



# NORMAS DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

ESTADO PLURINACIONAL DE BOLIVIA  
MINISTERIO DE SALUD Y DEPORTES



medicamentos seguros  
eficaces y de calidad

Transparencia  
para el Cambio

**UNIMED**  
Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud

*Movilizados por el Derecho  
a la Salud y la Vida*



RESOLUCION SECRETARIAL

Nº 0296

13 JUN. 1997

VISTOS Y CONSIDERANDO:

Que, la Ley No. 1737 de 17 de diciembre de 1996 en su art. 18 establece que los laboratorios industriales farmacéuticos efectuarán la elaboración, envase y empaque de medicamentos basando su actividad de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL);

Que, es necesario contar con la Guía de Inspecciones de Buenas Prácticas de Manufactura, para verificar el correcto funcionamiento de los Laboratorios Industriales Farmacéuticos;

Que, las mencionadas normas requieren de un período de tiempo para la adecuación de los Laboratorios Industriales Farmacéuticos en lo que refiere a instalaciones, equipamiento capacitación de recursos humanos como a la documentación que respalde todas las actividades de la planta;

Que, la Dirección Nacional de Medicamentos conjuntamente con la Industria Farmacéutica, ha realizado la adecuación de las Normas de Buenas Prácticas de Manufactura y Buenas Prácticas de Laboratorio de la Organización Mundial de la Salud, para Bolivia;

Por tanto; la Secretaría Nacional de Salud en uso de las atribuciones conferidas por la Ley de Ministerios, su reglamentación y demás normas vigentes:

SE RESUELVE:

Primero. - Aprobar las Normas de Buenas Prácticas de Manufactura y Buenas Prácticas de Laboratorio adecuadas para Bolivia.

Segundo. - Aprobar la Guía de Inspecciones de Buenas Prácticas de Manufactura y su correspondiente reglamento de inspecciones, documentos sobre los que deberán basarse las inspecciones tanto a Laboratorios Industriales Farmacéuticos, como a empresas importadoras en aquellos aspectos inherentes a su actividad.

Tercero. - Los mencionados documentos constituyen la norma sobre la que deberá basarse la autorización para nuevos Laboratorios Industriales Farmacéuticos, y para aquellos ya establecidos será de aplicación obligatoria a partir del 1 de Junio de 2001.

La Dirección Nacional de Medicamentos, queda encargada del cumplimiento de la presente disposición.

Regístrese, hágase saber y archívese

ORIGINAL FIRMADO POR:  
Dr. Oscar Sandoval Morón  
SUBSECRETARIO DE SALUD  
SECRETARIA NACIONAL DE SALUD

Original firmado por:  
Dr. Oscar Sandoval Morón  
SECRETARIO NACIONAL DE SALUD

## TABLA DE CONTENIDO

Introducción	4
Consideraciones generales	5
Glosario	5
<b>Primera Parte. Administración de la calidad en la industria farmacéutica:</b>	
Filosofía y elementos esenciales	10
1. Garantía de la calidad	10
2. Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos (BPM)	12
3. Control de calidad	13
4. Saneamiento e higiene	14
5. Validación	14
Validación del procesado	14
6. Quejas	15
7. Retiro de un producto	16
8. Producción y análisis por contrato	16
Generalidades	17
El contratante	17
El contratista	17
El contrato	18
9. Autoinspección y auditorías de calidad	18
Puntos de la autoinspección	19
Equipo para la autoinspección	19
Frecuencia de la autoinspección	19
Informe de la autoinspección	19
Seguimiento	19
Auditoría de la calidad	19
Auditoría de los proveedores	20
10. Personal	20
Generalidades	20
Personal principal	21
Capacitación	22
Higiene personal	23
11. Instalaciones	24
Generalidades	24
Áreas accesorias	24
Áreas de almacenamiento	25
Áreas de pesaje	25
Área de producción	26
Área de control de calidad	27
12. Equipos	27
13. Materiales	28
Generalidades	28
Materias primas	28
Materiales de envasado	30
Productos intermedios y a granel	30

	Productos terminados	30
	Materiales rechazados y recuperados	30
	Productos retirados	31
	Productos devueltos	31
	Reactivos y medios de cultivo	31
	Patrones de referencia	32
	Materiales desechados	32
	Misceláneo	32
14.	Documentación	32
	Generalidades	33
	Documentos exigidos	34
	<b>Segunda Parte. Buenas Prácticas de Producción y control de calidad</b>	<b>42</b>
15.	Buenas Prácticas de Producción	42
	Generalidades	42
	Prevención de la contaminación cruzada y de la contaminación bacteriana en la producción	43
	Operaciones de procesado: productos intermedios y a granel	44
	Operaciones de envasado	44
16.	Buenas Prácticas de control de calidad	46
	Control de materias primas y de productos intermedios, a granel, y terminados	46
	Requisitos exigidos en las pruebas	47
	Examen de los registros de producción	48
	Estudios de estabilidad	48
	<b>Tercera Parte. Pautas complementarias y de apoyo</b>	<b>49</b>
17.	Productos farmacéuticos estériles	49
	Explicación	49
	Generalidades	49
	Fabricación de preparaciones estériles	50
	Productos esterilizados en forma Terminal	50
	Productos estériles filtrados	51
	Personal	51
	Instalaciones	53
	Equipos	54
	Saneamiento	55
	Procesado	55
	Esterilización	57
	Filtración de productos farmacéuticos que no pueden ser esterilizados en su recipiente final	61
	Terminado de productos estériles	61
	Control de calidad	62
18.	Buenas Prácticas de Manufactura para principios farmacéuticos activos (sustancias farmacéuticas a granel)	63
	Explicación	63
	Generalidades	63
	Personal	64
	Instalaciones	64

Equipos	65
Saneamiento	65
Documentación	66
Retención de registros y muestras de referencia	67
Producción	67
<b>Cuarta Parte. Pautas para la inspección de fabricantes de productos Farmacéuticos</b>	<b>71</b>
<b>Calificación de la Guía de Inspecciones</b>	<b>78</b>

## **NORMA NACIONAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (Productos Farmacéuticos)**

### **INTRODUCCIÓN.**

Todo sistema integral de garantía sobre la calidad de los productos farmacéuticos debe basarse no solo en un sistema confiable de procedimientos para autorizar el registro y la comercialización y en un análisis independiente del producto acabado, sino también en la seguridad lograda mediante una inspección independiente, de que todas las operaciones de fabricación que se realizan sean de conformidad con normas aceptadas, comúnmente conocidas como "Buenas Prácticas de Manufactura".

En 1969, la 22a. asamblea mundial de la Salud aprobó las normas recomendadas para la fabricación y la inspección de calidad de los medicamentos. Estas prácticas comprenden normas reconocidas y respetadas internacionalmente cuya opción y aplicación se recomienda a todos los países miembros, las cuales sirven de base para el sistema OMS de certificación de calidad de los productos farmacéuticos objeto del comercio internacional.

La Norma de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) es un instrumento administrativo en virtud del cual el estado se compromete, a petición de una parte interesada a certificar que:

- Esta autorizada la venta o distribución del producto.
- Las instalaciones industriales donde se fabrica el producto están sometidas a inspecciones regulares para comprobar si el fabricante se ajusta a las buenas prácticas de manufactura e inspección de la calidad.

Es así que se hace necesario que la Industria Farmacéutica Nacional elabore medicamentos, sujetándose a normas de BPM, las que facilitarán el control y garantía de la calidad de las mismas; dando seguridad y confiabilidad para su uso, administración, expendio y dispensación al paciente y a los profesionales de salud.

El proyecto de requisitos revisados para las BPM se compone de tres partes. La Primera Parte, "Administración de la calidad en la industria farmacéutica: filosofía y elementos esenciales", esboza los conceptos generales de la garantía de la calidad, como también los principales componentes o subsistemas de las BPM, que son responsabilidades conjuntas de la administración principal y de la administración de la producción y del control de calidad. Entre éstos se incluyen higiene, comprobación, auto inspección, personal, instalaciones, equipos, materiales y documentación.

La Segunda Parte, "Buenas Prácticas en la Producción y el Control de Calidad", provee asesoramiento con respecto a las acciones que debe efectuar separadamente el personal de producción y el de control de calidad, para la puesta en práctica de los principios generales de garantía de la calidad.

La Tercera Parte contiene dos pautas complementarias, pero no es una sección taxativa, pues se prevé la inclusión de otras pautas en el futuro, como por ejemplo las referentes a productos biológicos, materiales para ensayos clínicos, y comprobación.

Las estipulaciones incluidas en esta guía concuerdan totalmente con las normas antes mencionadas de la CEE y la CIF.

### **Consideraciones generales**

Los productos farmacéuticos autorizados deben ser producidos solamente por fabricantes registrados (que posean autorización de fabricación), cuyas actividades sean inspeccionadas regularmente por las autoridades nacionales. Esta guía de las BPM deberá usarse como patrón indispensable en el cumplimiento de las condiciones exigidas por las BPM, lo cual constituye uno de los elementos esenciales del Sistema de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional, y como base para la evaluación de las solicitudes de autorización de fabricación y para la inspección de las instalaciones de producción. Dicha guía puede usarse también para la capacitación de funcionarios encargados de la inspección de medicamentos, y la del personal de producción y control de calidad en la industria farmacéutica.

La guía puede aplicarse a la producción en gran escala de medicamentos en su forma farmacéutica terminada, incluyendo los procesos en gran escala empleados en los hospitales, y la preparación de materiales para ensayos clínicos.

Las Buenas Prácticas de Manufactura detalladas más adelante deben ser tenidas en cuenta como guías generales<sup>1</sup>, y pueden ser adaptadas a las necesidades individuales. No se pretende que la Primera y Segunda Parte de esta guía cubran todos los aspectos referentes a la producción de principios farmacéuticos activos, para los cuales en la Sección 18 se describen los requisitos específicos. La guía tampoco cubre aspectos de seguridad para el personal involucrado en la fabricación, ya que ello se rige por la legislación de cada país. No obstante, el fabricante es responsable de garantizar la seguridad de los trabajadores. Siempre que sea posible, deben emplearse las denominaciones comunes para las sustancias farmacéuticas designadas por la OMS, juntamente con los demás nombres designados.

### **GLOSARIO**

Las definiciones dadas a continuación se aplican a términos empleados en esta guía. Es posible que tengan significados diferentes en otros contextos.

#### **Área limpia**

Un área que cuente con un control definido del medio ambiente con respecto a la contaminación con partículas o microorganismos, con instalaciones construidas y usadas de tal manera que se reduzca la introducción, generación y retención de contaminantes dentro del área.

#### **Autorización para comercializar (licencia del producto, certificado de registro)**

Documento legal emitido por la autoridad competente en materia de reglamentación farmacéutica, que establece la composición y formulación detalladas del producto y las especificaciones de la farmacopea u otras especificaciones reconocidas de sus ingredientes y del producto final, y que incluye detalles sobre envasado etiquetado y tiempo de conservación.

---

<sup>1</sup> La palabra "debe(n)" empleada en este texto equivale a una recomendación urgente.

**Calibración**

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

**Comprobación**

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

**Consignación (o envío)**

Cantidad de materia prima, o de producto farmacéutico, preparada por un fabricante y que se suministra de una sola vez en respuesta a una determinada demanda o pedido. Un envío puede comprender uno o más envases o contenedores y puede incluir material proveniente de más de un lote.

**Contaminación cruzada**

Contaminación de materia prima, producto intermedio, o producto terminado, con otro material de partida o producto durante la producción.

**Control de calidad**

Véase la Primera Parte.

**Control durante el procesado**

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

**Cuarentena**

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

**Envasado**

Todas las operaciones, incluyendo las de llenado y etiquetado, a las que tiene que ser sometido un producto a granel para que se convierta en un producto terminado. El llenado estéril no sería considerado normalmente como parte del envasado, ya que se entiende por producto a granel el contenedor primario lleno, pero que aún no haya sido sometido al envasado final.

**Esclusa de aire**

Un lugar cerrado, con dos o más puertas, que se interpone entre dos o más habitaciones que sean, por ejemplo, de diferentes grados de limpieza, que tiene por objeto controlar el flujo de aire entre dichas habitaciones cuando se precisa ingresar a ellas. Una esclusa de aire está destinada a ser utilizada por personas o 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, embarque de productos terminados y los controles relacionados con estas operaciones.

**Fabricante**

Compañía que lleva a cabo las etapas de la fabricación.

**Fórmula maestra**

Documento (o conjunto de documentos) que especifique las materias primas con sus cantidades y materiales de envasado, y que incluya una descripción de los procedimientos y precauciones que deben tomarse para producir una cantidad específica de un producto terminado, como también las instrucciones para el procesado y el control durante el procesado.

**Garantía de la calidad**

Véase la Primera Parte.

**Principio farmacéutico activo (ingrediente farmacéutico activo)**

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

**Instrucciones de procesado**

Véase la fórmula maestra.

**Lote**

Una cantidad definida de materia prima, material de envasado, o producto procesado 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. A veces es preciso dividir un lote en una serie de sublotes, que más tarde se juntan de nuevo para formar un lote final homogéneo.

**Materia prima**

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

**Material de envasado**

Cualquier material, incluyendo el material impreso, empleado en el envasado de un producto farmacéutico, excluyendo todo envase exterior utilizado para el transporte o embarque. Los materiales de envasado 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 números y/o letras que identifique específicamente un lote en las etiquetas, 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 más, en un solo contenedor de la forma farmacéutica terminada.

**Persona autorizada**

Una persona responsable de autorizar la circulación de los lotes del producto terminado para su venta. La documentación de un lote del producto terminado debe ser firmada por una persona autorizada del departamento de producción y los resultados de la prueba del lote deben ser firmados por una persona autorizada del departamento de control de calidad para que pueda autorizarse la circulación del lote.

**Procedimiento operativo estandarizado**

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

**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; sin incluir el envasado final.

**Producto terminado**

Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el envasado en el contenedor final y el etiquetado.

**Producto devuelto**

Producto terminado enviado de vuelta al fabricante.

**Producto farmacéutico**

Todo medicamento destinado al uso humano o veterinario, presentado en su forma farmacéutica definitiva o como materia prima destinada a usarse en dicha forma farmacéutica, cuando está legalmente sujeto a inspección en el Estado Miembro exportador y en el Estado Miembro importador.

**Producto intermedio**

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

**Conciliación**

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

**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.

**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**

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

**Sistema de numeración de lotes**

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

## 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<sup>1</sup> 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 un organismo en lo que respecta a la calidad, en la forma como lo expresan y lo autorizan las autoridades superiores de dicho organismo.

Los elementos básicos de la administración de la calidad son:

- infraestructura apropiada o "sistema de calidad" que abarque la estructura, procedimientos, procesos y recursos; y
- 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, BPM y control de calidad constituyen aspectos de la administración de la calidad que se relacionan entre sí. Se los describe en este informe 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 tanto, la garantía de la calidad incorpora las BPM y otros factores, incluyendo aquellos que van más allá del alcance de esta guía, tales como el diseño y la elaboración del producto.

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

- a) que los productos farmacéuticos estén diseñados y elaborados de tal forma que se tengan en cuenta los requisitos de las BPM y otros códigos relacionados, tales como las

---

<sup>1</sup>Esta definición se conforma con la contenida en el Patrón Internacional ISO 9000.

- Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL)<sup>1</sup> y la Práctica Clínica Adecuada (PCA);
- b) que las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito y que se adopten los requisitos de las BPM;
  - c) que las responsabilidades gerenciales estén claramente especificadas en las instrucciones de trabajo;
  - d) que se tomen las medidas necesarias para la fabricación, provisión, y uso de materia prima y de envasado adecuados;
  - e) que se efectúen todos los controles necesarios de las materias primas, productos intermedios y productos a granel, y otros controles, calibraciones, y comprobaciones durante el procesado;
  - f) que el producto terminado sea procesado y controlado correctamente y de acuerdo con los procedimientos definidos;
  - g) que los productos farmacéuticos no sean vendidos ni suministrados antes de que las personas autorizadas (véase también la sección 10.6) hayan certificado que cada lote de producción ha sido fabricado y controlado en concordancia con los requisitos establecidos por las autoridades encargadas de la comercialización y con 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 actividad 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 debe asumir la responsabilidad de la calidad de los productos farmacéuticos para asegurar que sean apropiados para el uso previsto, que reúnan los requisitos necesarios para autorizar su comercialización, y que no sean riesgosos para el paciente, debido a su inocuidad, 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 numerosos departamentos a todos los niveles dentro de la compañía, de los proveedores y de los distribuidores.

Para que sea posible alcanzar el mencionado objetivo cualitativo, se debe contar con un sistema de garantía de la calidad de amplio alcance y correctamente aplicado, que incorpore las Buenas Prácticas de Manufactura y de control de calidad. Es preciso que sea plenamente documentado y que su eficacia sea controlada. Todas las partes del sistema de garantía de la calidad deben ser atendidas por personal competente, y es necesario que se disponga de recintos, equipos e instalaciones adecuados.

---

<sup>1</sup>Este es un código que rige el ensayo de sustancias químicas con el fin de obtener datos acerca de sus propiedades y asegurar su inocuidad para el ser humano y para el medio ambiente. Difiere de la descripción de las prácticas adecuadas de laboratorio en los laboratorios de control gubernamentales, contenida en el 30º Informe del Comité de Expertos de la OMS sobre Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas (OMS, Serie de Informes Técnicos, No 748, 1987, Anexo 11).

## 2. Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos (BPM)

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

- a) que todos los procesos de fabricación se definan claramente, se revisen sistemáticamente a la luz de la experiencia, y se compruebe que son el medio de fabricar 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 etiquetas 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 definidas han sido en realidad efectuados y que la cantidad y calidad del producto son las previstas; cualquier desviación significativa debe registrarse e investigarse exhaustivamente;
- g) que los registros referentes a la fabricación y distribución, los cuales permiten averiguar la historia completa de un lote, se mantengan de tal forma que sean completos y accesibles;
- h) que el almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de disminución de la calidad;
- i) que se establezca un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto, sea en la etapa de suministro o de venta;
- j) que se estudie toda queja contra un producto ya comercializado, como también que se investiguen las causas de los defectos de calidad, y se adopten medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos para prevenir que los defectos se repitan.

### 3. Control de calidad

3.1 El control de calidad es la parte de las BPM que se refiere al muestreo, especificaciones, y ensayo, como también a los procedimientos de organización, documentación, y 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 aprobada 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 fabricante debe contar con un departamento de control de calidad<sup>1</sup>. Se considera de importancia fundamental que el control de calidad sea independiente de la producción. El departamento de control de calidad debe ser 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 de llevar a cabo el muestreo, la inspección, y el ensayo de materias primas, materiales de envasado, y productos intermedios, a granel, y acabados y, en caso que sea apropiado, para efectuar el control de las condiciones ambientales en relación con las BPM.
- b) Deben obtenerse muestras de materias primas, materiales de envasado, y productos intermedios, valiéndose de métodos y de personal aprobados por el departamento de control de calidad.
- c) Los métodos de ensayo deben ser validados.
- d) Deben mantenerse registros (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 ingredientes deben tener la pureza exigida, los envases apropiados y las etiquetas correspondientes.
- f) Deben registrarse los resultados de la inspección y ensayo de materiales y de productos intermedios, a granel y terminados, para verificar si cumplen con las especificaciones; el examen de un producto debe incluir la revisión y evaluación de la documentación de producción pertinente y un estudio de las desviaciones de los procedimientos especificados.
- g) No se debe autorizar la venta o suministro de ningún lote de productos antes de su certificación por la(s) persona(s) autorizada(s) en el sentido de que el lote esté conforme los requisitos de la autorización de comercialización. La legislación exige que la autorización de circulación del lote deberá provenir conjuntamente de la persona autorizada del departamento de producción y de la persona autorizada del departamento de control de calidad.

---

<sup>1</sup>Con excepción del poseedor de sólo una parte del proceso de fabricación en virtud de un contrato (véase la sección 8).

h) Debe retenerse un número suficiente de producto para posibilitar un examen de éste en el futuro si fuere necesario; los productos retenidos deben guardarse en el paquete final, a menos que dicho paquete sea excepcionalmente voluminoso.

i) Debe mantenerse la documentación que respalde la calidad de la materia prima.

3.3 El departamento de control de calidad tendrá también otras atribuciones, tales como establecer, comprobar y poner en práctica todos los procedimientos de control de calidad, evaluar, mantener y almacenar las sustancias de referencia estandarizadas, asegurar el correcto etiquetado de los envases de materiales y productos, asegurar que se controle la estabilidad de los principios farmacéuticos activos, participar en la investigación de las quejas relacionadas 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, la fabricación (incluyendo el envasado), la documentación, el cumplimiento de las especificaciones del producto terminado, y el examen del paquete 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, véase 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 BPM y deben efectuarse conforme a protocolos definidos de antemano. Debe prepararse y archivar un informe escrito que resuma los resultados y las conclusiones registrados. Deben establecerse procesos y procedimientos sobre la base de un estudio de validación, los cuales se sometan periódicamente a una revalidación para asegurar que con ellos se puedan seguir obteniendo los resultados deseados. Se debe prestar especial atención a la validación de los procedimientos de producción, pruebas y limpieza.

##### **Validación de procesos**

5.2 Los procesos de importancia crítica deben validarse prospectiva y retrospectivamente.



5.3 Siempre que se adopte una fórmula o método de preparación, se deben tomar medidas para demostrar que son adecuados para el procesado empleado habitualmente. 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. Quejas**

6.1 Principio. Todas las quejas 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 todas las quejas y de decidir qué medidas deben adoptarse, juntamente con personal suficiente para asistirle en esa tarea. Si la designación recae en una persona que no sea la misma "persona autorizada", entonces ésta debe ser informada acerca de toda queja, averiguación, 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 queja referente a posibles defectos del mismo.

6.4 Toda queja acerca de un defecto en un producto debe ser registrada, incluyendo todos los detalles originales, e investigada cuidadosamente. La persona 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 que un defecto existe, 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 de la queja.

6.7 Se debe tomar nota de todas las decisiones y medidas adoptadas como resultado de una queja y referirlas a los registros correspondientes al lote en cuestión.

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

6.9 Se debe informar a las autoridades competentes si un fabricante tiene intenciones de adoptar alguna medida como resultado de un defecto del producto, su deterioro, o cualquier otro problema serio de calidad.

## **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 venta y organización. Si esta persona es otra que la persona encargada de la autorización del producto, 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 a nivel de hospitales y farmacias.

7.4 Se debe notificar inmediatamente a las autoridades competentes de todos los países en los que pudo haber sido distribuido un producto que ha sido retirado del mercado por tener un defecto real o 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 conciliarse los datos relacionados con las cantidades de productos distribuidos y retirados.

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 persona encargada de autorizar la circulación de cada lote de productos destinados a la venta, o de expedir el certificado de análisis, debe cumplir plenamente con sus responsabilidades.

## **Generalidades**

8.2 Todas las gestiones relacionadas con la fabricación y análisis contractuales, incluyendo cualquier cambio propuesto en las disposiciones técnicas o de otra índole, deben conformarse a 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 El contrato debe permitir que el contratante someta a auditoría las instalaciones del contratista.

8.5 En el caso del análisis por contrato, la persona autorizada es la responsable de dar la aprobación final antes de que se autorice la circulación del producto.

## **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 BPM descritas en esta guía.

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 cualesquiera otros requisitos legales. 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 conformen a todas las especificaciones correspondientes o bien que la comercialización del producto haya sido aprobada por la(s) persona(s) autorizada(s).

## **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 contractual de productos, 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 sin la previa evaluación y aprobación por el contratante. En todo acuerdo entre el contratista y un tercero se deberá asegurar que éste tenga acceso a la misma información que el contratante, en lo que respecta a la fabricación o análisis de productos.

8.11 El 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 profesionales que tengan conocimientos suficientes en tecnología y análisis farmacológicos, y en las BPM. Las partes contratantes deben manifestar su mutua conformidad con todas las disposiciones relacionadas con la producción y el análisis, las cuales deben conformarse a 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 expedición de los materiales; de la producción y control de calidad, incluyendo el control durante el procesado; y del muestreo y análisis. En lo que respecta al análisis, debe establecerse en el contrato si el contratista habrá de obtener muestras del producto en instalaciones del fabricante.

8.15 Los registros relacionados con la fabricación, análisis y distribución, como también las muestras de referencia, deben permanecer en manos del contratante o bien estar a su disposición. En caso que se reciban quejas o se alberguen sospechas de que existen defectos en el producto, todo registro que guarde relación con la evaluación de la calidad del producto debe estar especificado en los procedimientos del contratante relacionados con el retiro del producto del mercado por defectos de fabricación, y deberá ser accesible para las partes contratantes.

8.16 En el contrato se debe describir el manejo de las materias primas y productos a granel, intermedios y terminados, en caso de que sean rechazados. Se debe describir asimismo el procesamiento de 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 por parte del fabricante de las BPM en todos los aspectos de la producción y del control de calidad. El programa de autoinspección debe diseñarse de tal forma que sirva para detectar cualquier deficiencia en el cumplimiento de las BPM y recomendar las medidas correctivas necesarias. La autoinspección debe efectuarse en forma regular, pudiendo realizarse también en ocasiones especiales, como por ejemplo en caso de que un producto sea retirado del mercado o sea rechazado repetidas veces, o bien cuando las autoridades, oficiales de salud han anunciado una inspección. En el grupo encargado de la autoinspección deben incluirse personas que puedan evaluar el cumplimiento de las BPM en forma objetiva. Todas las recomendaciones referentes a medidas correctivas deben ponerse en práctica. El procedimiento de autoinspección debe documentarse, y debe instituirse un programa efectivo de seguimiento.

## **Puntos de la autoinspección**

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 y controles durante el procesado
- 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 quejas
- n) control de etiquetas
- o) resultados de las autoinspecciones anteriores y medidas correctivas adoptadas

## **Equipo para la autoinspección**

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

## **Frecuencia de la autoinspección**

9.4 La frecuencia de la autoinspección dependerá de las necesidades de cada compañía.

## **Informe de la autoinspección**

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, y
- c) medidas correctivas recomendadas.

## **Seguimiento**

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

## **Auditoría de la calidad**

9.7 Podría ser conveniente complementar la autoinspección con una auditoría de calidad, que consiste en un examen y evaluación de todo o parte del sistema de calidad, con el

propósito específico de mejorarlo. Por lo general, la auditoría de 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 (véase la sección 8, "Producción y análisis por contrato").

### **Auditoría de los proveedores**

9.8 En el departamento de control de calidad y en otros departamentos pertinentes recaerá la responsabilidad de la aprobación de los proveedores a quienes se pueda confiar la responsabilidad de proveer materias primas y de envasado que reúnan las especificaciones establecidas.

9.9 Antes de que un proveedor sea aprobado e incluido en las especificaciones, debe ser evaluado. En esta evaluación se deben tener en cuenta los antecedentes del proveedor y la naturaleza de los materiales requeridos. Si es necesaria una auditoría, en ella debe determinarse la capacidad del proveedor de cumplir con las normas de las BPM con respecto a los principios farmacéuticos activos (véase la sección 18).

## **10. Personal**

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

10.4 Todo el personal debe conocer los principios que rigen las BPM 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 jefe de producción, al jefe de control de calidad, y la(s) persona(s) autorizada(s). Normalmente, los cargos más importantes deben llenarse con personal a tiempo completo. El jefe de producción debe ser independiente del de control de calidad. 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 de los productos farmacéuticos y el control de su calidad debe poseer una educación científica y experiencia práctica adecuadas y acordes con las exigencias de la legislación nacional. Su educación debe incluir el estudio de una combinación adecuada de las siguientes ciencias: a) química (analítica u orgánica) o bioquímica, b) ingeniería química, c) microbiología, d) ciencias y tecnología farmacéutica, e) farmacología y toxicología, f) fisiología, u g) otras ciencias afines. Debe poseer también experiencia práctica en la fabricación y garantía de la 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 comparten algunas responsabilidades relacionadas con la calidad, incluyendo:

- 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 contractuales;
- h) establecimiento y vigilancia de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos;
- i) retención de registros;
- j) vigilancia del cumplimiento de las exigencias de las BPM;
- k) inspección, investigación y obtención de muestras con el fin de controlar los factores que pudiesen influir en la calidad de los productos.

10.9 El jefe del 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 procesado, y asegurar su estricto cumplimiento;
- c) asegurar que los registros de producción sean evaluados y firmados por la persona designada, antes de que se pongan a disposición del departamento de control de calidad;
- d) vigilar el mantenimiento del departamento en general, instalaciones y, equipos;
- e) asegurar que se lleven a cabo las debidas comprobaciones del procesado y las calibraciones de los equipos de control, como también que esas comprobaciones 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, de envasado, intermedios, a granel, 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, las instalaciones y los equipos;
- g) asegurar que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo las correspondientes a los procedimientos analíticos, y 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.

### **Capacitación**

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 BPM, 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 la 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 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 estar enferma o sufre lesiones abiertas, de tal forma que pueda verse afectada la calidad de los productos, no debe permitírsele manipular materias primas, de envasado, o de procesado, o bien productos farmacéuticos, hasta que se considere que la condición ha desaparecido.

10.19 Se debe comprometer a todos los empleados a 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, materiales primarios de envasado, y productos intermedios 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 cobertores para la cabeza. Una vez usadas, las ropas que volverán a usarse deben colocarse en contenedores separados y cerrados hasta que sean lavadas y, si fuere necesario, desinfectadas o esterilizadas.

10.22 Debe prohibirse el fumar, comer, beber, o masticar, como también el mantener plantas, alimentos, bebidas o elementos de fumar, 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 relacionados 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 no empleados, como por ejemplo empleados de contratistas, visitantes, administradores 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 de permitir una adecuada limpieza y mantenimiento del orden, a fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo y la suciedad, y en general toda condición que pueda influir negativamente en la calidad de los productos.

### **Generalidades**

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 elaboración y almacenamiento, o en el funcionamiento apropiado de los 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.

### **Áreas 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 guarda, 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 Si fuere posible, 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 para el efecto.

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

## **Áreas 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, materiales de partida y de envasado, materiales intermedios 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 y secas, y mantenidas a temperaturas aceptables. En los casos en que se requieren condiciones de almacenamiento especiales (determinada temperatura y humedad, por ejemplo), éstas deben establecerse, controlarse, y vigilarse.

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 contenedores 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 marcadas 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. 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 de uso indebido, incendio, o explosión 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 respectivas etiquetas, y debe prestarse especial atención al almacenamiento seguro y resguardado de dichos materiales.

## **Áreas de pesaje**

(pueden ser parte del área de almacenamiento o del área de producción)

11.19 El pesaje de las materias primas y la estimación de su rendimiento mediante esa operación generalmente se realizan en áreas separadas destinadas al pesaje, con dispositivos especiales para controlar el polvo, por ejemplo.

## **Área de producción**

11.20a Con el objeto de reducir al mínimo el riesgo de peligro médico serio causado por la contaminación cruzada, se debe contar con instalaciones independientes y autónomas para la fabricación de ciertos productos farmacéuticos, tales como los materiales altamente sensibilizantes: penicilínicos y cefalosporinas, preparaciones biológicas, hormonas, sustancias citotóxicas, productos farmacéuticos sumamente activos.

11.20b La fabricación de venenos, pesticidas y herbicidas, no debe efectuarse en instalaciones empleadas en la fabricación de productos farmacéuticos.

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 exigidas de limpieza.

11.22 Las áreas de trabajo y de almacenamiento durante el procesado 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 Los materiales primarios de envasado y los productos a granel intermedios que están expuestos al ambiente, las superficies interiores (paredes, pisos, y cielorrasos) deben tener un terminado suave y estar libres de grietas y aberturas, y no despedir partículas. Además, deben ser fáciles de limpiar adecuadamente y, si es necesario, de desinfectar.

11.24 Las cañerías, artefactos lumínicos, 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, y al ambiente exterior. Dichas áreas deben ser vigiladas 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 de tal forma que se eviten confusiones y contaminaciones cruzadas.

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

## **Área 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 emplean métodos de prueba biológicos, microbiológicos o por radioisótopos, deben estar 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 de almacenamiento para muestras, patrones 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 y 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 La cañería fija debe tener carteles que indiquen 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, debe prestarse especial atención a que se empleen 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 alcance 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 reactivos, aditivos, ni absorbentes, 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, 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 o procesamiento, hasta que sea autorizado su uso o distribución.

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

#### **Materias primas<sup>1</sup>**

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 el tema de las especificaciones establecidas por el fabricante para los materiales de partida sea discutido por éste con los proveedores. Es conveniente que el fabricante y los proveedores deliberen acerca de todos los aspectos de la producción y de control de materias primas, incluyendo la manipulación, etiquetado, requisitos de envasado

---

<sup>1</sup>Véase también la sección 18 de la Tercera Parte.

como también los procedimientos que deben observarse en caso de queja o rechazo.

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

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

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

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

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

- a) el nombre con que ha sido designado el producto y, cuando fuere aplicable, el código de referencia;
- 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) siempre que sea apropiado, la condición de los contenidos (en cuarentena, en prueba, autorizados, rechazados, devueltos, o retirados, por ejemplo);
- d) cuando corresponda, la fecha de caducidad, 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 la etiqueta en forma legible.

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

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

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 etiquetados.

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 etiquetados como tales.

## **Materiales de envasado**

13.16 La adquisición, manipulación, y control de los materiales 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, las etiquetas sueltas y otros materiales sueltos deben almacenarse y transportarse en contenedores 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 primario de envasado 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 departamento de envasado, en lo que respecta a su cantidad, identidad, y conformidad con las respectivas instrucciones de envasado.

## **Productos intermedios y a granel**

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

13.22 Al ser recibidos, los productos intermedios 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 expedición 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" (BPL).

## **Materiales rechazados y recuperados**

13.25 Los materiales y productos 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 habrán de reprocesarse 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 de control de calidad. 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; podrá considerarse su reventa, su reetiquetado o su inclusión en un lote subsiguiente, 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 y 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 etiquetarse debidamente. En la etiqueta se debe indicar la concentración, el factor de estandarización, el tiempo de conservación, la fecha en que debe efectuarse la reestandarización, y las condiciones de almacenamiento. La etiqueta debe estar firmada y fechada 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.

#### **Patrones de referencia**

13.34 Los patrones de referencia pueden estar disponibles en forma de patrones de referencia oficiales. Los patrones de referencia preparados por el fabricante deben ser analizados, autorizados, y almacenados como patrones de referencia oficiales. Asimismo, deben mantenerse en un área segura bajo la responsabilidad de una persona designada al efecto.

13.35 Los patrones 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 estandarización. Todo patrón de referencia preparado en la fábrica misma debe basarse en los patrones de referencia oficiales, cuando éstos están disponibles.

13.37 Todo patrón 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 contenedores de adecuado diseño, separados, y cerrados, de conformidad a la legislación existente al respecto.

13.39 No se debe permitir la acumulación de materiales desechados. Deben ser recolectados en receptáculos 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.

#### **Misceláneo**

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

### **14. Documentación**

14.1 Principio. La buena documentación es una parte esencial del sistema de garantía de la calidad y, por tanto, debe estar relacionada con todos los aspectos de las BPM. Tiene por objeto definir las especificaciones de todos los materiales y métodos de fabricación e inspección; asegurar que todo el personal involucrado en la fabricación sepa lo que tiene que hacer y cuándo hacerlo; asegurar que 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 dependen 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 con las autorizaciones de fabricación y comercialización.

14.3 Los documentos deben ser aprobados, firmados, y fechados por las personas autorizadas. 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 documentos que ya hayan sido modificados.

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 normalizados de operación, se deben mantener por un año, como mínimo, después de la fecha de caducidad 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 estandarizados de operación 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 un código 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, microfilm, impresos, u otros medios. Es especialmente importante que, durante el período de retención, pueda disponerse fácilmente de los datos pertinentes, dentro de un periodo razonable de tiempo.

## **Documentos exigidos**

### **Etiquetas**

14.10 Las etiquetas colocadas en los recipientes, equipos, o instalaciones deben ser claras e inequívocas, y preparadas de conformidad con el formato establecido por la compañía. A menudo resulta conveniente que en las etiquetas se usen colores, además de palabras, para indicar la condición en que se encuentra el producto (en cuarentena, aprobado, rechazado, o estéril, por ejemplo).

14.11 Todos los productos farmacéuticos terminados deben ser identificados mediante la etiqueta, de la forma exigida por la legislación vigente respectiva, y conteniendo los siguientes datos, como mínimo:

- a) el nombre del producto farmacéutico;
- b) una lista de los ingredientes activos (con sus respectivas denominaciones comunes internacionales, cuando corresponda) con indicación de la cantidad de cada uno y una declaración de los contenidos netos, como, por ejemplo, el número de unidades farmacéuticas, peso o volumen;
- c) número de lote asignado por el fabricante;
- d) fecha de caducidad 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.
- h) Número del Registro Sanitario;
- i) Nombre del Director Técnico; y
- j) Tipo de venta.

14.12 Para los patrones de referencia, la etiqueta o documento adjunto debe indicar la concentración, fecha de fabricación, fecha de caducidad, fecha en que el cierre se abre por primera vez, y condiciones de almacenamiento, en los casos apropiados.

### **Especificaciones y procedimientos de pruebas**

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 de envasado como para los productos terminados; cuando sea apropiado, se establecerán también especificaciones para los productos intermedios o a granel. Deben

incluirse también especificaciones para agua, disolventes, y reactivos (ácidos y bases, por ejemplo) usados en la producción.

14.15 Cada especificación debe ser aprobada y mantenida por la unidad de control de calidad. En las secciones 14.18-14.21 se hace referencia a las especificaciones para las materias primas; productos intermedios, y productos a granel y terminados.

14.16 Es necesario efectuar revisiones periódicas de las especificaciones para estar de acuerdo con nuevas ediciones de las farmacopeas u otros compendios adoptados por Ley.

14.17 En el laboratorio de control de calidad deben estar a disposición farmacopeas, patrones de referencia, espectros de referencia, y otros materiales de referencia.

### **Especificaciones para los materiales de partida y de envasado**

14.18 Las especificaciones para los materiales de partida y primarios, o para los materiales de envasado impresos, deben contener, cuando sea pertinente, una descripción de los materiales, incluyendo:

- a) el nombre (la denominación común internacional, cuando corresponda) y el código de referencia interna;
- b) la referencia, si la hubiere, a una monografía de la farmacopea;
- c) normas de calidad y cantidad, con los límites de aceptación; y
- d) certificado de análisis de control de calidad del fabricante.

Según las prácticas de la compañía, pueden agregarse otros datos a las especificaciones, tales como:

- a) datos referentes al proveedor y al productor original de los materiales;
- b) una muestra de los materiales impresos;
- c) instrucciones para el muestreo y las pruebas, o una referencia a los procedimientos;
- d) condiciones de almacenamiento y precauciones que deben tomarse;
- e) 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 importantes, 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 revaloración de cada una de las materias primas, según lo determine su estabilidad.

### **Especificaciones para productos intermedios y a granel**

14.20 Se debe contar con especificaciones para los productos intermedios y a granel en caso de que éstos sean adquiridos o expedidos, o si los datos obtenidos de los productos intermedios se utilizan en la evaluación del producto final.

Dichas especificaciones deben ser similares a las especificaciones para las materias primas o para los productos terminados, como corresponda.

### **Especificaciones para productos terminados**

14.21 Las especificaciones para productos terminados deben incluir:

- a) el nombre del producto y el código de referencia, si corresponde;
- b) el (los) nombre(s) del (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) las normas de calidad y de cantidad, con los límites de aceptabilidad;
- g) las condiciones de almacenamiento y las precauciones que deban tomarse, cuando corresponda; y
- h) el período de conservación.

### **Fórmulas maestras**

14.22 Se debe contar con una fórmula maestra profesionalmente autorizada por la Dirección Técnica, para cada producto y tamaño de lote a fabricarse, y a disposición de las autoridades de la Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud, cuando la requiera.

14.23 La fórmula maestra debe incluir:

- a) el nombre del producto, con un código de referencia del producto, que se refiera a su especificación;
- b) una descripción de la forma farmacéutica, potencia del producto y tamaño del lote;
- c) una lista de 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 procesado);
- d) una indicación del rendimiento esperado con los límites de aceptabilidad y de los rendimientos intermedios pertinentes, en los casos que corresponda;
- e) indicación del lugar del procesado 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), ensamblaje, calibración, esterilización;
- g) instrucciones detalladas de los pasos a seguir en el procesado (inspección de materiales, tratamientos previos, secuencia en que se agregan materiales, cronograma de las operaciones de mezclado, temperaturas);
- h) instrucciones referentes a los controles durante el procesado con sus límites;
- i) cuando fuere necesario, normas para el almacenamiento de los productos, incluyendo el contenedor, el etiquetado y cualesquiera otras condiciones de almacenamiento; y
- j) precauciones especiales que deben adoptarse.

## **Instrucciones de envasado**

14.24 Se debe contar con instrucciones de envasado autorizadas profesionalmente por la Dirección Técnica, para cada producto, tamaño del envase y tipo de producto. Deben incluir o hacer referencia a:

- a) el nombre del producto;
- b) una descripción de su forma farmacéutica, potencia y método de aplicación cuando corresponda;
- c) el tamaño del envase en lo que respecta a su número, peso o volumen del producto en el recipiente final;
- d) una lista completa de todos los materiales de envasado exigidos para un lote de tamaño normal, incluyendo cantidades, tamaños y tipos, con el código n número de referencia 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 caducidad 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 de la operación de procesado, incluyendo cualquier operación secundaria importante, y de los equipos a ser usados;
- h) detalles acerca de los controles durante el procesado con instrucciones para el muestreo y los límites de aceptabilidad.

## **Registros del procesado de lotes**

14.25 Debe mantenerse un registro de procesado 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 de procesado, 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 procesado y en el momento en que se lleva a cabo cada acción, deben registrarse los datos indicados a continuación. Una vez completado el procesado, dicho registro debe ser firmado y fechado por la persona responsable de las operaciones de procesado. Los datos exigidos son:

- a) el nombre del producto;
- b) el número del lote que se está fabricando;
- c) fechas, N° de horas de inicio de las etapas intermedias importantes y del completamiento de la producción;
- d) el nombre de la persona responsable de cada etapa de producción;

- e) las iniciales del (los) operador(es) de las diversas etapas más importantes de la producción y, cuando corresponda, de la(s) persona(s) 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 procesado y los equipos utilizados;
- h) los controles efectuados durante el procesado 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 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 y código electrónico.

- a) el nombre del producto, el número de lote y la cantidad de material a granel a ser envasado, como también el número de lote y la cantidad de producto terminado que se espera obtener, la cantidad real obtenida y la conciliación;
- 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 significativas;
- 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 procesado;
- 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 del 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 caducidad 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 impresos usados en el envasado y los productos a granel expedidos, utilizados, eliminados devueltos al inventario y las cantidades de producto obtenidas con el fin de hacer posible una adecuada conciliación.

### **Procedimientos de operación estandarizado y registros**

14.31 Deben establecerse procedimientos de operación y registros estandarizados para la recepción de cada envío de materias primas y de materiales primarios y de envasado 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 a);
- 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 recipientes recibidos;
- g) el número asignado al lote después de su recepción; y
- h) cualquier comentario que sea pertinente (la condición en que se encuentran los recipientes, por ejemplo).

14.33 Deben establecerse procedimientos de operación estandarizados para el etiquetado interno, la cuarentena, y el almacenamiento de las materias primas, los de envasado y otros materiales, como sea apropiado.

14.34 Deben establecerse procedimientos de operación estandarizados 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 de operación estandarizados para el muestreo, los cuales 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 de operación estandarizado que incluya los detalles del sistema de numeración de lotes con el objeto de asegurar que cada lote de producto intermedio, a granel o terminado se identifique con un número de lote específico.

14.38 Los procedimientos de operaciones estandarizados para la numeración de los lotes que se apliquen a la etapa de procesado y a la etapa respectiva de envasado deben estar relacionados entre sí.

14.39 Al establecer un procedimiento de operación estandarizado 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. Deben registrarse 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 pertinentes;
- d) los resultados de los análisis, incluyendo observaciones y cálculos, y referencia 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 de operaciones estandarizados y registros de las acciones efectuadas, como también, cuando sea apropiado, de las conclusiones resultantes acerca de lo siguiente:

- a) ensamblaje de equipos y su comprobación;
- 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) quejas;
- h) retiros de productos del mercado; y
- i) devoluciones.

14.46 Deben mantenerse libros diarios de operaciones con los equipos importantes e indispensables, y en ellos deben registrarse, como sea apropiado, las comprobaciones, 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 PRODUCCIÓN Y CONTROL DE LA CALIDAD

#### 15. Buenas Prácticas de Producción<sup>1</sup> (BPP)

15.1 Principio. De conformidad con las autorizaciones de fabricación y comercialización, en las operaciones de producción se deben cumplir procedimientos claramente definidos con el objeto de obtener productos que reúnan las condiciones de calidad exigidas.

##### Generalidades

15.2 Todas las operaciones de manejo de materiales y productos, tales como cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, 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 de lo necesario, debe efectuarse el control de los rendimientos y la conciliación de las cantidades 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 la misma habitación, a menos que no haya riesgo alguno de confusión o contaminación cruzada.

15.6 En todo momento durante el procesado, todos los materiales, recipientes a granel, equipos principales y, cuando sea apropiado, las habitaciones utilizadas deben ser identificadas con carteles o de otra forma, con indicación del producto o material que se está procesando, su actividad (si corresponde), y el número del lote. Si fuere apropiado, dicha indicación debe también mencionar la etapa en que se encuentra la producción.

15.7 El acceso al recinto donde se efectúa la producción debe limitarse al personal autorizado.

15.8 En circunstancias normales, no deben fabricarse productos no medicamentosos en las áreas donde se fabrican productos farmacéuticos, o con equipos destinados a la producción de éstos.

---

<sup>1</sup>Para la fabricación de productos estériles, véase la sección 17 de la Tercera Parte. Para la fabricación de principios farmacéuticos activos (sustancias farmacéuticas a granel), véase la sección 18 de la Tercera Parte.

15.9 Los controles durante el procesado se realizan mayormente dentro del área de producción. No deben presentar riesgo alguno para la calidad del producto.

### **Prevención de la contaminación cruzada y de la contaminación bacteriana en la producción**

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 un material de partida o de un producto por otro material de partida 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 de procesado, como también de residuos que quedan en los equipos, de insectos que se introducen en el lugar, y de contaminantes provenientes de las ropas y de la piel de los operarios, etc. La importancia de dicho riesgo varía según el tipo de contaminante y el producto que se contamine. Entre los contaminantes más peligrosos se encuentran los materiales altamente sensibilizantes, las preparaciones biológicas, tales como organismos vivos, ciertas hormonas, sustancias citotóxicas, y otros materiales sumamente activos. Los productos en los cuales la contaminación sería más significativa son los que se administran mediante inyección o se aplican a las heridas abiertas, y los administrados en grandes dosis y/o por largo tiempo.

15.12 Se debe evitar la contaminación cruzada mediante la adopción de las siguientes medidas técnicas y administrativas, entre otras. Se recomienda:

- a) que la producción se lleve a cabo en áreas segregadas, lo cual debe ser necesario para productos tales como penicilinas, vacunas vivas, preparaciones bacterianas vivas, y ciertas sustancias biológicas, y "por campañas" (es decir, con intervalos de tiempo), y limpieza adecuada entre una y otra producción;
- 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 instituya un "sistema cerrado" de producción;
- g) que se lleven a cabo pruebas para verificar si quedan residuos;
- h) que se usen etiquetas 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 de operación estandarizados.

15.14 Las áreas donde se procesan productos susceptibles deben ser sometidas periódicamente a operaciones de control microbiológico.

## **Operaciones de procesado: productos intermedios 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, etiquetas, o documentos, que no sean necesarios para la nueva operación.

15.16 Se deben llevar a cabo y registrarse todos los controles durante el procesado 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 en análisis. Deben indicarse claramente las fechas en que se efectúan los trabajos de mantenimiento y calibración 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 reducir al mínimo el riesgo de la contaminación cruzada, de confusiones, y de 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 una lista 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 manejando deben ser exhibidos en cada estación o línea de envasado.

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

15.28 Se debe verificar si es correcta la impresión (de los códigos y fechas de caducidad, 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 etiquetas sueltas, y cuando se efectúa una sobreimpresión fuera de la línea de envasado, y en operaciones de envasado manual. Normalmente, y para evitar confusiones, es preferible utilizar las etiquetas dispensadas en rollos, antes que las sueltas. Si bien la verificación por medios electrónicos automáticos de todas las etiquetas 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 etiquetas, 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) si es apropiada 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 deben ser devueltas.

15.32 Los productos que se han visto involucrados en un acontecimiento inusual durante el envasado deben reintroducirse 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 durante la conciliación 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 deben ser eliminados y este hecho 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 venta o provisión, 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 control de calidad sea independiente de la producción<sup>1</sup>.

### **Control de materias primas y de productos intermedios, 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 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 contenedor de muestra debe tener una etiqueta que indique:

- a) el nombre del material sometido a muestreo;
- b) el número del lote;

---

<sup>1</sup>Véase también la sección 3 de la Primera Parte.



- c) el número del contenedor de donde se ha recogido la muestra;
- d) la firma de la persona que ha recogido la muestra; y
- e) la fecha del muestreo.

### **Requisitos exigidos en las pruebas**

#### **Materiales de partida y de envasado**

16.8 Antes de autorizar el uso de materiales de partida o 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 calidad.

16.9 Una muestra proveniente de cada contenedor de material de partida debe someterse a prueba (véase también la sección 13.11).

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

16.11 En reemplazo de la prueba efectuada por el fabricante, puede aceptarse un certificado de análisis suministrado por el proveedor, siempre que el fabricante establezca la confiabilidad de dicho análisis mediante una comprobación periódica de los resultados de las pruebas efectuadas por el proveedor (véanse las secciones 9.8 y 9.9), y una auditoría "in situ" de la capacidad del proveedor. (Esto no afecta lo dispuesto en la sección 16.9). Los certificados deben ser originales, no fotocopias, a no ser que éstas estén legalizadas fehacientemente. Los certificados deben contener la siguiente información:

- a) identificación del proveedor, firma de funcionario competente y declaración de la idoneidad del primero;
- b) nombre y número de lote del material sometido a prueba;
- c) indicación de las especificaciones y métodos empleados; e
- d) indicación de los resultados obtenidos en las pruebas y fecha de las mismas.

#### **Control durante el procesado**

16.12 Deben mantenerse registros de los controles efectuados durante el procesado, los cuales formarán parte de los registros de los lotes (véase la sección 15.2).

#### **Productos terminados**

16.13 Antes de la autorización de cada lote de productos farmacéuticos, debe determinarse debidamente en el laboratorio que dicho lote esté conforme a las especificaciones establecidas para los productos terminados.

16.14 Los productos que no se conforman a las especificaciones establecidas o a los criterios de calidad pertinentes deben ser rechazados. Pueden someterse los productos rechazados 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 producción<sup>1</sup>**

16.15 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.

16.16 Las muestras recogidas de cada lote de producto terminado deben ser retenidas por un mínimo de un año después de la fecha de caducidad. Deben mantenerse en su envase final y almacenado en las condiciones recomendadas. Si se producen envases excepcionalmente grandes, podrán guardarse muestras más pequeñas en recipientes apropiados. La documentación que respalde las materias primas activas y excipientes deben retenerse por lo menos un año después de la fecha de caducidad del correspondiente producto terminado. La cantidad de las muestras de productos terminados retenidos debe ser suficiente para que éstos puedan ser sometidos a dos nuevos exámenes completos, como mínimo.

## **Estudios de estabilidad**

16.17 El departamento de control de calidad debe llevar a cabo una evaluación de los productos farmacéuticos terminados y, cuando fuere necesario, de los materiales de partida y productos intermedios.

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

16.19 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 actividad, pureza, y características físicas, como también evidencias documentadas de que esas pruebas indican estabilidad;
- 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; y
- g) un resumen de todos los datos obtenidos, incluyendo las evaluaciones y conclusiones del estudio.

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

---

<sup>1</sup>Se conoce también como examen de lotes.

## TERCERA PARTE

### PAUTAS COMPLEMENTARIAS Y DE APOYO

#### 17. Productos farmacéuticos estériles

##### Explicación

Si bien estas pautas no reemplazan a ninguna de las secciones de la Primera Parte ni de la Segunda, 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, a las cuales se debe suministrar 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 exigidas del aire, en grados A, B, C, y D (véase el Cuadro 1 ).

**Cuadro 1**

Sistema de clasificación del aire en la fabricación de productos estériles

Grado	Máximo número de partículas permitidas por m <sup>3</sup>		Máximo número de microorg.viables permitidos por m <sup>3</sup>
	0,5-5 µm	>5 µm	
A (Estación de trabajo de corriente de aire laminar)	3 500	ninguna	menos de 1
B	3 500	ninguna	5
C	350 000	2 000	100
D	3 500 000	20 000	500

Para obtener aire que posea las características exigidas, deben emplearse los métodos indicados por normas establecidas para el efecto. 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 más alto que 0 por hora en una habitación con un buen patrón de corriente de aire y filtros de aire particulado 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, al Patrón 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).

Tal vez no siempre sea posible demostrar que se ha cumplido con un patrón determinado del aire al punto de llenado durante el proceso de llenado, debido a que del producto mismo se generan partículas o pequeñas gotas.

17.4 Cada operación de fabricación requiere un nivel apropiado de limpieza del aire, para reducir al mínimo los riesgos de la contaminación particulada o microbiana 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 particuladas y microbianas indicadas en el Cuadro 1 deben mantenerse en la zona inmediatamente vecina al producto. Estas condiciones deben mantenerse también en todo el entorno del producto si el personal no está presente en el área de procesamiento y, si las condiciones se deterioran por cualquier razón, debe ser posible volver a las condiciones recomendadas después de transcurrido un breve período de "limpieza". El empleo de tecnología de protección absoluta y de sistemas automatizados para reducir al mínimo la intervención humana en las áreas de procesamiento puede facilitar considerablemente el mantenimiento de la esterilidad de los productos fabricados. Cuando se emplean dichas técnicas también tienen vigencia las recomendaciones contenidas en estas pautas complementarias, en especial las que se refieren a la calidad del aire y su control, con una interpretación apropiada de los términos "sitio de trabajo" y "ambiente".

### **Fabricación de preparaciones estériles**

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 recipiente final y se somete a una esterilización terminal; la segunda, en la cual la preparación se esteriliza por filtración; y la tercera, en la cual la preparación no puede esterilizarse ni por filtración ni en forma terminal y, por consiguiente, debe producirse con materiales de partida estériles y en una forma aséptica. Los grados ambientales, según se especifica en las secciones 17.5.1-17.5.3, deben ser fijados por el fabricante sobre la base de series de comprobación (llenados en medios estériles, por ejemplo).

### **Productos esterilizados en forma terminal**

17.5.1 Por lo general, las soluciones deben prepararse en un ambiente de grado C, con el objeto de obtener conteos microbianos y particulados bajos, aptos para filtración y

esterilización inmediatas. Las soluciones pueden prepararse en ambientes de grado D, siempre que se hayan tomado medidas adicionales para reducir al mínimo la contaminación, como por ejemplo el uso de frascos cerrados. 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 C. La preparación de otros productos estériles como, por ejemplo, ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones, y el llenado de los recipientes generalmente deben hacerse en ambiente de grado C antes de la esterilización terminal.

### **Productos estériles filtrados**

17.5.2 La manipulación de las materias primas y la preparación de soluciones deben efectuarse en un ambiente de grado C. Estas actividades pueden efectuarse también en un ambiente de grado D, siempre que se hayan adoptado medidas adicionales para reducir al mínimo la contaminación, como por ejemplo el uso de recipientes 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 procesado 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 fuera de las áreas respectivas.

17.7 Todos los empleados (incluyendo el personal de limpieza y mantenimiento) que trabajan en dichas áreas deben someterse regularmente a programas de capacitación en disciplinas relacionadas con la correcta fabricación de productos estériles, incluyendo la higiene y conocimientos básicos de microbiología. En caso de que sea necesario el ingreso a las áreas de personas extrañas que no hayan recibido dicha capacitación (personal de construcción o mantenimiento contratado afuera), 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 presente proceso de fabricación 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 recibir instrucciones de que tienen la obligación de informar sobre cualquier situación que pueda causar el desprendimiento de un número anormal de contaminantes, o de contaminantes de diversos tipos; 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 visten ropas de calle, y el personal que ingresa a los cambiadores debe vestir ropas protectoras de uso en 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 deben conformarse al tipo de proceso de fabricación y de 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 cubrecalzados apropiados. Deben adoptarse medidas apropiadas para evitar la contaminación proveniente de fuera 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 cubrecalzados apropiados. De la vestimenta empleada no debe desprenderse virtualmente fibra o partícula alguna.

Grado B: Un cobertor de cabeza debe cubrir totalmente el cabello y, cuando corresponda, la barba; los bordes inferiores de dicho cobertor deben meterse dentro del cuello del traje; debe usarse una máscara para evitar que la cara desprenda gotas de sudor; deben usarse guantes esterilizados de goma o material plástico que no estén recubiertos de talco, como también calzados esterilizados o desinfectados; las bocamangas de los pantalones deben meterse dentro de los calzados y los extremos de las mangas de las ropas deben meterse dentro de los guantes. De la vestimenta empleada virtualmente no debe desprenderse fibra o partícula alguna, y ella debe retener toda partícula que se desprenda del cuerpo humano.

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 desechables.

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 suaves, 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 correderas.

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 trampas con cierres de aire que sean eficientes y fáciles de limpiar, con el fin de prevenir el sobreflujo. Todo canal ubicado sobre el piso debe ser de tipo abierto y de fácil limpieza, y estar conectado con drenajes que estén fuera del área, para impedir el ingreso de contaminantes microbianos.

17.22 Las habitaciones destinadas al cambio de vestimenta deben estar diseñadas como esclusas de aire, para separar las diferentes etapas de dicho cambio, con miras a reducir al mínimo posible la contaminación de las ropas de protección con microorganismos y partículas. Dichas habitaciones deben limpiarse eficientemente con descargas de aire filtrado. A veces es conveniente contar con vestidores 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 vestidores, 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 Debe mantenerse una presión de aire positiva con relación a las áreas circundantes en todas las condiciones de operación, mediante el suministro de suficiente cantidad de aire filtrado y su limpieza efectiva con descargas del mismo. Además, se debe prestar especial atención a la protección de la zona de menor 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 los patogénicos, los muy tóxicos, los radioactivos, o materiales víricos o bacterianos 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 que generan partículas 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 muy importantes de llenado, como por ejemplo en las zonas de llenado de grado A, donde podrían colocarse barreras para el efecto.

17.28 No debe permitirse que una correa transportadora pase a través de una partición colocada entre un área de grado B y un área de procesado de menor grado de esterilidad, a menos que dicha correa 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 de los equipos y el mantenimiento de los mismos deben ser tales que las operaciones, mantenimiento y reparaciones puedan llevarse a cabo fuera del área estéril. Los equipos que necesitan ser desmantelados para su mantenimiento deben ser nuevamente esterilizados después del reensamblaje, si esto es viable.

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 procesado, en caso de que no se hayan mantenido los patrones de esterilización y/o asepsis durante el trabajo de mantenimiento.



17.32 Todos los equipos, incluyendo esterilizadores, sistemas de filtración de aire, y sistema de tratamiento de agua, incluso destiladores, deben ser sometidos a un plan de mantenimiento, comprobación, y control; 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°C o a no más de 4°C, por ejemplo.

### **Saneamiento**

17.34 Es sumamente importante el saneamiento de las áreas limpias. Deben limpiarse en forma completa y con frecuencia, 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 recipiente 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 conteo microbiano del aire y de las superficies; cuando se llevan a cabo operaciones asépticas, dicho control debe ser suficientemente frecuente como para asegurar que el ambiente 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 comprobación de los sistemas, de la esterilización y de la fumigación.

### **Procesado**

17.38 Durante todas las etapas del procesado 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 comprobados de esterilización.

17.40 El empleo de medios nutritivos que estimulan el crecimiento microbiano en ensayos destinados a simular las operaciones asépticas (llenado de medios estériles, "llenado de caldos") 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) medio(s) seleccionado(s) se pueda cultivar un amplio espectro de microorganismos, incluyendo aquellos que se esperaría encontrar en un ambiente donde se efectúa el llenado.
- c) Deben incluir un número suficiente de unidades de producción para que se tenga un alto grado de seguridad de que, de existir, podrían ser detectados aun los niveles bajos de contaminación.

Se recomienda la inclusión de un mínimo de 3000 unidades de producción en cada llenado de caldo. 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 de caldo deben repetirse a intervalos regulares, y siempre que tenga que efectuarse una comprobación como resultado de alguna alteración significativa en la producción, instalaciones, equipos u operaciones de procesado.

17.41 Se debe cuidar de que las comprobaciones 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 medidas 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 organismos por efecto de la actividad demasiado vigorosa. Debido a la naturaleza de la vestimenta empleada, la temperatura y la humedad del ambiente no deben ser tan altas que causen incomodidad.

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 deben someterse a un límite de tiempo acorde con las condiciones de almacenamiento comprobadas.

17.48 El tiempo transcurrido entre el inicio de la preparación de una solución 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 o recubrir un producto 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, deben estar protegidos todos los orificios de salida de presión, como por ejemplo los filtros microbianos 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 nuevo de procesado, 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.

## **Esterilización**

17.53 Se puede efectuar la esterilización por medio del calor húmedo o seco, del óxido de acetileno (u otro agente esterilizador 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 comprobado). 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 no se conforma a las normas nacionales o a las de la farmacopea, o bien cuando se emplea con una preparación que no sea una simple solución acuosa o aceitosa. En todo caso, el método de esterilización debe conformarse a las autorizaciones 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 etiquetado con el nombre del material, el número del lote, y una indicación de si ha sido o no esterilizado. Pueden usarse indicadores tales como cinta de autoclave, cuando sea apropiado, para indicar si un lote (o sublote) ha sido sometido o no a un proceso de esterilización, pero este sistema no proporciona una indicación confiable de que un lote es, en realidad, estéril.

### **Esterilización térmica**

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. Todo líquido o gas de enfriamiento que toma contacto con el producto debe

esterilizarse, a menos que pueda demostrarse que no se autorizaría el uso de un recipiente que pierde.

### **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 pierde.

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 comprobación deberán efectuarse pruebas de impugnación 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 la esterilización sea comprobado. 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 deben 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 absorbencias 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 surte ningún efecto nocivo para el producto y que las condiciones y el tiempo asignado a la desgasificación son suficientes para reducir el gas residual y los productos de reacción hasta límites aceptables definidos para el tipo de producto o material. Dichos límites deben ser incorporados a las especificaciones.

17.72 Es esencial el contacto entre el gas y las células microbianas; deben tomarse precauciones para evitar la presencia de organismos que puedan estar envueltos en materiales tales como cristales o proteína seca. La naturaleza y cantidad de los materiales de 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 piezas de prueba 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 de 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 comprobarse.

### **Filtración de productos farmacéuticos que no pueden ser esterilizados en su recipiente final**

17.78 Siempre que sea posible, los productos deben ser esterilizados en el recipiente final, preferiblemente por esterilización térmica. Ciertas soluciones y líquidos que no pueden ser esterilizados en el recipiente final, pueden ser filtrados a través de un filtro estéril con poros de tamaño nominal 0,22  $\mu\text{m}$  (o menos), o de uno que tenga características equivalentes de retención de microorganismos, y cargados en recipientes previamente esterilizados. Mediante tales filtros pueden eliminarse bacterias y moho, 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 retenedor de microorganismos, inmediatamente antes del llenado. La filtración final estéril 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 eliminando alguno de sus ingredientes o agregándole sustancias.

### **Terminado de productos estériles**

17.84 Los recipientes deben ser cerrados mediante métodos debidamente comprobados. 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 transcurrido un tiempo predeterminado.

17.86 Los recipientes llenos de productos parenterales 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 comprobarse 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 recipientes 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 recipientes 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 inicial de esterilidad no pueden ser aprobados sobre la base de una segunda prueba, a menos que se lleve a cabo una investigación del tipo de organismo encontrado, y de los registros sobre las condiciones ambientales y el 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 intermedios y acabados para verificar si no contienen endotoxinas, empleando un método bien establecido de la farmacopea, que haya sido comprobado para cada tipo de producto. Para las soluciones de infusión de gran volumen, el control del agua o de los productos intermedios debe efectuarse en todos los casos, además de las pruebas exigidas para obtener la autorización 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 Manufactura para principios farmacéuticos activos (sustancias farmacéuticas a granel)**

### **Explicación**

Debido a que existen diferencias fundamentales entre la producción de principios farmacéuticos activos y la formulación de productos farmacéuticos terminados, no siempre es conveniente ni necesaria la estricta aplicación de las BPM como se indica en la parte principal de esta guía. Las presentes pautas 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 principios farmacéuticos activos 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 principios farmacéuticos activos, es esencial el control general de las operaciones. No puede permitirse el descuido en la fabricación de sustancias que pueden emplearse para salvar vidas o restaurar o promover la salud.

18.2 Más adelante se detallan las prácticas recomendadas para la fabricación de principios farmacéuticos activos. 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 principios farmacéuticos activos de alta calidad.

18.3 El fabricante tiene la obligación de asumir la responsabilidad por la calidad de los principios farmacéuticos 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 BPM, 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 competente y el fabricante.

18.4 Las buenas prácticas descritas 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 principios farmacéuticos activos. La intención es que dichas, buenas prácticas se apliquen a los procesos de manufactura (incluyendo el envasado y el etiquetado) empleados en la producción de principios farmacéuticos activos.

18.5 Existen casos en que varias compañías colaboran en la producción de un principio farmacéutico activo (incluyendo el envasado y el etiquetado). Puede ocurrir también que un principio farmacéutico activo terminado, envasado y etiquetado sea reenvasado y/o reetiquetado y designado con un nuevo nombre. Dado que tales procedimientos constituyen parte de una operación de fabricación, deben someterse a las pautas pertinentes descritas a continuación.

18.6 El objetivo de las prácticas descritas a continuación es que sean aplicadas a los principios 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 principios 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 describirse por escrito para asegurar que no existan lagunas ni repeticiones. Las responsabilidades asignadas a un 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 asignan.

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 principios farmacéuticos activos.

### **Instalaciones**

18.11 Todas las instalaciones, incluyendo las áreas que contengan tanques abiertos, deben estar construidas apropiadamente. Asimismo deben ofrecer un ambiente adecuado para efectuar las operaciones de producción, y ser suficientemente amplias y aptas para el uso al que están destinadas. Las instalaciones no deben constituir factores que contribuyan a la confusión o contaminación real o potencial de los principios farmacéuticos activos. 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 al que están destinados;
- b) puedan limpiarse debidamente sin dificultad;
- c) faciliten la reducción al mínimo del riesgo de contaminación de productos y recipientes durante el proceso de producción; y
- d) permitan una operación eficiente y, si corresponde, comprobada 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 comprobarse 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 comprobados 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 permanente de funcionarios.

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.

## **Documentación**

### **Fórmulas maestras**

18.23 Es necesario contar con instrucciones escritas acerca de cada una de las etapas de manufactura, almacenamiento, y control de calidad de los productos. Dichas instrucciones deben ser actualizadas en la medida de lo 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 principio farmacéutico activo. De ser posible, la fórmula maestra debe prepararse para los tamaños de lotes estandarizados.

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(s) persona(s) autorizadas(s). 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 intermedios y de principios farmacéuticos activos debe completarse un registro de fabricación. El registro debe contener las partes pertinentes de la fórmula maestra, e incluir los siguientes datos:

- a) el nombre del producto (y la denominación común internacional, si corresponde) o etapa, y el tamaño y número de lote;
- b) las fechas de las distintas etapas de producción;
- c) los detalles de la producción, incluso una referencia 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 procesado 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 (véase 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 detallados y estandarizados de operación relacionados con el sistema deben estar disponibles y debe verificarse la exactitud de los registros. Si la documentación se maneja por sistemas de 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, microfilm, impresos u otros medios de protección. Es sumamente importante que, durante el período de retención, sea fácil el acceso a los datos.

### **Retención 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 principios farmacéuticos activos.

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

### **Producción**

#### **Procedimientos de procesado**

18.33 El procesado debe efectuarse de conformidad con la fórmula maestra.

18.34 Deben definirse los pasos que son de importancia crítica para la calidad de los principios farmacéuticos activos y deben comprobarse los procedimientos aplicados.

18.35 El procesado debe ser supervisado y llevado a cabo por personas competentes.

18.36 Durante el procesado, los frascos, los recipientes y los equipos importantes deben ser etiquetados 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 de procesado.

## **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, etiquetadas 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 dimetil sulfato). 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 intermedios**

18.40 Siempre que sea necesario, los productos intermedios deben someterse a prueba, de conformidad con las especificaciones correspondientes; además, deben estar conspicuamente identificados, etiquetados y almacenados.

## **Principios farmacéuticos activos**

18.41 Cada lote terminado de principios farmacéuticos activos debe cumplir con las especificaciones establecidas con respecto a la calidad, pureza, identidad, y actividad, incluyendo, cuando corresponda, las especificaciones para pruebas y límites de residuos de disolventes y otros reactantes.

18.42 En lo que respecta a la producción de principios farmacéuticos activos, 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 mucho cuidado en la selección de los materiales de envasado para los principios farmacéuticos 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 comprobados para proteger la calidad del producto en la etapa de envasado, y para asegurar que se apliquen las etiquetas correctas a los envases.

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

- a) el nombre del producto;
- b) certificado de calidad, si se especifica;
- c) el número del lote;
- d) la fecha de caducidad o de nueva prueba, si se especifica;

- e) advertencias, de ser necesario;
- f) condiciones de almacenamiento, si se especifican; y
- 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 intermedios, materiales de envasado y, si corresponde, de los principios farmacéuticos activos;
  - ii) los procedimientos de muestreo;
  - 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 principios farmacéuticos activos, los materiales de envasado y, de ser necesario, los productos intermedios.
- c) Asegurar que la estabilidad de los principios farmacéuticos activos sea controlada.
- d) Investigar las quejas referentes a la calidad de los principios farmacéuticos activos.

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 comprobados. 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 principios farmacéuticos activos. Deben emplearse sistemas 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 de tensión.

18.51 Por lo general no es necesario establecer fechas de caducidad para los principios farmacéuticos activos. 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 etiquetar el producto con una fecha arbitraria apropiada de caducidad, sometiéndolo a una prueba en esa fecha o antes.

## **Autoinspección y auditorías de calidad**

18.52 Con el fin de cumplir estrictamente con las BPM 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 (véase la sección 9).

## **Almacenamiento**

18.54 Los principios 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 principio farmacéutico activo, con el propósito de facilitar el retiro del lote si fuere necesario, conforme a procedimientos escritos.

## **Quejas y defectos**

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

18.57 Todas las acciones correspondientes deben adoptarse inmediatamente, como también investigarse a fondo todas las quejas, 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 intermedios, materiales de envasado o principios farmacéuticos activos. Los materiales rechazados deben ser claramente identificados como tales y almacenados bajo estricto control hasta su eliminación, reprocesamiento o devolución al proveedor.



## CUARTA PARTE

### PAUTAS PARA LA INSPECCIÓN DE FABRICANTES DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Estas pautas tienen por objeto promover la armonización de las prácticas de inspección farmacéutica entre los Estados Miembros de la OMS. Están dirigidas a los inspectores gubernamentales, para ayudarles a evaluar el cumplimiento de la Norma de Buenas Prácticas de Manufactura. También serán útiles para los propios fabricantes, en lo que respecta a la autoinspección o auditoría.

Dichas pautas se refieren a la inspección y control de las formas farmacéuticas finales o de los productos farmacéuticos destinados a uso médico y veterinario, como también de las sustancias farmacéuticas (principios activos o sustancias farmacéuticas a granel) empleadas en su fabricación. Tal vez sea necesario ampliar su alcance dentro del contexto nacional, dado que a menudo se utilizan reglamentaciones similares para el control de productos farmacéuticos y bioquímicos, instrumentos médicos, productos diagnósticos, alimentos y aditivos alimentarios. En todos los casos rigen los mismos principios fundamentales.

La inspección y autorización de las instalaciones de fabricación sobre la base del cumplimiento de las BPM constituyen un elemento vital en el control de los medicamentos. Son también sumamente importantes en el funcionamiento del Sistema OMS de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional, el cual exige una declaración de la autoridad competente en el país exportador en el sentido de que un producto se fabrica en instalaciones adecuadas y conforme a las BPM.

Las mencionadas pautas también guardan relación con otros factores, incluyendo los siguientes:

- la autoinspección a la auditoría interna de una fábrica o de parte de ella, llevada a cabo por el propio personal de la compañía;
- la inspección realizada por una persona o grupo de personas independientes, a manera de revisión del sistema de control de calidad de una compañía, en cumplimiento de las normas establecidas por la International Organization for Standardization (ISO 9000-9004) o por la British Standards Institution (BS 5750) o por otros patrones nacionales equivalentes;
- la auditoría de un fabricante o proveedor realizada por agentes autorizados del cliente.

La inspección del gobierno es el órgano ejecutivo del servicio nacional de reglamentación farmacéutica. Su función es la de asegurar que los fabricantes cumplan con todas las reglamentaciones previas a la autorización y especialmente con las BPM. Sus objetivos son asegurar que se cumplan las normas generales de producción, y otorgar autorización para la fabricación de productos farmacéuticos específicos. El primero de dichos objetivos incluye un examen de la secuencia de las actividades de producción e inspección sobre la base de las establecidas por la OMS o de las normas determinadas por las autoridades nacionales correspondientes. El segundo exige que se verifique si los procedimientos de producción y control de calidad empleados en la fabricación de productos específicos se llevan a cabo correctamente, y si se conforman a los datos suministrados en las solicitudes de autorización de comercialización de los productos.

La inspección dependerá, por supuesto, de las leyes y reglamentaciones nacionales y de los recursos disponibles.

### **El papel del inspector**

El inspector debe poseer capacidad y experiencia práctica en la fabricación y control de la calidad de los productos farmacéuticos. Podrán ser considerados para ocupar ese cargo los graduados en bioquímica o farmacia, con antecedentes en la industria farmacéutica.

La capacitación en el cargo tiene que incluir un período de aprendizaje bajo la orientación de inspectores experimentados, con visitas a fábricas y participación en cursos y seminarios sobre temas pertinentes, incluyendo tecnología farmacéutica, microbiología y aspectos estadísticos del control de calidad.

La principal responsabilidad del inspector es la de presentar un informe detallado y completo acerca de los patrones que rigen la fabricación e inspección de determinados productos. Sin embargo, la inspección no debe limitarse a compilar un inventario de faltas, irregularidades y discrepancias. Siempre que se actúe de conformidad con las políticas nacionales, y que no se violen los acuerdos de confidencialidad de la información que tiene valor comercial, el inspector tiene que ofrecer asesoramiento acerca de la forma de mejorar los procedimientos de fabricación y control. Es de esperar, por ejemplo, que el inspector preste asesoramiento acerca de cómo mejorar el procedimiento de pruebas durante el procesado, o bien ofrecer otro tipo de asistencia que, en su opinión, sea de interés público. La inspección debe considerarse como una oportunidad de colaborar con el fabricante y motivarle a que corrija deficiencias y cumpla con las BPM.

### **El proceso de la inspección**

La planificación, la organización, el método de trabajo y el formato del informe resultante deben ser determinados por el objetivo preciso que persigue la inspección. La naturaleza de la inspección varía según el objetivo, a saber:

#### **La inspección habitual**

Se trata de una inspección de todos los componentes pertinentes de las BPM y de las condiciones que deben cumplirse para la autorización del producto. Podría ser necesaria cuando el fabricante:

- está recién establecido como tal;
- solicita la renovación de su licencia como fabricante;
- ha introducido nuevos productos o líneas de productos, ha modificado en forma significativa sus métodos o procedimientos de fabricación, o bien ha hecho cambios importantes de personal, instalaciones, equipos, etcétera;
- tiene antecedentes de no cumplir con las BPM;
- no ha sido objeto de inspecciones en los últimos 3-5 años;
- a solicitud del fabricante.

## **La inspección concisa**

Pueden ser objeto de una inspección concisa los fabricantes que tienen antecedentes de cumplir uniformemente con las BPM, lo cual ha sido comprobado mediante inspecciones habituales. La inspección breve se centra en la verificación de un número limitado de las BPM, seleccionadas como un indicador del cumplimiento general de éstas, además de la identificación de cualquier modificación significativa que se haya efectuado con posterioridad a la última inspección. La información así obtenida ha de ser un parámetro de la actitud general de la compañía con respecto a las BPM. Si durante una inspección breve se comprueba que existen indicios de cumplimiento insatisfactorio de las BPM, entonces debe efectuarse una inspección más amplia.

## **Inspección de seguimiento (reevaluación o reinspección)**

Las visitas de seguimiento se efectúan con el fin de verificar los resultados de las acciones correctivas. Normalmente se llevan a cabo de seis semanas a seis meses después de la inspección inicial, dependiendo de la naturaleza de los defectos que deban ser corregidos y trabajo que se ha de efectuar. Dichas visitas se limitan a verificar el cumplimiento de las BPM que no habían sido cumplidas o aplicadas debidamente.

## **La inspección especial**

Es posible que sea necesario realizar verificaciones aleatorias como consecuencia de quejas o retiros de productos, motivadas por la sospecha de que los productos tienen defectos de producción. Las reacciones adversas causadas por algún medicamento también pueden ser indicativas de que no todo anda bien. Dichas inspecciones tal vez se centren en un solo producto, en un grupo de productos relacionados entre sí, o bien en operaciones específicas tales como la mezcla de sustancias, la esterilización o el etiquetado.

También pueden efectuarse visitas especiales destinadas a establecer cómo se fabrica un producto específico, como un requisito previo a la autorización de comercialización o a la expedición de un permiso de exportación.

Otro motivo que puede dar lugar a una visita especial es la necesidad de recoger información o de investigar acerca de operaciones específicas y de asesorar al fabricante con respecto a determinadas normas exigidas por las reglamentaciones.

## **Examen de los sistemas de calidad**

El examen de los sistemas de calidad es un concepto relativamente nuevo. Tiene por objeto describir un sistema de garantía de calidad cuya operación satisfactoria ha sido comprobada. Incluye la descripción de un sistema de calidad y de las normas que deben observarse, que por lo general figura en manual que detalla la política del fabricante con respecto a la garantía de la calidad. Debe definir asimismo la estructura administrativa necesaria para la aplicación de dicha política, juntamente con los procedimientos que deben imponerse en cada área administrativa para asegurar que se establezcan normas de calidad adecuadas para el producto, que se definan correctamente los procesos de fabricación, que se mantengan registros y que se apliquen los procedimientos de control de garantía de la calidad y otros procedimientos que garanticen la calidad.

## **Frecuencia y duración de las inspecciones**

La frecuencia y la duración de las inspecciones dependen del tipo de inspección que se requiera, como también de la cantidad de trabajo que debe efectuarse y del número de inspectores disponibles. Las nuevas fábricas deben someterse a una inspección antes de que se autorice su funcionamiento, al igual que las nuevas instalaciones antes de iniciar la producción.

El ideal es que todas las compañías se sometan a inspecciones anuales en fechas prefijadas.

Si se trata de grandes compañías que fabrican una amplia variedad de productos, la inspección de las instalaciones puede comprender varias visitas durante un período de tiempo más largo, de cinco años, por ejemplo, cuando sea éste el tiempo de validez de la licencia de operación o de los certificados de BPM.

La duración de una inspección depende del tamaño de la compañía y del objetivo de la visita. Puede ser desde unos pocos días hasta dos semanas o más. Dicha duración depende también del número de inspectores designados para realizar la inspección.

## **Preparación para la inspección**

El procedimiento de inspección de los medicamentos se inicia en el escritorio del inspector, donde se examinan los documentos relacionados con la compañía, los cuales pueden obtenerse, de los servicios nacionales de reglamentación. Entre los documentos se incluyen la licencia, las carpetas de autorizaciones de comercialización para los principales productos, los informes de reacciones adversas a los medicamentos, los resultados de las pruebas reglamentarias (vigilancia) y los informes de inspecciones anteriores.

Los documentos de la compañía constituyen valiosas fuentes de información, incluyendo el informe anual para los accionistas, el archivo de quejas, y los informes de autoinspección y auditoría interna.

## **Inspección**

Las inspecciones preanunciadas consisten en visitas regulares para evaluar nuevas compañías y nuevas líneas de producción y para tomar decisiones acerca de la renovación de licencias.

Las inspecciones sin previo aviso corresponden a las visitas especiales y de seguimiento.

La visita de inspección por lo general se inicia con una reunión entre el (los) inspector (es), los representantes de la compañía o gerentes de la planta, y los responsables de los productos que serán sometidos a inspección. Deben presentarse las credenciales respectivas, deben examinarse las cartas de autorización y debe explicarse el motivo de la inspección.

Es conveniente para la compañía nombrar uno a más “acompañantes”, que sean las personas directamente involucradas en la preparación de los productos objeto de la inspección. Deben seleccionarse acompañantes que tengan conocimientos generales sobre los sistemas de calidad de la empresa y que estén directamente involucrados en el programa de autoinspección.

La reunión inicial puede ser seguida por un breve examen de los documentos de la compañía o un recorrido de las instalaciones o ambas cosas. Esto permitirá al inspector concretar su plan de inspección. Se recomienda que el inspector desarrolle su plan y lo ponga en práctica independientemente, sin asesoramiento de la gerencia de la empresa. A continuación se exponen algunas reglas básicas para efectuar la inspección.

- En lo posible, la inspección debe ceñirse al plan original; es probable que algunos puntos que son específicos de ciertas áreas de las instalaciones, tales como las pruebas durante el procesado y los documentos de trabajo, tengan que ser examinados en el lugar en que se realiza la operación. Se debe tener cuidado en abarcar ciertas actividades, tales como el suministro de agua, el almacenamiento de las muestras y la comprobación.
- Es aconsejable seguir la línea de producción desde la recepción de los materiales de partida hasta la expedición de los productos terminados. Se debe tomar nota cuidadosamente de la frecuencia de la devolución y retiro de productos.
- Es preciso que algunos documentos se verifiquen cuidadosamente, como por ejemplo las fórmulas maestras, las especificaciones de las pruebas, los procedimientos de operación estandarizados, y los registros de los lotes (incluyendo los protocolos de los análisis, etc., y los documentos referentes a los materiales impresos y a las operaciones de etiquetado).

Es esencial que la inspección se base en la observación y que abarque el horario laboral completo de la fábrica. Se recomienda que el inspector empiece su labor por la revisión de la documentación, posteriormente el recorrido de las instalaciones.

Es conveniente que el inspector cuente con una breve lista de puntos a cubrir para asegurar que se han investigado todas las operaciones. Para la capacitación de inspectores es sumamente útil poseer una lista detallada de puntos basados en las BPM. La experiencia ha demostrado que si el inspector se basa estrictamente en una lista demasiado detallada, puede pasar por alto algunas áreas vulnerables del sistema de garantía de la calidad que sean exclusivas de la empresa objeto de la inspección. Para un inspector con experiencia, la intuición y el conocimiento de los puntos débiles de un fabricante pueden ser más valiosos que una lista detallada de puntos a inspeccionarse.

Programa de pruebas de estabilidad. El inspector debe comprobar la existencia de un programa documentado de aplicación continua que contemple específicamente la obtención regular de muestras de todos los productos de la línea de producción para ser sometidos a las pruebas de estabilidad. En el calendario de pruebas de las muestras almacenadas debe preverse el establecimiento de condiciones apropiadas de temperatura y tensión lumínica, como también el empleo de métodos analíticos apropiados que indiquen las condiciones de estabilidad, las cuales permitan obtener conclusiones consecuentes con período de actividad declarado. Los sistemas empleados deben hacer posible la reevaluación de la estabilidad del producto después de que se hayan introducido modificaciones en el proceso de fabricación o en la fórmula.

Se debe tomar nota de las modificaciones significativas en las instalaciones, equipos, productos y personal principal que hayan tenido lugar a partir de la última inspección. La idea es que las modificaciones podrían ser indicativas de la existencia de problemas en algunas áreas, o de la falta de cumplimiento de las BPM. Así, la adquisición de equipos nuevos podría dar lugar a

cambios en los procedimientos; nuevas líneas de producción pueden requerir nuevos archivos maestros; y el alejamiento de personal superior, como el del gerente de control de calidad, por ejemplo, podría traer cambios de procedimientos o de comportamiento del personal.

En ocasiones puede ser necesario que el inspector tenga acceso a otros lugares, documentos o información acerca de la compañía.

El inspector no debería preocuparse de las áreas no cubiertas por las BPM, como por ejemplo finanzas y personal, siempre que esto no infrinja las responsabilidades de la compañía o en la educación y capacitación del personal.

Las fotografías tomadas durante la visita del inspector pueden constituir excelente material ilustrativo para el informe.

En muchos casos, el inspector puede obtener de la compañía una fotografía aérea de la fábrica y zonas aledañas, como también otros materiales pertinentes, para su inclusión en su informe.

Recolección de muestras. Es habitual que durante su visita el inspector obtenga muestras para ser examinadas por el laboratorio oficial de control de la calidad. Por lo general las muestras se recogen de productos cuya comercialización ha sido autorizada (provenientes del almacén de productos terminados, por ejemplo), pero también pueden obtenerse de las existencias de materias primas o de materiales que están siendo procesados. Con el objeto de proteger la integridad de las muestras, en todo protocolo oficial o legal deben incluirse los procedimientos a seguir para la recolección, análisis, y documentación de las mismas. Deben incluirse los siguientes datos:

- el (los) nombre (s) de la (s) muestra (s), el (los) número (s) de (los) lote (s), la fecha, el origen, el número de muestras y comentarios acerca del tipo de envasado y de las condiciones de almacenamiento;
- las circunstancias que rodean a la recolección de las muestras, por ejemplo los presuntos defectos en la calidad, procedimientos habituales de control, verificación del cumplimiento de las BPM;
- las instrucciones para la colocación de cierres en los recipientes de los materiales de muestra;
- confirmación escrita de la recepción de las muestras por el inspector (posiblemente junto con los certificados de análisis del fabricante y cualquier otro documento corroborante).

Es conveniente sugerir que el fabricante, representado por el “acompañante” designado por la compañía, recoja muestras duplicadas proveniente del (los) mismo (s) lote (s), para someterlas a pruebas dentro de la compañía si más tarde aparece un problema.

Se recomienda que una vez terminada la inspección, pero antes de que el inspector abandone la compañía, se efectúe una reunión entre éste y la gerencia de la compañía. Si es posible, el inspector debe presentar un informe sobre los hallazgos insatisfactorios, como también describir cualquier irregularidad, o hacer observaciones, a todo lo cual la gerencia podría tener deseos de responder.

## **Informes**

Se recomienda que los informes se dividan en cuatro partes: información general acerca de la compañía o fábrica, descripción de la inspección, observaciones, y conclusiones. Los anexos pueden contener información complementaria (una lista de los productos fabricados, un organigrama, el informe anual de la compañía, fotografías, etc.). La tercera y cuarta partes pueden combinarse.

Con el fin de ahorrarle tiempo al inspector, la primera parte del informe, que contiene datos básicos, puede ser preparada de antemano por la compañía, siempre que esto se indique claramente en el informe, y que la información suministrada sea verificada por el inspector durante su visita.

En la segunda parte se debe describir el procedimiento completo de la inspección, paso por paso, documentando qué partes de la fábrica, almacenes, laboratorios, registros, documentos, etc., se han inspeccionado.

La tercera parte debe contener las observaciones. El inspector debe hacer notar los cambios, mejoras, y ejemplos de deterioros que han tenido lugar desde la inspección anterior.

Entre las observaciones positivas se deben describir los procedimientos que la compañía está desarrollando correctamente, los cuales podrían ser considerados como ejemplos de unas buenas prácticas de manufactura.

Con respecto a las observaciones negativas (falta de cumplimiento de las BPM) hay que determinar si el defecto radica en el sistema propiamente dicho o bien en la falta de cumplimiento del mismo. Cuando se ha determinado que la limpieza no es óptima, por ejemplo, es importante saber si los procedimientos son inapropiados, o si aunque apropiados, el personal no los está cumpliendo debidamente.

En la parte final del informe, el inspector debe incluir un resumen de las deficiencias, prácticas inadecuadas, etc. (detallándolas en orden de importancia), sugerir medidas correctivas, y hacer recomendaciones. El gerente de la compañía y las personas autorizadas responsables deben analizar con el inspector esta parte final y la tercera parte.

El inspector debe suministrar a la gerencia de la compañía un informe completo por escrito, juntamente con una carta introductoria, previa aprobación del supervisor respectivo. Debe facilitar también a la gerencia una lista de las medidas correctivas a adoptarse, con un plazo para su cumplimiento.

## **Medidas regulatorias**

Con arreglo a la legislación del país respectivo, los servicios nacionales de reglamentación pueden adoptar medidas destinadas a corregir las prácticas inapropiadas para evitar la distribución de productos con presuntos defectos de calidad o fabricados en condiciones que no conforman a las BPM. En casos extremos, puede ser necesario el cierre de una fábrica. En la práctica esto ocurre solamente en casos excepcionales, cuando las operaciones constituyen un peligro para la salud.

## **CALIFICACIÓN DE LA GUÍA DE INSPECCIONES**

### **CALIFICACIÓN Y EVALUACIÓN**

El criterio para la calificación, se basa en el riesgo potencial inherente a cada punto de la Norma de Buenas Prácticas de Manufactura, en relación a la calidad y seguridad del producto, y a la seguridad del personal en su interacción con los procesos y productos durante la fabricación.

#### **CRITICO**

Se considera punto crítico, aquel que atiende y cumple las recomendaciones de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), que pueden influir en grado crítico en la calidad o seguridad de los productos y en la seguridad del personal en su interacción con los procesos y productos durante la fabricación. Se define por SI o NO.

#### **MAYOR**

Se considera punto mayor, aquel que atiende las recomendaciones de las BPM, que pueden influir en grado menos crítico en la calidad o seguridad de los productos y en la seguridad del personal en su interacción con los procesos y productos durante la fabricación. El punto mayor, no cumplido en la primera inspección será automáticamente tratado como crítico en la inspección siguiente. Se define por SI o NO.

#### **MENOR**

Se considera punto menor, aquel que atiende las recomendaciones de las BPM, que pueden influir en grado no crítico en la calidad o seguridad de los productos y en la seguridad del personal en su interacción con los procesos y productos durante la fabricación. El punto menor no cumplido en la primera inspección será automáticamente tratado como mayor en la inspección siguiente. No obstante nunca será tratado como crítico. Se define por SI o NO.

#### **INFORMATIVO**

Se considera punto informativo, aquel que presenta una información descriptiva, que no afecta la calidad o seguridad de los productos y la seguridad del personal en su interacción con los procesos y productos durante la fabricación. Podrá ser respondido por SI o NO, o bajo forma de concepto descriptivo.



**RESOLUCION SECRETARIAL No. 0296**  
**18 Jun. 1997**

VISTOS Y CONSIDERANDO:

Que, la Ley No. 1737 de 17 de diciembre de 1996 en su art. 18 establece que los laboratorios industriales farmacéuticos efectuarán la elaboración, envase y empaque de medicamentos basando su actividad de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL);

Que, es necesario contar con la Guía de Inspecciones de Buenas Prácticas de Manufactura, para verificar el correcto funcionamiento de los Laboratorios Industriales Farmacéuticos;

Que, las mencionadas normas requieren de un período de tiempo para la adecuación de los Laboratorios Industriales Farmacéuticos en lo que refiere a instalaciones, equipamiento capacitación de recursos humanos como a la documentación que respalde todas las actividades de la planta;

Que, la Dirección Nacional de Medicamentos conjuntamente con la Industria Farmacéutica, ha realizado la adecuación de las Normas de Buenas Prácticas de Manufactura y Buenas Prácticas de Laboratorio de la Organización Mundial de la Salud, para Bolivia;

Por tanto; la Secretaría Nacional de Salud en uso de las atribuciones conferidas por la Ley de Ministerios, su reglamentación y demás normas vigentes:

SE RESUELVE:

Primero.- Aprobar las Normas de Buenas Prácticas de Manufactura y Buenas Prácticas de Laboratorio adecuadas para Bolivia.

Segundo.- Aprobar la Guía de Inspecciones de Buenas Prácticas de Manufactura y su correspondiente reglamento de inspecciones, documentos sobre los que deberán basarse las inspecciones tanto a Laboratorios Industriales Farmacéuticos, como a empresas importadoras en aquellos aspectos inherentes a su actividad.

Tercero.- Los mencionados documentos constituyen la norma sobre la que deberá basarse la autorización para nuevos Laboratorios Industriales Farmacéuticos, y para aquellos ya establecidos será de aplicación obligatoria a partir del 1 de Junio de 2001.

La Dirección Nacional de Medicamentos, queda encargada del cumplimiento de la presente disposición.

Regístrese, hágase saber y archívese

Fdo. Dr. Oscar Sandoval Morón  
Secretario Nacional de Salud

Fdo. Dr. Javier Torres Goitia C.  
Subsecretario de Salud  
Secretaría Nacional de Salud

Fdo. Dr. Alfredo Suarez A.  
Jefe Depto. Asesoría Legal  
Secretaría Nacional de Salud

=====