la distribución directa (incluyendo, en el caso de los productos exportados, los destinatarios que han recibido muestras para ensayos clínicos y muestras médicas).
7.6 Debe registrarse el desarrollo del proceso de retiro y redactarse un informe sobre el mismo, como también el balance entre la cantidad de producto distribuido y retirado.
7.7 Periódicamente debe efectuarse una revisión y evaluación de la eficiencia del sistema de retiro.
7.8 Deben darse instrucciones en el sentido de que los productos sujetos a retiro se

almacenen en un lugar seguro y separado, hasta que se decida su destino final.

8 - Producción y análisis por contrato

8.1 PRINCIPIO - La producción y el análisis por contrato deben ser definidos, mutuamente acordados y controlados, con el fin de evitar malentendidos que puedan dar como resultado que un producto, trabajo o análisis sean de calidad insuficiente. Debe existir un contrato escrito entre el contratante y el contratista, el cual estipule claramente las obligaciones de cada una de las partes. En el contrato debe establecerse claramente la forma en que la(s) persona(s) autorizada(s) de liberar cada lote, cumpla plenamente con sus responsabilidades.

GENERALIDADES

8.2 Todas las gestiones relacionadas con la fabricación y análisis por contrato deben estar de acuerdo con la autorización de comercialización referente al producto en cuestión.

8.3 Se debe contar con un contrato escrito que abarque la fabricación y/o análisis de productos, como también toda gestión técnica relacionada con éstos.

8.4 E contrato debe permitir que el contratante someta a auditoría las instalaciones del contratista.

8.5 En el caso del análisis por contrato, la empresa contratada, su Director Técnico y su representante legal son solidariamente responsables ante la Autoridad Sanitaria, junto con el titular del certificado, por los aspectos técnicos inherentes a la actividad objeto del contrato.

EL CONTRATANTE

8.6 El contratante es responsable de evaluar si el contratista es suficientemente competente para efectuar debidamente el trabajo o las pruebas requeridas y de asegurar, por medio del contrato, que se cumplan las BPFC, descriptas en esta norma.

8.7 El contratante habrá de facilitar al contratista toda la información necesaria para llevar a cabo correctamente todas las operaciones previstas en el contrato, conforme a la autorización de comercialización y a cualquier otro requisito legal. El contratante debe asegurarse de que el contratista tiene pleno conocimiento de todos los problemas relacionados con el producto, el trabajo y las pruebas, que pudieren poner en peligro las instalaciones, equipos, personal, otros materiales u otros productos.

8.8 El contratante debe asegurarse de que todos los productos procesados y los materiales entregados por el contratista se adecúen a todas las especificaciones correspondientes o bien que la comercialización del producto haya sido aprobada por la persona autorizada.

EL CONTRATISTA

8.9 El contratista debe contar con instalaciones, equipos, conocimientos y experiencia suficientes para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo que le asigne el contratante. Para que un fabricante pueda llevar a cabo la fabricación de productos por contrato, debe contar con la autorización respectiva.

8.10 El contratista no podrá ceder a un tercero en todo o en parte el trabajo que se le ha asignado por contrato.

8.11 E contratista debe abstenerse de llevar a cabo cualquier actividad que pueda disminuir la calidad del producto fabricado y/o analizado para el contratante.

EL CONTRATO

8.12 Debe prepararse un contrato que especifique las responsabilidades del contratante y del contratista con relación a la fabricación y control del producto. Las partes del contrato que se refieran a aspectos técnicos del mismo deben ser redactadas por personas competentes, que tengan conocimientos suficientes en tecnología y análisis farmacéuticos y en las BPFC. Las partes contratantes deben manifestar su mútua conformidad con todas las disposiciones relacionadas con la producción y el análisis, las cuales deben conformarse con la autorización de comercialización.

8.13 En el contrato se debe estipular la forma en que la persona responsable de autorizar la circulación del producto asegurará que el lote ha sido fabricado conforme a las exigencias de la autorización de comercialización y que ello ha sido comprobado.

8.14 En el contrato se debe estipular claramente quiénes son la(s) persona(s) responsable(s) de la adquisición, ensayo y liberación de los materiales; de la producción y control de calidad, incluyendo el control durante el proceso, el muestreo y el análisis. En lo que

respecta al análisis por contrato, debe establecerse en el contrato que parte será la responsable del muestreo.
8.15 Todo registro que guarde relación con la evaluación de la calidad del producto, así como los relacionados con la fabricación y las muestras de referencia, deben permanecer en manos del contratante o bien estar a su disposición. En caso que se reciban quejas o se alberguen sospechas de que existen defectos en el producto, debe estar disponible toda la información necesaria para iniciar la correspondiente investigación.
8.16 En el contrato se debe describir el manejo de las materias primas y productos a granel, semielaborados y
terminados, en caso de que sean rechazados. Se debe describir asimismo el procesamiento de la información, si por el análisis efectuado según contrato se demuestra que el producto analizado debe ser rechazado.
9 - Autoinspección y auditorías de calidad
9.1. PRINCIPIO - La autoinspección tiene por objeto evaluar el cumplimiento de las BPFC por parte del fabricante, en todos los aspectos de la producción y del control de calidad. El programa de autoinspección debe diseñarse de tal forma que sirva para detectar cualquier deficiencia en el cumplimiento de las BPFC y recomendar las medidas correctivas necesarias. La autoinspección debe efectuarse en forma regular, pudiendo realizarse también en ocasiones especiales, como por ejemplo en caso de que un producto sea retirado del mercado o sea rechazo repetidas veces, o bien cuando la autoridad sanitaria haya anunciado una inspección. En el grupo encargado de la autoinspección deben incluirse personas que puedan evaluar el cumplimiento de las BPFC en forma objetiva. Todas las recomendaciones referentes a medidas correctivas deben ponerse en práctica. El procedimiento de autoinspección debe documentarse y debe establecerse un programa efectivo de seguimiento.
PUNTOS DE LA AUTOINSPECCION
9.2 Deben prepararse instrucciones escritas referentes a la autoinspección, a fin de establecer un mínimo de normas y requisitos uniformes que abarquen al menos los siguientes puntos:
a. Personal.
b. Instalaciones, inclusive las destinadas al personal.
c. Mantenimiento de edificios y equipos.
d. Almacenamiento de materias primas y productos terminados.
e. Equipos.
f. Producción
g. Control de calidad.
h. Documentación.
i. Saneamiento e higiene.
j. Programas de validación y revalidación.
k. Calibración de instrumentos o sistemas de medición.
l. Procedimientos de retiro de productos del mercado.
m. Manejo de reclamos.
n. Control de rótulos.
o. Resultados de las autoinspecciones anteriores y medidas correctivas adoptadas.
EQUIPO PARA LA AUTOINSPECCION
9.3 La dirección de la empresa debe designar un equipo de autoinspección formado por personas expertas en sus respectivos campos y conocedoras de las BPFC. Pueden integrar dicho equipo, personas de la compañía o ajenas a ella.
FRECUENCIA DE LA AUTOINSPECCION
9.4 La frecuencia de la autoinspección dependerá de las necesidades de cada compañía.
INFORME DE LA AUTOINSPECCION
9.5 Una vez terminada la autoinspección debe prepararse un informe sobre la misma, el cual incluirá:
a. Resultados de la autoinspección.
b. Evaluación y conclusiones.

c. Medidas correctivas recomendadas.

SEGUIMIENTO

9.6 La adminsitración de la compañía debe evaluar tanto la autoinspección como las medidas correctivas necesarias.

AUDITORIA DE LA CALIDAD

9.7 Podría ser conveniente complementar la autoinspección con una auditoría de la calidad, que consiste en un examen y evaluación de todo o parte del sistema de calidad, con el propósito específico de mejorarlo. Por lo general, la auditoría de la calidad se encarga a especialistas independientes ajenos a la compañía o bien a un equipo designado por la administración específicamente con ese fin. Dicha auditoría puede extenderse también a los proveedores y contratistas (ver la Sección 8, Producción y análisis por contrato).

AUDITORIA DE LOS PROVEEDORES

9.8 El departamento de control de calidad y/o garantía de calidad porsí solo, o conjuntamente con otros departamentos pertinentes tendrán la responsabilidad de la aprobación de los proveedores a quienes se pueda confiar la responsabilidad de proveer materias primas y materiales de envasado que reúnan las especificaciones establecidas.

9.9 Antes de que un proveedor sea aprobado, debe ser evaluado. En esta evaluación se deben tener en cuenta los antecedentes del proveedor y la naturaleza de los materiales requeridos. Si es necesaria una auditoría, en ella debe determinase la capacidad del proveedor de cumplir con las BPFC (ver Sección 18).

10 - Personal

10.1 PRINCIPIO - El establecimiento y mantenimiento de un sistema de garantía de calidad adecuado, como también la apropiada fabricación y control de los medicamentos dependen de los recursos humanos. De ahí que se debe contar con suficiente personal calificado para que el fabricante pueda realizar las tareas de las cuales es responsable. Todas las personas involucradas deben comprende claramente sus responsabilidades, las cuales deben determinarse por escrito. Además deben conocer los principios de las BPFC, que les incumben.

GENERALIDADES

10.2 El fabricante debe contar con un número suficiente de empleados que posean la experiencia y las calificaciones adecuadas. Las responsabilidades encargadas a cada persona no deben ser tan numerosas como para constituir un riesgo para la calidad.

10.3 El fabricante debe preparar un organigrama y las tareas específicas de cada individuo deben definirse por escrito. Además, cada uno debe poseer la suficiente autoridad para cumplir con sus responsabilidades. Las respectivas tareas pueden ser delegadas, siempre que lo sean a personas idóneas. No debe haber vacíos ni superposiciones en las responsabilidades del personal en lo que respecta al cumplimiento de las BPFC.

10.4 Todo el personal debe conocer los principios que rigen las BPFC, con relación a su trabajo, y debe recibir adiestramiento inicial y continuado para satisfacer sus necesidades laborales, incluyendo capacitación en cuestiones relacionadas con la higiene. Se debe motivar al personal para que se esfuerce en establecer y mantener normas de calidad adecuadas.

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

PERSONAL PRINCIPAL

10.6 El personal principal incluye al director técnico, al jefe de producción, al jefe de control de calidad. Normalmente, los cargos más importantes deben llenarse con personal con dedicación exclusiva. El jefe de control de calidad debe ser independiente del de producción. En compañías muy grandes, tal vez sea necesario delegar algunas de las funciones, pero la responsabilidad no puede ser delegada.

10.7 El personal principal encargado de supervisar la fabricación y el control de calidad de los productos farmacéuticos, debe poseer una educación científica y experiencia práctica adecuadas y acordes con las exigencias de la legislación nacional. Su educación debería incluir el estudio de una, o una combinación adecuada, de las siguientes ciencias: a)

química (analítica u orgánica) o bioquímica, b) ingeniería química, c) microbiología, d) ciencias y tecnología farmacéuticas, e) farmacología y toxicología, j) fisiología, o g) otras ciencias afines. Debe poseer también experiencia práctica en la fabricación y garantía de calidad de los productos farmacéuticos. A fin de obtener esa experiencia, puede ser necesario un período preparatorio, durante el cual ejerzan sus responsabilidades bajo la orientación de un profesional. Un experto debe poseer educación científica y experiencia práctica que le permitan tener criterio profesional independiente, basado en la aplicación de principios científicos a los problemas prácticos que se planteen en la fabricación y control de calidad de los productos farmacéuticos.

10.8 Los jefes de los departamentos de producción y control de calidad generalmente comparten algunas responsabilidades relacionadas con la calidad. Estas pueden incluir:

a. autorización de procedimientos escritos u otros documentos, incluyendo modificaciones;

b. vigilancia y control del lugar de fabricación;

c. higiene de la planta;

d. Validación del proceso y calibración de los instrumentos de análisis;

e. capacitación, abarcando los principios de la garantía de calidad y su aplicación;

f. aprobación y vigilancia de proveedores de materiales;

g. aprobación y vigilancia de los fabricantes por contrato;

h. establecimiento y vigilancia de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos;

i. archivo de registros;

j. vigilancia del cumplimiento de las exigencias de las BPFC;

10.9 El jefe de departamento de producción tiene generalmente las siguientes responsabilidades:

a. asegurar que los productos se fabriquen y almacenen en concordancia con la documentación apropiada, a fin de obtener la calidad exigida;

b. aprobar las instrucciones relacionadas con las operaciones de fabricación, incluyendo los controles durante el proceso, y asegurar su estricto cumplimiento;

c. asegurar que los registros de producción sean evaluados y firmados por la persona designada, antes de que se pongan a disposición del departamento de control de calidad;

d. vigilar el mantenimiento del departamento, la higiene, las instalaciones y los equipos;

e. asegurar que se lleven a cabo las debidas validaciones de los procesos y las calibraciones de los equipos de control, como también que esas validaciones se registren y que los informes estén disponibles;

f. asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de producción, y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.

10.10 El jefe del departamento de control de calidad por lo general tiene las siguientes responsabilidades:

a. aprobar o rechazar las materias primas, los materiales de envasado, los productos semielaborados, graneles y productos terminados;

b. evaluar los registros de los lotes;

c. asegurar que se lleven a cabo todas las pruebas necesarias;

d. aprobar las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de pruebas y otros procedimientos de control de calidad;

e. aprobar y controlar los análisis llevados a cabo por contrato;

f. vigilar el mantenimiento del departamento, la higiene, las instalaciones y los equipos;

g. asegurar que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo las correspondientes a los procedimientos analíticos y las calibraciones de los equipos de control;

h. asegurar que se realice la capacitación inicial y continua del personal, y que dicha capacitación se adapte a las necesidades;

Otras funciones del departamento de control de calidad se describen en la Sección 3.2.

CAPACITACION

10.11 El fabricante debe llevar a cabo la capacitación del personal sobre la base de un programa escrito preparado para todos los empleados cuyas responsabilidades incluyen el ingreso a las áreas de producción o los laboratorios de control (incluyendo el personal

técnico, de mantenimiento y de limpieza), y también para todos aquellos cuyas actividades puedan influir en la calidad del producto.
10.12 Además de la capacitación básica acerca de la teoría y práctica de las BPFC, el personal nuevo debe recibir capacitación adecuada a las responsabilidades que se le asignan. La capacitación debe ser continua y periódicamente debe evaluarse su efectividad. Los programas de capacitación deben estar al alcance de todo el personal, y deben ser aprobados por el jefe de producción o el de control de calidad, según corresponda. Asimismo, se debe llevar un registro de dichos programas.
10.13 Deben ofrecerse programas especiales de capacitación para el personal que trabaja en áreas donde existe peligro de contaminación como, por ejemplo, las áreas que deben permanecer limpias y aquellas donde se manipulan materiales altamente activos, tóxicos y sensibles.
10.14 Durante las sesiones de capacitación deben discutirse cuidadosamente el concepto de garantía de calidad y todas aquellas medidas que puedan elevar la comprensión y aplicación de dicho concepto.
10.15 Es preferible que a los visitantes y al personal no específicamente capacitado no se les permita el ingreso a las áreas de producción y de control de calidad. Si ello es inevitable, esas personas deben ser bien informadas de antemano, especialmente acerca de las exigencias de higiene y de uso de ropas adecuadas. Además, dicho ingreso debe supervisarse cuidadosamente.
HIGIENE PERSONAL
10.16 Todo el personal, antes de ser contratado y durante el tiempo que dure de empleo, debe someterse a exámenes médicos. Además, el personal que realice inspecciones visuales debe someterse a exámenes oculares.
10.17 Todo el personal debe recibir adiestramiento en las prácticas de la higiene personal. Todas las personas involucradas en el proceso de fabricación deben observar un alto nivel de higiene personal. En especial, se debe instruir al personal a que se laven las manos antes de ingresar a las áreas de producción. Se deben colocar carteles alusivos a esa obligación y se deben cumplir las instrucciones.
10.18 Si una persona muestra signos de enfermedad o sufre lesiones abiertas, de tal forma que pueda verse afectada la calidad de los productos, no debe permitírsele manipular materias primas, materiales de envasado, productos en proceso, obien productos farmacéuticos, hasta que se considere que la condición haya desaparecido.
10.19 Se debe instruir a todo el personal para que informen a su supervisor inmediato acerca de condiciones (relativas a las instalaciones, equipos, o personal) que consideren que puedan influir negativamente en los productos.
10.20 Se debe evitar el contacto de las manos del operario con materias primas, envases primarios y productos semielaborados o a granel.
10.21 Para asegurar la protección del producto contra la contaminación, el personal debe vestir ropas adecuadas a las labores que realiza, incluyendo cofias. Una vez usadas, las ropas que volverán a usarse deben colocarse en sitios separados y cerrados hasta que sean lavadas y, si fuere necesario, desinfectadas o esterilizadas.
10.22 Debe prohibirse el fumar, comer o beber, como también el mantener plantas, alimentos o bebidas, o bien medicamentos personales, en las áreas de producción, laboratorio y almacenamiento, o en cualquier otra área donde esas actividades puedan influir negativamente en la calidad de los productos.
10.23 Los procedimientos relacionadas con la higiene personal, incluyendo el uso de ropas protectoras, se aplican a todas las personas que ingresan a las áreas de producción, ya se trate de empleados temporales o permanentes, o personas no pertenecientes a la compañía, como por ejemplo empleados de contratistas, visitantes o inspectores.
11 - Instalaciones
11.1 PRINCIPIO - Las instalaciones deben ser ubicadas, designadas, construidas, adaptadas y mantenidas de tal forma que sean apropiadas para las operaciones que se realizarán en ellas. Es necesario que en su planificación y diseño se trate de reducir al mínimo el riesgo de error, y se permita una adecuada limpieza y mantenimiento del orden, a fin de evitar la

contaminación cruzada, el polvo y la suciedad y en general toda condición que pueda influir negativamente en la calidad de los productos.

GENERALIDADES

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

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

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

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

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

AREAS ACCESORIAS

11.7 Las áreas destinadas a descanso y refrigerio deben estar separadas de las demás.

11.8 Las instalaciones, destinadas al cambio de ropa y su guardado, como también las de limpieza y arreglo personal, deben ser fácilmente accesibles y adecuadas al número de usuarios. Los baños no deben comunicarse directamente con las áreas de producción o almacenamiento.

11.9 Los talleres deben estar separados de las áreas de producción. Si las herramientas y repuestos se guardan en el área de producción, deben guardarse en cuartos separados o en armarios destinados exclusivamente a tal efecto.

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

AREAS DE ALMACENAMIENTO

11.11 Las áreas de almacenamiento deben poseer la capacidad suficiente para el almacenamiento ordenado de materiales y productos de diversas categorías, es decir, materias primas, materiales de envasado, productos semielaborados y a granel; productos terminados, en cuarentena, autorizados para expedición, devueltos o retirados del mercado.

11.12 Las áreas de almacenamiento deben diseñarse o adaptarse para asegurar las buenas condiciones de almacenamiento. En particular, deben estar limpias, secas y mantenidas a temperaturas compatibles con los elementos almacenados. En los casos en que se requieren condiciones de almacenamiento especiales (determinada temperatura y humedad, por ejemplo), éstas deben establecerse y controlarse.

11.13 En los lugares de recepción y despacho, los productos y materiales deben estar protegidos de las condiciones del tiempo. Las áreas de recepción deben diseñarse y equiparse de tal forma que los envases de materiales puedan limpiarse si fuere necesario antes de su almacenamiento.

11.14 Las áreas separadas donde se almacenan los productos sometidos a cuarentena deben estar claramente delimitadas y el acceso a las mismas debe limitarse al personal autorizado. Todo sistema destinado a sustituir a la cuarentena debe ofrecer condiciones equivalentes de seguridad.

11.15 Normalmente debe existir un área de muestreo para las materias primas, que esté separada de las demás, aunque se admite el muestreo dentro del área de cuarentena. Si el muestreo se efectúa en el área de almacenamiento, debe hacerse de tal forma que se impida la contaminación y la contaminación cruzada.

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

11.17 Los materiales sumamente activos, narcóticos, otros fármacos peligrosos, y las

sustancias que presentan riesgos especiales ya sea por su uso indebido o inflamabilidad, deben almacenarse en lugares seguros y bien protegidos.

11.18 Los materiales de envasado impresos son considerados sumamente importantes con respecto a la concordancia de los medicamentos con sus respectivos rótulos, y debe prestarse especial atención al almacenamiento seguro y resguardado de dichos materiales.

AREA DE PESAJE (puede ser parte del área de almacenamiento o del área de producción)

11.19 El pesado de las materias primas y la estimación de su rendimiento mediante esa operación generalmente se realizan en áreas separadas destinadas al pesado, con las instalaciones necesarias para lavar los utensilios y dispositivos especiales para controlar el polvo.

AREA DE PRODUCCION

11.20 Con el objeto de reducir al mínimo el riesgo de contaminación cruzada, se debe contar con áreas independientes y autónomas para la fabricación de ciertos productos farmacéuticos, tales como materiales altamente sensibilizantes (por ejemplo, derivados penicilánicos), hormonas, citostáticos o preparaciones biológicas (por ejemplo, microorganismos, vivos). Estas áreas pueden funcionar dentro de las instalaciones generales de la fábrica o fuera de ella, pudiendo compartir aquellos servicios que no generen riesgos de contaminación cruzada. En casos excepcionales, puede permitirse el trabajo en campaña, es decir con intervalos de tiempo y limpieza adecuados entre una y otra producción, en las mismas instalaciones que se emplean para preparar medicamentos (con la excepción de los nombrados anteriormente) siempre que se tomen precauciones especiales y se efectúen las validaciones necesarias. Los suplementos dictarios y productos cosméticos, pueden prepararse en las mismas instalaciones que se emplean para preparar medicamentos (con la excepción de los nombrados anteriormente) siempre que se cumplan todos los recaudos necesarios, incluyendo la validación de los procedimientos de limpieza y justificando, mediante la documentación pertinente, tal necesidad ante la Autoridad Sanitaria.

11.21 Es preferible que las instalaciones estén ubicadas de tal forma que la producción pueda llevarse a cabo en un orden lógico y concordante con la secuencia de las operaciones de producción. Asimismo, deben reunir las condiciones de limpieza exigidas.

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

11.23 Las áreas donde los materiales de envasado primario y los productos semielaborados están expuestos al ambiente, deben poseer superficies interiores (paredes, pisos y cielos rasos) lisas y libres de grietas, aberturas y no despedir partículas. Además, deben ser fáciles de limpiar adecuadamente y, si es necesario, de desinfectar.

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

11.25 Los drenajes deben ser de tamaño adecuado y no deben permitir la contracorriente. En lo posible se debe tratar de evitar la instalación de canales abiertos, pero si esto es inevitable deben ser de poca profundidad para facilitar la limpieza y la desinfección.

11.26 Las áreas de producción deben tener una ventilación efectiva, con instalaciones de control de aire (incluyendo el control de la temperatura y, donde sea necesario, de la humedad y de las filtraciones) adecuadas a los productos que en ellas se manipulan, a las operaciones realizadas en su interior. Dichas áreas deben ser controladas regularmente durante el proceso de producción y fuera de él, con el fin de asegurar el cumplimiento de sus especificaciones de diseño.

11.27 Las instalaciones de envasado de productos farmacéuticos deben estar diseñadas y planificadas detal forma que se eviten confusiones y contaminaciones cruzadas.

11.28Las áreas de producción deben estar bien iluminadas, especialmente donde se efectúan los controles en línea de producción.

AREA DE CONTROL DE CALIDAD

11.29 Los laboratorios de control de calidad deben estar separados de las áreas de producción. A su vez, las áreas donde se realizan pruebas biológicas, microbiológicas o por radioisótopos, deben estar adecuadamente separadas entre sí.

11.30 Los laboratorios de control deben estar diseñados de conformidad con las operaciones que en ellos se habrán de efectuar. Se debe contar con espacio adecuado para el almacenamiento de muestras, sustancias de referencia (si fuere necesario, con refrigeración), y registros.

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

11.32 Podría ser necesario contar con un cuarto separado para los instrumentos, a fin de protegerlos de las interferencias eléctricas, las vibraciones, la humedad excesiva y otros factores externos, o bien para el caso de que sea necesario aislarlos.

12 - Equipos

12.1 PRINCIPIO - Los equipos se deben diseñar, construir, adaptar, ubicar y mantener de conformidad a las operaciones que se habrán de realizar. El diseño y ubicación de los equipos deben ser tales que se reduzca al mínimo el riesgo de que se cometan errores, y que se pueda efectuar eficientemente la limpieza y mantenimiento de los mismos, con el fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo, la suciedad y en general todo aquello que pueda influir negativamente en la calidad de los productos.

12.2 La instalación de los equipos se debe hacer de tal manera que el riesgo de error y contaminación sea mínimo.

12.3 Las cañerías fijas deben tener identificado su contenido y, si es posible, la dirección del flujo.

12.4 Todas las cañerías y otros artefactos de servicios deben marcarse debidamente y, cuando se trata de gases y líquidos peligrosos, deben emplearse conexiones o adaptadores que no sean intercambiables entre sí.

12.5 Para llevar a cabo las operaciones de producción y control se debe contar con balanzas y otros equipos de medición, dotados del rango y precisión adecuados, los cuales deben ser calibrados conforme a un cronograma fijo.

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

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

12.8 Los equipos e instrumentos del laboratorio de control deben ser adecuados a los procedimientos de análisis previstos.

12.9 Deben seleccionarse instrumentos de limpieza y lavado que no constituyan fuente de contaminación.

12.10 Los equipos de producción no deben presentar riesgos para los productos. Las partes de los equipos de producción que entran en contacto con el producto no deben ser reactivas, ni absorbentes, ni ceder ningún tipo de material, hasta tal punto que puedan influir en la calidad del producto.

12.11 Siempre que sea posible, los equipos defectuosos deben ser eliminados de las áreas de control de calidad y producción o al menos identificados claramente como tales.

13 - Materiales

13.1 PRINCIPIO - El principal objetivo de una fábrica de productos farmacéuticos es fabricar productos terminados para uso de los pacientes mediante una combinación de materiales (activos, auxiliares y de envasado). Se debe prestar especial atención a los materiales empleados.

GENERALIDADES

13.2 Todos los materiales que ingresan a la fábrica deben ser sometidos a cuarentena inmediatamente después de su recepción, hasta que sea autorizado su uso o distribución.

13.3 Todos los materiales y productos deben almacenarse en condiciones apropiadas establecidas para el fabricante, y en un orden tal que pueda efectuarse la segregación de los lotes y la rotación de las existencias, según la regla de que los primeros que llegan son los primeros que salen.

MATERIAS PRIMAS

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

13.5 Las materias primas deben adquirirse solamente de los proveedores que figuran en la especificación respectiva y, siempre que sea posible, directamente del productor. Se recomienda que las especificaciones establecidas por el fabricante para las materias primas sean discutidas con los proveedores. Es conveniente que el fabricante y los proveedores deliberen acerca de todos los aspectos de la producción y del control de materias primas, incluyendo la manipulación, rotulado, requisitos de envasado, como también los procedimientos que deben observarse en caso de reclamo o rechazo.

13.6 En cada envío se deben revisar los envases para comprobar que el envase y el sello no hayan sido alterados, y que haya concordancia entre el pedido, la nota de envío y los rótulos del proveedor.

13.7 Se deben revisar todos los materiales recibidos, para asegurar que el envío corresponda al pedido. Los envases deben limpiarse si fuere necesario, y deben incluirse los datos correspondientes en las rótulos.

13.8 Cualquier daño en los envases u otro problema que pueda influir negativamente en la calidad de un producto debe registrarse y comunicarse al departamento de control de calidad para su debida investigación.

13.9 Si un envío de materiales está compuesto por diversos lotes, cada lote debe considerarse independientemente para el muestreo, ensayo y autorización.

13.10 Las materias primas del área de almacenamiento deben ser rotuladas adecuadamente. Los rótulos deben contener la siguiente información, como mínimo:

a. el nombre con que ha sido designado el producto y, cuando corresponda, el código de referencia interno;

b. el (los) número(s) de lote(s) asignado(s) por el proveedor y, si lo(s) hubiere, el (los) número(s) de lote(s) asignado(s) por el fabricante al recibirlo(s);

c. el estado de los contenidos (en cuarentena, en prueba, autorizados, rechazados, devueltos, o retirados, por ejemplo);

d. según corresponda, la fecha de vencimiento, o la fecha, después de la cual se hace necesaria una nueva prueba.

En caso de que los sistemas de almacenamiento hayan sido totalmente computarizados, no es necesario que toda la información mencionada figure en el rótulo en forma legible.

13.11 Deben adoptarse procedimientos o medidas adecuados para asegurar la identidad del contenido de cada envase de materia prima. Asimismo, se deben identificar los envases de los cuales se han retirado muestras para su análisis.

13.12 Se deben utilizar exclusivamente materias primas autorizadas por el departamento de control de calidad, y que estén dentro de su período de vida útil.

13.13 Las materias primas deben ser expedidas solamente por las personas designadas, de conformidad con un procedimiento escrito, a fin de asegurar que los materiales respectivos sean correctamente pesados y medidos y colocados en envases limpios y adecuadamente rotulados.

13.14 El peso y volumen de cada material expedido deben ser controlados y esta operación debe registrarse.

13.15 Los materiales expedidos para cada lote del producto final deben mantenerse juntos y deben ser visiblemente rotulados como tales.

MATERIALES DE ENVASADO

13.16 La adquisición, manipulación y control de los envases primarios y de los materiales de envasado impresos debe efectuarse de la misma manera que en el caso de las materias primas.

13.17 Se debe prestar especial atención a los materiales de envasado impresos. Deben

mantenerse almacenados en condiciones seguras, a fin de impedir que personas no autorizadas tengan acceso a ellos. Para evitar confusión, los rótulos y otros materiales sueltos deben almacenarse y transportarse en envases cerrados independientes. Los materiales de envasado deben expedirse solamente a las personas designadas, conforme a un procedimiento aprobado y documentado.

13.18 A cada envío o lote de material impreso o de material de envasado primario se le debe asignar un número especial de referencia o marca de identificación.

13.19 Todo material de envasado primario o material de envasado impreso desactualizado u obsoleto debe ser destruido y debe registrarse el destino que se le asigna.

13.20 Antes de ser utilizados, todos los productos y materiales de envasado deben ser examinados en ocasión de su envío al área de envasado, en lo que respecta a su cantidad, identidad y conformidad con las respectivas instrucciones de envasado.

PRODUCTOS SEMIELABORADOS Y A GRANEL

13.21 Los productos semielaborados y a granel deben ser mantenidos en condiciones apropiadas.

13.22 Al ser recibidos, los productos semielaborados y a granel adquiridos como tales deben ser manejados como si fueran materias primas.

PRODUCTOS TERMINADOS

13.23 Los productos terminados deben mantenerse en cuarentena hasta su aprobación final, después de lo cual deben almacenarse como existencia utilizable, en las condiciones establecidas por el fabricante.

13.24 La evaluación de los productos terminados y la documentación necesaria para que la venta de dichos productos sea autorizada se describen en la Sección 16, Buenas prácticas de control de calidad.

MATERIALES RECHAZADOS Y RECUPERADOS

13.25 Los materiales y productos rechazados deben ser identificados como tales y almacenados separadamente en áreas restringidas. Deben ser devueltos a los proveedores o, cuando sea apropiado, reprocesados o eliminados. Cualquiera sea la determinación adoptada, ésta debe ser aprobada por la persona autorizada y debidamente registrada.

13.26 Sólo en casos excepcionales se admite el reprocesamiento de los productos rechazados. El reprocesado será permitido solamente si no se ve afectada la calidad del producto, si se reúnen todas las especificaciones, y si se efectúa de conformidad con un proceso bien definido y autorizado, una vez hecha la evaluación de los riesgos existentes. Se debe registrar el reprocesado, y asignarse un nuevo número al lote reprocesado.

13.27 Para poder introducir total o parcialmente lotes, que reúnan las condiciones de calidad exigidas, en otro lote del mismo producto, en una etapa determinada de la fabricación, se necesita una autorización previa. Asimismo, para recuperar un lote por ese medio debe hacerse de conformidad con un procedimiento determinado, una vez que se hayan evaluados los riesgos, inclusive la posibilidad de que la operación influya en el tiempo de conservación del producto. La recuperación del lote debe registrarse.

13.28 El departamento de control de calidad debe tener presente la necesidad de llevar a cabo pruebas adicionales de cualquier producto que haya sido reprocesado, o bien de un producto en el cual se haya incorporado un producto reprocesado.

PRODUCTOS RETIRADOS

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

PRODUCTOS DEVUELTOS

13.30 Los productos provenientes del mercado que hayan sido devueltos deben ser eliminados, a menos que se tenga la certeza de que su calidad es satisfactoria; en esos casos, podrá considerarse su reventa o su rerotulado, una vez que haya sido evaluado por el departamento de control de calidad, de conformidad con un procedimiento escrito. En esa evaluación deberá tenerse en cuenta la naturaleza del producto, cualquier condición especial de almacenamiento que requiera, la condición en que se encuentra, su historia y el tiempo transcurrido desde su expedición. En caso de existir alguna duda con respecto a la calidad

del producto, no podrá considerarse apto para un nuevo despacho o uso, aun cuando pueda ser posible un reprocesado químico básico para recuperar el principio activo. Todas las acciones efectuadas deben registrarse debidamente.

REACTIVOS Y MEDIOS DE CULTIVO

13.31 Todos los reactivos y medios de cultivo deben registrarse al recibirse o al prepararse.

13.32 Los reactivos hechos en el laboratorio deben prepararse de conformidad con procedimientos escritos y deben rotularse debidamente. En el rótulo se debe indicar la concentración, el factor de normalización, el tiempo de conservación, la fecha en que debe efectuarse la renormalización y las condiciones de almacenamiento. El rótulo debe estar firmado y fechado por la persona que haya
preparado el reactivo.

13.33 Se deben aplicar tanto controles positivos como negativos, a fin de verificar si los medios de cultivos son apropiados. El tamaño del inóculo utilizado en los controles positivos debe ser apropiado para la sensibilidad requerida.

SUSTANCIAS DE REFERENCIA

13.34 Las sustancias de referencia pueden estar disponibles en forma de sustancias de referencia oficiales. Las preparadas por el fabricante deben ser analizadas, autorizadas, rotuladas y almacenadas como sustancias de referencia. Asimismo, deben mantenerse en un área segura bajo la responsabilidad de una persona designada al efecto.

13.35 Las sustancias de referencia oficiales deben utilizarse sólo para el propósito descrito en la monografía correspondiente.

13.36 Pueden establecerse patrones secundarios o de trabajo mediante el empleo de pruebas y controles adecuados a intervalos regulares, para garantizar la normalización. Toda sustancia de referencia preparada en la fábrica debe basarse en una sustancia de referencia oficial, cuando ésta esté disponible.

13.37 Toda sustancia de referencia debe almacenarse y emplearse de tal forma que no se vea afectada su calidad.

MATERIALES DESECHADOS

13.38 Deben adoptarse las medidas necesarias para el almacenamiento apropiado y seguro de los materiales desechados hasta ser eliminados. Las sustancias tóxicas y los materiales inflamables deben almacenarse en armarios de diseño adecuado, separados y cerrados, de conformidad a la legislación vigente a tal efecto.

13.39 No se deben permitir la acumulación de materiales desechados. Deben ser recolectados en recipientes adecuados para su traslado a los puntos de retiro fuera de los edificios, y deben ser eliminados en forma inocua y sanitaria a intervalos regulares y frecuentes.

MISCELANEA

13.40 No se debe permitir que insecticidas, rodenticidas, agentes de fumigación y materiales de saneamiento contaminen equipos, materias primas, materiales de envasado, materiales en proceso, o productos terminados.

14 - Documentación

14.1 PRINCIPIO - La documentación es una parte esencial del sistema de garantía de la calidad y, por lo tanto, debe estar relacionada con todos los aspectos de las BPFC. Tiene por objeto definir las especificaciones de todos los materiales y métodos de fabricación e inspección; asegurar que todo el personal involucrado en la fabricación sepa lo que tiene que hacer y cuándo hacerlo; asegurar que todas las personas autorizadas posean toda la información necesaria para decidir acerca de la autorización de la venta de un lote de medicamentos; y proporcionar a la auditoría los medios necesarios para investigar la historia de un lote sospechoso de tener algún defecto. El diseño y la utilización de un documento depende del fabricante. En algunos casos todos o algunos de los documentos mencionados a continuación podrán integrar un conjunto de documentos, pero por lo general permanecerán separados.

GENERALIDADES

14.2 Todos los documentos deben ser diseñados, revisados y distribuidos cuidadosamente. Deben cumplir con las exigencias pertinentes enunciadas en las autorizaciones de

fabricación y comercialización.
14.3 Los documentos deben ser aprobados, firmados y fechados por las personas designadas como responsables. Ningún documento debe modificarse sin autorización.
14.4 El contenido de los documentos debe estar libre de expresiones ambiguas; deben expresarse claramente el título, la naturaleza y el propósito. Deben redactarse en forma ordenada y deben ser fáciles de verificar. Las copias de los mismos deben ser claras y legibles. Los documentos de trabajo reproducidos a partir de los originales no deben contener errores originados en el proceso de reproducción.
14.5 Los documentos deben revisarse regularmente y mantenerse actualizados. Si se modifica un documento, se debe establecer un sistema por el cual se impida el uso accidental de una versión anterior.
14.6 Cuando en un documento deben ingresarse datos, éstos deben ser claros, legibles e indelebles. Debe haber suficiente espacio para el ingreso de todos los datos solicitados.
14.7 Si se modifica un documento, la modificación debe ser firmada y fechada y se debe poder leer la información original que ha sido modificada. En caso que sea apropiado, debe expresarse el motivo de la modificación.
14.8 Debe mantenerse un registro de todas las acciones efectuadas o completadas, de tal forma que se pueda tomar conocimiento de todas las actividades importantes relacionadas con la fabricación de productos farmacéuticos. Todos los registros, incluyendo los referentes a los procedimientos operativos normalizados, se debe mantener por un año, como mínimo, después de la fecha de vencimiento del producto terminado.
14.9 Está permitido registrar datos por medio de sistemas electrónicos de procesamiento de datos, o bien por sistemas fotográficos u otros medios confiables. Las fórmulas maestras y los procedimientos operativos normalizados detallados que se refieran al sistema en uso deben estar disponibles, y debe verificarse la exactitud de los registros. Si la documentación se maneja a través de métodos de procesamiento de datos, sólo las personas autorizadas podrán ingresar nuevos datos en la computadora o modificar los existentes, y se debe mantener un registro de las modificaciones y supresiones; para el acceso al sistema debe establecerse una contraseña u otro medio de restringirlo, y el ingreso de datos importantes debe verificarse independientemente. Los registros de lotes archivados electrónicamente deben ser protegidos mediante una grabación de reserva en cinta magnética, microfilme, impresos, u otros medios. Es especialmente importante que durante el período de retención, pueda disponerse fácilmente de los datos pertinentes.
DOCUMENTOS EXIGIDOS
Rótulos
14.10 Los rótulos colocados en los recipientes, equipos o instalaciones deben ser claros e inequívocos y preparados de conformidad con el formato establecido por la compañía. A menudo resulta conveniente que en los rótulos se usen colores, además de palabras, para indicar la condición en que se encuentra el producto (en cuarentena, aceptado, rechazado, o estéril, por ejemplo).
14.11 Todos los productos farmacéuticos terminados deben ser identificados mediante un rótulo, de la forma exigida por las reglamentaciones vigentes y conteniendo los siguientes datos, como mínimo:
a. el nombre del producto farmacéutico;
b. una lista de los principios activos (con sus respectivas denominaciones comunes internacionales, cuando corresponda) con indicación de la cantidadde cada uno y una declaración del contenido neto, como por ejemplo, el número de unidades de dosificación, peso o volumen;
c. número de lote asignado por el fabricante;
d. fecha de vencimiento en forma no codificada;
e. condiciones especiales de almacenamiento o manipulación que pudieran ser necesarias;
f. indicaciones de uso y advertencias o precauciones que pudieran ser necesarias;
g. nombre y dirección del fabricante o de la compañía o la persona responsable de colocar el producto en el mercado.
14.12 Para las sustancias de referencia, el rótulo o documento adjunto debe indicar la

concentración, fecha de fabricación, fecha de vencimiento, fecha en que el envase se abre por primera vez y condiciones de almacenamiento, en los casos apropiados.
Especificaciones y procedimientos de prueba.
14.13 Los procedimientos de prueba descritos en los documentos deben ser comprobados en el contexto de las instalaciones disponibles antes de que sean adoptados para las pruebas correspondientes.
14.14 Deben establecerse especificaciones adecuadamente autorizadas y fechadas, incluyendo pruebas de identidad, contenido, pureza y calidad, tanto para las materias primas y materiales de envasado como para los productos terminados; cuando sea apropiado, se establecerán también especificaciones para los productos semielaborados o a granel. Deben incluirse también especificaciones para agua, solventes y reactivos (ácidos y bases, por ejemplo) usados en la producción.
14.15 Cada especificación debe ser aprobada y mantenida por la unidad de control de calidad. En las Secciones 14.18 a 14.21 se hace referencia a las especificaciones para las materias primas, productos semielaborados, productos a granel y terminados.
14.16 Tal vez sea necesario efectuar revisiones periódicas de las especificaciones para estar de acuerdo con las nuevas ediciones de la Farmacopea Argentina.
14.17 En el laboratorio de control de calidad deben estar a disposición farmacopeas incluyendo la versión vigente de la Farmacopea Argentina, sustancias de referencia, espectros de referencia y otros materiales de referencia.
Especificaciones para las materias prima y materiales de envasado.
14.18 Las especificaciones para las materias primas y envases primarios, o para los materiales de envasado impresos, deben contener, cuando sea pertinente, una descripción de los materiales, incluyendo:
a. el nombre designado (la denominación común internacional, cuando corresponda) y el código de referencia interno;
b. la referencia, si la hubiere, a una monografía de la farmacopea;
c. requisitos cualitativos y cuantitativos, con los límites de aceptación;
según las prácticas de la compañía, pueden agregarse otros datos a las especificaciones, tales como:
d. datos referentes al proveedor y al productor original de los materiales;
e. una muestra de los materiales impresos;
f. instrucciones para el muestreo y las pruebas, o una referencia a los procedimientos;
g. condiciones de almacenamiento y precauciones que deben tomarse;
h. el tiempo máximo de almacenamiento permitido antes de un nuevo examen.
Los materiales de envasado deben conformarse a las especificaciones, destacando la importancia de que dichos materiales sean compatibles con el producto farmacéutico que contienen. Los materiales deben examinarse para verificar si no tienen defectos críticos o mayores, como también si las marcas que los identifican son correctas.
14.19 En los documentos que describen los procedimientos de prueba se debe indicar la frecuencia exigida para la revalorización de cada una de las materias primas, según lo determine su estabilidad.
Especificaciones para productos semielaborados y a granel.
14.20 Se debe contar con especificaciones para los productos semielaborados y a granel en caso de que éstos sean adquiridos o expedidos, o si los datos obtenidos de los productos semielaborados se utilizan en la evaluación del producto final. Dichas especificaciones deben ser similares a las especificaciones para las materias primas o para los productos terminados, según corresponda.
Especificaciones para productos terminados.
14.21 Las especificaciones para productos terminados deben incluir:
a. el nombre asignado al producto y el código de referencia, si corresponde;
b. el (los) nombre(s) asignado(s) al (los) principio(s) activo(s) (y si corresponde, la(s) denominación(es) común(es) internacional(es);
c. la fórmula o una referencia a la fórmula;
d. una descripción de la forma farmacéutica y detalles del envase;

e. instrucciones para efectuar el muestreo y las pruebas, o una referencia a estos procedimientos;
f. requisitos cualitativos y cuantitativos, con los límites de aceptación;
g. las condiciones de almacenamiento y las precauciones que deban tomarse, cuando corresponda;
h. el período de conservación.
Fórmulas maestras.
14.22 Se debe contar con una fórmula maestra oficialmente autorizada para cada producto y tamaño de lote a fabricarse.
14.23 La fórmula maestra debe incluir:
a. el nombre del producto, con un código; que se refiera a sus especificaciones;
b. una descripción de la forma farmacéutica, la potencia del producto y el tamaño del lote;
c. una lista de las materias primas a emplearse (y si corresponde, con sus respectivas denominaciones comunes internacionales), indicando la cantidad de cada una, usando el nombre y referencia que son exclusivos para cada material (se debe hacer mención de cualquier sustancia que pueda desaparecer durante el proceso);
d. una indicación del rendimiento esperado con los límites de aceptabilidad y de los rendimientos semielaborados pertinentes, en los casos que corresponda;
e. indicación del lugar del proceso y de los principales equipos a ser empleados;
f. los métodos, o una referencia a los mismos, a ser usados para la preparación de los principales equipos, como limpieza, por ejemplo (especialmente cuando ésta se hace después de un cambio de producto), armado, calibración, esterilización, etc.;
g. instrucciones detalladas de los pasos a seguir en el proceso (inspección de materiales, tratamientos previos, secuencia en que se agregan materiales, cronograma de las operaciones de mezclado, temperaturas, etc.);
h. instrucciones referentes a los controles durante el proceso con sus límites;
i. cuando fuere necesario, normas para el almacenamiento de los productos, incluyendo el envase, el rotulado y cualquier otras condición de almacenamiento;
j. precauciones especiales que deban adoptarse.
Instrucciones de envasado.
14.24 Se debe contar con instrucciones de envasado autorizadas oficialmente para cada producto, tamaño de envase y tipo de producto. Normalmente, deben incluir o hacer referencia a:
a. el nombre del producto;
b. una descripción de la forma farmacéutica, potencia y método de aplicación cuando corresponda;
c. el tamaño del envase expresado en términos de número de unidades, peso o volumen del producto en el envase final;
d. una lista completa de todos los materiales de envasado exigidos para un lote de tamaño normal, incluyendo cantidades, tamaños y tipos, con el código o número relacionado con las especificaciones para cada material de envasado;
e. cuando sea apropiado, un ejemplo o copia de los materiales impresos de envasado correspondientes, con indicación del lugar donde se han colocado el número de lote y la fecha de vencimiento del producto;
f. precauciones especiales a ser observadas, incluyendo un cuidadoso examen del área de envasado y de los equipos, a fin de cerciorarse de que la línea de producción esté en condiciones adecuadas antes de comenzar las operaciones;
g. una descripción del proceso, incluyendo cualquier operación subsidiaria importante y de los equipos a ser usados;
h. detalles acerca de los controles durante el proceso con instrucciones para el muestreo y los límites de
aceptación;
Registros del proceso de lotes
14.25 Debe mantenerse un registro de proceso para cada lote procesado. Dicho registro debe basarse en las partes pertinentes de la fórmula maestra aprobada que esté en vigencia.

El método de preparación de tales registros debe diseñarse de tal forma que se eviten los errores de transcripción.
14.26 Antes de comenzar una operación del proceso de fabricación, se debe verificar si los equipos y el lugar de trabajo están libres de productos, documentos o materiales correspondientes al proceso anterior que ya no se requieren para el proceso que está por iniciarse y que los equipos estén limpios y preparados para el uso. Dicha verificación debe registrarse.
14.27 Durante el proceso y en el momento en que se lleva a cabo cada acción, beben registrarse los datos indicados a continuación. Una vez completado el proceso, dicho registro debe ser firmado y fechado por la persona responsable de las operaciones del proceso. Los datos exigidos son:
a. el nombre del producto;
b. el número del lote que se está fabricando;
c. fechas y horas de inicio de las etapas intermedias importantes y de la finalización de la producción;
d. el nombre de la persona responsable de cada etapa de producción;
e. las iniciales del (los) operador (es) que verificó (verificaron) cada una de estas operaciones (control de peso, por ejemplo);
f. el número de lote y/o número de análisis de control y las cantidades de cada una de las materias primas que se hayan pesado (incluyendo el número de lote y la cantidad de cualquier material recuperado o reprocesado que se haya agregado);
g. cualquier operación o hecho relacionado con el proceso y los equipos utilizados;
h. los controles efectuados durante el proceso y las iniciales de la (s) persona (s) que los hayan efectuado, como también los resultados obtenidos;
i. la cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas pertinentes de la fabricación (rendimiento) juntamente con comentarios o explicaciones acerca de las desviaciones significativas del rendimiento esperado;
j. notas detalladas acerca de problemas especiales, incluyendo una autorización firmada referente a toda desviación de la fórmula maestra.
Registro del envasado de lotes.
14.28 Debe mantenerse un registro del envasado de lotes o partes de lotes procesados. Dicho registro debe basarse en las partes pertinentes de las instrucciones de envasado y el sistema de preparación del mismo debe tener por objeto evitar los errores de transcripción.
14.29 Antes de comenzar una operación de envasado debe verificarse que los equipos y el lugar de trabajo estén libres de productos de procesos anteriores, documentos y materiales que no se requieren para el proceso que está por iniciarse y que los equipos estén limpios y preparados para el uso. Dicha verificación debe registrarse.
14.30 La siguiente información debe registrarse en el momento de efectuarse cada acción y debe identificarse claramente a la persona responsable mediante su firma o contraseña electrónica:
a. el nombre del producto, el número de lote y la cantidad de producto a granel a ser envasado, como también el número de lote y la cantidad de producto terminado que se espera obtener y la cantidad real obtenida;
b. la(s) fecha(s) y hora(s) de las operaciones de envasado;
c. el nombre de la persona responsable que efectúa la operación de envasado;
d. las iniciales de los operadores de cada una de las etapas siginificativas;
e. los controles efectuados con el fin de verificar la identidad y conformidad con las instrucciones de envasado, incluyendo los resultados de los controles durante el proceso;
f. los detalles de las operaciones de envasado efectuadas, incluyendo referencias a los equipos y a las líneas de envasado utilizadas y, de ser necesario, las instrucciones para dejar el producto sin envasar o bien un registro de la devolución al área de almacenamiento de un producto que no se haya envasado;
g. de ser posible, muestras de los materiales impresos utilizados en el envasado, incluyendo muestras que tienen el número de lote, fecha de vencimiento y cualquier otro dato sobreimpreso;

h. notas acerca de cualquier problema especial, incluyendo detalles de cualquier desviación de las instrucciones de envasado, con la autorización escrita de la persona responsable;
i. las cantidades y números de referencia o identificación de todos los materiales de envasado impresos y los productos a granel expedidos, utilizados, eliminados o devueltos al inventario y la cantidad de producto obtenida.
Procedimientos operativos normalizados y registros.
14.31 Deben establecerse procedimientos operativos normalizados y registros para la recepción de cada envío de materias primas y de materiales de envasado primario e impresos.
14.32 Los registros de recepción deben incluir:
a. el nombre del material que consta en la nota de envío y en los recipientes.
b. el nombre y/o código dado al material en el lugar de recepción si es diferente al del inciso anterior;
c. la fecha de recepción;
d. el nombre del proveedor y, de ser posible, el del fabricante;
e. el número de lote o referencia usado por el fabricante;
f. la cantidad total recibida y el número de envases recibidos;
g. el número asignado al lote después de su recepción;
h. cualquier comentario que sea pertinente (la condición en que se encuentran los recipientes, por ejemplo).
14.33 Deben establecerse procedimientos operativos normalizados para el rotulado interno, la cuarentena y el almacenamiento de las materias primas, material de envasado y otros materiales, como sea apropiado.
14.34 Deben establecerse procedimientos operativos normalizados para cada instrumento y equipo, y debe colocarse la transcripción escrita de los mismos cerca de dichos instrumentos y equipos.
14.35 Deben establecerse procedimientos operativos normalizados para el muestreo que especifiquen la(s) persona(s) autorizada(s) para recoger muestras.
14.36 Las instrucciones referentes al muestreo deben incluir:
a. el método y el plan de muestreo;
b. el equipo a ser empleado;
c. precauciones que deben tomarse para evitar la contaminación del material o el deterioro de su calidad;
d. las cantidades de las muestras a ser recogidas;
e. instrucciones referentes a alguna subdivisión de la muestra;
f. el tipo de recipientes a usarse para las muestras y si son recipientes aptos para el muestreo aséptico o para el muestreo normal;
g. precauciones especiales que deban tomarse, especialmente en lo referente al muestreo de material estéril o nocivo.
14.37 Debe establecerse un procedimiento operativo normalizado que incluya los detalles del sistema de numeración de lotes con el objeto de asegurar que cada lote de producto semielaborado, a granel o terminado se identifique con un número de lote específico.
14.38 Los procedimientos operativos normalizados para la numeración de los lotes, que se apliquen durante el proceso y la etapa de envasado deben estar relacionados entre sí.
14.39 Al establecer un procedimiento operativo normalizado para la numeración de los lotes se debe asegurar que no se repitan los mismos números de lotes; esto se aplica también al reprocesado.
14.40 La asignación de números a los lotes debe registrarse inmediatamente en un libro diario de operaciones, por ejemplo. En el registro debe incluirse la fecha de asignación, la identidad del producto y el tamaño del lote.
14.41 Deben establecerse por escrito los procedimientos para los análisis que se efectúan con materiales y productos en las distintas etapas de la fabricación, describiendo los métodos y equipos empleados. Debenregistrarse las pruebas efectuadas.
14.42 Los registros de los análisis deben incluir, como mínimo, los siguientes datos:
a. el nombre del material o producto y, cuando corresponda, de la forma farmacéutica;

b. el número del lote y, cuando corresponda, el nombre del fabricante y/o del proveedor;
c. referencias a las especificaciones y procedimientos de análisis correspondientes;
d. los resultados de los análisis, incluyendo observaciones, cálculos y referencias a las especificaciones (límites);
e. las fechas de los análisis;
f. las iniciales de las personas que efectuaron los análisis;
g. las iniciales de las personas que verificaron los análisis y los cálculos, cuando corresponda;
h. una indicación clara de la autorización o rechazo (o alguna otra disposición sobre la condición del material o producto) y la fecha y la firma de la persona designada como responsable.
14.43 Deben establecerse por escrito los procedimientos de autorización y rechazo de los materiales y productos, y especialmente el procedimiento para la autorización de venta de un producto terminado por una persona autorizada.
14.44 Deben mantenerse registros de la distribución de cada lote de un producto a fin de facilitar el retiro del lote si fuere necesario.
14.45 Deben establecerse procedimientos operativos normalizados y registros de las acciones efectuadas, como también, cuando sea apropiado, de las conclusiones resultantes acerca de lo siguiente:
a. armado de equipos y su validación;
b. aparatos de análisis y su calibración;
c. mantenimiento, limpieza y saneamiento;
d. cuestiones relativas al personal, incluyendo idoneidad, capacitación, vestimenta e higiene;
e. control del medio ambiente;
f. control de animales e insectos nocivos;
g. reclamos;
h. retiros de productos del mercado;
i. devoluciones.
14.46 Deben mantenerse libros diarios de operaciones con los equipos importantes e indispensables, y en ellos deben registrase, como sea apropiado, las validaciones, calibraciones, mantenimiento, limpieza o reparaciones, incluyendo fechas e identidad de las personas que lleven a cabo esas operaciones.
14.47 Deben registrarse debidamente y en orden cronológico el uso dado a los equipos importantes e indispensables y las áreas en que han sido procesados los productos.
14.48 Deben establecerse por escrito procedimientos por los cuales se asigne la responsabilidad por el saneamiento, describiendo detalladamente los horarios de limpieza, métodos, equipos y materiales a ser empleados, y las instalaciones objeto de la limpieza. Dichos procedimientos escritos deben cumplirse.
SEGUNDA PARTE - Buenas prácticas de fabricación y control de calidad
15 - Buenas prácticas de fabricación
15.1 PRINCIPIO - Las operaciones de producción deben seguir procedimientos claramente definidos con el con el objeto de obtener productos que reúnan las condiciones de calidad exigidas por las respectivas autorizaciones de comercialización.
GENERALIDADES
15.2 Todas las operaciones de manejo de materiales y productos, tales como cuarentena, muestreo, almacenamiento, rotulado, despacho, procesado, envasado y distribución, deben efectuarse de conformidad con procedimientos o instrucciones escritas y, cuando sea necesario, registrarse.
15.3 Siempre que sea posible, debe evitarse cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos. Cuando haya que efectuar alguna desviación, ésta debe ser aprobada por escrito por la persona designada, con participación del departamento de control de calidad, cuando sea apropiado.
15.4 En la medida que sea necesario, debe efectuarse el control de los rendimientos para asegurar que no haya discrepancias que superen los límites aceptables.

15.5 No deben llevarse a cabo operaciones con diferentes productos simultánea o consecutivamente en el mismo ambiente, a menos que no haya riesgo alguno de confusión o contaminación cruzada.
15.6 En todo momento durante el proceso, todos los materiales, envases a granel, equipos principales y, cuando sea apropiado, los ambientes utilizados, deben ser identificadas con carteles o de otra forma, con indicación del producto o material que se está procesando, su potencia (si corresponde), y el número del lote. Si fuere apropiado, dicha indicación debe también mencionar la etapa en que se encuentra la producción.
15.7 El acceso al recinto se efectúa la producción debe limitarse al personal autorizado.
15.8 No deben fabricarse productos no medicamentos en las áreas donde se fabrican productos farmacéuticos, o con equipos destinados a la producción de éstos, con las excepciones previstas en la sección 11.20.
15.9 Los controles durante el proceso se realizan en su mayoría dentro del área de producción. Estos no deben presentar riesgo alguno para la calidad del producto.
PREVENCION DE LA CONTAMINACION CRUZADA Y DE LA CONTAMINACION BACTERIANA EN LA PRODUCCION
15.10 Cuando en la producción se emplean materiales secos, deben tomarse precauciones especiales para prevenir la generación de polvo y su diseminación.
15.11 Se debe evitar la contaminación de una materia prima o de un producto por otra materia prima o producto. Este riesgo de contaminación cruzada accidental surge de la generación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles u organismos provenientes de materiales y productos durante las operaciones del proceso, como también de residuos que quedan en los equipos, de insectos que se introducen en el lugar y de contaminantes provenientes de las ropas y de la piel de los operarios, etc. La importancia de dicho riesgo varía según el tipo de contaminante y el producto que se contamine. Entre los contaminantes más peligrosos se encuentran los materiales altamente sensibilizantes, las operaciones biológicas, tales como organismos vivos, ciertas hormonas, sustancias citotóxicas y otros materiales sumamente activos. Los productos en los cuales la contaminación es más significativa son los parenterales, los que se aplican sobre heridas abiertas y los administrados en grandes dosis y/o por largo tiempo.
15.12 Se debe evitar la contaminación cruzada mediante la adopción de las siguientes medidas técnicas y administrativas, por ejemplo, se recomienda:
a. que la producción se lleve a cabo en áreas segregadas (lo cual es necesario para productos tales como materiales altamente sensibilizantes, hormonas, citostáticos o preparaciones biológicas (por ejemplo, microorganismos vivos);
b. que se establezcan áreas herméticas, con diferencias de presión y dotadas de extractores de aire;
c. que se reduzca al mínimo la contaminación causada por la recirculación o el reingreso de aire no tratado o insuficientemente tratado;
d. que se utilice vestimenta apropiada en las áreas donde se procesan los productos que corren un riesgo especial de contaminación;
e. que se empleen procedimientos de limpieza y descontaminación de eficacia conocida, ya que la limpieza incorrecta de los equipos constituye una fuente común de contaminación;
f. que se implemente un sistema cerrado de producción;
g. que se lleven a cabo pruebas para verificar si quedan residuos;
h. que se usen rótulos que indiquen el estado de limpieza de los equipos.
15.13 Debe verificarse periódicamente la eficacia de las medidas destinadas a prevenir la contaminación cruzada. Dicha verificación se debe hacer de conformidad con procedimientos operativos normalizados.
15.14 Las áreas donde se procesan productos susceptibles de contaminación microbiana deben ser sometidas periódicamente a operaciones de control microbiológico.
OPERACIONES DE PROCESADO: PRODUCTOS SEMIELABORADOS Y A GRANEL

15.15 Antes de iniciar una operación de procesado, deben adoptarse las medidas necesarias para asegurar que el área de trabajo y los equipos estén limpios y libres de materiales de

partida, productos, residuos de productos, rótulos, o documentos, que no sean necesarios para la nueva operación.
15.16 Se deben llevar a cabo y registrarse todos los controles durante el proceso y los controles ambientales.
15.17 Deben adoptarse medidas destinadas a indicar la existencia de fallas en los equipos o servicios (la provisión de agua y gas para los equipos, por ejemplo). Los equipos defectuosos deben retirarse del uso hasta que el defecto haya sido corregido. Los equipos de producción deben limpiarse de conformidad con procedimientos detallados por escrito y guardarse limpios y secos.
15.18 Los recipientes a ser llenados deben limpiarse antes del llenado. Se debe prestar especial atención a la eliminación de contaminantes tales como fragmentos de vidrio y partículas metálicas.
15.19 Cualquier desviación significativa del rendimiento esperado debe ser registrada e investigada.
15.20 Debe comprobarse que las tuberías y otros equipos destinados al transporte de productos de un área a otra estén conectados correctamente.
15.21 Las tuberías usadas para agua destilada o desionizada y, cuando sea apropiado, otras tuberías de agua deben ser desinfectadas de conformidad con procedimientos escritos que detallen los límites de la contaminación microbiológica y las medidas que deben adoptarse.
15.22 Los equipos e instrumentos de medición, pesaje, registro y control deben someterse a servicios de mantenimiento y calibración a intervalos preestablecidos, y debe mantenerse un registro de estas operaciones. Para asegurar el funcionamiento satisfactorio de los instrumentos, éstos deben ser controlados diariamente o antes de su empleo. Deben indicarse claramente las fechas en que se efectúan los trabajos de mantenimiento y calibracion y las fechas en que deba efectuarse una recalibración.
15.23 Las operaciones de mantenimiento y reparación no deben presentar ningún riesgo para la calidad de los productos.
OPERACIONES DE ENVASADO
15.24 Al establecer un programa de envasado, se debe tratar de reducir al mínimo el riesgo de contaminación cruzada, de confusiones y sustituciones. El envasado de un producto no debe hacerse muy cerca del envasado de otro producto distinto, a menos que se trate de lugares separados o vigilados por medios electrónicos.
15.25 Antes de iniciar las operaciones de envasado deben adoptarse medidas para asegurar que el área de trabajo, las líneas de envasado, las máquinas impresoras y otros equipos estén limpios y libres de productos, materiales, o documentos previamente usados que no son necesarios para la nueva operación. Mediante unalista de control apropiada debe verificarse que dichas líneas estén listas y esta operación debe registrarse.
15.26 El nombre y número de lote del producto que se está envasando deben ser exhibidos en cada estación o línea de envasado.
15.27 En condiciones normales, el rotulado debe efectuarse lo más pronto posible después de las operaciones de envasado y cierre. Si se demora el rotulado, se deben adoptar medidas apropiadas para asegurar que no haya confusión o error en el rotulado.
15.28 Se debe verificar si es correcta la impresión (de los códigos y fechas de vencimiento, por ejemplo), ya sea que se efectúe en forma independiente o como parte del proceso de envasado y esa verificación debe registrarse. Si la impresión se efectúa manualmente, debe verificarse a intervalos regulares.
15.29 Se debe prestar especial atención cuando se utilizan rótulos sueltos, cuando se efectúa una sobreimpresión fuera de la línea de envasado y en operaciones de envasado manual. Para evitar confusiones, es preferible utilizar los rótulos dispensados en rollos, antes que los sueltos. Si bien la verificación por medios electrónicos automáticos de todos los rótulos en la línea de producción puede ser útil para evitar errores, se debe controlar este sistema, cerciorándose de que los instrumentos de lectura electrónica de códigos, los contadores de rótulos, u otros aparatos similares estén funcionando correctamente.
15.30 La información impresa o estampada en los materiales de envasado debe ser bien clara y no debe borrarse o desteñirse con facilidad.

15.31 El control de los productos en la línea de producción debe incluir como mínimo la verificación de lo siguiente:
a. la apariencia general de los envases;
b. si los envases están completos;
c. si se han usado los productos y materiales de envasado correctos;
d. si la sobreimpresión se ha hecho debidamente;
e. si es correcto el funcionamiento de los controles de línea;
Las muestras recogidas de la línea de envasado no deben ser devueltas.
15.32 Los productos que se han visto involucrados en un acontecimiento inusual durante el envasado deben introducirse al proceso solamente después de que hayan sido inspeccionados, investigados y aprobados por personal autorizado. Se debe mantener un registro detallado de esta operación.
15.33 Si se observa alguna discrepancia significativa o inusual entre la cantidad del producto a granel y los materiales de envasado impresos y el número de unidades producidas, el hecho debe investigarse hasta encontrar una explicación satisfactoria antes de autorizar la expedición de los productos.
15.34 Una vez completada una operación de envasado, todos los materiales de envasado que tengan el código del lote envasado, y que no hayan sido utilizados, deben ser eliminados y esta acción debe registrarse. Si los materiales impresos no codificados son devueltos al inventario, se debe seguir un procedimiento escrito.
16 - Buenas prácticas de control de calidad
16.1 PRINCIPIO - En el control de calidad se encuentran involucrados el muestreo, las especificaciones y las pruebas, como también los procedimientos de organización, documentación y autorización que aseguren que se lleven a cabo todas las pruebas pertinentes, y que no se autorice el uso de materiales ni la expedición de productos para su distribución o venta, sin que se haya establecido que su calidad es satisfactoria. El control de calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar involucrado en todas las decisiones vinculadas con la calidad del producto.
Se considera fundamental que el departamento de control de calidad sea independiente del de producción.
CONTROL DE MATERIAS PRIMAS Y DE PRODUCTOS SEMIELABORADOS, A GRANEL Y TERMINADOS
16.2 En todas las pruebas deben cumplirse las instrucciones dadas en el procedimiento escrito para cada material o producto. El resultado debe ser verificado por el supervisor antes de que el material o producto sea autorizado o rechazado.
16.3 Las muestras deben ser representativas de los lotes de material de los cuales han sido recogidas, de conformidad con el procedimiento escrito y aprobado.
16.4 El muestreo se debe llevar a cabo de tal forma que se evite la contaminación u otros problemas que puedan influir negativamente en la calidad del producto.
16.5 Durante el muestreo se debe tener especial cuidado en evitar la contaminación o confusión de los materiales sometidos al muestreo. Deben estar limpios todos los equipos de muestreo que entran en contacto con los materiales. Es probable que deban tomarse precauciones especiales con algunos materiales excepcionalmente peligrosos o potentes.
16.6 Los equipos empleados en el muestreo deben limpiarse y, si fuere necesario, esterilizarse, antes y después de cada uso y deben almacenarse en forma separada de los demás equipos de laboratorio.
16.7 Cada envase de muestra debe tener un rótulo que indique:
a. el nombre del material sometido a muestreo;
b. el número del lote muestreado;
c. el número del envase de donde se ha recogido la muestra;
d. la firma de la persona que ha recogido la muestra;
e. la fecha del muestreo.
REQUISITOS EXIGIDOS EN LAS PRUEBAS
Materias primas y materiales de envasado -
16.8 Antes de autorizar el uso de materias primas o materiales de envasado, el jefe de

control de calidad debe cerciorarse de que se ha comprobado que los materiales reúnen las especificaciones referentes a la identidad, actividad, pureza y otros indicadores de la calidad.

16.9 Una muestra proveniente de cada envase de materia prima debe someterse a una prueba de identificación (ver tambiénla Sección 13.11).

16.10 Cada lote de materiales de envasado impresos debe ser examinado inmediatamente después de su recepción.

Controles durante el proceso -

16.11 Deben mantenerse registros de los controles efectuados durante el proceso, los cuales formarán parte de los registros de los lotes (ver la Seccion 15.2).

Productos terminados -

16.12 Antes de la autorización de cada lote de productos farmacéuticos, debe determinarse debidamente en el laboratorio que dicho lote cumple con las especificaciones establecidas para los productos terminados.

16.13 Los productos que no cumplen con las especificaciones establecidas o los criterios de calidad pertinentes, deben ser rechazados. Los productos rechazados pueden someterse a un reprocesamiento, si esto es viable, pero los productos reprocesados deben cumplir con todas las especificaciones y otros criterios de calidad antes de que sean aceptados y autorizados.

EXAMEN DE LOS REGISTROS DE PRODUCCION

16.14 Los registros de producción y control deben ser examinados, y si un lote no cumple con las especificaciones establecidas, debe someterse a una investigación completa. Esta investigación debe, si es preciso, extenderse a otros lotes del mismo producto y de otros productos que pudieran haber tenido alguna vinculación con el defecto o la discrepancia. La investigación efectuada debe registrarse por escrito, incluyendo las conclusiones de la misma y su seguimiento.

16.15 Las muestras recogidas de cada lote de producto terminado deben ser retenidas por un mínimo de un año después de la fecha de vencimiento. Los productos terminados deben mantenerse en su envase final y almacenados en las condiciones recomendadas. Las muestras de materias primas activas deben retenerse por un año por lo menos después de la fecha de vencimiento del correspondiente producto terminado. Siempre que su estabilidad lo permita, otras materias primas (salvo los solventes, gases y agua) deben retenerse por un mínimo de dos años. La cantidad de las muestras de materiales y productos retenidos debe ser suficiente para que éstos puedan ser sometidos a dos nuevos exámenes completos, como mínimo.

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

16.16 El departamento de control de calidad debe llevar a cabo una evaluación de los productos farmacéuticos terminados y, cuando fuere necesario, de las materias primas y productos semielaborados.

16.17 El departamento de control de calidad debe establecer fechas de vencimiento y especificaciones sobre el tiempo de conservación, sobre la base de pruebas de estabilidad referentes a las condiciones de almacenamiento.

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

a. una descripción completa del medicamento objeto del estudio;

b. los parámetros y métodos completos de pruebas, que describan todas las pruebas de potencia, pureza y características físicas, como también evidencias documentadas de que esas pruebas son indicadoras de la estabilidad del producto;

c. disposición de que se incluya un número suficiente de lotes;

d. cronograma de pruebas para cada medicamento;

e. disposición de que se establezcan condiciones especiales de almacenamiento;

f. disposición de que se retengan muestras apropiadas;

g. un resumen de todos los datos obtenidos, incluyendo las evaluaciones y conclusiones del estudio.

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

TERCERA PARTE - Normas complementarias y de apoyo

17 - Productos farmacéuticos estériles

EXPLICACION - Si bien estas normas no reemplazan a ninguna de las secciones de la Primera parte ni de la Segunda parte, hacen resaltar algunos puntos específicos para la fabricación de preparaciones estériles, con el objeto de reducir al mínimo los riesgos de la contaminación microbiológica, por partículas y pirogénica.

GENERALIDADES

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

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

17.3 Las áreas limpias destinadas a la fabricación de preparaciones estériles se clasifican, según las características del aire, en grados, A, B, C y D (ver tabla 1).

Tabla 1. Sistema de clasificación del aire en la fabricación de productos estériles.

Número máximo de

Grado Número máximo de partículas permitidas por m3 Microorganismos viables permitidos por m3

0,5 - 5 μm > 5 μm

A 3500 Ninguna Menos de 1

(Estación de trabajo de corriente de aire laminar)

B 3500 Ninguna 5

C 350000 2000 100

D 3500000 20000 500

Debe mencionarse que:

Los sistemas de corriente de aire laminar deben suministrar una velocidad de aire homogénea de aproximadamente 0,30 m/s para la corriente vertical y de aproximadamente 0,45 m/s para la corriente horizontal, pero la precisión de la velocidad del aire dependerá del tipo de equipo empleado.

Para alcanzar los grados de aire B, C y D, el número de cambios de aire debe ser generalmente mayor de 20 por hora en una habitación con un buen patrón de corriente de aire y filtros de aire de alta eficacia (HEPA).

Los valores bajos para los contaminantes son confiables solamente cuando se recoge un elevado número de muestras de aire.

La orientación dada con respecto al número máximo de partículas permitido corresponde, aproximadamente, a la Norma Federal de los Estados Unidos 209E (1992) como sigue: Clase 100 (grados A y B), Clase 10.000 (grado C) y Clase 100.000 (grado D).

Algunas veces, no es posible clasificar el aire con una norma determinada en el punto de llenado, en el momento en que se lleva a cabo una operación de llenado, debido a que el producto mismo genera partículas o pequeñas gotas durante la operación.

17.4 Cada operación de fabricación requiere un nivel apropiado de limpieza del aire, para reducir al mínimo los riesgos de contaminación microbiana o por partículas del producto o de los materiales que se están manipulando. En la Sección 17.5 se consignan los grados mínimos de aire requeridos para las diferentes operaciones de fabricación. Cuando el producto se expone al ambiente, las condiciones del aire indicadas en Tabla 1 deben mantenerse en la zona inmediatamente vecina al producto. Estas condiciones deben mantenerse también en todo el entorno del producto si el personal no está presente en el área de procesamiento y, si las condiciones se deterioran por cualquier razón, debe ser posible volver a las condiciones recomendadas después de transcurrido un breve período de limpieza. El empleo de tecnología de protección absoluta y de sistemas automatizados para reducir al mínimo la intervención humana en las áreas de procesamiento puede facilitar considerablemente el mantenimiento de la esterilidad de los productos fabricados. Cuando

se emplean dichas técnicas también tienen vigencia las recomendaciones contenidas en estas normas complementarias, en especial las que se refieren a la calidad del aire y su control con una interpretación apropiada de los términos "estación de trabajo" y "ambiente".

FABRICACION DE PREPARACIONES ESTERILES

17.5 En esta sección las operaciones de producción se dividen en tres categorías: la primera, en la cual la preparación se sella en su envase final y se somete a una esterilización terminal; la segunda, en la cual la preparación se esteriliza por filtración; y la tercera, en la cual la preparación no puede esterilizarse ni por filtración ni en forma terminal y, por consiguiente, debe producirse con materias primas estériles y en una forma aséptica. Los grados ambientales, según se especifica en las Secciones 17.5.1 a 17.5.3, deben ser fijados por el fabricante sobre la base de una serie de comprobaciones (llenados con medios estériles, por ejemplo).

Productos esterilizados en forma terminal -

17.5.1 Por lo general, las soluciones pueden prepararse en un ambiente grado D, con el objeto de obtener recuentos microbianos y de partículas bajos, aptos para filtración y esterilización inmediatas. Cuando se trata de preparaciones parenterales, el llenado debe efectuarse en una estación de trabajo de corriente de aire laminar (grado A), en un ambiente de grado D. El llenado de los recipientes de otros productos estériles no parenterales como, por ejemplo, ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones, generalmente puede hacerse en un ambiente de grado C antes de la esterilización terminal.

Productos esterilizados por filtración -

17.5.2 La manipulación de las materias primas y la preparación de soluciones deben efectuarse en un ambiente de grado C. Estas operaciones pueden efectuarse en un ambiente grado D, siempre que se hayan adoptado medidas adicionales para reducir al mínimo la contaminación, como por ejemplo el uso de sistemas cerrados antes de la filtración. Luego de la filtración estéril, el producto debe manipularse y cargarse en recipientes bajo condiciones estériles en un área de grado A o B, con ambiente de grado B o C, respectivamente.

Otros productos estériles preparados con materias primas en forma aséptica -

17.5.3 La manipulación de materias primas y todo proceso posterior debe efectuarse en un área de grado A o B, en ambientes de grado B o C, respectivamente.

PERSONAL

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

17.7 Todos los empleados (incluyendo el personal delimpieza y mantenimiento) que trabajan en dichas áreas deben someterse regularmente a programas de capacitación en disciplinas relacionadas con la correcta fabricación de productos estériles, incluyendo la higiene y conocimientos básicos de microbiología. En caso de que sea necesario el ingreso a las áreas de personas que no hayan recibido dicha capacitación (por ejemplo, personal de mantenimiento contratado), deben ser supervisadas cuidadosamente.

17.8 El personal que haya estado involucrado en el procesado de materiales de tejidos animales o de cultivos de microorganismos distintos de los usados en el proceso de fabricación en curso no debe ingresar a las áreas de preparación de productos estériles, a menos que se hayan aplicado procedimientos rigurosos y claramente definidos de descontaminación.

17.9 Deben mantenerse elevados niveles de higiene y limpieza personal y los empleados involucrados en la fabricación de preparaciones estériles deben ser instruidos para que informen cualquier situación que pueda causar la liberación de cantidades o tipos anormales de contaminantes; es conveniente que se efectúen exámenes periódicos para determinar si existen dichas condiciones. Una persona competente designada especialmente debe responsabilizarse de decidir acerca de las medidas que deban adoptarse con respecto al personal que podría estar causando situaciones anormales de peligro microbiológico.

17.10 A las áreas limpias no deben ingresar personas que vistan ropas de calle y el personal

que ingresa a los vestuarios deberá ya estar vestido con la ropa protectora que se utiliza dentro de la fábrica. Con respecto al cambio de ropas y al aseo personal, se deben seguir procedimientos escritos.

17.11 El tipo de ropas y la calidad de las mismas dependen del tipo de proceso de fabricación y del lugar de trabajo y las ropas deben vestirse de tal forma que los productos estén protegidos de la contaminación.

17.12 Las personas que ingresan en las áreas limpias no deben usar reloj de pulsera ni joyas, ni tampoco
cosméticos de los cuales puedan desprenderse partículas.

17.13 La vestimenta de las personas en el lugar de trabajo debe ser acorde al grado del aire del área respectiva. A continuación se describen las ropas exigidas para cada grado de aire:

- Grado D - El cabello y, cuando corresponda, la barba deben cubrirse. Se deben usar ropas de protección y calzados o cubre calzados apropiados. Deben adoptarse medidas apropiadas para evitar la contaminación proveniente del exterior del área limpia.
- Grado C - El cabello y, cuando corresponda, la barba deben cubrirse. Se deben usar trajes de una o dos piezas, cerrados en las muñecas y con cuello alto y calzados o cubre calzados apropiados. De la vestimenta empleada no debe prácticamente desprenderse fibra o partícula alguna.
- Grado B - Una cofia debe cubrir totalmente el cabello y, cuando corresponda, la barba; los bordes inferiores de la misma deben meterse dentro del cuello del traje; debe usarse una máscara para evitar que la cara desprenda gotas de sudor; deben usarse guantes de goma o material plástico esterilizados que no estén recubiertos de talco, como también calzados esterilizados o desinfectados; las botamangas de los pantalones deben meterse dentro de los calzados y los extremos de las mangas deben meterse dentro de los guantes. De la vestimenta empleada no debe prácticamente desprenderse fibra o partícula alguna y debe retener toda partícula que se desprenda del cuerpo.

17.14 A cada empleado de la sala de grado B se le debe suministrar vestimenta protectora limpia y esterilizada para cada sesión de trabajo, o al menos una vez al día si los resultados del control lo justifican. Los guantes deben desinfectarse regularmente durante las operaciones y las máscaras y los guantes deben cambiarse para cada sesión de trabajo, como mínimo. Es posible que sea necesario utilizar ropas descartables.

17.15 La limpieza y el lavado de las ropas utilizadas en las áreas limpias deben efectuarse de tal forma que no se les adhieran partículas contaminantes que posteriormente puedan desprenderse de las mismas. Es conveniente contar con instalaciones separadas para dichas ropas. Si las ropas se deterioran debido a la limpieza o lavado inadecuados, puede aumentar el riesgo de que de ellas se desprendan partículas. Las operaciones de lavado y esterilización deben efectuarse de conformidad con procedimientos operativos normalizados.

INSTALACIONES

17.16 De ser posible, todas las instalaciones deben diseñarse de tal forma que se evite el ingreso innecesario de personal de supervisión o control. El diseño de las áreas de grado B debe permitir que todas las operaciones puedan ser observadas desde el exterior.

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

17.18 Para reducir la acumulación de polvo y para facilitar la limpieza, no debe haber lugares que no puedan limpiarse y las instalaciones deben tener un mínimo número de repisas, estantes, anaqueles y equipos. Las puertas deben estar construidas de tal forma que no tengan superficies que no puedan limpiarse; por esta razón son inconvenientes las puertas corredizas.

17.19 En caso de existir cielorrasos falsos, éstos deben cerrarse herméticamente para prevenir la contaminación proveniente del espacio libre.

17.20 En la instalación de tuberías y conductos no deben quedar huecos difíciles de limpiar.

17.21 Siempre que sea posible, se debe evitar la instalación de sumideros y drenajes o bien excluirlos, de las áreas donde se efectúan operaciones asépticas. Donde haya necesidad de instalarlos, deben diseñarse, ubicarse y mantenerse de tal manera que se reduzca al mínimo el riesgo de contaminación microbiana; deben contar con sifones efectivos y cierres de aire que sean eficientes y fáciles de limpiar, con el fin de prevenir el reflujo de los líquidos.
17.22 Los vestuarios deben estar diseñados como esclusas de aire, para separar las diferentes etapas, del cambio de ropa, con mira a reducir al mínimo posible la contaminación de las ropas de protección con microoganismos y partículas. Dichas habitaciones deben limpiarse eficientemente con aire filtrado. A veces es conveniente contar con vestuarios independientes para la entrada y para la salida de las áreas limpias. Las instalaciones para el lavado de las manos deben estar ubicadas solamente en los vestuarios, nunca en los lugares donde se efectúan trabajos asépticos.
17.23 Las esclusas de aire no deben abrirse simultáneamente. Se debe contar con un sistema de cierre interbloqueado y con un sistema de alarma visual y/o auditivo para prevenir la apertura de más de una puerta a la vez.
EQUIPOS
17.24 Una entrada de aire filtrado debe barrer eficazmente el área y crear en todas las condiciones de trabajo, una presión positiva respecto de todas las áreas adyacentes. Además, se debe prestar especial atención a la protección de la zona de mayor riesgo, es decir, al ambiente inmediato al cual están expuestos y con el cual toman contacto los productos y los componentes limpios. Es posible que las recomendaciones concernientes al suministro de aire y a las diferencias de presión tengan que ser modificadas, en caso de que sea necesario albergar materiales tales como productos patogénicos, muy tóxicos, radiactivos, o virus o bacterias vivos. Para algunas operaciones tal
vez sea preciso contar con instalaciones de descontaminación y de tratamiento del aire que sale de un área limpia.
17.25 Debe demostrarse que los patrones de corriente de aire no presenten riesgo de contaminación; así, por ejemplo, se debe tener especial cuidado para asegurar que las corrientes de aire no distribuyan partículas, provenientes de personas, máquinas u operaciones, hacia un área de mayor riesgo para los productos.
17.26 Debe instalarse un sistema de advertencia que indique cuándo existe una falla en el suministro de aire. Entre una y otra área, donde la diferencia de presión de aire es importante, debe instalarse un indicador de presión y las diferencias deben registrarse regularmente.
17.27 Debe tenerse en cuenta la posibilidad de restringir el acceso innecesario a las áreas de llenado, como por ejemplo las zonas de llenado de grado A, donde podrían colocarse barreras para el efecto.
17.28 No debe permitirse que una cinta transportadora pase a través de una división colocada entre un área de grado B y un área de procesado de menor grado de limpieza de aire, a menos que dicha cinta se someta a esterilización continua (en un túnel de esterilización, por ejemplo).
17.29 De ser posible, para el procesado de productos estériles deben escogerse equipos que puedan ser eficientemente esterilizados por medio de vapor, calor seco u otros métodos.
17.30 Siempre que sea posible, el montaje y el mantenimiento de los equipos debe realizarse de tal manera que las operaciones puedan llevarse a cabo fuera del área estéril. Si los equipos necesitan ser esterilizados esto debe llevarse a cabo después del armado completo, si es posible.
17.31 Cuando el mantenimiento de los equipos se efectúa dentro de un área estéril, deben emplearse instrumentos y herramientas estériles y el área debe ser esterilizada y desinfectada, cuando sea apropiado, antes de volver a iniciar el proceso, en caso de que no se hayan mantenido las condiciones de esterilidad y/o asepsia durante el trabajo de mantenimiento.
17.32 Todos los equipos, incluyendoesterilizadores, sistemas de filtración de aire y sistema de tratamiento de agua, incluso destiladores, deben ser sometidos a un plan de mantenimiento y validación; debe registrarse la autorización de uso otorgada después del

mantenimiento de los mismos.
17.33 Las plantas de tratamiento de agua deben ser diseñadas, construidas y mantenidas de tal forma que se asegure la producción confiable de agua de calidad apropiada. En su funcionamiento dichas plantas no deben exceder la capacidad para la cual fueron diseñadas. En la producción, almacenamiento y distribución se debe procurar impedir el crecimiento microbiano, recurriendo a una circulación constante de 80° o a no más de 4°, por ejemplo.
SANEAMIENTO
17.34 Es sumamente importante el saneamiento de las áreas limpias. Deben limpiarse en forma completa, frecuentemente, y de conformidad con un plan escrito aprobado por el departamento de control de calidad. En caso de que se empleen desinfectantes, debe usarse más de un tipo, cambiándolos periódicamente. Deben efectuarse controles periódicos a fin de detectar cepas de microorganismos resistentes. En vista de su limitada eficacia, la luz ultravioleta no debe usarse en sustitución de la desinfección química.
17.35 Los desinfectantes y detergentes deben controlarse para detectar su posible contaminación microbiana; las diluciones deben mantenerse en recipientes limpios y no deben ser guardadas por mucho tiempo a no ser que hayan sido esterilizadas. Si un recipientes está parcialmente vacío no debe rellenarse.
17.36 La fumigación de las áreas limpias puede ser útil para reducir la contaminación microbiológica en los lugares inaccesibles.
17.37 Durante las operaciones, las áreas limpias deben controlarse a intervalos preestablecidos, mediante el recuento microbiano del aire y de las superficies; cuando se llevan a cabo operaciones asépticas, dicho control debe ser suficientemente frecuente como para asegurar que el ambiente esté dentro de las especificaciones. Deben tenerse en cuenta los resultados del control en la evaluación de los lotes para su posterior autorización. Se debe controlar también regularmente la calidad del aire con respecto al contenido de partículas. A veces es conveniente efectuar controles adicionales, aun cuando no se efectúen operaciones de producción, como por ejemplo después de la validación de los sistemas, de la limpieza y de la fumigación.
PROCESO
17.38 Durante todas las etapas del proceso deben adoptarse precauciones para reducir al mínimo la contaminación, incluso durante las etapas anteriores a la esterilización.
17.39 No deben fabricarse preparaciones que contengan microorganismos vivos en áreas usadas para el procesamiento de otros productos farmacéuticos, ni tampoco efectuarse el llenado de recipientes con dichas preparaciones; sin embargo, puede efectuarse el llenado de recipientes con vacunas de organismos inactivados o de extractos bacterianos en el mismo recinto que otros productos farmacéuticos estériles, siempre que la inactivación haya sido comprobada y se hayan efectuado procedimientos validados delimpieza.
17.40 El empleo de medios nutritivos que estimulan el crecimiento microbiano en ensayos destinados a simular las operaciones asépticas (llenado con medios estériles) constituye un factor importante en la comprobación general de un proceso aséptico. Tales ensayos deben reunir las siguientes características:
a. deben simular lo más fielmente posible operaciones reales, teniendo en cuenta factores tales como la
complejidad de las operaciones, el número de empleados que están trabajando y el tiempo de duración;
b. debe ser posible que en el (los) medios(s) seleccionado(s) se pueda cultivar un amplio espectro de microorganismos, incluyendo aquellos que se esperaría encontrar en un ambiente donde se efectúa el llenado;
c. deben incluir un número suficiente de unidades de producción para que se tenga un alto grado de seguridad de que puedan ser detectados niveles bajos de contaminación.
Se recomienda la inclusión de un mínimo de 3000 unidades de producción en cada llenado con medios estériles. Se debe procurar llegar al nivel cero de crecimiento, debiendo ser considerada inaceptable cualquier cifra superior a 0,1% de unidades contaminadas. Toda contaminación debe ser investigada. Los llenados con medios estériles deben repetirse a intervalos regulares y siempre que tenga que efectuarse una validación como resultado de

alguna alteración significativa en la producción, instalaciones, equipos u operaciones de procesado.
17.41 Se debe cuidar de que las validaciones no incidan negativamente en el proceso.
17.42 Deben controlarse regularmente las fuentes de provisión de agua, los equipos de tratamiento de agua y el agua tratada, para verificar si existen sustancias químicas, contaminación biológica, o contaminación con endotoxinas, con el fin de asegurar, antes de usarla, que el agua cumple con las especificaciones correspondientes al uso que se le quiere dar. Deben mantenerse registros de los resultados obtenidos y de las medida adoptadas.
17.43 Las actividades efectuadas en áreas estériles deben reducirse al mínimo, especialmente cuando se están efectuando operaciones asépticas y el movimiento de personal debe ser metódico y controlado, con el fin de evitar el excesivo desprendimiento de partículas y microorganismos. Debido a la naturaleza de la vestimenta empleada, la temperatura y la humedad del ambiente no deben ser tan altas que causen incomodidad.
17.44 Es preciso reducir al mínimo la contaminación microbiológica de las materias primas y la carga biológica debe ser verificada antes de la esterilización. En las especificaciones se deben incluir normas de calidad microbiológica, cuando los resultados de las operaciones de control así lo aconsejan.
17.45 La presencia de recipientes y materiales que pueden desprender fibras debe reducirse al mínimo en las áreas estériles y evitarse completamente cuando se está efectuando un trabajo aséptico.
17.46 Después del proceso final de esterilización, el manejo de los componentes, recipientes de productos a granel y equipos debe efectuarse de tal forma que no se contaminen nuevamente. Debe identificarse debidamente la etapa del procesado de componentes, recipientes de productos a granel y equipos.
17.47 El intervalo entre el lavado y el secado y la esterilización de los componentes, recipientes de productos a granel y otros equipos, como también el intervalo entre la esterilización y el uso, deben ser lo más breves posibles y estar sometidos a un límite de tiempo acorde con las condiciones de almacenamiento.
17.48 El tiempo transcurrido entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de filtros retenedores de bacterias debe ser lo más breve posible. Debe establecerse un tiempo máximo aceptable para cada producto, teniendo en cuenta su composición y el método de almacenamiento recomendado.
17.49 Todo gas utilizado para purgar una solución o un envase debe pasarse a través de un filtro esterilizador.
17.50 La contaminación microbiológica de los productos (carga biológica) debe ser mínima antes de la esterilización. Debe establecerse el límite funcional al que puede llegar la contaminación inmediatamente después de la esterilización, el cual debe estar relacionado con la eficiencia del método a ser empleado y con el riesgo de sustancias pirogénicas. Todas las soluciones, especialmente las parenterales de gran volumen, deben pasar por un filtro que retiene microorganismos, de ser posible inmediatamente antes del proceso de llenado. Cuando se trata de soluciones acuosas en recipientes cerrados herméticamente, los orificios compensadores de presión deben estar protegidos, por ejemplo, con filtros esterilizados hidrofóbicos.
17.51 Todos los componentes, recipientes de productos a granel y cualquier otro artículo que sea necesario en las áreas estériles donde se efectúan trabajos asépticos se deben esterilizar y, de ser posible, introducir a dichas áreas a través de esterilizadores de dos puntas embutidos en la pared. En algunas circunstancias podrían ser aceptables otros procedimientos que dan los mismos resultados en lo que respecta a impedir la contaminación (el envoltorio triple, por ejemplo).
17.52 Debe validarse la eficacia de cualquier sistema de procesamiento nuevo y esa validación debe repetirse a intervalos regulares, y especialmente cuando se ha hecho un cambio importante en el procesado o en los equipos utilizados.
ESTERILIZACION
17.53 Se puede efectuar la esterilización por medio del calor húmedo o seco, del óxido de etileno (u otro agente esterilizante gaseoso apropiado), por filtración y el subsiguiente

llenado aséptico de los recipientes finales estériles o por irradiación con radiación ionizante (pero no con radiación ultravioleta, a menos que este procedimiento haya sido totalmente validado). Cada método tiene sus aplicaciones y limitaciones particulares. De ser posible y conveniente, el método de elección debe ser la esterilización térmica.

17.54 Todos los procedimientos de esterilización deben ser validados. Se debe prestar especial atención cuando el método de esterilización adoptado se emplea con una preparación que no sea una simple solución acuosa o aceitosa. En todos casos, el método de esterilización debe estar de acuerdo con la respectiva autorización de fabricación y comercialización.

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

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

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

Esterilización térmica

17.58 Cada ciclo de esterilización térmica debe ser registrado mediante equipos apropiados, y con la debida precisión, como por ejemplo, en una tabla de tiempo/temperatura con una escala de tamaño adecuado. La temperatura debe registrarse mediante una sonda colocada en el punto más frío de la carga o de la cámara cargada, habiéndose determinado este punto durante la validación; preferiblemente la temperatura debe ser verificada, comparándola con otra temperatura tomada mediante otra sonda independiente colocada en la misma posición. La mencionada tabla de tiempo/temperatura, o bien una fotocopia de la misma, debe formar parte del registro del lote. Pueden emplearse también indicadores químicos o biológicos, pero éstos no deben reemplazar a los controles efectuados por medios físicos.

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

17.60 Luego de la etapa de alta temperatura de un ciclo de esterilización térmica, se deben tomar precauciones para evitar que una carga esterilizada se contamine durante el enfriamiento.

Esterilización con calor húmedo

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

17.62 Los productos a ser esterilizados, siempre que no se trate de recipientes herméticamente cerrados, deben envolverse en un material que permita la eliminación del aire y la penetración de vapor, pero que impida la recontaminación después de la

esterilización. Todas las partes de la carga deben estar en contacto con el agua o el vapor saturado a la temperatura requerida y por el tiempo requerido.

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

Esterilización con calor seco

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

Esterilización por radiación

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

17.66 Si la esterilización por radiación se encarga a un contratista independiente, el fabricante es responsable de asegurar que se cumplan las normas de la Sección 17.65, y que el proceso de esterilización sea validado. Deben especificarse las responsabilidades del operador de la planta de radiación (de emplear la dosis correcta, por ejemplo).

17.67 La dosis de radiación debe ser medida durante el procedimiento de radiación. Con este fin, se debe emplear dosímetros que sean 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 suficientemente cercanos unos a otros para asegurar que haya un dosímetro en la cámara en todo momento.

Cuando se trata de dosímetros plásticos, deben emplearse dentro del tiempo límite después de su calibración. Deben verificarse las absorbancias del dosímetro poco después de su exposición a la radiación. Los indicadores biológicos pueden emplearse solamente como un control adicional. Los discos de colores sensibles a la radiación pueden usarse para distinguir entre los envases que han sido sometidos a la radiación y aquellos que no; dichos discos no son indicadores de una esterilización adecuada. La información obtenida debe formar parte del registro del lote.

17.68 En los procedimientos de validación se debe asegurar que se tengan en cuenta debidamente los efectos de las variaciones en la densidad de los envases.

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

17.70 La dosis total de radiación debe administrarse dentro de un lapso preestablecido.

Esterilización por óxido de etileno

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

17.72 Es esencial el contacto entre el gas y los microorganismos; deben tomarse precauciones para evitar la presencia de organismos que puedan estar ocluidos en materiales tales como cristales o proteína seca. La naturaleza y cantidad de los materiales de envasado pueden influir significativamente en el proceso.

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

transcurrido antes de la esterilización.
17.74 Cada ciclo de esterilización debe ser controlado mediante indicadores biológicos, utilizando un número adecuado de unidades distribuidas en toda la carga. La información obtenida por este medio debe integrar el registro del lote.
17.75 Los indicadores biológicos deben ser almacenados y usados de conformidad con las instrucciones del fabricante y su desempeño debe ser verificado mediante controles positivos.
17.76 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 deben registrarse en una tabla durante todo el ciclo. Estos datos deben formar parte del registro del lote.
17.77 Después de la esterilización, la carga debe ser almacenada en forma controlada y con la debida ventilación, para permitir que el gas residual y los productos de reacción disminuyan hasta el nivel definido. Este proceso debe validarse.
FILTRACION DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS QUE NO PUEDEN SER ESTERILIZADOS EN SU ENVASE FINAL
17.78 Siempre que sea posible, los productos deben ser esterilizados en el envase final, preferiblemente por esterilización térmica. Ciertas soluciones y líquidos que no pueden ser esterilizados en el envase final, pueden ser filtrados a través de un filtro estéril con poros de tamaño nominal de 0,22 mm (o menos), o de uno que tenga características equivalentes de retención de microorganismos, y cargados en envases previamente esterilizados. Mediante tales filtros pueden eliminarse bacterias y hongos, pero no todos los virus y micoplasmas. Se debe tener en cuenta la posibilidad de complementar el proceso de filtración con algún grado de tratamiento térmico.
17.79 Debido a los potenciales riesgos adicionales que podría significar el empleo del método de filtración, a diferencia de otros métodos de esterilización, sería 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 esterilizante debe llevarse a cabo lo más cerca posible al punto de llenado.
17.80 No deben emplearse filtros que desprenden fibras. El uso de filtros que contienen asbestos debe descartarse totalmente.
17.81 Debe controlarse la integridad del filtro empleando un método apropiado, tal como la prueba de punto de burbujeo, inmediatamente después de cada uso (también sería conveniente verificar el filtro de esta manera antes del uso). El tiempo requerido para filtrar un volumen conocido de solución a granel y la diferencia de presión a ser empleada a lo largo de la filtración deben determinarse durante la validación y, si existen diferencias significativas, éstas deben consignarse en el registro del lote.
17.82 No debe usarse el mismo filtro durante más de un día de trabajo, a menos que se compruebe la inocuidad del uso adicional.
17.83 El filtro debe ser de naturaleza tal que no afecte al producto absorbiendo alguno de sus ingredientes o cediendo sustancias.
ACABADO DE PRODUCTOS ESTERILES
17.84 Los recipientes deben ser cerrados mediante métodos debidamente validados. Se debe verificar la integridad de algunas muestras empleando procedimientos adecuados.
17.85 Los recipientes cerrados herméticamente al vacío deben verificarse mediante el control de muestras de los mismos, para establecer si el vacío se ha mantenido después de trascurrido un tiempo predeterminado.
17.86 Los envases de productos parenterales llenos deben inspeccionarse individualmente. Si la inspección es visual, debe efectuarse bajo condiciones adecuadas y controladas de iluminación. Los inspectores deben someterse a controles regulares de vista, con anteojos puestos si los usan normalmente, y durante las inspecciones deben tener descansos frecuentes. Si se utilizan otros métodos de inspección, éstos deben validarse y los aparatos empleados deben ser controlados a intervalos regulares.
CONTROL DE CALIDAD

17.87 En la prueba de esterilidad deben incluirse no sólo muestras representativas de todo el lote, sino también muestras tomadas de las partes del lote consideradas como más expuestas al riesgo de contaminación, como por ejemplo:
a. en el caso de productos que han sido llenados asépticamente, entre las muestras se deben incluir las provenientes de envases llenados al inicio y al final del lote y luego de alguna interrupción importante del trabajo;
b. si se trata de productos que han sido esterilizados en sus envases finales, deben obtenerse muestras de la parte que potencialmente sea la más fría de la carga.
17.88 La prueba de esterilidad a la que se somete el producto terminado debe ser considerada sólo como la última de una serie de medidas de control mediante las cuales se asegura la esterilidad, y sólo puede interpretarse como parte de un conjunto que incluya los registros de las condiciones ambientales y el procesado de los lotes.
17.89 Los lotes que no pasan la prueba de esterilidad no pueden ser aprobados sobre la base de una segunda prueba, a menos que se lleve a cabo una investigación del tipo de organismo encontrado y de los registros sobre las condiciones ambientales y el procesado de los lotes y como resultado de la misma se demuestre que la prueba original no era válida.

17.90 Cuando se trata de productos inyectables, se debe considerar el control del agua y de los productos semielaborados y terminados para verificar si no contienen endotoxinas, empleando el método establecido por la Farmacopea Argentina. Para las soluciones de infusión de gran volumen, el control del agua o de los productos semielaborados debe efectuarse en todos los casos, además las pruebas exigidas para obtener la autorización de comercialización del producto terminado. Cuando una muestra no pasa la prueba, debe investigarse la causa y adoptarse las medidas correctivas necesarias.
18 - Buenas prácticas de fabricación para farmoquímicos
EXPLICACION - Debido a que existen diferencias fundamentales entre la producción de farmoquímicos y la formulación de productos farmacéuticos, no siempre es conveniente ni necesaria la estricta aplicación de las BPFC, como se indica en la parte principal de esta norma. Las presentes normas complementarias describen los procedimientos y prácticas que los fabricantes deben poner en práctica para asegurar que los métodos, instalaciones y controles empleados en la producción de farmoquímicos sean operados o manejados de tal forma que los productos posean la calidad y la pureza apropiadas para su uso en los productos farmacéuticos terminados.
GENERALIDADES
18.1 Para asegurar la calidad en la fabricación de los farmoquímicos, es esencial el control general de las operaciones. No puede permitirse el descuido en la fabricación de sustancias que pueden emplearse para salvar vidas, restaurar o promover la salud.
18.2 Más adelante se detallan las prácticas recomendadas para la fabricación de farmoquímicos. La observación de esas prácticas, que complementan las pruebas de control efectuadas desde el inicio hasta el final del ciclo de producción, contribuirán sustancialmente a la producción permanente de lotes uniformes de ingredientes farmacéuticos activos de alta calidad.
18.3 El fabricante tiene la obligación de asumir la responsabilidad por la calidad de los farmoquímicos que produce. Solamente el fabricante puede evitar errores y prevenir contratiempos mediante la imposición del cuidado necesario tanto en el proceso de producción como en los procedimientos de control. El fabricante debe ofrecer pruebas fehacientes de haber cumplido con las BPFC, a partir de la etapa en que el proceso o los materiales de partida empleados influyen de manera significativa en la calidad del ingrediente farmacéutico en cuestión. Este paso debe determinarse en cada caso individual mediante un acuerdo entre la autoridad sanitaria y el fabricante.
18.4 Las prácticas adecuadas descriptas más adelante deben ser tomadas como orientaciones generales. Siempre que sea necesario, pueden modificarse para adaptarlas a las necesidades individuales, toda vez que se logren los patrones de calidad establecidos para los farmoquímicos. La intención es que dichas prácticas adecuadas se apliquen a los procesos de fabricación (incluyendo el envasado y el rotulado) empleados en la producción

de farmoquímicos.
18.5 Existen casos en que varias compañías colaboran en la producción de un farmoquímico (incluyendo el envasado y el rotulado). Puede ocurrir también que un farmoquímico, envasado y rotulado sea reenvasado y/o rerrotulado y designado con un nuevo nombre. Dado que tales procedimientos constituyen parte de una operación de fabricación, deben someterse a las normas pertinentes descritas a continuación.
18.6 El objetivo de las prácticas descritas a continuación es que sean aplicadas a los ingredientes farmacéuticos activos tanto para preparaciones de uso humano como veterinario.
PERSONAL
18.7 Cada compañía debe contratar personal que posea las calificaciones y la competencia apropiadas para la producción y control de calidad de los ingredientes farmacéuticos activos. Cada una debe contar con el número adecuado de empleados que posean la educación, los conocimientos técnicos y la experiencia práctica para llevar a cabo la tarea que les corresponda.
18.8 Cada compañía debe poseer una organización bien definida que esté representada en un organigrama. Las responsabilidades de cada empleado deben estar asentadas por escrito para asegurar que no existan superposiciones o actividades sin un responsable. Las responsabilidades asignadas a una sola persona no deben ser tan vastas como para poner en peligro la calidad del producto.
18.9 El personal de todos los niveles debe estar adecuadamente capacitado para llevar a cabo las tareas y responsabilidades que se le asigna.
18.10 Deben adoptarse medidas para asegurar que ninguna persona afectada por una enfermedad contagiosa o que tenga lesiones abiertas en las partes expuestas del cuerpo esté involucrada en alguna etapa de la producción en la que esté en contacto directo con los ingredientes farmacéuticos que se elaboran.
INSTALACIONES
18.11 Todas las instalaciones, incluyendo las áreas que contengan tanques abiertos, deben estar construidas apropiadamente. Así mismo deben ofrecer un ambiente adecuado para efectuar las operaciones de producción y ser suficientemente amplias y aptas para el uso a que están destinadas. Las instalaciones no deben constituir factores que contribuyan a la confusión o contaminación real o potencial de los farmoquímicos. Además, deben estar planificadas de tal forma que permitan un ordenamiento lógico de las operaciones.
18.12 Para fines especiales, tal como la fabricación de productos estériles y de ciertos antibióticos, hormonas y sustancias citostáticas, la compañía debe contar con áreas separadas, diseñadas específicamente, cerradas y dotadas de sistemas independientes de provisión de aire.
18.13 A fin de mantener condiciones laborales higiénicas, la compañía debe ofrecer instalaciones apropiadas para el cambio de vestimenta, aseo personal y baños, como también lugares especiales para comer, beber y fumar.
EQUIPOS
18.14 El diseño, construcción, ubicación y mantenimiento de los equipos destinados a la fabricación de productos deben realizarse de tal forma que dichos equipos:
a. sean apropiados para el uso a que están destinados;
b. puedan limpiarse debidamente sin dificultad;
c. faciliten la reducción al mínimo del riesgo de contaminación de productos y envases durante el proceso de producción;
d. permitan una operación eficiente y, si corresponde, validada y confiable.
18.15 Los equipos destinados a la producción y a la realización de pruebas deben limpiarse, esterilizarse en caso necesario, usarse y mantenerse de conformidad con instrucciones específicas consignadas por escrito. Los equipos de uso múltiple deben ser sometidos a limpieza e inspección de limpieza antes de iniciar la fabricación de otro producto. Deben mantenerse registros de tales procedimientos.
18.16 De ser necesario, debe verificarse de antemano que los equipos destinados a la producción y a la realización de pruebas son aptos para estos fines.

18.17 En caso necesario se debe contar con equipos de control del proceso de producción. Los equipos destinados a la medición, registro y control deben calibrarse y verificarse a intervalos regulares y empleando métodos adecuados. Deben mantenerse registros adecuados de estas operaciones.
18.18 Los equipos defectuosos deben marcarse inmediatamente con etiquetas alusivas y repararse o retirarse lo más pronto posible. Las operaciones de mantenimiento técnico y reparación deben documentarse debidamente.
SANEAMIENTO
18.19 Se debe contar con programas escritos de saneamiento. Estos deben incluir procedimientos validados de limpieza de las instalaciones y los equipos, normas de calidad para el agua, instrucciones referentes a la higiene en la fabricación y manipulación de productos, e instrucciones relacionadas con la salud, prácticas higiénicas, vestimenta del personal y procedimientos de disposición de materiales desechados y residuos no utilizables.
18.20 Dichos programas deben ser puestos en práctica, como asimismo ponerse a conocimiento del personal involucrado y destacarse su importancia en las sesiones de capacitación.
18.21 Las personas deben usar ropas de protección y otros artículos de protección apropiados para las operaciones respectivas.
18.22 En las áreas donde se efectúan las operaciones de producción no se debe permitir comer, fumar, ni desarrollar actividades antihigiénicas.
DOCUMENTACION
Fórmulas maestras
18.23 Es necesario contar con instrucciones escritas acerca de cada una de las etapas de fabricación, almacenamiento y control de calidad de los productos. Dichas instrucciones deben ser actualizadas en la medida que sea necesario.
18.24 Se debe preparar una fórmula maestra, con instrucciones escritas relacionadas con las materias primas y los materiales de envasado (con referencia a la calidad y a la cantidad), como también detalles acerca de los procedimientos de fabricación y control de calidad para cada farmoquímico. De ser posible, la fórmula maestra debe prepararse para los tamaños de lotes normalizados.
18.25 El contenido y la distribución de las instrucciones y de las fórmulas maestras dentro de la compañía deben estar a cargo de personas competentes que posean suficiente experiencia en la producción y el control de calidad. Tanto las instrucciones como las fórmulas maestras deben estar debidamente firmadas y fechadas.
18.26 Las fórmulas maestras desactualizadas deben ser retiradas y guardadas para referencia. Deben prepararse copias de las fórmulas maestras, de tal forma que se elimine la posibilidad de error en la transcripción.
18.27 En algunas circunstancias, como por ejemplo en los primeros lotes de producción, tal vez no sea necesario modificar la fórmula maestra. Cualquier modificación debe ser autorizada y firmada por la persona autorizada. El documento modificado debe ser reemplazado lo antes posible por una nueva fórmula maestra.
Documentación de los lotes.
18.28 Durante la producción de cada lote de productos semielaborados y de ingredientes farmacéuticos activos debe completarse un registro de fabricación. El registro debe contener las partes pertinentes de la fórmula maestra, e incluir los siguiente datos:
a. el nombre del producto (y la denominación común internacional, si corresponde) o etapa y el tamaño y número de lote;
b. las fechas de las distintas etapas de producción;
c. los detalles de la producción, incluso una referencia a los principales equipos utilizados y los rendimientos;
d. el número de lote o el de referencia (o el número del análisis de control), si lo hubiere, de las materias primas empleadas en la producción;
e. un registro de los controles efectuados durante el proceso y de los resultados obtenidos;
f. los detalles de cualquier desviación de la fórmula maestra y autorización firmada para la

misma (o bien de cualquier desviación no prevista que haya sido sometida a investigación en lo que respecta a la calidad del producto);
g. información sobre los materiales recuperados y sobre los procedimientos empleados;
h. las iniciales de los operadores y la firma de la persona responsable de las operaciones de producción y la fecha de la firma;
i. todos los registros analíticos relacionados con el lote o una referencia que permita obtenerlos;
j. la decisión de autorizar o rechazar el lote en cuestión, con la fecha y la firma de la persona responsable de la decisión;
k. información sobre el examen de los registros de producción (ver la Sección 16.15).
18.29 En caso de que haya sido necesario llevar a cabo la producción y el control bajo contrato, debe incluirse esta información en el registro del lote.
18.30 Toda la información puede ser registrada por medio de sistemas de procesamiento de datos o bien por medios fotográficos u otros medios confiables. Las fórmulas maestras y los procedimientos operativos normalizados relacionados con el sistema deben estar disponibles y debe verificarse la exactitud de los registros. Si la documentación se maneja por sistemas de procesamiento electrónico de datos, solamente las personas autorizadas deben tener la posibilidad de ingresar o modificar datos computarizados y se debe llevar un registro de las modificaciones y supresiones; el acceso a los datos debe estar protegido por códigos u otros medios y el ingreso de datos importantes debe controlarse independientemente. Los datos referentes a los lotes que se registren electrónicamente deben estar protegidos por archivos de seguridad grabados en cinta magnética, microfilme, impresos u otros medios de protección. Es sumamente importante que durante el período de retención, sea fácil el acceso a los datos.
ARCHIVO DE REGISTROS Y MUESTRAS DE REFERENCIA
18.31 Los registros deben mantenerse de tal forma que puedan recuperarse los datos sobre las actividades relacionadas con la producción y el control de calidad de los farmoquímicos.

18.32 Los registros y las muestras de referencia de los ingredientes farmacéuticos activos y, si es necesario, de los productos semielaborados, deben retenerse por lo menos por un año después de la fecha de vencimiento del producto terminado o por un tiempo específico si el producto no tiene fecha de vencimiento.
PRODUCCION
Procedimientos de procesado
18.33 El proceso debe efectuarse de conformidad con la fórmula maestra.
18.34 Deben definirse los pasos que son de importancia crítica para la calidad de los farmoquímicos y deben comprobarse los procedimientos aplicados.
18.35 El proceso debe ser supervisado y llevado a cabo por personas competentes.
18.36 Durante el proceso, los envases, recipientes y equipos importantes deben ser rotulados en forma inequívoca o identificados con el nombre del producto y el número del lote.
18.37 Además de la documentación relacionada con el lote, debe estar disponible la información concerniente a las actividades diarias de cada departamento involucrado.
Materias primas
18.38 Una vez recibidas, las materias primas deben ser sometidas a cuarentena y muestreo, examinadas para verificar si se han cumplido las especificaciones establecidas; como también autorizadas o rechazadas, almacenadas, rotuladas y despachadas, todo conforme a instrucciones escritas.
18.39 Es posible que algunos materiales no sean sometidos a las pruebas de cumplimiento, debido a los peligros que ello involucra (como por ejemplo, el pentacloruro fosforoso y el sulfato de dimetilo). Esto es aceptable cuando se dispone de un certificado de análisis de lote expedido por el vendedor, y cuando hay una razón basada en la seguridad u otras consideraciones válidas.
Productos semielaborados
18.40 Siempre que sea necesario, los productos semielaborados deben someterse a prueba,

de conformidad con las especificaciones correspondientes; además, deben estar visiblemente identificados rotulados y almacenados.

Farmoquímicos

18.41 Cada lote terminado de principio activo debe cumplir con las especificaciones establecidas con respecto a la calidad, pureza, identidad y potencia, incluyendo, cuando corresponda, las especificaciones para pruebas y límites de residuos de solventes y otros reactivos.

18.42 En lo que respecta a la producción de farmoquímicos, es posible que la Sección 17 - Productos farmacéuticos estériles sea aplicable a aquellas etapas del procedimiento que puedan ejercer una influencia de importancia crítica en los aspectos cualitativos del producto farmacéutico terminado.

Envasado

18.43 Se debe tener sumo cuidado en la selección de los materiales de envasado para los principios activos. Esos materiales no deben ejercer ninguna influencia negativa sobre las sustancias y deben protegerlas de los factores externos y de la contaminación. Se debe contar con especificaciones apropiadas consignadas por escrito.

18.44 En todas las etapas de la producción se debe prestar atención especial a la prevención de errores de envasado. Deben establecerse procedimientos validados para proteger la calidad del producto en la etapa de envasado y para asegurar que se apliquen los rótulos correctos a los envases.

18.45 Los recipientes deben estar marcados en forma visible con los siguientes datos:

a. el nombre del producto;

b. su calidad, si se especifica;

c. el número del lote;

d. la fecha de vencimiento o de nueva prueba, si se especifica;

e. advertencias, de ser necesario;

f. condiciones de almacenamiento, si se especifican;

g. el nombre del fabricante y el del proveedor.

Control de calidad

18.46 Cada fabricante debe contar con una unidad independiente de control de calidad. El jefe de dicha unidad depende directamente de la gerencia de la compañía. Las principales atribuciones de la unidad de control de calidad son las siguientes:

a. aprobar:

I. las especificaciones y métodos de prueba de las materias primas, productos semielaborados, materiales de envasado y, si corresponde, de los principios activos;

II. los procedimientos de muestreo;

78>III. las instrucciones referentes al saneamiento y a la higiene;

IV. los métodos de reprocesado de los lotes rechazados o de los materiales recuperados;

V. otras instrucciones referentes a la calidad de los productos;

b. autorizar o rechazar las materias primas, los farmoquímicos, los materiales de envasado y, de ser necesario, los productos semielaborados;

c. asegurar que la estabilidad de los ingredientes farmacéuticos activos sea controlada;

d. investigar los reclamos referentes a la calidad de los farmoquímicos.

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

18.48 Si las circunstancias exigen el uso de laboratorios independientes, este hecho debe consignarse en los registros de análisis.

Estudios de estabilidad

18.49 Debe establecerse un programa escrito de prueba de la estabilidad de los ingredientes farmacéuticos activos. Deben emplearse métodos indicadores de la estabilidad.

18.50 Las muestras deben almacenarse en recipientes adecuados y en recipientes comerciales simulados, a temperatura ambiente o a la temperatura recomendada y bajo

condiciones exigentes.

18.51 Por lo general no es necesario establecer fechas de vencimiento para los farmoquímicos. Si las pruebas no indican un período razonable de conservación, como por ejemplo dos años o más en las condiciones previstas de almacenamiento, entonces se puede rotular el producto con una fecha arbitraria apropiada de vencimiento, sometiéndolo a una prueba en esa fecha o antes.

Autoinspección y auditorías de calidad

18.52 Con el fin de cumplir estrictamente con las BPFC, y todos los procedimientos y controles previstos, es recomendable que una compañía designe a un experto o a un grupo de expertos que efectúen regularmente inspecciones independientes de sus procedimientos de producción e inspección. Dichos expertos deben actuar con la mayor independencia posible en su labor de inspección de los procedimientos de producción e inspección.

18.53 Las autoinspecciones y las auditorías deben registrarse (ver la Sección 9).

Almacenamiento

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

18.55 Deben mantenerse registros de la distribución de cada lote de un ingrediente farmacéutico activo, con el propósito de facilitar el retiro del lote si fuere necesario, conforme a procedimientos escritos.

Reclamos y defectos

18.56 El fabricante debe establecer procedimientos escritos para la atención de los reclamos y defectos relacionados con la calidad de los ingredientes farmacéuticos activos.

18.57 Todas las acciones correspondientes deben adoptarse inmediatamente, como también investigarse a fondo todos los reclamos y registrarse toda la información respectiva.

18.58 El fabricante debe establecer un sistema que contemple la inspección de todos aquellos productos que hayan podido ser objeto de errores o fallas repetidas en los procedimientos de la compañía.

Materiales rechazados

18.59 El fabricante debe establecer instrucciones por escrito acerca de la forma como deben manejarse los materiales rechazados, sean éstos materias primas, productos semielaborados, materiales de envasado o principios activos. Los materiales rechazados deben ser claramente identificados como tales y almacenados bajo estricto control hasta su eliminación, reprocesamiento, o devolución al proveedor. - Pablo M. Bazerque.

LEGISALUD ARGENTINA

Copyright © BIREME Contáctenos