

1  
2

3 VISTO la Ley N° 16.463, el Decreto Reglamentario N° 9763 del 07 de diciembre  
4 de 1964, los Decretos N° 1490 del 20 de agosto de 1992 y modificatorios, N°  
5 150 del 20 de enero de 1992 (to. 1993) y sus modificatorios y normas  
6 complementarias, N° 341 del 30 de septiembre del 2015, las Disposiciones  
7 ANMAT N° 2819 del 18 de mayo del 2004, 3602 del 13 de abril del 2018, 3827  
8 del 23 de abril del 2018, 1281 del 06 de febrero del 2019 y el expediente N°  
9 EX-AAAA-XXXXX-APN-XXXX#XXX, y

10 CONSIDERANDO:

11 Que de conformidad con el Artículo 1° de la Ley N° 16.463 quedan sometidos  
12 a su régimen y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, las  
13 actividades de importación, exportación, producción, elaboración,  
14 fraccionamiento, comercialización y depósito, en jurisdicción nacional o con  
15 destino al comercio interprovincial, de las drogas, productos químicos,  
16 reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico y  
17 todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana y las personas  
18 de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades.

19 Que el Artículo 1° del Decreto N° 9763/64, reglamentario de la Ley N° 16.463,  
20 establece que el ejercicio del poder de policía sanitaria referido a las actividades  
21 indicadas en el Artículo 1° de la Ley 16.463 y a las personas de existencia  
22 visible o ideal que intervengan en las mismas se hará efectivo por el Ministerio  
23 de Asistencia Social y Salud Pública de la Nación (hoy Ministerio de Salud): a)  
24 en la Capital Federal, territorios nacionales y lugares sujetos a la jurisdicción

25 del Gobierno Nacional; b) en lo pertinente al tráfico o comercio entre una  
26 provincia con otra o con cualesquiera de los lugares mencionados en el inciso  
27 a); c) en lo relativo a las operaciones de importación y exportación con el  
28 extranjero; d) en todos los casos en que los gobiernos de provincia soliciten su  
29 acción dentro de los límites de sus respectivas jurisdicciones.

30 Que por Decreto N° 1490/92, se creó la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
31 MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA (ANMAT), como  
32 organismo descentralizado de la Administración Pública Nacional, con un  
33 régimen de autarquía económica y financiera, con jurisdicción en todo el  
34 territorio de la Nación, asumiendo las referidas funciones.

35 Que en virtud del artículo 3º, del mencionado decreto, esta Administración  
36 Nacional tiene competencia, entre otras materias, en todo lo referente al  
37 control y fiscalización sobre la sanidad y la calidad de las drogas, productos  
38 químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de  
39 diagnóstico, materiales y tecnologías biomédicas y todo otro producto de uso  
40 y aplicación en medicina humana; en las actividades, procesos y tecnologías  
41 que se realicen en función del aprovisionamiento, producción, elaboración,  
42 fraccionamiento, importación y/o exportación, depósito y comercialización de  
43 los productos, sustancias, elementos y materiales consumidos o utilizados en  
44 la medicina, alimentación y cosmética humanas; en la realización de acciones  
45 de prevención y protección de la salud de la población, que se encuadren en  
46 las materias sometidas a su competencia; en toda acción que contribuya al  
47 logro de los objetivos dirigidos a la prevención, resguardo y atención de la  
48 salud de la población que se desarrollen a través del control y fiscalización de

49 la calidad y sanidad de los productos, sustancias, elementos y materiales que  
50 se consumen o utilizan en la medicina, alimentación y cosmética humanas, y  
51 del contralor de las actividades, procesos y tecnologías que mediaren o  
52 estuvieren comprendidos en dichas materias.

53 Que todo ello fue complementado con la consecuente potestad  
54 (obligación/atribución) para fiscalizar adecuada y razonablemente el  
55 cumplimiento de las normas de sanidad y calidad establecidas para los citados  
56 procesos y actividades, como así también para proceder al registro y/o  
57 autorización y/o habilitación —conforme a las disposiciones aplicables— de las  
58 personas físicas o jurídicas que intervengan en las acciones de  
59 aprovisionamiento, producción, elaboración, fraccionamiento, importación y/o  
60 exportación, depósito y comercialización de los productos mencionados,  
61 fiscalizando o supervisando la ejecución de dichas actividades (Artículo 8º,  
62 incisos I) y II).

63 Que la fiscalización de los establecimientos elaboradores, importadores y  
64 distribuidores de especialidades medicinales, a través de inspecciones técnicas,  
65 es un procedimiento apropiado para garantizar la calidad con que llegan al  
66 mercado los productos que elaboran, importan y distribuyen dichos  
67 establecimientos.

68 Que la fiscalización debe cubrir aspectos relativos a condiciones de  
69 funcionamiento y sistemas de control de calidad utilizados por los  
70 establecimientos alcanzados por la normativa referida precedentemente.

71 Que las acciones de fiscalización y control son responsabilidad de esta  
72 Administración Nacional, quien debe asegurar: a) el control de las industrias

73 con uniformidad de criterio y b) la neutralidad, simetría y reciprocidad en el  
74 tratamiento y aplicación de las normas de regulación.

75 Que mediante las Disposiciones ANMAT N° 3602/18, 3827/18 y 1281/19 se  
76 actualizaron los lineamientos generales de Buenas Prácticas de Fabricación  
77 para Elaboradores, Importadores/Exportadores de medicamentos y sus Anexos  
78 oportunamente aprobados por la Disposición ANMAT N° 2819/04.

79 Que como consecuencia de los avances científicos y tecnológicos resulta  
80 necesario adoptar nuevos requerimientos internacionales sobre Buenas  
81 Prácticas de Fabricación de Especialidades Medicinales, tales como los  
82 aprobadas por la Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC'S) PE  
83 009-16 Parte I y II del 2022, como así también la norma de International  
84 Council for Harmonisation ICH Q7A.

85 Que el proyecto de disposición se sometió a consulta pública.

86 Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos  
87 han tomado la intervención de su competencia.

88 Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490 del  
89 20 de agosto de 1992 y sus modificatorios.

90

91 Por ello;

92

93 EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
94 MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

95 DISPONE:

96 ARTÍCULO 1°.- Apruébanse los requerimientos denominados "Guía de Buenas

97 Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de  
98 Medicamentos de Uso Humano” que como ANEXO IF-2023-XXXX, forman parte  
99 integrante de la presente disposición.

100 ARTÍCULO 2º.- Deróganse las Disposiciones ANMAT N° 2819/04, 3602/18,  
101 3727/18 y 1281/19.

102 ARTÍCULO 3º.- Establécese que la presente disposición entrará en vigencia a  
103 los 30 (treinta) días hábiles de su publicación en el Boletín Oficial.

104 ARTÍCULO 4º.- Comuníquese a las Cámaras de Especialidades Medicinales  
105 (CILFA, CAEME, COOPERALA, CAPGEN, CAPEMVeL), Cámara Argentina de  
106 Productores Farmoquímicos (CAPDROFAR), Cámara Argentina de Biotecnología  
107 (CAB), SAFYBI, Confederación Médica de la República Argentina (COMRA) y a  
108 la Confederación Farmacéutica Argentina (COFA). Publíquese, dése a la  
109 DIRECCIÓN NACIONAL DEL REGISTRO OFICIAL y archívese.

110

111 **GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA ELABORADORES,**  
112 **IMPORTADORES/EXPORTADORES DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO**

113

114

115 **Parte A - Requerimientos Básicos para la Fabricación, Importación/Exportación de**  
116 **Medicamentos**

117 **Parte B - Requisitos Básicos para Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs) usados como**  
118 **Materiales de Partida**

119

**ANEXOS**

120

121 **ANEXO 1 Fabricación de medicamentos estériles**

122

123 **ANEXO 2 Toma de muestras de material de partida y acondicionamiento**

124 **ANEXO 3 Muestras de referencia y Muestras de retención**

125 **ANEXO 4 Patrones de referencia -Estándares para ensayos Físico - Químicos**

126 **ANEXO 5 Calificación y Validación**

127 **ANEXO 6 Sistemas Informáticos**

|     |                 |  |
|-----|-----------------|--|
| 128 | <b>ANEXO 7</b>  | <b>Agua para uso farmacéutico</b>  |
| 129 | <b>ANEXO 8</b>  | <b>Gestión de riesgos para la calidad</b>  |
| 130 |                 |  |
| 131 | <b>ANEXO 9</b>  | <b>Sistema de tratamiento de aire para áreas de productos no estériles</b>   |
| 132 | <b>ANEXO 10</b> | <b>Uso de radiación ionizante en la fabricación de medicamentos</b>  |
| 133 | <b>ANEXO 11</b> | <b>Ensayos de liberación en tiempo real y liberación paramétrica</b>   |
| 134 | <b>ANEXO 12</b> | <b>Fabricación de líquidos y semisólidos</b>   |
| 135 |                 |  |
| 136 | <b>ANEXO 13</b> | <b>Fabricación de medicamentos en aerosol presurizado para inhalación</b>  |
| 137 | <b>ANEXO 14</b> | <b>Fabricación de gases medicinales</b>  |
| 138 | <b>ANEXO 15</b> | <b>Fabricación de medicamentos herbarios</b>   |
| 139 |                 |  |
| 140 | <b>ANEXO 16</b> | <b>Normas para la identificación por colores de envases de drogas de uso anestesiológico y de soluciones parenterales de gran volumen y soluciones electrolíticas de pequeño volumen</b> |
| 141 |                 |  |
| 142 |                 |  |
| 143 |                 |  |
| 144 | <b>ANEXO 17</b> | <b>Fabricación de productos medicinales de origen biológico</b>  |
| 145 | <b>ANEXO 18</b> | <b>Fabricación de medicamentos derivados de la Sangre o plasma humanos</b>   |
| 146 | <b>ANEXO 19</b> | <b>Fabricación de radiofármacos</b>  |

|     |  |   |
|-----|--|---|
| 147 | <b>GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA ELABORADORES,</b>                          |   |
| 148 | <b>IMPORTADORES/EXPORTADORES DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO</b>                             |   |
| 149 |  |   |
| 150 | <b>PARTE A</b>   |   |
| 151 |  |   |
| 152 | <b>Requerimientos Básicos para la Fabricación, Importación/Exportación de Medicamentos</b> |   |
| 153 | <b>Capítulo 1</b>  | <b>Sistema de Calidad Farmacéutico</b>                      |
| 154 | <b>Capítulo 2</b>  | <b>Personal</b>   |
|     | <b>Capítulo 3</b>  | <b>Locales y Equipos</b>                                    |
|     | <b>Capítulo 4</b>  | <b>Documentación</b>  |
| 155 | <b>Capítulo 5</b>  | <b>Producción</b>   |
| 156 | <b>Capítulo 6</b>  | <b>Control de Calidad</b>                                   |
| 157 | <b>Capítulo 7</b>  | <b>Actividades Tercerizadas</b>                             |
| 158 |  |   |
| 159 |  |   |
| 160 | <b>Capítulo 8</b>  | <b>Reclamos, Defectos de Calidad y Retiros de Productos</b> |
| 161 | <b>Capítulo 9</b>  | <b>Autoinspección</b>                                       |
| 162 | <b>Capítulo 10</b>   | <b>Glosario</b>   |

163 **Capítulo 1**164 **Sistema de Calidad Farmacéutico**165 **Principio**

166 Los productos farmacéuticos autorizados para la comercialización, deben ser fabricados sólo por  
 167 las industrias autorizadas por la A.N.M.A.T, cuyas actividades son inspeccionadas regularmente  
 168 por la Autoridad Sanitaria Nacional competente.

169 El titular de una autorización de fabricación debe elaborar medicamentos garantizando que son  
 170 adecuados para el uso al que están destinados, que cumplen con los requisitos de la autorización  
 171 de comercialización y que no suponen ningún riesgo para los pacientes a causa de una inadecuada  
 172 seguridad, calidad o eficacia. Alcanzar este objetivo de calidad es responsabilidad de la alta  
 173 dirección y requiere de la participación y del compromiso tanto del personal de distintos  
 174 departamentos y niveles dentro de la compañía, como de los proveedores y distribuidores. Para  
 175 conseguir este objetivo de calidad debe existir un Sistema de Calidad Farmacéutico diseñado de  
 176 forma lógica y correctamente implementado, que incorpore las Buenas Prácticas de Fabricación y  
 177 la Gestión de Riesgos para la Calidad. Debe estar totalmente documentado y debe controlarse su  
 178 eficacia. Todas las partes que integran el sistema de calidad deben estar adecuadamente dotadas  
 179 de personal competente, así como de instalaciones, locales y equipos adecuados. El titular de la  
 180 autorización de fabricación así como la(s) persona(s) autorizada(s) tienen responsabilidades  
 181 legales adicionales.

182

183 Los conceptos básicos de Gestión de Calidad, Buena Prácticas de Fabricación (BPF) y Gestión de  
 184 Riesgos para la Calidad están interrelacionados; a continuación se describen dichos conceptos  
 185 con el fin de mostrar su relación y su importancia fundamental en la producción y control de  
 186 medicamentos.

187

188 **Sistema de Calidad Farmacéutico**

189 **1.1** La Gestión de Calidad es un concepto muy amplio que engloba todo aquello que, de forma  
 190 individual o colectiva, puede afectar a la calidad de un producto. Representa el conjunto de  
 191 medidas adoptadas con el objeto de garantizar que los medicamentos son de la calidad requerida  
 192 para el uso al que están destinados. La Gestión de Calidad incorpora, por lo tanto, las Buenas  
 193 Prácticas de Fabricación (BPF).

194

195 **1.2** Las BPF aplican a todos los estadios de la vida del producto, desde la fabricación del  
 196 medicamento en fase de investigación, la transferencia de tecnología, su fabricación comercial,  
 197 hasta la discontinuación del medicamento. El Sistema de Calidad Farmacéutico puede extenderse  
 198 al periodo de desarrollo farmacéutico, como se describe en la ICH Q10 (*International Council for*  
 199 *Harmonisation*), que aunque opcional, favorece la innovación y la mejora continua, y fortalece la  
 200 unión entre el desarrollo farmacéutico y las actividades de fabricación.

201

202 **1.3** En el desarrollo de un nuevo Sistema de Calidad Farmacéutico o en la modificación de uno ya  
 203 existente debe tenerse en cuenta el tamaño y la complejidad de las actividades de la compañía. El  
 204 diseño del sistema debe incorporar principios de la gestión de riesgos adecuados, incluyendo el  
 205 uso de las herramientas apropiadas. Aunque algunos aspectos del sistema de calidad puedan ser  
 206 de ámbito corporativo y otros específicos de la planta, la efectividad del sistema debe ser  
 207 demostrada al menos a este último nivel.

208

209 **1.4** Un Sistema de Calidad Farmacéutico apropiado para la fabricación de medicamentos debe  
 210 garantizar que:

211 (i) la fabricación de medicamentos se consigue gracias a un sistema de calidad diseñado,  
 212 planificado, implantado, mantenido y sometido a mejora continua, que permita la liberación  
 213 de medicamentos con los atributos de calidad apropiados;

214 (ii) el conocimiento del producto y del proceso se gestiona a través de todos los estadios de la



- 215 vida del producto;
- 216 (iii) los medicamentos se diseñan y desarrollan teniendo en cuenta los requisitos de las BPF;
- 217 (iv) las operaciones de producción y control se describen claramente y adoptan las BPF y Buena
- 218 prácticas de control de calidad (BPL).
- 219 (v) las responsabilidades de la alta dirección se especifican claramente;
- 220 (vi) se toman las medidas necesarias para que la fabricación, suministro, utilización de
- 221 materiales de partida y de acondicionamiento; la selección y seguimiento de los proveedores
- 222 sean correctos, y se verifique que cada entrega proviene de la cadena de suministro
- 223 aprobada;
- 224 (vii) existen procedimientos para asegurar la gestión de las actividades tercerizadas;
- 225 (viii) mediante el desarrollo y uso de sistemas efectivos de monitorización y control se establece
- 226 y mantiene un estado de control de la ejecución del proceso y la calidad del producto;
- 227 (ix) los resultados del seguimiento y control del producto y del proceso se tienen en cuenta para
- 228 la liberación del lote, para la investigación de las desviaciones, y para llevar a cabo acciones
- 229 preventivas para evitar posibles desviaciones potenciales futuras;
- 230 (x) se llevan a cabo todos los controles necesarios sobre los productos intermedios, graneles así
- 231 como los controles en proceso y las validaciones;
- 232 (xi) se facilita la mejora continua mediante la implementación de mejoras de calidad adecuadas
- 233 al nivel actual de conocimiento del proceso y del producto;
- 234 (xii) existen medidas implementadas para la evaluación prospectiva de cambios planificados y
- 235 su aprobación previa a su implementación, considerando la notificación y aprobación por
- 236 las autoridades regulatorias cuando sea necesario;
- 237 (xiii) tras la implementación de cualquier cambio, se lleva a cabo una evaluación para confirmar
- 238 que se han alcanzado los objetivos de calidad y que no se ha producido ningún impacto
- 239 negativo no intencionado en la calidad del producto;
- 240 (xiv) durante la investigación de desviaciones, sospechas de defectos de productos u otro tipo de
- 241 problemas, se ha aplicado un análisis de la causa raíz. Este análisis puede determinarse en
- 242 base a los principios de gestión de riesgos. En los casos en los que la causa(s) raíz no pueda
- 243 determinarse, debe considerarse la causa o causas más probables, y abordar éstas. Si se
- 244 sospecha o identifica como causa raíz un error humano, debe justificarse teniendo en cuenta
- 245 que no se han omitido errores o problemas en los procesos, procedimientos o sistemas.
- 246 Deben identificarse y adoptarse acciones correctivas y/o preventivas adecuadas (CAPAs)
- 247 en respuesta a las investigaciones realizadas. La efectividad de estas acciones debe evaluarse
- 248 y verificarse, en línea con los principios de gestión de riesgos de la calidad.
- 249 (xv) ningún medicamento se comercializa o se suministra/distribuye sin que previamente una
- 250 Persona Cualificada/Autorizada haya certificado que cada lote de fabricación se ha
- 251 producido y controlado según los requisitos establecidos en la Autorización de
- 252 Comercialización y cualquier otra regulación relativa a la producción, control y liberación
- 253 de medicamentos;
- 254 (xvi) se adoptan medidas satisfactorias que garantizan que los medicamentos se almacenan,
- 255 distribuyen y posteriormente se manejan de tal modo que la calidad se mantiene íntegra
- 256 durante el periodo de validez;
- 257 **1.5** existe un procedimiento de autoinspecciones y/o de auditorías de calidad, que evalúa
- 258 regularmente la eficacia y la aplicación del Sistema de Calidad Farmacéutico. La Dirección tiene
- 259 la responsabilidad última de asegurar que se cuenta con un Sistema de Calidad Farmacéutico
- 260 efectivo, con los recursos necesarios, y que los roles, responsabilidades y autoridades están
- 261 definidos, y son comunicados e implantados en toda la organización. El liderazgo y la
- 262 participación activa de la alta dirección en el Sistema de Calidad Farmacéutico son esenciales.
- 263 Este liderazgo debe asegurar el soporte y el compromiso de los empleados con el sistema de
- 264 calidad, a todos los niveles y en todas las plantas dentro de la organización.
- 265
- 266 **1.6** Debe existir una revisión periódica por parte de la dirección del funcionamiento del Sistema
- 267 de Calidad Farmacéutico, que involucre a la alta dirección, para identificar oportunidades de
- 268 mejora continua de productos, procesos, y del propio sistema.

269  
270  
271  
272  
273  
274  
275  
276  
277  
278  
279  
280  
281  
282  
283  
284  
285  
286  
287  
288  
289  
290  
291  
292  
293  
294  
295  
296  
297  
298  
299  
300  
301  
302  
303  
304  
305  
306  
307  
308  
309  
310  
311  
312  
313  
314  
315  
316  
317  
318  
319  
320  
321  
322

**1.7** El Sistema de Calidad Farmacéutico debe estar definido y documentado. Debe establecerse un Manual de Calidad o documento equivalente, y debe contener una descripción del sistema de gestión de la calidad, incluyendo las responsabilidades de la dirección.

### **Buenas Prácticas de fabricación de medicamentos (BPF)**

**1.8** Las BPF son la parte de la Gestión de Calidad que asegura que la producción y el control de los productos concuerdan con el nivel de calidad adecuado a su uso previsto y según los requisitos de la Autorización de Comercialización, la Autorización de Ensayo Clínico o las especificaciones de producto. Las BPF se aplican tanto a la producción como al control de calidad. Los requisitos básicos de las BPF son los siguientes:

- (i) todos los procesos de fabricación se definen claramente, se revisan sistemáticamente en función de la experiencia adquirida y son capaces de producir de forma uniforme medicamentos de la calidad requerida y que cumplen sus especificaciones;
- (ii) se validan los pasos críticos de los procesos de fabricación y los cambios significativos de los procesos;
- (iii) se proporcionan todos los medios necesarios para cumplir las BPF:
  - a. personal adecuadamente formado y cualificado;
  - b. instalaciones y espacios adecuados;
  - c. equipos y servicios necesarios;
  - d. materiales, envases y rótulos correctos;
  - e. procedimientos e instrucciones aprobadas, conformes al Sistema de Calidad Farmacéutico;
  - f. almacenamiento y transporte adecuados.
- (iv) las instrucciones y los procedimientos se escriben con un lenguaje claro y sin ambigüedades, de forma instructiva, adaptándolos en particular a la finalidad prevista;
- (v) los procedimientos se llevan a cabo correctamente y se forma al personal para ello;
- (vi) se llevan a cabo registros durante la fabricación, de forma manual y/o a través de otros medios, de tal modo que se demuestre que todos los pasos descritos en los procedimientos e instrucciones se han seguido y que la cantidad y calidad del producto es la esperada.
- (vii) cualquier desviación significativa ha de quedar totalmente registrada y debe ser investigada, con el objetivo de determinar la causa raíz, e implantar las acciones correctivas y preventivas adecuadas;
- (viii) los registros de la fabricación, incluyendo la distribución, se conservan de una manera completa y accesible para permitir trazar la historia completa de un lote;
- (ix) la distribución de los productos minimiza cualquier riesgo para su calidad, y tiene en cuenta las Buenas Prácticas de Distribución;
- (x) se dispone de un sistema para el retiro del mercado de cualquier lote, bien sea desde los puntos de venta o desde el canal de distribución;
- (xi) se estudian los reclamos relativos a los productos, se investigan las causas de los defectos de calidad y se adoptan las medidas oportunas, no solamente en lo que concierne al defecto del producto sino para prevenir que se repitan.

### **Control de Calidad**

**1.9** El control de calidad es la parte de las BPF que concierne al muestreo, especificaciones y análisis, así como a los procedimientos de organización, documentación y autorización, que garantizan que todos los controles necesarios y adecuados han sido realmente efectuados, y que no se autorice el uso de materiales ni la expedición de productos para su venta o distribución, sin que su calidad haya sido juzgada como satisfactoria. Control de calidad no se confina a operaciones de laboratorio, debe estar involucrada en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto.

323 Los requisitos fundamentales de control de calidad son los siguientes:

- 324 (i) se dispone de instalaciones y equipamiento adecuados, personal formado y procedimientos  
 325 adecuados para el muestreo y análisis de materiales de partida, materiales de  
 326 acondicionamiento, intermedios, graneles y producto terminado, y, cuando corresponda,  
 327 para el control de las condiciones ambientales en lo que a BPF se refiere;
- 328 (ii) se dispone de personal y métodos aprobados para el muestreo de materiales de partida,  
 329 material de acondicionamiento, producto intermedio, producto a granel y producto  
 330 terminado;
- 331 (iii) se validan los métodos analíticos no compendiados en farmacopea argentina o  
 332 internacionales; o se verifican de los métodos codificados.
- 333 (iv) se hacen registros, de forma manual y/o a través de otros medios de registro, que demuestran  
 334 que realmente se han llevado a cabo los procedimientos requeridos de muestreo, inspección  
 335 y análisis. Cualquier desviación debe quedar completamente registrada e investigada;
- 336 (v) los productos terminados contienen las materias primas establecidas en la composición  
 337 cualitativa y cuantitativa de la autorización de comercialización o de la autorización de  
 338 ensayos clínicos, son de la pureza requerida, se encuentran en los envases adecuados y están  
 339 correctamente etiquetados;
- 340 (vi) los resultados de los controles y análisis de los materiales, intermedios, graneles y productos  
 341 terminados, se registran y evalúan conforme a sus especificaciones. La evaluación incluye  
 342 la revisión de la documentación de producción y de los desvíos a los procedimientos  
 343 específicos de corresponder;
- 344 (vii) Ningún producto será liberado para su comercialización o distribución sin la certificación  
 345 por parte de la Persona Autorizada, quien debe verificar que se cumplan todas las  
 346 especificaciones pertinentes;
- 347 (viii) se guardan suficientes muestras de referencia de materiales de partida y de productos,  
 348 conforme al Anexo III, para poder realizar, en caso de necesidad, controles futuros; los  
 349 productos han de guardarse en su envase final a menos que el envase sea excepcionalmente  
 350 grande.

351

### 352 **Revisión de la calidad del producto**

353 **1.10** Se han de realizar revisiones de calidad, periódicas o continuas, de todos los medicamentos  
 354 autorizados, incluyendo aquellos productos destinados exclusivamente a la exportación, con el  
 355 objetivo de verificar la consistencia del proceso existente, la pertinencia de las especificaciones en  
 356 curso tanto de materiales de partida como de producto terminado, para destacar cualquier  
 357 tendencia, y para identificar mejoras de proceso y de producto. Estas revisiones deben hacerse y  
 358 documentarse, por lo general, anualmente, teniendo en cuenta revisiones previas, y han de incluir  
 359 al menos, las siguientes revisiones:

- 360 (i) de los materiales de partida incluyendo los materiales de acondicionamiento, especialmente  
 361 los de nueva procedencia, y en particular la revisión de la trazabilidad de la cadena de  
 362 suministro de las sustancias activas;
- 363 (ii) de los controles en proceso críticos y de los resultados de los controles de producto  
 364 terminado;
- 365 (iii) de los lotes no conformes con la(s) especificación(es) establecida(s) y su investigación  
 366 correspondiente;
- 367 (iv) de las desviaciones importantes o de los resultados no conformes, sus investigaciones y la  
 368 eficacia de las medidas correctivas y preventivas adoptadas;
- 369 (iv) de todos los cambios realizados sobre los procesos o métodos analíticos,
- 370 (vi) de las modificaciones presentadas, concedidas o denegadas, de la Autorización de  
 371 Comercialización, incluidas las de productos destinados exclusivamente a terceros países;
- 372 (vii) de los resultados del programa de estabilidad en curso, y cualquier tendencia negativa;

- 373 (viii) de todas las devoluciones por calidad, reclamos y retiros del mercado, y de las  
374 investigaciones realizadas;
- 375 (ix) de la idoneidad de cualquier medida correctiva anteriormente adoptada en los equipos o  
376 procesos de producción;
- 377 (x) de los compromisos posteriores a la comercialización; solo en el caso de nuevas  
378 autorizaciones de comercialización o de modificaciones de la autorización de  
379 comercialización,
- 380 (xi) del estado de calificación de los principales equipos y servicios, tales como sistemas de  
381 tratamiento de aire (HVAC), agua, de gases comprimidos, etc.;
- 382 (xii) de los acuerdos contractuales tal como los define el Capítulo 7, con el fin de garantizar que  
383 están actualizados.  
384

385 **1.11** El fabricante y el titular de la autorización de comercialización, si difieren, deben evaluar los  
386 resultados de esta revisión, y valorar la necesidad de adoptar medidas correctivas o preventivas, o  
387 bien, realizar una revalidación conforme al sistema de calidad farmacéutico. Los procedimientos  
388 han de describir la gestión y revisión de estas acciones, y la eficacia de estos procedimientos debe  
389 verificarse durante las autoinspecciones. Las revisiones de calidad pueden agruparse por tipo de  
390 producto, por ejemplo: formas farmacéuticas sólidas, líquidas, productos estériles, etc., cuando así  
391 se justifique desde un punto de vista científico.

392 Cuando el titular de la autorización de comercialización difiere del fabricante, debe haber un  
393 acuerdo técnico entre las partes que defina las responsabilidades respectivas en el proceso de  
394 revisión de la calidad. La Persona Autorizada responsable de la aprobación del lote final para la  
395 comercialización, debe asegurar que la revisión de calidad se realice con suma precisión y en  
396 tiempo y forma.  
397

### 398 **Gestión de riesgos para la calidad**

399 **1.12** La gestión de riesgos para la calidad es un proceso sistemático de evaluación, control,  
400 comunicación y revisión de los riesgos que afectan a la calidad del medicamento. Se puede aplicar  
401 tanto de forma prospectiva como retrospectiva.  
402

403 **1.13** Los principios de la gestión de riesgos para la calidad incluyen:

- 404 (i) la evaluación de todo riesgo para la calidad basado en el conocimiento científico y en la  
405 experiencia adquirida en los procesos; la evaluación debe estar ligada principalmente a la  
406 protección de los pacientes;
- 407 (ii) el nivel de esfuerzo, detalle, y volumen de documentación que suponga el proceso de  
408 gestión de riesgos para la calidad, acordes al nivel de riesgo.

409 Pueden encontrarse ejemplos de procesos y aplicaciones de la gestión de riesgos para la calidad,  
410 entre otros, en la guía ICH Q9, reproducida en parte en el Anexo VIII de esta Guía.  
411  
412  
413  
414  
415  
416  
417  
418  
419

**420 Capítulo 2****421 Personal****422 Principio**

423 La correcta fabricación de medicamentos depende de los recursos humanos. Por esta razón debe  
424 haber suficiente personal cualificado para llevar a cabo todas las tareas que son responsabilidad  
425 del fabricante. Cada persona debe comprender claramente sus responsabilidades, que deben quedar  
426 registradas. Todo el personal debe ser consciente de los principios de las buenas prácticas de  
427 fabricación que le aplican y recibir formación inicial y continua, incluida las instrucciones de  
428 higiene, acordes a sus necesidades.

429

**430 General**

431 **2.1** El fabricante debe disponer de un número adecuado de personal con las calificaciones y  
432 experiencia prácticas necesarias. La dirección debe determinar y proporcionar los recursos  
433 adecuados y apropiados (humanos, financieros, materiales, instalaciones y equipos) para  
434 implementar y mantener el sistema de gestión de calidad y mejorar su eficacia de manera continua.  
435 Una sola persona no debe acumular responsabilidades en exceso de forma que exista algún riesgo  
436 para la calidad.

437 **2.2** La empresa debe disponer de un organigrama en el que se establezcan claramente y como  
438 mínimo las relaciones y jerarquías entre los responsables de producción, control de calidad,  
439 garantía de calidad o unidad de calidad, cuando aplique y la(s) persona(s) autorizada(s). En caso  
440 que la empresa cuente con persona(s) cualificada(s) para liberar lotes que sea(n) diferente(s) a  
441 la(s) persona(s) autorizada(s), debe(n) incluirse en el organigrama.

442 **2.3** El personal que ejerza cargos de responsabilidad debe tener una descripción de sus tareas  
443 específicas en un documento escrito y debe disponer de autoridad suficiente para cumplir con sus  
444 responsabilidades. Estas tareas pueden delegarse en otras personas con un nivel de cualificación  
445 satisfactorio. No debe haber vacíos ni superposiciones injustificadas en las responsabilidades del  
446 personal que tenga relación con la aplicación de las normas de correcta fabricación.

447 **2.4** La Empresa tiene la responsabilidad de asegurar que se dispone de un sistema de gestión de  
448 calidad eficaz para lograr los objetivos de calidad, y, que las funciones, las responsabilidades, y las  
449 autoridades están definidas, comunicadas e implementadas en toda la organización. La Empresa  
450 debe establecer una política de calidad que describa de forma global las intenciones y la dirección  
451 de la compañía en lo que a calidad se refiere y debe garantizar continuamente la idoneidad y  
452 eficacia del sistema de gestión de calidad y el cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas de  
453 fabricación mediante su participación en la revisión de la gestión.

**454 Personal responsable**

455

456 **2.5** La Empresa debe designar al personal clave que incluye al responsable de producción, de  
457 control de calidad, de Garantía o Aseguramiento de Calidad o de la unidad de calidad y la  
458 persona(s) autorizada (s). Estos puestos de responsabilidad deben ser ocupados por personal de  
459 tiempo completo. Los responsables de producción, control de calidad y garantía de calidad o de la  
460 unidad de calidad deben ser independientes entre sí. En organizaciones grandes, puede ser  
461 necesario delegar alguna de las funciones, sin embargo no se puede delegar la responsabilidad.  
462 Normalmente alguna de las responsabilidades descritas en los puntos 2.6, 2.7, 2.8 y 2.9 pueden  
463 compartirse o ejercerse conjuntamente, en consecuencia, la empresa debe asegurar que las  
464 funciones, las responsabilidades y las autoridades estén definidas. Así como la persona autorizada,  
465 la persona cualificada que realiza las actividades de liberación de productos, el Jefe de Control de  
466 Calidad y de corresponder el Jefe de Producción deben poseer título de grado acorde a las  
467 responsabilidades de sus puestos.

468

469 **2.6** Algunas obligaciones de la persona/s autorizada/s pueden delegarse, pero solo en otra(s)  
 470 persona(s) cualificada(s), sin embargo no se puede delegar la responsabilidad.

471  
 472 Las obligaciones de la persona (s) autorizada (s) o la (s) persona(s) cualificada(s) para liberar lotes  
 473 al mercado pueden resumirse de la forma siguiente:

- 474 a) debe garantizar que cada lote se ha producido y controlado en cumplimiento de la  
 475 legislación vigente en el país y de acuerdo a los requisitos de la autorización de  
 476 comercialización.  
 477 b) en el caso de medicamentos provenientes de terceros países, debe garantizarse que cada lote  
 478 de importación es sometido localmente a un control de calidad completo de acuerdo a los  
 479 requisitos de la autorización de comercialización. La persona autorizada/cualificada debe  
 480 certificar en un registro o documento equivalente, cuando se realizan las operaciones y antes  
 481 de cualquier liberación, que cada lote de producción cumple las exigencias de calidad y  
 482 seguridad correspondientes.  
 483 c) la persona autorizada estará involucrada en otras actividades relacionadas con la  
 484 implementación del sistema de calidad.

485  
 486 Las personas responsables de estas tareas deben contar con cualidades y experiencia apropiadas y  
 487 estarán a disposición del titular de la autorización de fabricación para desempeñar, en tiempo y  
 488 forma, sus responsabilidades.

489  
 490 **2.7** El responsable del departamento de producción tiene en general las siguientes  
 491 responsabilidades:

- 492 i. asegurar que los productos se fabrican y almacenan de acuerdo con la documentación  
 493 adecuada con el fin de obtener la calidad prevista;  
 494 ii. aprobar las instrucciones relativas a las operaciones de producción y garantizar su estricto  
 495 cumplimiento;  
 496 iii. asegurar que los registros de producción son evaluados y firmados por una persona  
 497 autorizada;  
 498 iv. asegurar la calibración, calificación y el mantenimiento de su departamento (locales,  
 499 servicios, instrumentos y equipos);  
 500 v. asegurar que se realizan las validaciones adecuadas;  
 501 vi. asegurar que se da la formación inicial y continua necesaria para el personal de su  
 502 departamento, y que dicha formación se adecua a las necesidades.

503  
 504 **2.8** El responsable de control de calidad tiene en general las siguientes responsabilidades:

- 505 i. aprobar o rechazar, según proceda, los materiales de partida, los materiales de  
 506 acondicionamiento, productos intermedios, a granel y terminados;  
 507 ii. asegurar que se realizan todas las pruebas necesarias y que se evalúan los registros  
 508 asociados;  
 509 iii. aprobar las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de análisis y los  
 510 demás procedimientos de control de calidad;  
 511 iv. aprobar y controlar los análisis por contrato;  
 512 v. asegurar la calibración, calificación y el mantenimiento de su departamento (locales,  
 513 servicios, instrumentos y equipos);  
 514 vi. asegurar que se realizan las validaciones adecuadas;  
 515 vii. asegurar que se da la formación inicial y continua necesaria para el personal de su  
 516 departamento y que dicha formación se adecua a las necesidades.  
 517

518 En el Capítulo 6, se recogen otras tareas de control de calidad.

519

520 **2.9** Los responsables de producción, control de calidad y el responsable de garantía de calidad o el  
521 responsable de la unidad de calidad, generalmente comparten o ejercen conjuntamente  
522 responsabilidades relativas a la calidad, que incluyen en particular el diseño, la implementación, el  
523 control y el mantenimiento del sistema de gestión de calidad. Estas responsabilidades pueden  
524 incluir, sujetas a las disposiciones nacionales:

525 i. la autorización de procedimientos escritos y otros documentos, incluidas sus  
526 modificaciones;

527 ii. el seguimiento y control de las condiciones ambientales de la fabricación y de los  
528 controles en proceso;

529 iii. higiene, sanitización y seguridad industrial;

530 iv. validación de procesos;

531 v. formación del personal;

532 vi. la aprobación y control de proveedores de materiales;

533 vii. la aprobación y control de los fabricantes contratados y proveedores de otras actividades  
534 externalizadas relacionadas con las normas de correcta fabricación.

535 viii. el establecimiento y control de las condiciones de almacenamiento de materiales y  
536 productos;

537 ix. la conservación de registros;

538 x. el control del cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación;

539 xi. la inspección, la investigación y el muestreo con el fin de controlar los factores que puedan  
540 afectar a la calidad del producto;

541 xii. participación en la revisión por la dirección del comportamiento de los procesos, de la  
542 calidad del producto y del sistema de gestión de calidad, así como participación en  
543 propuestas de mejora continua.

544 xiii. asegurar que existe un proceso oportuno y eficaz de comunicación para elevar los asuntos  
545 de calidad a los niveles de dirección adecuados.

546

## 547 **Formación**

548

549 **2.10** El fabricante debe asegurar la formación de todo el personal cuyo trabajo se desarrolle en  
550 zonas de producción y almacenamiento o en laboratorios de control (con inclusión del personal  
551 técnico, de mantenimiento y de limpieza), y la de cualquier otro personal cuyas actividades puedan  
552 afectar a la calidad de producto.

553

554 **2.11** Además de la formación básica en la teoría y práctica en el sistema de gestión de calidad y  
555 en las normas de correcta fabricación, el personal de reciente contratación debe recibir una  
556 formación adecuada a las tareas que le sean asignadas. También debe proporcionarse formación  
557 continua y debe evaluarse su eficacia práctica. Los programas de formación deben estar  
558 disponibles, aprobados por el responsable de cada sector, según proceda. Deben conservarse  
559 registros de formación.

560

561 **2.12** El personal que trabaje en zonas con riesgo de contaminación, como las zonas limpias o zonas  
562 donde se manejen sustancias muy activas, tóxicas, infecciosas o sensibilizantes, debe recibir  
563 formación específica.

564

565 **2.13** Se restringirá el acceso de los visitantes o del personal no formado a las zonas de producción  
566 y control de calidad. Si esto fuera inevitable, se les dará información previa, especialmente sobre  
567 la higiene personal y la ropa protectora que corresponda. Dichos visitantes deben ser objeto de

568 estrecha supervisión.

569

570 **2.14** El sistema de calidad farmacéutico y todas las medidas que puedan mejorar su comprensión  
571 e implementación deben tratarse a fondo durante las sesiones de formación.

572

### 573 **Higiene del personal**

574

575 **2.15** Se deben establecer programas detallados de higiene y adaptarlos a las diferentes  
576 necesidades de la planta. Estos programas deben incluir procedimientos relativos a la salud,  
577 prácticas higiénicas y vestimenta del personal. El personal debe comprender y seguir estrictamente  
578 dichos procedimientos. La dirección de la empresa debe fomentar estos programas de higiene y  
579 discutirlos ampliamente durante las sesiones de formación.

580

581 **2.16** Todo el personal debe someterse a examen médico en el momento de su incorporación. Es  
582 responsabilidad del fabricante asegurarse de que se dan instrucciones para que se pongan en su  
583 conocimiento los estados de salud que puedan tener un impacto sobre la calidad de los productos.  
584 Tras el primer examen médico, deben realizarse otros, siempre que sea necesario para el trabajo  
585 y la salud del personal.

586

587 **2.17** Es necesario garantizar, en la medida de lo posible, que no interviene en la fabricación de  
588 medicamentos ninguna persona afectada por una enfermedad infecciosa o con heridas abiertas  
589 en la superficie corporal.

590

591 **2.18** Toda persona que entre en las zonas de fabricación debe llevar ropa protectora adecuada a  
592 las operaciones a realizar. La vestimenta debe ser lavada, mantenida y acondicionada con una  
593 frecuencia establecida en procedimientos operativos acorde a las actividades.

594

595 **2.19** Se prohibirá comer, beber, mascar, o fumar, así como guardar comida, bebida, tabaco o  
596 accesorios del fumador y medicamentos personales en las zonas de producción y almacenamiento.  
597 En general, debe prohibirse cualquier práctica antihigiénica en las zonas de fabricación o en  
598 cualquier otra zona donde el producto pueda ser afectado negativamente.

599

600 **2.20** Debe evitarse el contacto directo entre las manos del operario y el producto expuesto así  
601 como con cualquier parte de los equipos que entren en contacto con los productos, materiales de  
602 acondicionamiento primario y productos intermedios o a granel.

603

604 **2.21** Debe instruirse al personal sobre el uso de los equipos lavamanos.

605

606 **2.22** En los Anexos de la guía se tratan los requisitos específicos para la fabricación de grupos  
607 especiales de productos, como por ejemplo los estériles.

608

### 609 **Consultores**

610

611 En caso de requerir la contratación de consultores se debe considerar:

612

613 **2.23** Los consultores deben tener una adecuada formación, cualificación y experiencia, o  
614 cualquier combinación de estos aspectos, para asesorar en los asuntos para los cuales se les  
615 requiere. Deben mantenerse registros en los que figure el nombre, la dirección, las cualificaciones  
616 y el tipo de servicio suministrado por estos consultores.



617 **Capítulo 3**

618 **Locales y Equipos**

619

620 **Principio**

621

622 Los locales y los equipos tienen que emplazarse, diseñarse, construirse, adaptarse y mantenerse  
623 para ser adecuados a las operaciones a realizar. Su disposición y diseño tiene que tener por  
624 objetivo minimizar el riesgo de errores y permitir una limpieza y mantenimiento eficaces para  
625 evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo o suciedad y, en general, cualquier  
626 efecto adverso sobre la calidad de los productos.

627

628 **Locales**

629

630 **Normas generales**

631

632 **3.1** Los locales deben situarse en un entorno que, considerándolo junto con las medidas  
633 necesarias para proteger la fabricación, presente un riesgo mínimo de provocar la  
634 contaminación de los materiales o productos. Deben estar diseñados para garantizar un flujo  
635 lógico de materiales y del personal

636

637 **3.2** Los locales deben mantenerse cuidadosamente, asegurando que las operaciones de  
638 reparación y mantenimiento no presentan ningún peligro para la calidad de los productos.  
639 Deben limpiarse y, en su caso, desinfectarse conforme a procedimientos escritos detallados.  
640 Los registros de las actividades deben ser mantenidos.

641

642 **3.3** La iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser adecuadas de forma que no  
643 perjudiquen, directamente o indirectamente, a las materias primas, ni a los medicamentos,  
644 durante su fabricación y almacenamiento, ni a la precisión del funcionamiento de los equipos.

645

646 **3.4** Los locales deben diseñarse y equiparse de forma que proporcionen una máxima  
647 protección contra la entrada de insectos u otros animales.

648

649 **3.5** Deben tomarse medidas para prevenir la entrada de personal no autorizado. Las zonas de  
650 producción, almacenamiento y control de calidad no deben utilizarse como lugar de paso por  
651 el personal que no trabaje en ellas.

652

653 **Zona de producción**

654

655 **3.6** Debe prevenirse la contaminación cruzada para todos los productos mediante un diseño y  
656 funcionamiento apropiados de las instalaciones de fabricación. Las medidas para prevenir la  
657 contaminación cruzada deben ser proporcionales a los riesgos. Los principios de gestión de  
658 riesgos para la calidad deben utilizarse para evaluar y controlar los riesgos.

659

660 Dependiendo del nivel de riesgo, puede ser necesario dedicar las instalaciones y los equipos  
661 de operaciones de fabricación y/o acondicionamiento, para controlar el riesgo que presentan  
662 algunos medicamentos.

663

664 Se requieren instalaciones dedicadas para la fabricación cuando un medicamento presenta un  
665 riesgo debido a que:

666

- a. el riesgo no puede ser adecuadamente controlado por medidas operativas y/o técnicas,
- b. los datos científicos procedentes de la evaluación toxicológica no avalan un riesgo controlable (por ejemplo, potencial alergénico de materiales altamente sensibilizantes)

668

669           tales como los betalactámicos) o,  
670           c. los límites de residuos relevantes, derivados de la evaluación toxicológica no pueden  
671           determinarse satisfactoriamente por un método analítico validado.

672

673 Pueden encontrarse más directrices en el Capítulo 5 y en los Anexos XIV y XVI.

674

675 **3.7** Los locales deben disponerse preferentemente de una forma que permita que la producción  
676 tenga lugar en zonas conectadas en un orden lógico, correspondiente a la secuencia de las  
677 operaciones y a los niveles requeridos de limpieza.

678

679 **3.8** La adecuación del espacio de trabajo y de almacenamiento durante el proceso debe permitir  
680 la colocación ordenada y lógica de los equipos y materiales de forma que se minimice el riesgo  
681 de confusión entre diferentes medicamentos o sus componentes, se evite la contaminación  
682 cruzada y se minimice el riesgo de omisión o ejecución errónea de cualquier etapa de la  
683 fabricación o del control.

684

685 **3.9** Cuando haya expuestos al ambiente materiales de partida, productos intermedios o a  
686 granel, las superficies interiores (paredes, suelos y techos) deben ser lisas, sin grietas ni juntas  
687 abiertas, no deben desprender partículas y deben permitir su limpieza fácil y eficaz y, en caso  
688 necesario, su desinfección.

689

690 **3.10** Las tuberías, portalámparas, puntos de ventilación y otros servicios deben diseñarse y  
691 situarse para evitar la creación de recovecos difíciles de limpiar. En la medida de lo posible,  
692 para el propósito del mantenimiento, deben ser accesibles desde el exterior de las zonas de  
693 fabricación.

694

695 **3.11** Los desagües deben ser del tamaño adecuado y poseer sumideros con sifones. En la  
696 medida lo posible, hay que evitar los canales abiertos, pero si son necesarios, deben ser poco  
697 profundos para facilitar su limpieza y desinfección.

698

699 **3.12** Las zonas de producción deben ventilarse de forma efectiva, con instalaciones de control  
700 del aire (que incluyan temperatura, filtración de aire y, en caso necesario, humedad) adecuadas  
701 tanto a los productos manipulados, como a las operaciones realizadas en ellas y para el  
702 ambiente exterior. Para la calificación de las zonas se debería seguir los lineamientos de las  
703 guías ISO14644, u otras superadoras, acorde con el tipo de productos a elaborar. El monitoreo  
704 de las condiciones debe realizarse utilizando instrumentos calibrados.

705

706 **3.13** La pesada de los materiales de partida debe realizarse normalmente en una sala de pesadas  
707 separada y diseñada para este uso.

708

709 **3.14** En los casos en que se produzca polvo (por ejemplo, durante las operaciones de muestreo,  
710 pesada, mezclado, procesamiento o acondicionamiento de productos secos), deben tomarse  
711 medidas específicas para evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza.

712

713 **3.15** Los locales para el acondicionamiento de medicamentos deben estar diseñados  
714 específicamente y dispuestos de forma que se eviten las confusiones y la contaminación  
715 cruzada.

716

717 **3.16** Las zonas de producción deben estar bien iluminadas, particularmente donde se lleven a  
718 cabo controles visuales en línea.

719

720 **3.17** Los controles durante el proceso pueden hacerse dentro de la zona de producción siempre  
721 y cuando no conlleven ningún riesgo para la producción.

722

723 **Zonas de almacenamiento**

724

725 **3.18** Las zonas de almacenamiento deben tener la suficiente capacidad para permitir el  
726 almacenamiento ordenado con una correcta separación de las diversas categorías de materiales  
727 y productos: materiales de partida y acondicionamiento, productos intermedios, a granel y  
728 terminados, productos en cuarentena, liberados, rechazados, devueltos o retirados. Cualquier  
729 sistema que sustituya la separación física de las distintas categorías y estados debe  
730 proporcionar una seguridad equivalente.

731

732 **3.19** Las zonas de almacenamiento deben estar diseñadas o adaptadas para asegurar unas  
733 buenas condiciones de almacenamiento. En particular, deben ser limpias y secas y mantenerse  
734 dentro de unos límites aceptables de temperatura. En caso de que se requieran condiciones  
735 especiales de almacenamiento (por ejemplo, de temperatura, humedad), éstas deben  
736 proporcionarse, comprobarse y monitorizarse.

737

738 **3.20** Las zonas de recepción y expedición de mercancías, separadas entre sí (o en su defecto,  
739 el movimiento de mercancías sustentado por un procedimiento operativo), deben  
740 proteger de las condiciones meteorológicas a los materiales y productos. Las zonas de  
741 recepción deben estar diseñadas y equipadas para permitir la limpieza, en caso necesario, de  
742 los envases del material de entrada antes de su almacenamiento.

743

744 **3.21** Cuando la cuarentena se asegure mediante almacenamiento en zonas separadas, estas  
745 zonas tienen que estar indicadas claramente y su acceso restringido al personal autorizado. En  
746 caso de ser reemplazada la cuarentena física, el sistema que lo reemplace deberá contar con la  
747 validación correspondiente previo a realizar el traspaso de sistema

748

749 **3.22** Debe existir un área controlada para el muestreo de materiales de partida y materiales de  
750 acondicionamiento primario.

751 **3.23** Debe disponerse de zonas separadas y con acceso restringido para el almacenamiento de  
752 materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos.

753 **3.24** Los materiales o productos muy activos, drogas peligrosas, inflamables deben  
754 almacenarse en zonas sin riesgo y seguras.

755

756 **3.25** Los materiales de acondicionamiento impresos se consideran de importancia crítica para  
757 la conformidad del medicamento y debe prestarse especial atención al almacenamiento sin  
758 riesgo y seguro de estos materiales con acceso exclusivo a personal autorizado.

759

760 **Zonas de Control de Calidad**

761

762 **3.26** Los laboratorios de Control de Calidad deben estar separados de las zonas de producción.  
763 Esto es particularmente importante en el caso de laboratorios de control de productos  
764 biológicos, microbiológicos y radioisótopos, que también deben estar separados entre sí.

765

766 **3.27** Los laboratorios de control deben estar diseñados de forma adecuada a las operaciones  
767 que deban llevarse a cabo en los mismos. Debe haber suficiente espacio para evitar confusiones  
768 y contaminación cruzada. Debe disponerse de espacio adecuado para el almacenamiento en  
769 condiciones apropiadas de las muestras y los registros.

770

771 **3.28** Puede ser necesario disponer de salas separadas para proteger instrumentos sensibles a  
772 las vibraciones, interferencias eléctricas, humedad, etc.

773

774 **3.29** Son necesarios requisitos especiales en los laboratorios que manipulen sustancias  
775 especiales, como muestras biológicas, microbiológicas o radiactivas. Deben estar provistos de  
776 unidades manejadoras de aire separadas.  
777

### 778 **Zonas auxiliares**

779  
780 **3.30** Las salas de descanso y comedores deben estar separadas de las demás zonas.  
781

782 **3.31** Las instalaciones para cambio de vestuario y destinadas a aseos y sanitarios deben ser de  
783 fácil acceso y adecuados al número de usuarios. Los sanitarios no deben comunicar  
784 directamente con las zonas de producción o almacenamiento.  
785

786 **3.32** Los talleres de mantenimiento deben estar separados de las zonas de producción, en la  
787 medida de lo posible. Siempre que se almacenen en la zona de producción piezas y  
788 herramientas, deben mantenerse en salas o armarios reservados a tal fin.  
789

790 **3.33** Las áreas destinadas a albergar animales deben estar bien aisladas de las demás áreas,  
791 con entrada independiente (acceso para animales) e instalaciones de tratamiento de aire.  
792

### 793 **Equipos**

794  
795 **3.34** Los equipos de fabricación deben estar diseñados, emplazados y mantenidos de forma  
796 adecuada a su uso previsto.  
797

798 **3.35** Las operaciones de reparación y mantenimiento no deben presentar ningún peligro para  
799 la calidad de los productos.  
800

801 **3.36** Los equipos de fabricación deben estar diseñados de forma que puedan limpiarse  
802 fácilmente y a fondo. Deben limpiarse de acuerdo a procedimientos detallados y por escrito y  
803 conservarse solamente en estado limpio y seco.  
804

805 **3.37** Los equipos de lavado y limpieza deben seleccionarse y utilizarse de forma que no sean  
806 fuente de contaminación.  
807

808 **3.38** Los equipos deben instalarse de forma tal que se prevenga cualquier riesgo de error o de  
809 contaminación. Deben utilizarse, en la medida de lo posible, equipos cerrados.  
810

811 **3.39** Los equipos de producción no deben presentar ningún peligro para los productos. Las  
812 partes del equipo de producción que están en contacto con el producto no deben ser reactivas,  
813 aditivas, o absorbentes a un grado que afecte la calidad del producto  
814

815 **3.40** Para las operaciones de producción y control debe disponerse de balanzas y equipos de  
816 medición del rango y precisión adecuados.  
817

818 **3.41** Los equipos de medición, pesada, registro y control deben calibrarse y comprobarse a  
819 intervalos definidos según métodos apropiados. Deben conservarse los registros adecuados de  
820 estas pruebas.  
821

822 **3.42** Las tuberías fijas deben estar rotuladas claramente para indicar su contenido y, en su caso,  
823 la dirección del flujo.  
824

825 **3.43** Las tuberías de distintos tipos de agua deben sanitizarse de acuerdo a procedimientos  
826 escritos que detallen los límites de alerta y acción de la contaminación microbiológica y las

827 medidas que deben tomarse.

828

829 **3.44** Los equipos defectuosos deben retirarse, a ser posible, de las zonas de producción y  
830 controlde calidad o, al menos, deben quedar rotulados claramente como defectuosos.

831 **Capítulo 4**

832 **Documentación**

833 **Principio**

834

835 **a.**-Una buena documentación constituye una parte fundamental del sistema de garantía de  
836 calidad y es clave para trabajar cumpliendo los requerimientos de las BPF. Los diferentes tipos  
837 de documentos y medios usados deben definirse completamente dentro del sistema de gestión  
838 de calidad del fabricante.

839

840 **b.**-La documentación puede existir en diferentes formas, incluyendo soporte en papel,  
841 electrónico o medios fotográficos. El objetivo principal del sistema de documentación  
842 utilizado tiene que ser establecer, controlar, monitorizar y registrar todas las actividades con  
843 impacto directo o indirecto en cualquiera de los aspectos de la calidad de los medicamentos.

844

845 **c.**-El sistema de gestión de calidad debe incluir suficientes instrucciones detalladas para  
846 facilitarun entendimiento común de los requerimientos, además de proporcionar suficientes  
847 registros de los distintos procesos y una evaluación de cualquier observación, para que la  
848 aplicación continua de requerimientos pueda demostrarse.

849

850 Existen dos tipos principales de documentación usados para gestionar y registrar el  
851 cumplimiento de BPF: instrucciones (indicaciones, requerimientos) y los registros/informes.  
852 De acuerdo con el tipo de documento se deben aplicar las buenas prácticas de documentación  
853 adecuadas.

854

855 **d.**-Se deben implementar controles apropiados para asegurar la exactitud, la integridad, la  
856 disponibilidad y la legibilidad de los documentos.

857

858 **e.**-Los documentos tipo instrucción no deben contener errores y estar disponibles por escrito.  
859 El término “por escrito” indica registrado o documentado en un medio el cual permite que los  
860 datos puedan presentarse en una forma legible para el hombre.

861

862 **Documentación de BPF requerida (por tipo):**

863 **Archivo Maestro de Sitio (AMS):** documento de la empresa que describe las actividades  
864 relacionadas con BPF y que debe contener como mínimo las especificaciones previstas en la  
865 Disposición ANMAT N° 7066/2013 o sus modificaciones.

866

867 **Tipos de instrucciones (indicaciones o requerimientos):**

868

869 **Especificaciones:** describen de forma detallada los requisitos que tienen que cumplir los  
870 productos o materiales utilizados u obtenidos durante la fabricación. Sirven como base de la  
871 evaluación de la calidad.

872

873 **Fórmula Maestra, instrucciones de elaboración, de acondicionamiento y de análisis:**  
874 proporcionan todos los detalles de los materiales de partida, equipos y sistemas informáticos  
875 (si aplican) que tienen que usarse y especifican todas las instrucciones del proceso de  
876 fabricación, acondicionamiento, muestreo y análisis. Los controles en proceso y las  
877 tecnologías analíticas a emplearse deberán especificarse cuando sean relevantes, junto con los

878 criterios de aceptación.

879

880 **Procedimientos:** también llamados Procedimientos Operativos Estándar (POE),  
881 proporcionan indicaciones detalladas para realizar ciertas operaciones.

882 **Protocolos:** proporcionan instrucciones para realizar y registrar ciertas operaciones  
883 concretas.

884 **Acuerdos Técnicos:** son aquellos entre un contratante y un contratado para actividades  
885 tercerizadas.

886

887 **Registros/ informes:**

888 **Registros:** proporcionan evidencia sobre diversas acciones que se toman para demostrar el  
889 cumplimiento con las instrucciones, por ejemplo, actividades, eventos, investigaciones, y en  
890 el caso de la fabricación de lotes la historia para cada lote de producto, incluyendo su  
891 distribución. Los registros incluyen los datos primarios que se usan para generar otros  
892 registros. Para los registros electrónicos los usuarios autorizados deben definir qué datos se  
893 usan como datos primarios. Al menos, todos los datos en los que se basan las decisiones de  
894 calidad deben definirse como datos primarios. Los registros deben realizarse o completarse  
895 cuando cualquier acción se lleve a cabo.

896 **Certificados de análisis:** proporcionan un resumen de los resultados de los análisis de  
897 muestras de productos o materiales junto con la evaluación del cumplimiento de una  
898 determinada especificación. Alternativamente, para materiales la certificación puede basarse,  
899 en conjunto o en parte, en la evaluación de datos a tiempo real (resúmenes e informes de  
900 excepción) obtenidos a través de tecnología analítica de proceso de un lote (PAT), parámetros  
901 o mediciones de acuerdo con la autorización de comercialización aprobada.

902 **Informes:** documentan la realización de operaciones, proyectos o investigaciones concretas,  
903 junto con sus resultados, conclusiones y recomendaciones.

904

## 905 **Generación y control de la documentación**

906

907 **4.1** Todos los tipos de documentos deben definirse y adherirse a lo definido. Los  
908 requerimientos aplican de igual manera a todas las formas de medios de documentación. Los  
909 sistemas complejos necesitan entenderse, estar bien documentados, validados, y disponer de  
910 controles adecuados. Muchos documentos (instrucciones y/o registros) pueden existir en forma  
911 híbrida, por ejemplo, parte en formato electrónico y otros basados en papel. Las relaciones y  
912 las medidas de control para los documentos maestros, las copias oficiales, el manejo de datos  
913 y registros se tienen que establecer tanto para los sistemas híbridos como para los homogéneos.  
914 Tienen que implementarse controles adecuados para documentos electrónicos tales como  
915 plantillas, formularios, y documentos maestros. Debe disponerse de controles adecuados para  
916 asegurar la integridad de los registros a lo largo del periodo de retención.

917

918 **4.2** Los documentos deben diseñarse, prepararse, revisarse y distribuirse cuidadosamente.  
919 Deben cumplir con las partes aplicables de las especificaciones de producto, de los expedientes  
920 de autorización de fabricación y comercialización. La reproducción de documentos de trabajo  
921 a partir de documentos originales no debe permitir la introducción de ningún error en el  
922 proceso de reproducción.

923

924 **4.3** Los documentos que contienen instrucciones deben ser aprobados, firmados y fechados  
925 por personas autorizadas y/o calificadas. El contenido de los documentos no debe ser  
926 ambiguo y deben estar identificados de forma única. Debe definirse la fecha de inicio de su  
927 aplicación.

928

929 **4.4** Los documentos que contienen instrucciones deben redactarse de manera ordenada y ser  
930 fáciles de comprobar. El estilo y lenguaje de los documentos debe concordar con su intención  
931 de uso. Los procedimientos operativos estándares, las instrucciones y métodos de trabajo deben  
932 escribirse en lenguaje de estilo imperativo de obligatoriedad.  
933

934 **4.5** Los documentos del sistema de gestión de calidad deben revisarse periódicamente y  
935 mantenerse actualizados según procedimientos. Debe asegurarse a través de un sistema  
936 inequívoco que los documentos reemplazados por nuevas versiones no pueden ser utilizados.  
937

938 **4.6** Los documentos no deben estar escritos a mano; cuando los documentos requieran la  
939 introducción de datos manuales, debe dejarse espacio suficiente para permitir la realización de  
940 dichas entradas.  
941

#### 942 **Buenas prácticas de documentación**

943  
944 **4.7** Las entradas manuscritas deben realizarse con letra clara, legible y de forma indeleble.  
945

946 **4.8** Los registros deben realizarse o completarse en el momento en que se lleva a cabo cada  
947 actividad y de forma que puedan seguirse todas las actividades significativas relativas a la  
948 fabricación de los medicamentos.  
949

950 **4.9** Cualquier modificación realizada en un dato escrito en un documento debe firmarse y  
951 fecharse; la modificación no debe impedir la lectura del dato inicial. En su caso, habrá que  
952 indicar la causa de la modificación.  
953

#### 954 **Conservación de la documentación**

955  
956 **4.10** Debe definirse claramente qué registro está asociado con cada actividad de fabricación y  
957 en qué lugar se archiva. Debe disponerse de controles seguros para garantizar la integridad del  
958 registro a través del periodo de conservación y que éstos estén validados si procede.  
959

960 **4.11** Para la documentación de un lote aplican requerimientos específicos dado que tiene que  
961 conservarse hasta, al menos, un año después de la fecha de caducidad del lote.  
962

963 **4.12** Para otro tipo de documentos, el periodo de conservación dependerá de la actividad que  
964 la documentación sustente. La documentación crítica, incluyendo los datos primarios (por  
965 ejemplo relativos a validación o estabilidad), que respaldan la información de la autorización  
966 de comercialización, deben conservarse mientras la autorización sigue vigente. Puede  
967 considerarse aceptable retirar cierta documentación (por ejemplo, datos primarios para  
968 respaldar un informe de validación o de estabilidad) cuando los datos se hayan reemplazado  
969 por un nuevo set completo de datos. Se debe documentar una justificación para esto y tenerse  
970 en cuenta los requerimientos de conservación de la documentación de lote; por ejemplo, en el  
971 caso de datos de procesos de validación, los datos primarios acompañantes deben conservarse  
972 por un periodo al menos tan extenso como el de los registros de todos los lotes cuya liberación  
973 se apoya en ese ejercicio de validación.  
974

975  
976 La siguiente sección proporciona algunos ejemplos de los documentos requeridos. El sistema  
977 de gestión de calidad deberá describir todos los documentos requeridos para garantizar la  
978 calidad del producto y la seguridad del paciente.  
979

#### 980 **Especificaciones**

981

982 **4.13** Debe disponerse de especificaciones autorizadas y fechadas adecuadamente para los  
983 materiales de partida y acondicionamiento y para los productos terminados. Serán necesarias  
984 revisiones periódicas de las mismas. Para los materiales y productos que posean monografías  
985 en la Farmacopea Nacional u otras internacionales las especificaciones deben cumplir lo  
986 establecido en las ediciones vigentes.

987  
988  
989

***Especificaciones de los materiales de partida y de acondicionamiento***

990  
991

**4.14** Las especificaciones de los materiales de partida y acondicionamiento impreso o primario  
deben incluir, cuando corresponda:

992  
993  
994  
995

a) una descripción de los materiales, con los puntos siguientes:

996

– denominación del producto y código interno de referencia;

997

– referencia, en su caso, a una monografía de farmacopea;

998

999

– Nombre del proveedor

1000

1001

– una muestra del material impreso/digital;

1002

1003

b) Instrucciones para el muestreo y análisis del material

1004

1005

c) requisitos cuali y cuantitativos con límites de aceptación;

1006

1007

d) condiciones de almacenamiento y precauciones;

1008

e) Período máximo de almacenamiento antes del retesteo.

1009

1010

Podrían agregarse otros datos como:

1011

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

1012

- Verificación de proveedores aprobados y, de ser posible, productor original del material;

1013

1014

1015

1016

***Especificaciones de productos intermedios y a granel***

1017

**4.15** Debe disponerse de especificaciones de productos intermedios y a granel para los pasos críticos o si estos se adquieren o se expiden. Las especificaciones deben ser similares a las especificaciones de los materiales de partida o de los productos terminados, según aplique.

1021

1022

***Especificaciones de los productos terminados***

1023

**4.16** Las especificaciones de los productos terminados deben incluir o proporcionar una referencia a:

1024

1025

a) la denominación del producto y el código de referencia, cuando aplique;

1026

b) la fórmula;

1027



- 1028 c) una descripción de la forma farmacéutica y del material de acondicionamiento;  
1029 d) instrucciones del muestreo y ensayo;  
1030 e) requisitos cuali y cuantitativos, con los límites de aceptación;  
1031 f) las condiciones de almacenamiento y precauciones especiales de manejo, cuando  
1032 apliquen;  
1033 g) período de caducidad.

1034  
1035  
1036

#### **Documento Maestro de Producción**

1037 Para cada producto y tamaño de lote que se fabrique debe disponerse del Documento  
1038 Maestros de Producción con la fórmula maestra y método de elaboración aprobados y por  
1039 escrito.

1040  
1041

#### **4.17 La Fórmula Maestra debe incluir:**

- 1042 a) la denominación del producto, con un código de referencia del producto correspondiente  
1043 a su especificación;  
1044 b) una descripción de la forma farmacéutica, potencia del producto y tamaño del lote;  
1045 c) la lista de todos los materiales de partida y material de acondicionamiento que deben  
1046 utilizarse, con sus cantidades respectivas descritas; debe mencionarse cualquier sustancia  
1047 que pueda desaparecer durante el proceso de fabricación;  
1048 d) declaración del rendimiento final previsto con los límites de aceptación, y de  
1049 rendimientos intermedios significativos, si aplica.

1050

#### **4.18 El método de elaboración debe incluir:**

- 1051 a) una declaración del lugar de elaboración y de los equipos de fabricación principales que  
1052 se vayan a utilizar;  
1053 b) los métodos, o su referencia, que se vayan a utilizar para preparar los equipos críticos  
1054 (por ejemplo, limpieza, ensamblaje, calibrado, esterilización);  
1055 c) Comprobaciones de que el equipo o lugar de trabajo se encuentran limpios de restos de  
1056 productos anteriores, documentos o materiales que no se requieran para el proceso  
1057 planificado y que los equipos están limpios y en estado adecuado para el uso (despeje de  
1058 línea);  
1059 d) Las instrucciones detalladas del proceso, paso a paso (por ejemplo, comprobaciones del  
1060 material, tratamientos previos, secuencia de la adición de materiales, parámetros críticos de  
1061 proceso como tiempo, temperatura, etc.);  
1062 e) Las instrucciones de todos los controles en el proceso con sus límites;  
1063 f) En caso necesario, los requisitos para el almacenamiento de los productos intermedios,  
1064 a granel, incluyendo el envase, el etiquetado y las condiciones especiales de  
1065 almacenamiento cuando aplique;  
1066 g) Cualquier precaución especial que deba tenerse en cuenta.

1067  
1068  
1069  
1070

#### **Instrucciones de acondicionamiento**

- 1071 **4.19** Debe haber instrucciones de acondicionamiento aprobadas para cada producto, tamaño  
1072 y tipo de envase. Estas instrucciones deben incluir o hacer referencia a los siguientes puntos:
- 1073 a) denominación del producto; incluyendo el número de lote del granel y del producto  
1074 terminado;
- 1075 b) descripción de su forma farmacéutica, y su potencia, cuando aplique;
- 1076 c) el tamaño del envase expresado en términos de número de unidades, peso o volumen  
1077 del producto en el envase final;
- 1078 d) una relación completa de todos los materiales de acondicionamiento necesarios, en la  
1079 que se incluyan las cantidades, tamaños y tipos, con el código o número de referencia  
1080 correspondiente a las especificaciones de cada material de acondicionamiento;
- 1081 e) cuando aplique, un ejemplo o reproducción de los correspondientes materiales de  
1082 acondicionamiento impresos, y muestras que indiquen donde deben marcarse el número del  
1083 lote y la fecha de caducidad del producto;
- 1084 f) comprobaciones de que el equipo o lugar de trabajo se encuentran limpios sin restos de  
1085 los productos anteriores, documentos o materiales que no se requieran para el proceso de  
1086 acondicionamiento planificado (despeje de línea) y que los equipos están limpios y en  
1087 estado adecuado para el uso;
- 1088 g) precauciones especiales que deban tenerse en cuenta, incluyendo el examen cuidadoso  
1089 de la zona y de los equipos para garantizar el despeje de la línea antes de que empiecen las  
1090 operaciones;
- 1091 h) una descripción de la operación de acondicionamiento, incluyendo cualquier operación  
1092 auxiliar significativa y los equipos que deben utilizarse;
- 1093 i) pormenores de los controles durante el proceso con instrucciones sobre la toma de  
1094 muestras y los límites de aceptación.  
1095

1096 **Registro de fabricación de lote**  
1097

- 1098 **4.20** Debe conservarse un registro de fabricación por cada lote que se elabore, que estará  
1099 basado en el Registro Maestro de Producción y contendrá la siguiente información:
- 1100 a) denominación y número de lote del producto;
- 1101 b) fechas y horas del inicio, de las fases intermedias importantes y del término de la  
1102 producción;
- 1103 c) identificación (iniciales) del operario/s que realizaron las diferentes fases significativas  
1104 de la producción y, si aplica, de la persona que supervise cada una de estas operaciones;
- 1105 d) número de lote y/o número de control analítico, así como las cantidades de cada material  
1106 de partida pesadas realmente (con inclusión del número de lote y de la cantidad añadida de  
1107 cualquier material recuperado o reprocesado);
- 1108 e) cualquier operación o acontecimiento importante en la elaboración y equipos principales  
1109 utilizados;
- 1110 f) registro de los controles durante el proceso, iniciales de la persona o personas que los  
1111 realicen y resultados obtenidos;
- 1112 g) cantidad del producto obtenida en diferentes fases importantes de la fabricación;
- 1113 h) anotación de las incidencias que hayan surgido, incluyendo la justificación de cualquier  
1114 desviación, con autorización firmada, respecto a la Fórmula y al Método Patrón;
- 1115 i) aprobación de la persona responsable de las operaciones de procesado.

1116

1117

**Nota:** cuando un proceso validado está continuamente monitorizado y controlado, se permite que la generación automática de informes pueda limitarse a resúmenes de cumplimiento e informes de excepciones/de datos fuera de especificaciones.

1118

1119

1120

1121

### **Registro de Acondicionamiento de Lotes**

1122

**4.21** Debe conservarse un registro por cada acondicionamiento total o parcial del lote elaborado. Este registro estará basado en las instrucciones de acondicionamiento aprobadas.

1123

1124

El registro de acondicionamiento de lote debe contener la siguiente información:

1126

1127

a) denominación y número de lote del producto;

1128

b) fecha o fechas y hora de las operaciones de acondicionamiento;

1129

1130

c) identificación (firma) del/(de los) operario(s) de las diferentes fases importantes; y, si aplica, de la persona que supervise cada una de estas operaciones;

1131

1132

d) registros de las comprobaciones de la identidad y conformidad con las instrucciones de acondicionamiento, con inclusión de los resultados de los controles durante el proceso;

1133

1134

e) datos de las operaciones de acondicionamiento realizadas, con referencias del equipo/s y las líneas de acondicionamiento utilizadas; incluyendo desafíos de equipos, si aplicara.

1135

1136

1137

f) en la medida de lo posible, muestras del material de acondicionamiento impreso que se haya utilizado, incluyendo muestras con el número del lote, fecha de caducidad y cualquier impresión suplementaria;

1138

1139

1140

g) notas sobre cualquier problema especial, o inusual incluyendo detalles, especificando cualquier desviación de las instrucciones de acondicionamiento con la autorización firmada;

1141

1142

1143

1144

1145

h) cantidades y número de referencia o identificación de todos los materiales impresos de acondicionamiento y productos a granel producidos, utilizados, destruidos o devueltos a almacén y las cantidades de producto obtenido, con el fin de obtener el balance adecuado. Si hubiera instalado un sistema informatizado robusto de control durante el acondicionamiento, podría haber justificación para no incluir esta información.

1146

1147

1148

i) aprobación por la persona responsable de la(s) operación(es) de acondicionamiento.

1149

1150

### **Procedimientos y registros asociados**

1149

1150

#### **Recepción**

1151

1152

**4.22** Debe disponerse de procedimientos y registros escritos de la recepción de cada entrega de todo el material de partida (incluyendo granel, intermedios o productos terminados), de acondicionamiento primario, secundario e impreso.

1153

1154

1155

1156

**4.23** Los registros de la recepción deben incluir:

1157

1158

a) denominación del material en el remito o documento de entrega y envases;

1159

b) denominación interna del producto y/o código (si es diferente del punto a);

1160

c) fecha de recepción;

1161

d) nombre del proveedor y nombre del fabricante;

1162

e) número de lote o referencia del fabricante;

1163 f) cantidad total y número de envases recibidos;

1164 g) número de lote asignado tras la recepción;

1165 h) cualquier otra observación relevante.

1166

1167 **4.24** Debe disponerse de procedimientos escritos sobre el etiquetado a nivel interno,  
1168 cuarentena y almacenamiento de los materiales de partida, materiales de acondicionamiento y  
1169 otros materiales, cuando proceda.

1170

1171

1172

1173

### **Muestreo**

1174

1175 **4.25** Debe disponerse de procedimientos escritos de muestreo que incluyan los métodos y  
1176 equipo/s que deben utilizarse, las cantidades que deben tomarse y cualquier precaución que  
1177 deba observarse para evitar la contaminación del material o cualquier alteración de su calidad.  
1178 Se debe poseer registro de las personas autorizadas para la toma de muestras.

1179

1180

### **Ensayos**

1181

1182 **4.26** Debe disponerse de procedimientos escritos sobre los ensayos de los materiales y  
1183 productos en las diferentes fases de la fabricación, describiendo los métodos y equipos que  
1184 deben utilizarse. Las pruebas realizadas deben quedar registradas.

1185

1186

### **Otros**

1187

1188 **4.27** Debe disponerse de procedimientos escritos de aprobación y rechazo de materiales y  
1189 productos, especialmente de la certificación y liberación al mercado del producto terminado  
1190 por parte de la Persona o Personas Cualificadas. Todos los registros deben estar disponibles  
1191 para la Persona Autorizada. Debe existir un sistema para indicar observaciones especiales y  
1192 cualquier cambio en datos críticos.

1193

1194 **4.28** Deben conservarse registros de la distribución de cada lote del producto para posibilitar  
1195 suretiro del mercado en caso necesario.

1196

1197 **4.29** Debe disponerse de políticas, procedimientos, protocolos e informes escritos y de los  
1198 registros correspondientes de las actividades realizadas o de las conclusiones alcanzadas,  
1199 cuando corresponda, como en los siguientes ejemplos:

1200 a) validaciones y calificaciones de procesos, equipos y sistemas;

1201 b) establecimiento de las fechas de re análisis de materiales de partidas y realización de  
1202 estudios de estabilidad que avalen el tiempo máximo de estiba de productos intermedios  
1203 y/o graneles según corresponda;

1204 c) montaje del equipo/s y calibración;

1205 d) transferencia de tecnología;

1206 e) mantenimiento, limpieza y desinfección;

1207 f) temas de personal incluyendo listados de firmas, formación en BPF y en  
1208 materias técnicas, vestuario e higiene y verificación de la efectividad de la formación;

1209 g) control de las condiciones ambientales;

1210 h) control de plagas;

1211 i) reclamos;

1212 j) retirada de productos;

- 1213 k) devoluciones;
- 1214 l) control de cambios;
- 1215 m) investigaciones de desviaciones y no conformidades;
- 1216 n) auditorías internas de calidad /de cumplimiento de BPF;
- 1217 o) resúmenes de registros cuando aplique (por ejemplo, revisión de calidad de Producto);
- 1218 p) auditorías a proveedores;
- 1219 q) actividades relacionadas con depósitos, producción, control y garantía de calidad,
- 1220 recursos humanos, etc.

1221

1222 **4.30** Debe disponerse de procedimientos claros de funcionamiento de los equipos principales  
1223 defabricación y de control.

1224

1225 **4.31** Debe disponerse de cuadernos de registro (bitácoras) para los equipos principales o  
1226 críticos, analíticos, de producción y en las áreas donde el producto se ha procesado. Se usarán  
1227 para registrar en orden cronológico, cuando proceda, cualquier uso de la zona, equipo(s) /  
1228 método(s), calibraciones, operaciones de mantenimiento, limpieza o reparación, incluyendo  
1229 fechas, horario e identificación de las personas que han realizado y verificado estas  
1230 operaciones.

1231

1232 **4.32** Debe haber procedimientos que describan los detalles del sistema de numeración del lote,  
1233 con el objetivo de asegurar que cada lote de producto intermedio, a granel o terminado se  
1234 identifique con un número específico de lote.

1235

1236 **4.32.1** El procedimiento para la numeración debe asegurar que números de lote iguales no se  
1237 utilicen para el mismo producto.

1238

1239 **4.32.2** La asignación del número de lote debe registrarse inmediatamente. El registro debe  
1240 incluir al menos la fecha de asignación, identidad del producto y tamaño de lote.

1241

1242 **4.33** Debe mantenerse un inventario de todos los documentos que forman el sistema de gestión  
1243 de calidad.

1244

1245

1246

1247

1248

1249

1250

1251

1252

1253

1254

1255

1256

1257

1258

1259

1260

1261

1262

1263

1264

1265  
1266  
1267  
1268  
1269  
1270  
1271  
1272  
1273  
1274  
1275  
1276  
1277  
1278  
1279

1280 **Capítulo 5**

1281 **Producción**

1282 **Principio**

1283 Las operaciones de producción tienen que seguir procedimientos claramente definidos; tienen  
1284 que cumplir con los principios de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación con el fin de  
1285 obtener productos de la calidad requerida y ser conformes a las autorizaciones de fabricación  
1286 y comercialización pertinentes.

1287

1288 **Normas generales**

1289

1290 **5.1** La producción debe realizarse y supervisarse por personal competente.

1291

1292 **5.2** Toda manipulación de materiales y productos, tales como recepción y cuarentena,  
1293 muestreo, almacenamiento, etiquetado, fraccionamiento, procesamiento, acondicionamiento y  
1294 distribución debe realizarse conforme a instrucciones o procedimientos escritos y, en su caso,  
1295 registrarse.

1296

1297 **5.3** Todos los materiales entrantes deben comprobarse para asegurar que el envío corresponde  
1298 al pedido. Los envases deben limpiarse cuando sea necesario y etiquetarse con los datos  
1299 establecidos.

1300

1301 **5.4** Los desperfectos en los envases y cualquier otro problema que pueda afectar de manera  
1302 adversa a la calidad de un material deben investigarse, registrarse y comunicarse al  
1303 departamento de control de calidad.

1304

1305 **5.5** Los materiales entrantes y los productos terminados deben estar en cuarentena, física o  
1306 administrativa inmediatamente después de su recepción o procesamiento, hasta que hayan sido  
1307 liberados para uso o distribución.

1308

1309 **5.6** Los productos intermedios y a granel adquiridos como tales deben tratarse a su recepción  
1310 como si fueran materiales de partida.

1311

1312 **5.7** Todos los materiales y productos deben almacenarse en las condiciones adecuadas  
1313 establecidas por el fabricante y de forma ordenada para permitir la separación de lotes y la  
1314 rotación de las existencias. Esta debe realizarse por la regla primero vence, primero sale

1315 (FEFO)

1316

1317 **5.8** Deben llevarse a cabo comprobaciones de rendimiento y balance de cantidades según sea  
1318 necesario para asegurar que no existen discrepancias fuera de los límites aceptables.

1319

1320 **5.9** No deben llevarse a cabo en la misma sala, operaciones con distintos productos  
1321 simultáneamente o consecutivamente, salvo que no haya riesgo de confusión o contaminación  
1322 cruzada.

1323

1324 **5.10** En todas las etapas del proceso, los productos y materiales deben protegerse de la  
1325 contaminación microbiana y de otro tipo. La realización de controles en proceso y controles  
1326 ambientales no deben tener ningún efecto negativo sobre la calidad del producto u otros  
1327 productos (ej. contaminación cruzada o mezcla).

1328

1329 **5.11** Cuando se trabaja con materiales y productos secos, deben tomarse precauciones  
1330 especiales para prevenir la producción y difusión de polvo. Esto aplica particularmente a la  
1331 manipulación de materiales muy activos o sensibilizantes.

1332 **5.12** En todo momento durante el proceso, todos los materiales, envases de granel, equipos y  
1333 áreas utilizadas deben rotularse, o identificarse de otra forma, con indicación del producto o  
1334 material que se esté procesando, su potencia (si corresponde), número de lote y el producto  
1335 procesado anteriormente. Esta indicación debe mencionar también la etapa de producción.  
1336 Además del texto en los rótulos, a menudo es útil emplear colores para indicar la situación (por  
1337 ejemplo, en cuarentena, aprobado, rechazado, limpio).

1338

1339 **5.13** Los rótulos aplicados a los envases, equipos o locales deben ser claros, inequívocos y en  
1340 un formato aprobado por la empresa.

1341

1342 **5.14** Deben llevarse a cabo comprobaciones para asegurar que las tuberías y otras piezas de  
1343 los equipos utilizados para el transporte de productos de una zona a otra están conectadas de  
1344 forma correcta.

1345

1346 **5.15** En la medida de lo posible, debe evitarse cualquier desviación de las instrucciones o  
1347 procedimientos. Si ocurre una desviación, debe aprobarse por escrito por una persona  
1348 competente, con la participación del departamento de Control de Calidad de corresponder y la  
1349 evaluación realizada por Aseguramiento de la Calidad.

1350

1351 **5.16** El acceso a los locales de producción debe restringirse al personal autorizado.

1352

### 1353 **Prevención de la contaminación cruzada en la producción**

1354

1355 **5.17** Normalmente, debe evitarse la producción de otros productos distintos a los  
1356 medicamentos en las zonas y con los equipos destinados a la producción de medicamentos.

1357 La producción y/o almacenamiento de productos tóxicos, tales como los plaguicidas y los  
1358 herbicidas no deben permitirse en las zonas utilizadas para la fabricación y/o almacenamiento  
1359 de medicamentos.

1360

1361 **5.18** Debe prevenirse la contaminación de un material de partida o de un producto con otro  
1362 material o producto. Debe evaluarse el riesgo de contaminación cruzada accidental resultante  
1363 de la liberación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles, material genético u  
1364 organismos procedentes de sustancias activas, de otros materiales de partida, y de productos  
1365 en proceso, de residuos en los equipos, y de la ropa de los operarios. La importancia de este  
1366 riesgo varía con la naturaleza del contaminante y la del producto que está siendo contaminado.  
1367 Los productos en los que la contaminación cruzada tiene probablemente la mayor importancia

1368 son los administrados por inyección y los administrados durante un tiempo prolongado. Sin  
1369 embargo, la contaminación de todos los productos plantea un riesgo para la seguridad del  
1370 paciente dependiendo de la naturaleza y el alcance de la contaminación.  
1371

1372 **5.19** La contaminación cruzada debe prevenirse prestando atención al diseño de los locales y  
1373 los equipos como se describe en el Capítulo 3. Esto debe respaldarse prestando atención al  
1374 diseño del proceso y a la implementación de cualquier medida técnica u organizativa  
1375 pertinente, que incluyan procesos de limpieza eficaces y reproducibles para controlar el riesgo  
1376 de contaminación cruzada.  
1377

1378 **5.20** Un proceso de gestión de riesgos para la calidad, que incluya una evaluación de la  
1379 actividad toxicológica, debe utilizarse para evaluar y controlar los riesgos de contaminación  
1380 cruzada derivados de los productos fabricados. Deben tenerse en cuenta también factores que  
1381 incluyan: el diseño y el uso de la instalación/equipo, el flujo de personal y materiales, controles  
1382 microbiológicos, características físico-químicas de la sustancia activa (actividad biológica de  
1383 corresponder), características del proceso, procesos de limpieza y capacidades analíticas  
1384 relativas a los límites pertinentes establecidos a partir de la evaluación de los productos. El  
1385 resultado del proceso de gestión de riesgos para la calidad debe ser la base para determinar la  
1386 necesidad, y el alcance de la dedicación de las instalaciones y equipos a un determinado  
1387 producto o familia de productos. Esto puede incluir dedicar partes específicas en contacto con  
1388 el producto o dedicar la instalación completa de fabricación. Puede ser aceptable, si se justifica,  
1389 confinar las actividades de fabricación en un área de producción separada y autónoma (área  
1390 confinada) dentro de una instalación multiproducto.  
1391

1392 **5.21** El resultado del proceso de gestión de riesgos para la calidad debe ser la base para  
1393 determinar el alcance de las medidas técnicas u organizativas requeridas para controlar los  
1394 riesgos de contaminación cruzada. Esto puede incluir, pero no se limita a, lo siguiente:  
1395

- 1396 **a) Medidas Técnicas:**
- 1397 i. instalaciones dedicadas de fabricación (locales y equipos);
  - 1398 ii. áreas de producción autónomas que tengan equipos de proceso y sistemas de calefacción,  
1399 ventilación y tratamiento de aire (HVAC) independientes. La calificación de las áreas de  
1400 acuerdo a los productos a manipular/elaborar debe realizarse siguiendo los lineamientos  
1401 de la ISO 14644 o cualquier otro documento que describa la metodología y los  
1402 requerimientos acorde con los destinos de áreas, similares o superadores del antes  
1403 mencionado. También puede ser deseable aislar ciertos servicios de aquellos utilizados  
1404 en otras áreas;
  - 1405 iii. diseño del proceso de fabricación, locales y equipos para minimizar las posibilidades de  
1406 contaminación cruzada durante el proceso, mantenimiento y limpieza;
  - 1407 iv. uso de "sistemas cerrados" para el procesamiento y transferencia de material/producto  
1408 entre equipos;
  - 1409 v. uso de sistemas de barrera física, incluso aisladores, como medidas de contención;
  - 1410 vi. eliminación controlada de polvo cerca de la fuente de contaminación, por ejemplo a  
1411 través de una extracción localizada;
  - 1412 vii. dedicación de los equipos, dedicación de las partes en contacto con el producto o de las  
1413 partes seleccionadas por más difíciles de limpiar (por ejemplo, filtros), dedicación de  
1414 herramientas de mantenimiento;
  - 1415 viii. uso de tecnologías desechables de un solo uso;
  - 1416 ix. uso de equipos diseñados para facilitar la limpieza;



- 1417 x. uso adecuado de esclusas y cascada de presiones para confinar el potencial  
1418 contaminantetransmitido por el aire dentro de un área especificada;
- 1419 xi. minimizar el riesgo de contaminación causada por recirculación o reentrada de aire  
1420 sintratar o insuficientemente tratado;
- 1421 xii. uso de sistemas de limpieza automática *in situ* de eficacia validada;
- 1422 xiii. para las zonas comunes de lavado general, separación de las zonas de lavado de equipos,  
1423 secado y almacenamiento;
- 1424
- 1425

**b) Medidas organizativas:**

- 1426 i. dedicar completamente la instalación de fabricación o una zona autónoma de producción  
1427 en base a fabricación por campañas (dedicada por separación en el tiempo), seguido de  
1428 unproceso de limpieza de eficacia validada;
- 1429 ii. mantener la ropa de protección específica dentro de las áreas donde se procesan los  
1430 productos con alto riesgo de contaminación cruzada;
- 1431 iii. la verificación de la limpieza después de cada campaña de producto debe considerarse  
1432 como una herramienta de detección de riesgos para la calidad de los productos;
- 1433 iv. dependiendo del riesgo de contaminación, debe realizarse la verificación de la limpieza  
1434 de superficies sin contacto con el producto y la monitorización del aire dentro del área  
1435 de fabricación y/o áreas contiguas con el fin de demostrar la eficacia de las medidas de  
1436 control contra la contaminación;
- 1437 v. medidas específicas para el manejo de residuos, aguas contaminadas de lavado y  
1438 enjuague y vestimenta sucia;
- 1439 vi. registro de derrames, acontecimientos accidentales o desviaciones de procedimientos;
- 1440 vii. diseño de los procesos de limpieza de locales y equipos de tal manera que los procesos  
1441 delimpieza en sí mismos, no presenten un riesgo de contaminación cruzada;
- 1442 viii. diseño de registros detallados de los procesos de limpieza para asegurar la finalización  
1443 de la limpieza de acuerdo con los procedimientos aprobados y uso de etiquetas del estado  
1444 de limpieza en equipos y áreas de fabricación;
- 1445 ix. uso, en base a campañas, de zonas comunes de lavado general;
- 1446 x. supervisión de la conducta de trabajo para asegurar la eficacia de la formación y el  
1447 cumplimiento con los controles procedimentales pertinentes.
- 1448

1449 **5.22** Deben revisarse periódicamente las medidas para prevenir la contaminación cruzada y su  
1450 eficacia de acuerdo a los procedimientos establecidos.

1451

**Validación**

1452

1453 **5.23** Los estudios de validación deben reforzar las normas de Buenas Prácticas de fabricación  
1454 y deben realizarse conforme a procedimientos definidos. Debe registrarse sus resultados y  
1455 conclusiones. (Anexo V)

1456

1457

1458 **5.24** Cuando se adopte una nueva fórmula de fabricación o método de preparación, deben  
1459 tomarse medidas para demostrar su idoneidad para el proceso en rutina. Debe demostrarse que  
1460 el proceso definido, usando los materiales y equipos especificados, proporciona  
1461 consistentemente un producto de la calidad requerida.

1462

1463 **5.25** Deben validarse las variaciones significativas del proceso de fabricación, incluso  
1464 cualquiercambio en los equipos o en los materiales, que puedan afectar a la calidad del

1465 producto y/o a la reproducibilidad del proceso.

1466

1467 **5.26** Los procesos y procedimientos deben someterse a una revalidación periódica crítica para  
1468 asegurar que siguen siendo capaces de proporcionar los resultados previstos.

1469

#### 1470 **Materiales de Partida**

1471

1472 **5.27** Debe documentarse como parte del sistema de calidad farmacéutico la selección,  
1473 cualificación, aprobación y mantenimiento de proveedores de materiales de partida, junto con  
1474 su adquisición y aceptación. El nivel de supervisión debe ser proporcional a los riesgos que  
1475 presentan los materiales individuales, teniendo en cuenta el origen, el proceso de fabricación,  
1476 la complejidad de la cadena de suministro y el uso final al que se destina el material en el  
1477 medicamento. Debe mantenerse la evidencia que respalda la aprobación de cada  
1478 proveedor/material. El personal involucrado en estas actividades debe tener un conocimiento  
1479 actualizado de los proveedores, la cadena de suministro y los riesgos asociados que conllevan.

1480

1481 **5.28** Siempre que sea posible, los materiales de partida deben adquirirse directamente del  
1482 fabricante del material de partida. Se recomienda que las especificaciones establecidas por el  
1483 fabricante sean discutidas y acordadas con los proveedores, lo que incluiría aspectos de  
1484 producción (cuando corresponda) y control, manejo y requerimientos de etiquetado y  
1485 acondicionamiento, como así también los procedimientos de reclamos y rechazo.

1486

1487 **5.29** Para la aprobación y mantenimiento de proveedores de sustancias activas y excipientes,  
1488 se requieren los siguientes aspectos:

1489

#### 1490 **a) Sustancias activas**

1491

1492 I. Debe establecerse la trazabilidad de la cadena de suministro y los riesgos asociados,  
1493 desde la sustancia activa hasta el medicamento terminado, deben evaluarse formalmente  
1494 y verificarse periódicamente. Deben aplicarse medidas adecuadas para reducir los  
1495 riesgos en la calidad de la sustancia activa.

1496

1497 II. Los registros de la cadena de suministro y de la trazabilidad para cada sustancia activa  
1498 deben estar disponibles y conservarse en el fabricante o el importador del medicamento.

1499

1500 III. Deben emprenderse auditorias a intervalos definidos por el proceso de gestión de riesgos  
1501 para la calidad para asegurar el mantenimiento de estándares y el uso continuo de la  
1502 cadena de suministro aprobada.

1503

#### 1504 **b) Excipientes**

1505

1506 I. Deben controlarse adecuadamente los excipientes y proveedores de excipientes, en base  
1507 a los resultados de una evaluación formalizada de riesgos para la calidad de los productos  
1508 terminados.

1509

1510 **5.30** En cada entrega de material de partida debe verificarse la integridad de los envases,  
1511 incluso el precinto de seguridad cuando aplique, así como la correspondencia entre el remito de  
1512 entrega, la orden de compra, los rótulos del proveedor y la información del fabricante y  
1513 proveedor aprobados mantenida por el fabricante del medicamento. Deben documentarse las  
1514 comprobaciones a la recepción de cada entrega.

1515

1516 **5.31** Si una entrega de material está compuesta por diferentes lotes, cada lote tiene que  
1517 considerarse por separado para el muestreo, ensayos y liberación. Aplica el mismo criterio en  
1518 caso de entregas en diferentes días de un mismo lote de material. En el caso de excipientes

1519 podrá hacerse un análisis reducido con ensayos críticos cuando los proveedores estén  
1520 calificados.

1521

1522 **5.32** Los materiales de partida en la zona de almacenamiento deben etiquetarse de forma  
1523 adecuada (véase el ítem 5.13). Las etiquetas deben proporcionar al menos la siguiente  
1524 información:

1525 I. El nombre designado del producto y el código interno de referencia, cuando corresponda;

1526 II. Un número de lote dado en la recepción;

1527 III. El estado del insumo (por ejemplo, en cuarentena, en análisis, liberado,  
1528 rechazado), según corresponda;

1529 IV. Fecha de caducidad o fecha a partir de la cual es necesario volver a analizarlo,  
1530 según corresponda.

1531

1532 Cuando se utilicen sistemas de almacenamiento totalmente informatizados, toda la  
1533 información anterior no debe necesariamente figurar de forma legible en la etiqueta.

1534

1535 **5.33** Debe haber procedimientos o medidas adecuadas para asegurar la identidad del  
1536 contenido de cada envase de material de partida. Deben identificarse los envases de los que se  
1537 hayan tomado muestras (véase el Capítulo 6).

1538

1539 **5.34** Solo deben utilizarse los materiales de partida que hayan sido liberados por el  
1540 departamento de control de calidad y que estén dentro del período de re análisis. No deben  
1541 utilizarse materiales de partida vencidos.

1542

1543 **5.35** El titular de la autorización de comercialización es responsable de asegurar que el  
1544 producto terminado se elabora con materiales de partida previamente aprobados (ver ítem 5.45  
1545 y 7.15) Para la aprobación de los materiales de partida deben considerarse, además de los  
1546 controles de calidad de la monografía (codificados o no), las especificaciones incluidas en el  
1547 certificado de análisis del proveedor. Se deben realizar ensayos de identificación de cada  
1548 contenedor del lote de acuerdo con el Anexo II.

1549

1550 **5.36** Para materiales de partida adquiridos a través de intermediarios (brokers), fuera de su  
1551 envase original del proveedor (fraccionados) debe justificarse y documentarse los motivos de  
1552 la adquisición y deben cumplirse los siguientes requisitos:

1553

1554 i. debe prestarse especial atención a los controles en la operatoria de fraccionamiento,  
1555 almacenamiento y distribución (transporte y entrega) con el fin de mantener las  
1556 características de calidad de los materiales de partida y para asegurar que los resultados de  
1557 los ensayos siguen siendo aplicables al material entregado;

1558

1559 ii. el fabricante del producto terminado debe realizar auditorías, por sí mismo o a través de  
1560 terceros, a intervalos adecuados basados en el riesgo de la instalación (es) en las que se  
1561 lleva a cabo el fraccionamiento y análisis (incluso el muestreo) de los materiales de partida  
1562 con el fin de asegurar el cumplimiento de las normas de correcta fabricación y las  
1563 especificaciones de seguridad descritos en el certificado de origen del proveedor;

1564

1565 iii. deberán controlar el certificado de análisis proporcionado por el fabricante/proveedor  
1566 y el certificado de análisis entregado por el intermediario, los que deben estar firmados  
1567 por una persona designada con cualificación y experiencia apropiadas. La firma asegura  
1568 que cada lote se ha revisado de conformidad con las especificaciones acordadas del  
1569 producto, a no ser que dicha garantía se aporte por separado;

1570

1571

1572

1573

1574

1575

1576

1577

1578

1579

1580

1581

1582

1583

1584

1585

1586

1587

1588

1589

1590

1591

1592

1593

1594

1595

1596

1597

1598

1599

1600

1601

1602

1603

1604

1605

1606

1607

1608

1609

1610

1611

1612

1613

1614

1615

1616

1617

1618

1619

1620

1621

iv. el fabricante del medicamento debe tener una experiencia adecuada en lo relativo al intermediario o fraccionador del material de partida que incluya la evaluación de los lotes recibidos previamente y el histórico de cumplimiento. Debe considerarse que ante cualquier fuera de especificación o tendencia debe realizarse una investigación y tomarse las medidas apropiadas. Debe suspenderse la adquisición de materiales de partida fraccionados hasta que se completen estas medidas.

**5.37** Los materiales de partida sólo deben dispensarse por personal designado, siguiendo un procedimiento escrito, para asegurar que los materiales correctos, se pesan o miden con exactitud en recipientes limpios y etiquetados adecuadamente.

**5.38** Cada material dispensado, así como su peso o volumen, debe comprobarse independientemente y esta comprobación debe registrarse.

**5.39** Los materiales dispensados para cada lote deben mantenerse juntos y visiblemente etiquetados como tales.

#### **Operaciones de procesamiento: productos intermedios y a granel**

**5.40** Antes de iniciar cualquier operación de procesamiento, deben tomarse medidas para asegurar que la zona de trabajo y los equipos están limpios y exentos de cualquier material de partida, producto, residuo de productos o documento no necesario para la operación en curso.

**5.41** Los productos intermedios y a granel deben mantenerse en las condiciones adecuadas.

**5.42** Los procesos críticos deben validarse (véase "Validación" en este Capítulo).

**5.43** Debe llevarse a cabo y registrarse cualquier control en proceso y ambiental necesario.

**5.44** Debe registrarse e investigarse cualquier desviación significativa respecto del rendimiento previsto.

#### **Materiales de acondicionamiento**

**5.45** La selección, cualificación, aprobación y mantenimiento de proveedores de materiales de acondicionamiento primario y material impreso recibirán una atención similar a la prestada a los materiales de partida.

**5.46** Debe prestarse atención particular al material impreso. Este material debe almacenarse en condiciones de seguridad adecuadas para evitar el acceso no autorizado. Las etiquetas cortadas y demás materiales impresos sueltos deben almacenarse y transportarse en envases cerrados independientes para evitar confusiones. Los materiales de acondicionamiento sólo deben emitirse para uso por personal autorizado siguiendo un procedimiento aprobado y documentado.

**5.47** A cada entrega o cada lote de material de acondicionamiento impreso o primario debe darse un número específico de referencia o una marca de identificación.

**5.48** El material de acondicionamiento primario y/o secundario obsoleto o fuera de vigencia, debe destruirse y la operatoria debe registrarse.

1622 **Operaciones de acondicionamiento**

1623

1624 **5.49** Cuando se establezca un programa de operaciones de acondicionamiento, debe prestarse  
1625 especial atención para minimizar el riesgo de contaminación cruzada, confusión o sustitución.  
1626 No deben acondicionarse diferentes productos en estrecha proximidad salvo que exista una  
1627 separación física.

1628

1629 **5.50** Antes del inicio de las operaciones de acondicionamiento, deben tomarse medidas para  
1630 asegurar que la zona de trabajo, las líneas de acondicionamiento, las máquinas impresoras y el  
1631 resto de equipos estén limpios y exentos de cualquier producto, material o documento utilizado  
1632 previamente, si estos no son necesarios para la operación en curso. El despeje de la línea debe  
1633 realizarse conforme a una lista de comprobaciones adecuada.

1634

1635 **5.51** El nombre y número de lote del producto que se esté manipulando debe mostrarse en cada  
1636 estación o línea de acondicionamiento.

1637

1638 **5.52** Todos los productos y materiales de acondicionamiento que se vayan a utilizar deben  
1639 comprobarse en la entrega al departamento de acondicionamiento para comprobar su cantidad,  
1640 identidad y conformidad con las instrucciones de acondicionamiento.

1641

1642 **5.53** Los envases primarios deben estar limpios antes del llenado. Debe prestarse atención para  
1643 evitar y eliminar cualquier contaminante, como fragmentos de vidrio y partículas metálicas.

1644

1645 **5.54** Normalmente, el llenado y cerrado deben ir seguidos lo más rápidamente posible por el  
1646 etiquetado/codificado. Si este no es el caso, deben utilizarse procedimientos adecuados para  
1647 asegurar que no ocurren confusiones o errores en el etiquetado/codificado.

1648

1649 **5.55** Debe comprobarse y registrarse la correcta ejecución de cualquier operación de impresión  
1650 (por ejemplo, números de código, fechas de caducidad) que se lleve a cabo por separado o  
1651 durante el acondicionamiento. Debe prestarse especial atención a la impresión a mano que debe  
1652 reconfirmarse a intervalos regulares.

1653

1654 **5.56** Debe ponerse especial cuidado cuando se utilicen etiquetas cortadas y cuando se lleve a  
1655 cabo la sobreimpresión fuera de la línea. Normalmente las etiquetas en bobina son preferibles  
1656 a las etiquetas cortadas, para evitar confusiones.

1657

1658 **5.57** Deben hacerse comprobaciones para asegurar que los lectores de código electrónicos,  
1659 contadores de etiquetas o aparatos similares funcionan correctamente.

1660

1661 **5.58** La información impresa y grabada en los materiales de acondicionamiento debe ser nítida  
1662 y resistente al deterioro o borrado.

1663

1664 **5.59** El control del producto en línea durante el acondicionamiento debe incluir al menos las  
1665 siguientes comprobaciones:

1666 i. aspecto general de los envases;

1667 ii. si los envases están completos;

1668 iii. si se utilizan los productos y materiales de acondicionamiento correctos;

1669 iv. si son correctas las sobreimpresiones;

1670 v. correcto funcionamiento de los controles de línea.

1671 vi. las muestras tomadas de la línea de acondicionamiento no se reincorporen a la misma.

1672

1673 **5.60** Los productos que hayan estado involucrados en un hecho extraordinario sólo deben  
1674 reintroducirse en el proceso después de inspección especial, investigación y aprobación por  
1675 personal autorizado. Deben conservarse registros detallados de esta operación.

1676

1677 **5.61** Debe investigarse y explicarse satisfactoriamente, antes de la liberación, cualquier  
1678 discrepancia significativa o extraordinaria observada durante la conciliación de la cantidad de  
1679 producto a granel y materiales impresos de acondicionamiento con el número de unidades  
1680 producidas.

1681

1682 **5.62** Tras la finalización de una operación de acondicionamiento debe destruirse cualquier  
1683 material de acondicionamiento codificado sobrante y la destrucción, registrarse. Debe seguirse  
1684 un procedimiento documentado si se devuelven al depósito materiales impresos sin código de  
1685 lote.

1686

1687

1688

### **Gases**

1689

1690 **5.63** Los gases (como por ejemplo nitrógeno, aire comprimido) utilizados en contacto con  
1691 productos durante la elaboración deben ser adquiridos a proveedores calificados y autorizados  
1692 por la Autoridad Sanitaria o estar provistos por sistemas de obtención propios. Todo el sistema  
1693 incluyendo su distribución debe estar calificado.

1694

1695 **5.64** Se deben realizar controles de calidad de los gases en los puntos de uso para verificar el  
1696 cumplimiento de las especificaciones de Farmacopea Nacional o Internacionales o bien de  
1697 los lineamientos internacionales específicos. La frecuencia de realización estará definida de  
1698 acuerdo al tipo de productos con los que están en contacto (por ejemplo sólidos no estériles,  
1699 líquidos no estériles o estériles). En el punto de uso debe instalarse filtros adecuados a la calidad  
1700 requerida y al uso del o de los gases. Se debe realizar un análisis de riesgo que justifique la  
1701 decisión.

1702

1703

### **Agua calidad farmacéutica**

1704

1705 **5.65** El agua usada en la fabricación de productos farmacéuticos debe poseer una calidad  
1706 apropiada para el uso destinado (VII).

1707

1708

### **Productos terminados**

1709

1710 **5.66** Los productos terminados correctamente rotulados, deben retenerse en cuarentena hasta  
1711 la liberación final en las condiciones establecidas por el fabricante.

1712

1713 **5.66.1** Los rótulos, tal como lo requiere la legislación nacional, deben contener al menos la  
1714 siguiente información:

1715

(a) el nombre del producto;

1716

(b) una lista de los principios activos, indicando la cantidad de cada uno y una declaración  
1717 del contenido neto (ej. número de unidades de dosificación, peso, volumen);

1718

(c) el número de lote asignado por el fabricante;

1719

(d) la fecha de vencimiento en una forma no codificada;

1720

(e) condiciones especiales de almacenamiento o precauciones en la manipulación que  
1721 puedanser necesarias;

- 1722 (f) indicaciones de uso, y advertencias y precauciones que puedan ser necesarias;  
1723 (g) el nombre y dirección del fabricante o la compañía o persona responsable de colocar el  
1724 producto en el mercado.  
1725

1726 **5.67** En el Capítulo 6 (control de calidad) se describe la evaluación de los productos terminados  
1727 y de la documentación que es necesaria antes de la liberación para venta del producto.  
1728

1729 **5.68** Tras la liberación, los productos terminados se almacenarán como existencias utilizables  
1730 en las condiciones establecidas en la autorización de comercialización o de acuerdo a los  
1731 estudios de estabilidad.  
1732

### 1733 **Rechazo, reproceso y recuperación de materiales**

1734

1735 **5.69** Los materiales y productos rechazados deberán rotularse claramente como tales y  
1736 almacenarse en zonas separadas y restringidas. Deben devolverse al proveedor o, dependiendo  
1737 del caso, reprocesarse o destruirse. Cualquier medida adoptada debe aprobarse y registrarse por  
1738 personal autorizado.  
1739

1740 **5.70** El reproceso de productos rechazados debe ser una medida excepcional. Sólo se permite  
1741 si la calidad del producto final no está afectada, si se cumplen las especificaciones y si se hace  
1742 conforme a un procedimiento definido y autorizado tras evaluación de los riesgos involucrados.  
1743 Debe conservarse registro del reproceso.  
1744

1745 **5.71** La recuperación total o parcial, debe ser una medida excepcional y debe autorizarse de  
1746 antemano. La recuperación es incorporar en un lote del mismo producto, en una etapa  
1747 determinada de la fabricación, lotes anteriores conformes a la calidad requerida. Esta  
1748 recuperación debe llevarse a cabo, siguiendo un procedimiento definido, tras la evaluación de  
1749 los riesgos involucrados, la que debe incluir cualquier posible efecto en su caducidad. La  
1750 recuperación debe registrarse.  
1751

1752 **5.72** El departamento de control de calidad debe considerar la necesidad de realizar análisis  
1753 adicionales de cualquier producto terminado que haya sido reprocesado o al que se haya  
1754 incorporado un producto recuperado.  
1755

1756 **5.73** Los productos devueltos del mercado que hayan salido del control del fabricante deben  
1757 destruirse salvo que su calidad sea satisfactoria sin ninguna duda; estos productos pueden  
1758 considerarse para la venta de nuevo, sólo después de haber sido evaluados de forma crítica  
1759 por el departamento de control de calidad conforme a un procedimiento escrito. En esta  
1760 evaluación debe tenerse en cuenta la naturaleza del producto, cualquier condición especial de  
1761 almacenamiento que requiera, su estado y antecedentes y el tiempo transcurrido desde su  
1762 distribución. Los productos reinsertados en el mercado deberán contener una codificación de  
1763 lote diferente al original y traceable.

1764 En el caso de que surgiera alguna duda sobre la calidad del producto, éste no debe considerarse  
1765 adecuado para su redistribución o reutilización. Cualquier medida adoptada debe registrarse  
1766 adecuadamente.  
1767  
1768  
1769  
1770  
1771  
1772  
1773  
1774

1775  
1776  
1777  
1778  
1779  
1780  
1781  
1782  
1783  
1784  
1785  
1786  
1787  
1788  
1789  
1790  
1791  
1792  
1793  
1794  
1795  
1796  
1797  
1798  
1799  
1800  
1801  
1802

**Capítulo 6**

1803  
1804  
1805

**Control de Calidad**

1806

**Principio**

1807  
1808  
1809  
1810

Este capítulo debe leerse junto con todas las secciones pertinentes de la guía de BPF. Los laboratorios destinados a Control de Calidad deberán cumplir los lineamientos de ISO 17025.

1811  
1812  
1813  
1814  
1815  
1816  
1817  
1818  
1819  
1820

El control de calidad no sólo está involucrado con el muestreo, las especificaciones y los ensayos de laboratorio sino que está relacionado con la organización, la documentación y los procedimientos de liberación en el sentido que debe garantizar que, previo a la aprobación de los materiales para el uso y a la liberación de los productos para la venta o distribución, se han realizado todos los ensayos pertinentes y necesarios y, como consecuencia, que su calidad ha sido considerada satisfactoria.

El control de calidad no se limita a operaciones de laboratorio, sino que debe intervenir en todas las decisiones que puedan afectar a la calidad del producto. La independencia del control de calidad respecto a la producción se considera fundamental para el funcionamiento satisfactorio del mismo.

1821  
1822  
1823

**Normas generales**

1824  
1825

**6.1** Cada titular de una autorización de funcionamiento relacionada con medicamentos debe tener un departamento de control de calidad. Este departamento debe ser independiente de los



1826 demás y estar bajo la autoridad de una persona con las cualificaciones y experiencia adecuadas  
1827 y disponer de uno o más laboratorios de control. Contará con los recursos adecuados para  
1828 garantizar que todas las actividades de control de calidad se realizan de forma efectiva y  
1829 confiable.

1830

1831 **6.2** Las principales obligaciones del jefe de control de calidad se resumen en el capítulo 2. El  
1832 departamento de control de calidad en conjunto tendrá también otras tareas, como establecer,  
1833 validar e implementar todos los procedimientos relacionados, supervisar la conservación de las  
1834 muestras de referencia y/o retención de materiales y productos cuando sea aplicable, garantizar  
1835 el etiquetado correcto de envases de materiales y productos, realizar el control de la estabilidad  
1836 de los productos comercializados, participar en la investigación de reclamos relativos a la  
1837 calidad del producto, etc. Todas estas operaciones se realizarán conformes a procedimientos  
1838 escritos y quedarán registradas.

1839

1840 **6.3** La evaluación de los productos terminados abarcará todos los factores pertinentes  
1841 incluyendo las condiciones de producción, los resultados de los controles durante el proceso,  
1842 revisión de la documentación de fabricación (acondicionamiento incluido), conformidad con  
1843 la especificación del producto terminado y examen en su envase final.

1844

1845 **6.4** El personal de control de calidad tendrá acceso a las zonas de producción con fines de  
1846 muestreo e investigación siempre que sea necesario.

1847

#### **Buenas prácticas de laboratorio de control de calidad**

1848

1849 **6.5** Los locales y equipos del laboratorio de control deberán cumplir los requisitos generales y  
1850 específicos de las zonas de control de calidad recogidos en el Capítulo 3. Los equipos de  
1851 laboratorio no deben moverse de manera rutinaria entre zonas de alto riesgo para evitar la  
1852 contaminación cruzada accidental. En particular, el laboratorio de microbiología debe  
1853 organizarse de modo que se minimicen los riesgos de contaminación cruzada.

1854

1855 **6.6** El personal, locales y equipos de los laboratorios deberán ser adecuados a las tareas  
1856 determinadas por la naturaleza y la magnitud de las operaciones de fabricación. La utilización  
1857 de laboratorios externos, de acuerdo a los principios detallados en el Capítulo 7 (Actividades  
1858 tercerizadas), puede aceptarse solamente para determinados controles y por causas especiales,  
1859 pero debe quedar reflejado en los registros de control de calidad y contar con la autorización  
1860 otorgada por la Autoridad Sanitaria.

1861

#### **Documentación**

1862

1863 **6.7** La documentación de laboratorio debe seguir los principios dados en el Capítulo 4. Una  
1864 parte importante de esta documentación se refiere a control de calidad y el departamento de  
1865 control de calidad debe tener a su disposición inmediata los siguientes documentos:

1866

- 1867 i. Especificaciones;
- 1868 ii. Procedimientos que describan el muestreo, el análisis, los registros (incluyendo las  
1869 hojas de trabajo analíticas y/o cuadernos de laboratorio), el modo de registrar y de  
1870 verificar;
- 1871 iii. Procedimientos y registros para la calibración/calificación y para el mantenimiento  
1872 de los instrumentos y equipos; según corresponda
- 1873 iv. Procedimiento para la investigación de resultados fuera de especificaciones (OOS)  
1874 y fuera de tendencia (OOT);
- 1875 v. Informes y/o certificados analíticos;
- 1876 vi. Datos del control ambiental (agua, aire y otros servicios), cuando sea necesario;

1877 vii. Registros de validación de los métodos de ensayo, cuando sea aplicable.  
1878

1879 **6.8** Cualquier documentación de control de calidad relativa a un lote deberá conservarse  
1880 siguiendo los principios dados en el Capítulo 4 sobre conservación de documentación de lote.  
1881

1882 **6.9** Algunos tipos de datos (por ejemplo: resultados de pruebas analíticas, rendimientos,  
1883 controles ambientales) deben registrarse de una manera que permita realizar evaluación de  
1884 tendencias. Cualquier resultado fuera de tendencia o fuera de especificaciones debe  
1885 considerarse ser objeto de una investigación.  
1886

1887 **6.10** Además de la información incluida en la documentación del lote, deben conservarse otros  
1888 datos originales como cuadernos y/o registros de laboratorio de forma que sea fácil su consulta.  
1889

## 1890 **Muestreo**

1891  
1892 **6.11** La toma de muestras debe realizarse y registrarse de acuerdo a procedimientos escritos y  
1893 aprobados que describan:

1894 a. El método de muestreo;

1895 b. Los equipos que deben utilizarse;

1896 c. La cantidad de muestra que debe tomarse;

1897 d. Instrucciones para la posible subdivisión de la muestra;

1898 e. Tipo y condiciones del envase que debe utilizarse para la muestra;

1899 f. Identificación de los envases muestreados;

1900 g. Cualquier precaución especial a tener en cuenta, sobre todo en relación con el muestreo  
1901 de materiales estériles o nocivos;

1902 h. Las condiciones de almacenamiento;

1903 i. Instrucciones de limpieza y almacenamiento de los equipos de muestreo.  
1904

1905 **6.12** Las muestras deberán ser representativas del lote de materiales o productos de los que se  
1906 tomen. También podrán tomarse otras muestras para controlar la parte más delicada de un  
1907 proceso (por ejemplo, inicio o final de un proceso). El plan de muestreo usado debe justificarse  
1908 apropiadamente y fundamentarse en una aproximación basada en la gestión de riesgos.  
1909

1910 **6.13** Los envases que contienen las muestras deben llevar una etiqueta que indique el  
1911 contenido, el número de lote, la fecha de muestreo, firma del operador y el o los envases de los  
1912 que se han tomado muestras. Deben manejarse de manera que se minimicen los riesgos de  
1913 confusión y para proteger las muestras de condiciones de almacenamiento adversas.  
1914

1915 **6.14** Las muestras de referencia y retención deben además cumplimentar los requerimientos  
1916 que figuran en el Anexo III.

## 1917 **Ensayos**

1918  
1919 **6.15** Los métodos analíticos deberán estar validados. Un laboratorio que está usando un método  
1920 de análisis y que no realizó la validación original debe verificar que el método es adecuado.  
1921 Todas las operaciones de control descritas en la autorización de comercialización o en el dossier  
1922 técnico deberán realizarse de acuerdo a los métodos aprobados.  
1923  
1924

1925 **6.16** Los resultados obtenidos deben registrarse. Deben evaluarse las tendencias de los

1926 resultados de los parámetros identificados como atributos de calidad críticos y asegurar que son  
1927 coherentes entre sí. Todos los cálculos deben evaluarse de manera crítica.

1928  
1929 **6.17** Los ensayos realizados quedarán registrados y los registros incluirán, al menos, los  
1930 siguientes datos:

- 1931 a. Denominación del material o producto y, de corresponder la forma farmacéutica;
- 1932 b. Número de lote y, cuando sea apropiado, fabricante y/o proveedor;
- 1933 c. Referencias de las especificaciones y procedimientos de ensayos pertinentes;
- 1934 d. Resultados de los ensayos, con observaciones y cálculos, y referencia de registro de  
1935 datos crudos;
- 1936 e. Fechas de los ensayos;
- 1937 f. Iniciales/Firma de las personas que realicen los ensayos;
- 1938 g. Iniciales/Firma de las personas que verifiquen ensayos y cálculos, de corresponder;
- 1939 h. Declaración inequívoca de aprobación o rechazo (u otra decisión sobre la consideración  
1940 del producto), fecha y firma del responsable designado;
- 1941 i. Referencia a los equipos usados.

1942  
1943 **6.18** Todos los controles durante el proceso, incluso los realizados en la zona de producción  
1944 por personal de producción, deberán llevarse a cabo según métodos aprobados por control de  
1945 calidad y sus resultados quedarán registrados.

1946  
1947 **6.19** Deberá prestarse especial atención a la calidad de los reactivos de laboratorio, soluciones,  
1948 material de vidrio, patrones de referencia y medios de cultivo. Estos materiales deben  
1949 prepararse y controlarse según procedimientos escritos. El nivel de controles debe ser  
1950 proporcional a su uso y a los datos de estabilidad disponibles.

1951  
1952 **6.20** Debe establecerse patrones de referencia adecuados para el uso al que se destinan. Se debe  
1953 declarar y documentar de manera clara su aptitud y su certificación para dicho uso. Cuando  
1954 existan patrones de referencia de un origen oficialmente reconocido, éstos deberán usarse  
1955 preferentemente como patrones de referencia primarios; cualquier excepción debe justificarse  
1956 de manera detallada (se permite el uso de patrones secundarios cuando su trazabilidad con  
1957 patrones primarios se haya demostrado y documentado). Los materiales de referencia deben  
1958 usarse según el propósito detallado en la monografía correspondiente, salvo que se autorice otro  
1959 uso, por la Autoridad Nacional competente. (Anexo IV)

1960  
1961 **6.21** Los reactivos de laboratorio, las soluciones, los patrones de referencia y los medios de  
1962 cultivo se rotularán con la fecha de preparación y de apertura y la firma de la persona que los  
1963 haya preparado. La fecha de caducidad de reactivos y medios de cultivo se reflejará en la  
1964 etiqueta, junto con las condiciones específicas de almacenamiento. Además, en el caso de las  
1965 soluciones volumétricas, se indicarán la última fecha de valoración y el último factor vigente.

1966  
1967 **6.22** Cuando sea necesario, deberá indicarse en el envase la fecha de recepción y de apertura  
1968 de cualquier sustancia utilizada en los ensayos (por ejemplo, reactivos, soluciones y patrones  
1969 de referencia). Deberán seguirse las instrucciones de uso y almacenamiento. En algunos casos  
1970 puede ser necesario realizar una prueba de identificación y/u otro ensayo para comprobar los  
1971 reactivos en el momento de su recepción o antes de su utilización.

1972  
1973 **6.23** Los medios de cultivo deben prepararse de acuerdo con los requisitos del fabricante del  
1974 medio, a menos que se justifique científicamente. La idoneidad de todos los medios de cultivo

1975 debe verificarse antes de su uso.

1976

1977

**6.24** Los medios microbiológicos y cepas que han sido utilizados, deben descontaminarse según un procedimiento normalizado y se desecharán de manera que se prevenga la contaminación cruzada y se contengan los residuos. La caducidad de uso de los medios de cultivo debe establecerse, documentarse y justificarse científicamente.

1978

1979

1980

1981

1982

**6.25** Los animales utilizados para comprobar componentes, materiales o productos, se mantendrán en cuarentena antes de su utilización, cuando así corresponda. Estos animales se mantendrán y controlarán de forma que quede garantizada su idoneidad para el uso previsto. Los animales estarán identificados y se llevarán registros adecuados que reflejen las circunstancias de su utilización.

1983

1984

1985

1986

1987

**Estudios de estabilidad en curso (en inglés, *on-going*)**

1988

1989

**6.26** Una vez comercializado un medicamento, debe controlarse su estabilidad de acuerdo con un programa continuo y apropiado, que permita detectar cualquier incidencia en su estabilidad (ej.: cambios en los niveles de impurezas o en el perfil de disolución o actividad biológica) asociado con la formulación en el envase comercializado. Los ensayos microbiológicos deberán realizarse al inicio y fin del estudio.

1990

1991

1992

1993

1994

1995

**6.27** El propósito de los estudios de estabilidad en curso, es controlar el producto durante su periodo de validez, para comprobar que cumple y que puede esperarse que cumpla, con las especificaciones en las condiciones de almacenamiento establecidas.

1996

1997

1998

1999

**6.28** Esto es de aplicación principalmente a los productos en su envase final, pero debe también considerarse la inclusión, en el estudio de estabilidad, del producto a granel. Por ejemplo, cuando el producto a granel se almacena durante un largo periodo, antes de ser acondicionado y/o enviado de una planta de fabricación a otra planta para su acondicionamiento, se debe evaluar y estudiar el impacto en la estabilidad en el producto final y bajo las condiciones ambientales a las que está sometido. Asimismo, se deben tener en cuenta los productos intermedios que son almacenados y usados durante largos periodos de tiempo. Los estudios de estabilidad de productos reconstituidos se realizan durante el desarrollo del producto y principio no hay necesidad de una monitorización en curso. No obstante, cuando sea pertinente, debe monitorizarse también la estabilidad del producto reconstituido.

2000

2001

2002

2003

2004

2005

2006

2007

2008

2009

2010

**6.29** El estudio de estabilidad en curso debe describirse en un protocolo, según lo establecido en el Capítulo 4 de esta guía y los resultados deben reflejarse en un informe. Deben realizarse en las condiciones estandarizadas para ensayos a largo plazo, según normas vigentes nacionales o lineamientos internacionales, y en consonancia con las condiciones establecidas para el producto. El equipo utilizado para dar lugar al programa de estabilidad on going (Por ejemplo, cámaras de estabilidad) debe ser calificado y mantenido siguiendo las reglas generales del Capítulo 3 y del Anexo 15

2011

2012

2013

2014

2015

2016

2017

2018

**6.30** El protocolo del estudio de estabilidad en curso debe abarcar hasta el final del periodo de validez del producto y debe incluir, pero no estar limitado, a los siguientes parámetros:

2019

2020

1. Número de lote(s) por dosis y por tamaños de lote diferentes, si procede;
2. Métodos de ensayo físicos, químicos, microbiológicos y biológicos de relevancia;
3. Criterios de aceptación;
4. Referencia a los métodos de ensayo;
5. Descripción del sistema de cierre del envase(s);

2021

2022

2023

2024

2025

- 2026           6. Frecuencia de los ensayos (periodos de tiempo);  
 2027           7. Descripción de las condiciones de almacenamiento;  
 2028           8. Equipos usados (por ejemplo, las cámaras de estabilidad, entre otros) calificados;  
 2029           9. Otros parámetros específicos aplicables al medicamento en estudio.

2030  
 2031           **6.31** El protocolo del estudio de estabilidad en curso puede diferir de las condiciones de los  
 2032 estudios a largo plazo inicialmente declarados en el expediente de registro si se justifica y  
 2033 documenta en el protocolo (por ejemplo la frecuencia de los ensayos o cuando se actualizan las  
 2034 recomendaciones de la ICH).

2035  
 2036           **6.32** Los estudios de estabilidad deben ser realizados en un número de lotes y con una  
 2037 frecuencia que proporcione los datos suficientes para realizar un análisis de la tendencia de los  
 2038 parámetros. En el estudio de estabilidad debe incluirse por lo menos un lote por año de producto  
 2039 fabricado/ comercializado, por dosis y tipo de acondicionamiento primario diferente, si fuera  
 2040 pertinente, a menos que esté justificado (por ejemplo, que no se haya fabricado durante el año).  
 2041 Para aquellos productos en los que el monitoreo de los datos del estudio de estabilidad en curso  
 2042 requiera ensayos en los que se utilicen animales y no se disponga de técnicas alternativas  
 2043 adecuadas validadas, la frecuencia del ensayo debe establecerse en base a una aproximación  
 2044 riesgo-beneficio. Pueden aplicarse los principios de “*bracketing* y *matrixing*” si se justifica  
 2045 científicamente en el protocolo.

2046  
 2047           **6.33** En ciertas situaciones, se deben incluir lotes adicionales en el estudio de estabilidad en  
 2048 curso. Por ejemplo, un estudio de estabilidad en curso debe realizarse después de cualquier  
 2049 cambio significativo o desviación importante del proceso de fabricación o de  
 2050 acondicionamiento. Se debe considerar la inclusión de lotes en los que haya habido operaciones  
 2051 de reelaboración, reprocesado o recuperación.

2052  
 2053           **6.34** Los resultados del estudio de estabilidad en curso deben estar disponibles para el personal  
 2054 responsable y en particular, para la(s) Persona(s) Autorizada(s). Cuando los estudios de  
 2055 estabilidad en curso se llevan a cabo en un sitio diferente de la planta de  
 2056 fabricación/comercialización del granel o del producto terminado, debe haber un acuerdo  
 2057 escrito entre ambas partes. Los resultados de los estudios de estabilidad en curso, deben estar  
 2058 disponibles en el sitio del titular de la autorización de comercialización, para poder ser  
 2059 revisados por la autoridad competente. En el acuerdo debe figurar que la autoridad sanitaria  
 2060 puede llevar a cabo una auditoria en la empresa prestadora del servicio cuando corresponda.

2061  
 2062           **6.35** Deben investigarse los resultados fuera de especificaciones así como cualquier tendencia  
 2063 fuera de lo esperado. Aquellos resultados fuera de especificaciones, confirmados o con  
 2064 tendencia negativa significativamente relevante, que afecten a lotes de producto que se  
 2065 encuentran en el mercado se deben comunicar a las autoridades competentes pertinentes. Debe  
 2066 analizarse el posible impacto en los lotes en el mercado, de acuerdo al Capítulo 8 de la presente  
 2067 guía y en consulta con las autoridades competentes pertinentes.

2068  
 2069           **6.36** Debe generarse un resumen escrito de todos los datos obtenidos, incluyendo cualquier  
 2070 conclusión parcial del programa. Este informe debe someterse a revisiones periódicas para su  
 2071 actualización.

2072  
 2073           **Transferencia técnica de métodos analíticos**

2074  
 2075           **6.37** Antes de transferir el método analítico, el laboratorio que realiza la transferencia debe  
 2076 verificar que todos los métodos analíticos cumplen con aquellos descritos en la autorización  
 2077 de comercialización o en el dossier técnico correspondiente. La validación original del

2078 método(s) debe revisarse para asegurar el cumplimiento con los requisitos ICH actuales. Debe  
2079 realizarse y documentarse un estudio comparativo (“*gap analysis*”) para identificar cualquier  
2080 validación suplementaria que deba realizarse antes de comenzar el proceso de transferencia  
2081 técnica.

2082  
2083 **6.38** La transferencia de métodos analíticos de un laboratorio (laboratorio de transferencia) a  
2084 otro laboratorio (laboratorio receptor) debe describirse en un protocolo detallado.

2085  
2086 **6.39** El protocolo de transferencia debe incluir, entre otros, los siguientes parámetros:

2087 a. Identificación del ensayo a realizar y los métodos analíticos relevantes que se transfieren;

2088 b. Identificación de los requisitos adicionales de formación;

2089 c. Identificación de los patrones y las muestras a analizarse;

2090 d. Identificación de cualquier condición especial de transporte y conservación de los  
2091 productos de ensayo;

2092 e. Los criterios de aceptación, que deben estar basados en estudios de validación vigentes  
2093 del método y en requerimientos de ICH;

2094  
2095 **6.40** Las desviaciones del protocolo deben investigarse antes de cerrar el proceso de  
2096 transferencia técnica. El informe de transferencia técnica debe documentar el resultado  
2097 comparativo del proceso y debe identificar los puntos en las que se requeriría una revalidación  
2098 del método analítico, en caso de corresponder.

2099  
2100 **6.41** De ser necesario, podrán adoptarse las especificaciones descritas en guías internacionales  
2101 reconocidas para la transferencia de métodos de prueba particulares (p. ej., espectroscopía de  
2102 infrarrojo cercano).

2103

2104

2105

2106

2107

2108

2109

2110

## 2111 **Capítulo 7**

2112

### 2113 **Actividades tercerizadas**

#### 2114 **Principio**

2115 Cualquier actividad incluida en la Guía de BPF que sea tercerizada debe estar adecuadamente  
2116 definida, acordada y controlada para evitar malentendidos que puedan dar como resultado un  
2117 producto u operación de calidad insatisfactoria.

2118  
2119 Se formalizará un contrato por escrito entre el agente contratante y el agente contratado que  
2120 establezca claramente las responsabilidades de cada parte. El sistema de gestión de calidad del  
2121 agente contratante debe reflejar claramente el modo en el que la Persona Autorizada que  
2122 certifica cada lote de producto para su liberación ejerce toda su responsabilidad.

2123

#### 2124 **General**

2125

2126 **7.1** Se formalizará un contrato por escrito que cubra las actividades tercerizadas, los productos

2127 u operaciones relacionadas y cualquier acuerdo técnico hecho en relación con él.  
2128

2129 **7.2** Todos los acuerdos para las actividades tercerizadas incluyendo cualquier modificación de  
2130 tipo técnico u otros acuerdos que se propongan deberán estar en concordancia con la normativa  
2131 vigente y con la Autorización de Comercialización del producto en cuestión, cuando sea  
2132 aplicable.

2133  
2134 **7.3** Cuanto el titular de la Autorización de Comercialización y el fabricante no sean el mismo,  
2135 se debe disponer de acuerdos adecuados, teniendo en cuenta los principios descritos en este  
2136 Capítulo.

2137  
2138 **Agente contratante**  
2139

2140 **7.4** El sistema de calidad farmacéutico del contratante debe incluir el control y la revisión de  
2141 cualquier actividad tercerizada. El contratante es responsable de: evaluar la legalidad,  
2142 idoneidad y competencia del contratado para llevar a cabo exitosamente los trabajos o ensayos  
2143 solicitados, de la aprobación de las actividades tercerizadas y de asegurarse que se siguen los  
2144 lineamientos de las BPF que incorporan principios de gestión de riesgos para la calidad.

2145 **7.5** Previamente a las actividades tercerizadas, el contratante es responsable de evaluar la  
2146 legalidad, idoneidad y la competencia del contratado para llevar a cabo con éxito estas  
2147 actividades. El contratante también es responsable de asegurar por medio del contrato que se  
2148 siguen los principios y directrices de las BPF tal y como se interpretan en esta guía.  
2149

2150 **7.6** El contratante debe proporcionar al contratado toda la información y conocimientos  
2151 necesarios para realizar las operaciones tercerizadas correctamente de acuerdo con la normativa  
2152 vigente y con la Autorización de Comercialización del producto en cuestión. El contratante  
2153 debe asegurar que el contratado sea totalmente consciente de cualquier problema relacionado  
2154 con el producto o con el trabajo que pudiera originar un riesgo en sus instalaciones, equipos,  
2155 personal, otros materiales y otros productos.  
2156

2157 **7.7** El contratante debe controlar y revisar el desempeño del contratado y la identificación e  
2158 implementación de cualquier mejora necesaria.  
2159

2160 **7.8** El contratante debe ser responsable de la revisión y evaluación de los registros y de los  
2161 resultados relacionados con las actividades contratadas. Además también debe asegurar,  
2162 bien por sí mismo o basándose en la confirmación de la Persona Autorizada del contratado, que  
2163 todos los productos y materiales que le sean entregados por el contratado han sido procesados  
2164 de acuerdo a las BPF y a la Autorización de Comercialización.  
2165

2166 **Agente contratado**  
2167

2168 **7.9** El contratado debe ser capaz de realizar satisfactoriamente el trabajo encargado por el  
2169 contratante, teniendo para ello instalaciones adecuadas, equipos, conocimiento, experiencia y  
2170 personal competente.

2171  
2172 **7.10** El contratado debe asegurar que todos los productos, materiales y conocimiento que le  
2173 sean entregados son adecuados para su fin previsto.  
2174

2175 **7.11** El contratado no subcontratará a un tercero ninguna parte del trabajo que le haya sido  
2176 confiado por contrato por el contratante.  
2177

2178 **7.12** El contratado no deberá hacer cambios sin autorización, fuera de los términos del contrato,

2179 que puedan afectar negativamente a la calidad de las actividades subcontratadas por el  
2180 contratante.

2181  
2182 **7.13** El contratado deberá entender que las actividades contratadas, incluyendo el análisis del  
2183 contrato, pueden estar sujetas a inspección por parte de las autoridades competentes.  
2184

### **Contrato**

2185  
2186  
2187 **7.14** Deberá redactarse un contrato entre el contratante y el contratado que especifique sus  
2188 responsabilidades respectivas y formas de comunicación en relación con las actividades  
2189 tercerizadas. Los aspectos técnicos del contrato deberán ser elaborados por personas  
2190 competentes con un conocimiento adecuado en relación con las actividades tercerizadas y las  
2191 Normas de Buenas Prácticas de Fabricación. Todos los acuerdos para las actividades  
2192 tercerizadas deben ser conformes con la legislación vigente y la Autorización de  
2193 Comercialización del producto en cuestión y recibir la aprobación de ambas partes.  
2194

2195 **7.15** El contrato debe describir claramente quién asume la responsabilidad de cada etapa de la  
2196 actividad tercerizada, ej. gestión de conocimiento, transferencia tecnológica, cadena de  
2197 suministro, calidad y adquisición de materiales, análisis y liberación de materiales,  
2198 responsabilidad de la producción y controles de calidad (incluyendo controles en proceso,  
2199 muestreo y análisis) y validaciones. Las empresas contratante y contratada, y sus personas  
2200 autorizadas son solidariamente responsables por el cumplimiento de las Buenas Prácticas de  
2201 Fabricación ante la Autoridad Sanitaria.  
2202

2203 **7.16** El contratante deberá conservar, o tener a su disposición, todos los registros relacionados  
2204 con las actividades tercerizadas, ej. registros de producción, análisis y distribución, así como  
2205 las muestras de referencia. Cualquier dato importante para evaluar la calidad de un producto  
2206 en caso de reclamos o sospecha de algún defecto, o para investigar en el caso de sospecha de  
2207 producto falsificado debe estar accesible y especificado en los procedimientos pertinentes del  
2208 contratante.  
2209

2210 **7.17** El contrato debe permitir al contratante auditar las actividades tercerizadas.  
2211

2212  
2213

2214  
2215

2216

## **Capítulo 8**

2217  
2218

### **Reclamos, Defectos de calidad y Retiros de productos**

#### **Principio**

2220 **a.** Con el fin de proteger la salud pública, debe establecerse un sistema y procedimientos  
2221 apropiados para registrar, evaluar, investigar y revisar reclamos que incluyan defectos  
2222 potenciales de calidad, y si fuera necesario, retirar de una forma rápida y eficaz los  
2223 medicamentos de uso humano y medicamentos en investigación de la cadena de  
2224 distribución. Deben aplicarse los principios de gestión de riesgos para la calidad a la  
2225 investigación y evaluación de los defectos de calidad y para el proceso de toma de  
2226 decisiones en relación con las acciones correctivas y preventivas de los retiros de  
2227 productos y otras medidas de minimización de riesgos. En el Capítulo 1 se proporciona  
2228 una guía en relación con estos principios.



2229  
2230  
2231  
2232  
2233  
2234  
2235  
2236  
2237  
2238  
2239  
2240  
2241  
2242  
2243  
2244  
2245  
2246  
2247  
2248  
2249  
2250  
2251  
2252  
2253  
2254  
2255  
2256  
2257  
2258  
2259  
2260  
2261  
2262  
2263  
2264  
2265  
2266  
2267  
2268  
2269  
2270  
2271  
2272  
2273  
2274  
2275  
2276  
2277  
2278  
2279  
2280  
2281

- b. Todas las autoridades competentes involucradas deben estar informadas a tiempo, en caso de que se confirme un defecto de calidad (fabricación defectuosa, deterioro del producto, detección de falsificación, incumplimiento de la autorización de comercialización o cualquier otro problema grave de calidad) de un medicamento que puede dar lugar al retiro del producto o a una restricción anormal en el suministro.

### **Personal y organización**

**8.1** La gestión de reclamos, de las investigaciones de defectos de calidad y de las medidas que deben adoptarse para gestionar cualquier riesgo potencial presentado por ellos, incluyendo los retiros del mercado, debe ser responsabilidad de personal adecuadamente entrenado y experimentado. Este personal debe ser independiente de las áreas de ventas y comercialización, a menos que se justifique lo contrario. Si entre estas personas, no se incluye a la Persona Autorizada, debe existir un mecanismo por el cual, formalmente, se le informe en tiempo y forma cualquier investigación, o medida de minimización de riesgos y/o retiro del mercado.

**8.2** Deben estar disponibles suficientes recursos y personal entrenado para la gestión, evaluación, investigación y revisión de los reclamos y defectos de calidad y para la implementación de cualquier medida de minimización de riesgos. También deben estar disponibles suficientes recursos y personal entrenado para gestionar la interacción con las autoridades competentes.

**8.3** Debe considerarse el uso de equipos interdisciplinarios, que incluyan personal de gestión de calidad apropiadamente formado.

### **Procedimientos para la gestión e investigación de reclamos que incluyen posibles defectos de calidad**

**8.4** Debe haber procedimientos escritos que describan las medidas a tomar en caso de reclamos. Todos los reclamos deben documentarse y evaluarse para establecer si representan un potencial defecto de calidad u otro problema.

**8.5** Se debe poner especial atención al establecer si un reclamo o un supuesto defecto de calidad están relacionados con una falsificación.

**8.6** Como no todos los reclamos recibidos por una compañía representan defectos de calidad reales, los reclamos no relacionados con un defecto potencial de calidad también deben documentarse adecuadamente y comunicarse al grupo o a la persona responsable pertinente para la investigación y la gestión de los reclamos de esta naturaleza, tales como por ejemplo sospecha de reacciones adversas.

**8.7** Ante la comunicación de una sospecha de reacción adversa, debe haber procedimientos establecidos para facilitar una solicitud de investigación de la calidad del lote involucrado de un medicamento con el fin de respaldar la investigación.

**8.8** Cuando se inicia una investigación de un defecto de calidad, debe haber procedimientos establecidos para cubrir, al menos, los siguientes puntos:

- i. La descripción del defecto de calidad comunicado.
- ii. La determinación del alcance del defecto de calidad. Como parte de esto, debe considerarse la verificación o el análisis de las muestras de referencia y/o de

- 2282                   retención, y en ciertos casos, debe llevarse a cabo una revisión del registro de la  
2283                   producción del lote, el registro de la certificación del lote y los registros de la  
2284                   distribución (especialmente para productos sensibles a temperatura).
- 2285                   iii. La necesidad de solicitar una muestra del producto defectuoso del reclamante, o su  
2286                   devolución, y, cuando se proporciona una muestra, la necesidad de llevar a cabo una  
2287                   evaluación apropiada.
- 2288                   iv. La evaluación del riesgo ocasionado por el defecto de calidad, basado en la gravedad  
2289                   y el alcance del defecto de calidad.
- 2290                   v. El proceso de toma de decisiones a utilizar en relación con la potencial necesidad de  
2291                   tomar medidas de minimización de riesgos en la cadena de distribución, tales como el  
2292                   retiro de lote o de producto, u otras medidas.
- 2293                   vi. La evaluación del impacto que puede tener cualquier medida de retiro en la  
2294                   disponibilidad del medicamento para los pacientes en el mercado, y la necesidad de  
2295                   notificar tal impacto a las autoridades competentes pertinentes.
- 2296                   vii. Las comunicaciones internas y externas que deben hacerse en relación con un defecto  
2297                   de calidad y su investigación.
- 2298                   viii. La identificación de la(s) causa(s) raíz potencial(es) del defecto de calidad.
- 2299                   ix. La necesidad de identificar e implementar acciones correctivas y preventivas (CAPAs)  
2300                   apropiadas para el problema, y para la evaluación de la eficacia de esas acciones.  
2301

2302                   **Investigación y toma de decisiones**  
2303

2304                   **8.9** La información comunicada en relación a posibles defectos de calidad debe registrarse,  
2305                   incluyendo todos los detalles originales. La validez y el alcance de todos los defectos de calidad  
2306                   comunicados deben documentarse y evaluarse de acuerdo con los principios de gestión de  
2307                   riesgos para la calidad con el fin de sustentar las decisiones relacionadas al nivel de la  
2308                   investigación y a las medidas tomadas.  
2309

2310                   **8.10** Si se descubre o sospecha un defecto de calidad en un lote, habrá que considerar si es  
2311                   necesario comprobar otros lotes y en algunos casos, otros productos, para determinar si  
2312                   también se han visto afectados. En particular, deben investigarse otros lotes que puedan  
2313                   contener partes del lote defectuoso o componentes defectuosos.  
2314

2315                   **8.11** Las investigaciones de los defectos de calidad deben incluir una revisión de los informes  
2316                   de defectos de calidad anteriores o cualquier otra información pertinente sobre cualquier  
2317                   indicación de problemas específicos o repetitivos que requieran atención y posiblemente una  
2318                   acción regulatoria adicional.  
2319

2320                   **8.12** Las decisiones que se toman durante y posteriormente a las investigaciones de los  
2321                   defectos de calidad deben reflejar el nivel de riesgo que presentan, así como la gravedad de  
2322                   cualquier incumplimiento con respecto a los requisitos de la autorización de comercialización  
2323                   o de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación. Tales decisiones deben tomarse a tiempo  
2324                   para garantizar que se mantiene la seguridad del paciente, de manera que sean proporcionales  
2325                   con el nivel de riesgo que presentan dichos problemas.  
2326

2327                   **8.13** Como la información completa sobre la naturaleza y alcance del defecto de calidad puede  
2328                   no siempre estar disponible en las primeras etapas de una investigación, los procesos de toma  
2329                   de decisiones deben aún así garantizar que las medidas de minimización de riesgos apropiadas  
2330                   se adoptan en un momento adecuado durante tales investigaciones. Todas las decisiones y  
2331                   medidas adoptadas como resultado de un defecto de calidad deberán documentarse.

2332  
2333  
2334  
2335  
2336  
2337  
2338  
2339  
2340  
2341  
2342  
2343  
2344  
2345  
2346  
2347  
2348  
2349  
2350  
2351  
2352  
2353  
2354  
2355  
2356  
2357  
2358  
2359  
2360  
2361  
2362  
2363  
2364  
2365  
2366  
2367  
2368  
2369  
2370  
2371  
2372  
2373  
2374  
2375  
2376  
2377  
2378  
2379  
2380  
2381  
2382  
2383  
2384  
2385

**8.14** El fabricante o titular de la autorización de comercialización deberá informar a tiempo de un defecto de calidad a todas autoridades competentes involucradas en aquellos casos en los cuales el defecto de calidad puede conllevar un retiro del producto o una restricción anormal en el suministro del producto.

#### **Análisis de causa raíz y acciones correctivas y preventivas**

**8.15** Debe aplicarse un nivel adecuado de análisis de causa raíz durante la investigación de los defectos de calidad. En los casos en los que la(s) causa(s) raíz real(es) del defecto de calidad no se pueda(n) determinar, debe considerarse la identificación de la(s) causa(s) raíz más probable(s) y abordarse ésta(s).

**8.16** Cuando se sospeche o identifique un error humano como la causa de un defecto de calidad, éste debe formalmente justificarse y debe tomarse precauciones a fin de garantizar que si existieren errores o problemas de proceso, de procedimiento o del sistema, éstos no se pasan por alto.

**8.17** Deben identificarse y llevarse a cabo CAPAs adecuadas en respuesta a un defecto de calidad. La eficacia de tales acciones debe monitorearse y evaluarse.

**8.18** Se deben revisar los registros de defectos de calidad y realizar a intervalos regulares un análisis de tendencias para evaluar cualquier indicación de problemas específicos o recurrentes que requieran atención.

#### **Retiros de productos y otras medidas potenciales de minimización de riesgos**

**8.19** Debe haber procedimientos establecidos por escrito, actualizados y revisados a intervalos regulares, para llevar a cabo cualquier actividad de retiro o implementar cualquier otra medida de minimización de riesgos. Los mismos deben estar en concordancia con cualquier otra normativa emanada de la Autoridad Sanitaria Nacional para retiros de productos del mercado.

**8.20** Después de que un producto se ha puesto en el mercado, cualquier recuperación desde la cadena de distribución, como consecuencia de un defecto de calidad, debe considerarse y gestionarse como un retiro. (Esto no aplica a la recuperación (o devolución) de muestras del producto provenientes de la cadena de distribución para facilitar una investigación surgida por un reporte/notificación de un defecto de calidad).

**8.21** Las operaciones de retiro deben poder iniciarse con rapidez en cualquier momento. En algunos casos, para proteger la salud pública, podría necesitarse iniciar las operaciones de retiro antes de establecer la(s) causa(s) raíz y el alcance total del defecto de calidad.

**8.22** Los registros de distribución del lote/producto deben estar fácilmente disponibles para las personas responsables de los retiros, y deben contener suficiente información sobre los mayoristas y sobre los clientes abastecidos directamente (con direcciones, números de teléfono y/o fax dentro y fuera de la jornada laboral, lotes y cantidades entregadas), incluso para aquellos productos exportados y muestras médicas.

**8.23** Debe considerarse, previa consulta con las autoridades competentes, el alcance del retiro en la cadena de distribución, teniendo en cuenta el potencial riesgo para la salud pública y cualquier impacto que la medida propuesta pudiera originar. También debe informarse a las autoridades competentes las situaciones en las que un lote defectuoso no será retirado del mercado debido a que éste se encuentra caducado.

2386  
2387  
2388  
2389  
2390  
2391  
2392  
2393  
2394  
2395  
2396  
2397  
2398  
2399  
2400  
2401  
2402  
2403  
2404  
2405  
2406  
2407  
2408  
2409  
2410  
2411  
2412  
2413  
2414  
2415  
2416  
2417  
2418  
2419  
2420  
2421  
2422  
2423  
2424  
2425  
2426  
2427  
2428  
2429  
2430

**8.24** Todas las autoridades competentes involucradas deben ser informadas con antelación en los casos en que se decida retirar productos del mercado. Para problemas muy serios (por ejemplo, aquellos con impacto potencial grave para la salud humana) deben tomarse medidas rápidas de minimización de riesgos (tales como retiro del producto) antes de notificar a las autoridades competentes. Siempre que sea posible, antes de su ejecución debe tratarse de acordar éstas medidas con las autoridades competentes correspondientes.

**8.25** Los productos retirados deben identificarse y almacenarse separadamente en una zona segura mientras se esté a la espera de una decisión sobre su destino final. Debe realizarse y documentarse una disposición formal de todos los lotes retirados del mercado.

**8.26** Debe registrarse la evolución del proceso de retiro hasta su cierre y se elaborará un informe final, que incluya un balance entre las cantidades de los productos/lotes involucrados que se hayan distribuido y las que se hayan recuperado.

**8.27** La efectividad de las medidas a adoptar al momento de realizar un retiro de producto debe evaluarse periódicamente para confirmar que resultan robustas y adecuadas para su implementación. Tales evaluaciones deben extenderse tanto a situaciones en horarios de oficina como a situaciones fuera del horario de oficina, y cuando se lleven a cabo dichas evaluaciones debe considerarse la realización de simulacros. Estas evaluaciones deben documentarse y justificarse.

**8.28** Para gestionar los riesgos presentados por los defectos de calidad, además de los retiros, pueden considerarse otras medidas de minimización de los riesgos potenciales. Dichas acciones pueden incluir, por ejemplo, la emisión de comunicaciones de advertencia a los profesionales de la salud en relación con el uso de un lote que es potencialmente defectuoso. Estas medidas deben considerarse caso por caso, y discutirse con la Autoridad Sanitaria.

## **Capítulo 9**

### **Autoinspección**

#### **Principio**

2434 Será necesario realizar autoinspecciones para comprobar el grado de aplicación y cumplimiento  
2435 de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación y proponer las necesarias medidas

2436 correctivas.

2437

2438 **9.1** Los siguientes aspectos tendrán que examinarse periódicamente siguiendo un programa  
2439 preestablecido para verificar su conformidad con los principios de Garantía de Calidad: asuntos  
2440 de personal, locales, equipos, documentación, producción, control de calidad, distribución de  
2441 medicamentos, medidas de tratamiento de reclamos y retiros de productos del mercado. Debe  
2442 incluirse evaluaciones de las actividades de Aseguramiento de la Calidad.

2443

2444 **9.2** Las autoinspecciones tendrán que ser realizadas de forma independiente y pormenorizada  
2445 por una persona o personas competentes nombradas a tal efecto por la empresa. También  
2446 pueden ser útiles las inspecciones independientes realizadas por expertos ajenos a la empresa.

2447

2448 **9.3** Todas las autoinspecciones deberán quedar registradas. Los informes incluirán todas las  
2449 observaciones realizadas durante las inspecciones y, en su caso, las medidas correctivas  
2450 propuestas. También quedarán registradas las declaraciones sobre las actividades emprendidas  
2451 como consecuencia de la autoinspección.

2452

2453

2454

2455

2456

2457

2458

2459

2460

2461

2462

2463

2464

2465

2466

2467

2468

2469

2470

2471

2472

2473

2474

2475

2476

2477

2478

2479

2480

2481

## **Capítulo 10**

2482

2483

2484

## **GLOSARIO**

2485

2486

2487

2488

Las definiciones recogidas a continuación se aplican a las palabras según se utilizan en esta Guía, pero pueden tener sentidos diferentes en otros contextos. Algunos términos específicos se encuentran en los Anexos correspondientes.

2489

2490

**ACONDICIONAMIENTO**

2491

Todas las operaciones, incluidos el envasado y etiquetado/rotulado, a que debe someterse un producto a granel para convertirse en producto terminado.

2492

2493

Excepto en el caso de productos estériles, donde el llenado en su envase primario no forma parte de las operaciones de acondicionamiento.

2494

2495

2496

**AGENTES BIOLÓGICOS**

2497

Microorganismos, incluidos los obtenidos por ingeniería genética, cultivos celulares y endoparásitos, sean o no patógenos.

2498

2499

2500

**ÁREA/ZONA LIMPIA**

2501

Área cuyo ambiente está controlado de forma determinada respecto a la contaminación microbiológica y por partículas, y que está construida y se utiliza de forma que queda reducida la introducción, generación y retención de contaminantes dentro del área.

2502

2503

2504

2505

**ÁREA/ ZONA LIMPIA SEGREGADA**

2506

Zona construida y que funciona de manera que cumple al mismo tiempo los objetivos de una zona limpia y de una zona segregada.

2507

2508

2509

**ÁREA/ ZONA SEGREGADA O CONFINADA**

2510

Área la cual provee una separación completa y total de todos los aspectos de una operación, incluyendo movimiento del personal y equipos, con procedimientos establecidos, controles y verificaciones o monitoreo. Esto incluye barreras físicas así como sistemas de tratamiento de aire separados pero no necesariamente implica dos edificios separados.

2511

2512

2513

2514

2515

**AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

2516

Documento legal emitido por la Autoridad Sanitaria Nacional competente, que establece la composición y formulación detallada del producto y las especificaciones de farmacopea u otras especificaciones reconocidas de sus ingredientes y del producto final, e incluye detalles de materiales de acondicionamiento, rótulos y vida útil.

2517

2518

2519

2520

2521

**BANCO CELULAR**

2522

Es un sistema en el que se fabrican lotes sucesivos de un producto por cultivo en células derivadas del mismo banco celular maestro (totalmente caracterizado para identidad y ausencia de contaminantes). Se usa cierto número de envases del banco celular maestro para preparar un banco celular de trabajo.

2523

2524

2525

2526

El sistema de banco de células se valida a nivel de pases o por el número de duplicaciones de población que excede al utilizado durante la producción de rutina

2527

2528

2529

*Banco celular maestro:* cultivo de células (totalmente caracterizadas) distribuido en envases en una única operación, tratado de forma que se garantice la uniformidad y almacenados de manera que se garantice la estabilidad. Un banco celular maestro suele almacenarse a una temperatura igual o inferior a -70° C.

2530

2531

2532

2533

2534

*Banco celular de trabajo:* cultivo de células derivadas del banco celular maestro, destinado a su uso en la preparación de cultivos celulares de producción. El banco celular de trabajo suele almacenarse a una temperatura igual o inferior a -70° C.

2535

2536

2537

2538

**BIOGENERADOR**

2539

Sistema cerrado, como un fermentador, en el que se introducen los agentes biológicos y otras sustancias para efectuar la multiplicación de estos agentes o la formación de otras sustancias por reacción entre ellas. Los biogeneradores están, por lo general, dotados de dispositivos para

2540

2541

2542 su regulación, control, conexiones y adición o extracción del material.

2543

2544 **CILINDRO**

2545 Recipiente diseñado para contener un gas a elevada presión.

2546

2547 **CALIBRACIÓN**

2548 Conjunto de operaciones que establecen, bajo condiciones específicas, la relación entre los  
2549 valores indicados por un instrumento o sistema de medición o los valores representados por  
2550 una medida de un material, y los correspondientes valores conocidos de un estándar de  
2551 referencia, registrados y controlados.

2552

2553 **CALIFICACIÓN**

2554 Acción por la que se comprueba que un área, sistema o equipo funciona correctamente y  
2555 produce realmente los resultados previstos. El concepto de calificación usualmente forma parte  
2556 del procedimiento de validación.

2557

2558 **CONFINAMIENTO**

2559 Acción de aislar en un espacio definido un agente biológico u otra entidad

2560

2561 *Confinamiento primario:* sistema de confinamiento que impide el escape de un agente  
2562 biológico al medio ambiente de trabajo circundante. Implica el uso de envases cerrados o de  
2563 cabinas biológicas de seguridad junto con procedimientos de funcionamiento seguros.

2564

2565 *Confinamiento secundario:* sistema de confinamiento que impide el escape de un agente  
2566 biológico al medio ambiente externo o a otras zonas de trabajo. Implica el uso de salas provistas  
2567 de un sistema de aireación especialmente diseñado, que haya esclusas y/o esterilizadores para  
2568 la salida de materiales y procedimientos de funcionamiento seguros. En muchos casos, puede  
2569 dar una eficacia adicional al confinamiento primario.

2570

2571 **CONTAMINACIÓN**

2572 Introducción indeseada de impurezas químicas o microbiológicas o de un material extraño en  
2573 una materia prima, producto intermedio, granel o producto terminado durante la producción,  
2574 muestreo, acondicionamiento, almacenamiento y/o distribución.

2575

2576 **CONTAMINACIÓN CRUZADA**

2577 Contaminación de un material de partida, de un material de acondicionamiento o de un  
2578 producto (intermedio, granel o terminado) con otro material o producto.

2579

2580 **CONTROL DE CALIDAD**

2581 Véase el Capítulo 1.

2582

2583 **CONTROL EN PROCESO**

2584 Ensayos realizados durante la producción para verificar el proceso y, en caso necesario,  
2585 ajustarlo para asegurar que el producto cumple con sus especificaciones. El control del  
2586 ambienteo de los equipo(s) puede considerarse también como parte del control en proceso.

2587

2588 **CONCILIACIÓN**

2589 Comparación entre la cantidad teórica de producto o materiales y la cantidad real producida o  
2590 usada, permitiendo una variación normal previamente asignada.

2591

2592 **CUARENTENA**

2593 Situación de las materias primas o materiales de acondicionamiento y de los productos  
2594 intermedios, a granel o terminados, que se encuentran aislados físicamente o por otros medios

- 2595 efectivos, mientras se espera la decisión de aprobación o rechazo.  
2596
- 2597 **CULTIVO CELULAR**  
2598 Resultado del crecimiento in vitro de células aisladas a partir de organismos multicelulares.  
2599
- 2600 **DEVOLUCIÓN**  
2601 Retorno al fabricante o distribuidor de un producto que puede presentar o no un defecto de  
2602 calidad.  
2603
- 2604 **DIRECCIÓN O ALTA DIRECCIÓN O GERENCIA EJECUTIVA**  
2605 Máximo nivel de la administración de la empresa responsable de proveer recursos y con  
2606 autoridad para establecer o alterar la política y el sistema de la calidad de la misma.  
2607
- 2608 **DISTRIBUCIÓN**  
2609 Cualquier actividad de tenencia, abastecimiento, almacenamiento y expedición de productos  
2610 farmacéuticos excluido el suministro al público.  
2611
- 2612 **DOCUMENTACIÓN DE LOTE / REGISTRO DE LOTE**  
2613 Documentos asociados a la fabricación de un lote de granel o producto terminado. Proveen la  
2614 historia de cada lote del producto y todos los resultados pertinentes de control de calidad en  
2615 proceso y del producto final. En otras palabras, es el registro maestro de producción con todos  
2616 sus campos completos y las planillas de registros asociadas adjuntas. *Se acepta como sinónimo*  
2617 *las palabras en ingles batch record.*  
2618
- 2619 **DOCUMENTO/REGISTRO MAESTRO DE PRODUCCIÓN**  
2620 Documento o conjunto de documentos que contienen la fórmula maestra y el método de  
2621 elaboración (incluyendo el acondicionamiento secundario) aprobados por la Autoridad  
2622 Sanitaria para cada producto y tamaño de lote, que sirven de base para la  
2623 documentación/registro de lote (batch record en blanco)  
2624
- 2625 **DROGA VEGETAL**  
2626 Plantas enteras y/o sus partes, fragmentadas o trozadas, no procesadas, secas o frescas,  
2627 empleadas con fines medicinales.  
2628
- 2629 **ESCLUSA**  
2630 Espacio cerrado con dos o más puertas, interpuesto entre dos o más salas/áreas, por ejemplo de  
2631 distinto nivel de limpieza (clasificadas), con el fin de controlar la circulación de aire entre  
2632 dichas salas cuando se ingresa a las mismas. Las esclusas están diseñadas tanto para el uso de  
2633 personas, de materiales y/o equipamiento.  
2634
- 2635 **ELABORACIÓN/ FABRICACIÓN**  
2636 Todas las operaciones de adquisición de materiales y productos, producción,  
2637 acondicionamiento, control de calidad, liberación, almacenamiento, distribución de  
2638 medicamentos y los controles correspondientes a dichas operaciones.  
2639
- 2640 **ELABORADOR/ FABRICANTE**  
2641 Empresa autorizada por la Autoridad Sanitaria para la elaboración/ fabricación de producto.  
2642 Empresa que realiza operaciones tales como: producción, acondicionamiento, rotulado de un  
2643 producto autorizado por la Autoridad Sanitaria.  
2644
- 2645 **ESPECIFICACIÓN**  
2646 Requisitos detallados que se deben cumplir tanto para: los materiales, sustancias o productos,



2647 que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos  
2648 autilizar para su determinación. *Véase el Capítulo 4*

2649

2650 **ESTERILIDAD**

2651 Es la ausencia de organismos vivos.

2652

2653 **FORMA FARMACÉUTICA**

2654 Disposición física que se da a los principios activos y excipientes para constituir un  
2655 medicamento y facilitar su dosificación y administración.

2656

2657 **FÓRMULA MAESTRA**

2658 Documento que especifica los materiales de partida con sus cantidades y los materiales de  
2659 acondicionamiento para producir una cantidad especificada de un producto terminado. Debe  
2660 coincidir con la Autorización de Comercialización para cada tamaño de lote otorgada por la  
2661 Autoridad Sanitaria.

2662

2663 **GAS LICUADO**

2664 Aquel que, a la temperatura y presión normal de llenado, permanecen líquidos en el cilindro.

2665

2666 **INFECTADO**

2667 Contaminado con agentes biológicos extraños y capaz por ello de diseminar la infección.

2668

2669 **IDENTIDAD**

2670 Confirmación del insumo, por sus propiedades físicas, químicas o efectos biológicos.

2671

2672 **INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO (IFA).**

2673 Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinada a ser usada en la elaboración de un  
2674 medicamento y que, cuando se emplea en la producción de un medicamento, resulta ser el  
2675 componente activo del mismo. Estas sustancias están destinadas a producir actividad  
2676 farmacológica u otros efectos directos en el diagnóstico, cura, alivio, tratamiento o prevención  
2677 de enfermedades, o en la estructura o funcionalidad del cuerpo. (Ver Parte B de la presente  
2678 Guía)

2679

2680 **LOTE**

2681 - Cantidad definida de material de partida, de acondicionamiento o producto elaborada en un  
2682 proceso o serie de procesos de forma que debe ser homogénea.

2683 - Un lote de un producto comprende todas las unidades producidas a partir de la misma masa  
2684 inicial de material y que ha sufrido una única serie de operaciones de fabricación o una sola  
2685 operación de esterilización o, en caso de proceso de producción continua, todas las unidades  
2686 fabricadas en un período de tiempo determinado.

2687 *Nota:* Con el fin de realizar ciertas fases de la elaboración, puede ser necesario dividir un lote  
2688 endiversos sub-lotes, que se unen después para constituir un lote final homogéneo. En caso de  
2689 elaboración continua, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción,  
2690 caracterizada por su homogeneidad prevista.

2691

2692 **LOTE SEMILLA**

2693 Sistema de lote semilla: es un sistema por el cual los lotes sucesivos de un producto se derivan  
2694 del mismo lote semilla maestro a un nivel dado de pases. Para la producción rutinaria, se  
2695 prepara un lote semilla de trabajo a partir de un lote semilla maestro. El producto final se deriva  
2696 del lote semilla de trabajo, y el número de pases realizados a partir del lote semilla maestro  
2697 no es superior al utilizado para preparar la vacuna que durante los ensayos clínicos ha  
2698 demostrado ser eficaz y segura. El origen y el historial de los pases del lote semilla maestro y  
2699 del lote semilla de trabajo deben quedar registrados.

2700

2701 *Lote semilla maestro:* cultivo de un microorganismo distribuido en recipientes en una sola  
2702 operación de forma que se garantice la uniformidad, se impida la contaminación y se asegura  
2703 la estabilidad. Un lote maestro suele almacenarse en forma líquida a -70° C o menos.

2704 Un lote semilla maestro liofilizado se almacena a una temperatura que garantice la estabilidad.

2705

2706 *Lote semilla de trabajo:* cultivo de un microorganismo derivado del lote semilla maestro y  
2707 destinado a su uso en producción. Los lotes semilla de trabajo, se distribuyen en recipientes  
2708 y se almacenan en la misma forma que se ha descrito en el caso de los lotes semilla maestro.

2709

#### **MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO**

2711 Cualquier material empleado en el acondicionamiento de medicamentos, a excepción de los  
2712 embalajes utilizados para el transporte o envío. El material de acondicionamiento se clasifica  
2713 en primario o secundario según esté o no en contacto directo con el producto.

2714

#### **MATERIA PRIMA/MATERIAL DE PARTIDA**

2716 Toda sustancia de cualquier origen utilizada en la producción de un medicamento, con  
2717 exclusión de los materiales de acondicionamiento.

2718

#### **MATERIA PRIMA VEGETAL**

2720 Droga vegetal o preparado de droga vegetal.

2721

#### **MATERIAL CODIFICADO**

2723 Aquel que posea información de número de lote y fecha de vencimiento

2724

#### **MEDICAMENTO/PRODUCTO FARMACÉUTICO**

2726 - Toda sustancia o combinación de sustancias utilizada para el tratamiento o prevención de  
2727 enfermedades en seres humanos.

2728 - Toda sustancia o combinación de sustancias que pueda usarse en, o administrarse a seres  
2729 humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una  
2730 acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico.

2731

#### **MEDICAMENTO HERBARIO**

2733 Medicamento que contiene como ingrediente activo una o más drogas vegetales, o uno o más  
2734 preparados de drogas vegetales, o una o más drogas vegetales en combinación con uno o más  
2735 preparados de drogas vegetales, a los fines de la prevención y el tratamiento de enfermedades  
2736 físicas, el alivio de los síntomas de las enfermedades y la modificación o regulación  
2737 beneficiosa del organismo.

2738

#### **MONITOREO**

2740 Observar y registrar mediante aparatos especiales u otros medios el curso de uno o varios  
2741 parámetros para detectar posibles anomalías.

2742

#### **NÚMERO DE LOTE**

2744 Combinación característica de números y/o letras que identifica específicamente a un lote, en  
2745 surotulado, documentación de lote, certificados de análisis correspondientes, etc.

2746

#### **OPERACIÓN CRÍTICA.**

2748 Una operación en el proceso de fabricación que puede causar una variación en la calidad del  
2749 producto.

2750

#### **PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN**

2752 Soluciones o emulsiones inyectables en base acuosa, estériles y apirógenas, acondicionadas en

2753 un recipiente para un único uso, que contienen un volumen igual o mayor a 100 ml,  
2754 esterilizadasterminalmente por calor húmedo. Se considerarán incluidas en esta definición  
2755 infusiones intravenosas, soluciones para irrigación, soluciones para diálisis peritoneal y  
2756 soluciones para hemofiltración. No se incluye ningún producto de origen biológico.  
2757

#### **PERSONA AUTORIZADA**

2758 Persona reconocida por la Autoridad Regulatoria Nacional, como Director Técnico y/o Co-  
2759 Director Técnico de la empresa titular de una autorización de elaboración o fabricación, que  
2760 tiene entre otras la responsabilidad de asegurar que cada lote de producto terminado ha sido  
2761 fabricado, controlado y aprobado para su liberación al mercado, cumpliendo los  
2762 requerimientos técnicos y las reglamentaciones relacionadas vigentes en el país.  
2763

#### **PERSONA COMPETENTE**

2764 Persona que pone en práctica habilidades específicas que muestran su aptitud para una  
2765 determinada actividad.  
2766

#### **PERSONA CUALIFICADA**

2767 Persona que posee formación profesional, pericia y entrenamiento necesario, en la cual la  
2768 Persona Autorizada (Director Técnico) ha delegado algunas funciones específicas.  
2769

#### **PERSONA CUALIFICADA PARA LIBERACIÓN DE LOTE**

2770 Persona que posee formación profesional, pericia y entrenamiento necesario, en la cual la  
2771 Persona Autorizada (Director Técnico) ha delegado la función de liberación de lote.  
2772

#### **PLANTA MEDICINAL**

2773 Planta utilizada, en todo o en parte, con fines medicinales.  
2774

#### **PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDAR (POE)**

2775 Documento escrito y autorizado que contiene instrucciones de las operaciones que deben  
2776 realizarse, las precauciones que deben tomarse y las medidas que deben aplicarse relacionadas  
2777 directa o indirectamente con la fabricación de un medicamento (por ejemplo operación de  
2778 equipos, mantenimiento y limpieza, control ambiental, muestreo e inspección). Ciertos POE's  
2779 pueden ser usados para complementar las especificaciones maestras del producto y la  
2780 documentación de producción del lote. *En ingles SOP (standard operating procedure).*  
2781

#### **PRODUCCIÓN**

2782 Todas las operaciones que intervienen en la preparación de un medicamento, desde la  
2783 recepción de materiales hasta la obtención del producto terminado.  
2784

#### **PRODUCTO A GRANEL**

2785 Producto que ha pasado por todas las fases de producción excepto el acondicionamiento, listo  
2786 o bien para acondicionarse en su envase final o bien envasado ya individualmente y listo para  
2787 su acondicionamiento secundario en cajas (por ejemplo, unidades a granel de un producto  
2788 líquido; de formas farmacéuticas sólidas tales como comprimidos o cápsulas, o de ampollas  
2789 llenas).  
2790

#### **PRODUCTO INTERMEDIO**

2791 Material elaborado parcialmente que debe pasar aún por otras fases de la producción antes de  
2792 convertirse en producto a granel.  
2793

2794 *Términos que actúan como sinónimos: semielaborados, semiterminados*  
2795

#### **PRODUCTO TERMINADO**

2796 Medicamento que ha pasado por todas las fases de producción,  
2797 incluyendo su acondicionamiento y rotulado en el envase final.  
2798

2807

2808 **RADIOFÁRMACO**

2809 Cualquier medicamento que, cuando esté preparado para su uso, contenga uno o más  
2810 radionucleidos (isótopos radioactivos), incorporados con algún objetivo médico.

2811

2812 **RECIPIENTE CRIOGÉNICO**

2813 Recipiente diseñado para contener un gas licuado a temperatura extremadamente baja.

2814

2815 **RECUPERACIÓN**

2816 Introducción total o parcial de un lote anterior con la calidad requerida, en otro lote en una fase  
2817 determinada de la fabricación.

2818

2819 **REPROCESO**

2820 Tratamiento de un lote, total o parcial, de producto de calidad inaceptable a partir de una fase  
2821 determinada de un proceso productivo validado, de forma que esa calidad pueda hacerse  
2822 aceptable mediante una o más operaciones adicionales.

2823

2824 **RETRABAJO**

2825 Realización, sobre un producto intermedio o final de un determinado lote, de un proceso de  
2826 manufactura alternativo debido a una falla en cumplir con las especificaciones  
2827 predeterminadas. El retrabajo es una ocurrencia inesperada y no se encuentra pre- autorizado.

2828

2829 **REGISTRO**

2830 Ver Capítulo 4.

2831

2832 **SISTEMA**

2833 Se usa en el sentido de un patrón regulado de actividades y técnicas interdependientes que van  
2834 unidas para formar un todo organizado.

2835

2836 **SISTEMA INFORMATIZADO**

2837 Sistema que incluye la entrada de datos, el tratamiento electrónico y la salida de información  
2838 para su uso tanto en la elaboración de informes como en el control automático.

2839

2840 **SISTEMA DE CALIDAD**

2841 Una unidad independiente de producción, dentro de la organización de una empresa, la cual  
2842 posee responsabilidades de Garantía/Aseguramiento de Calidad y Control de Calidad.

2843

2844 **VALIDACIÓN**

2845 Obtención de pruebas, de acuerdo a las Buenas Prácticas de Fabricación, de que cualquier  
2846 procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema produce en realidad el resultado  
2847 previsto (véase también calificación).

2848

2849

2850

2851

2852

2853

2854

2855

2856

2857

2858

2859

2860  
2861  
2862  
2863  
2864  
2865

**PARTE B**

2866  
2867  
2868  
2869  
2870

**REQUISITOS BÁSICOS PARA INGREDIENTES FARMACÉUTICOS  
ACTIVOS (IFAs)**

2871  
2872  
2873

**INDICE**

|      |           |   |
|------|-----------|---|
| 2873 | <b>1</b>  | <b>Introducción</b>   |
| 2874 | <b>2</b>  | <b>Gestión de la Calidad</b>  |
| 2875 | <b>3</b>  | <b>Personal</b>   |
| 2876 | <b>4</b>  | <b>Edificios e instalaciones</b>  |
| 2877 | <b>4</b>  | <b>Edificios e instalaciones</b>  |
| 2878 | <b>5</b>  | <b>Equipos de proceso</b>   |
| 2879 | <b>5</b>  | <b>Equipos de proceso</b>   |
| 2880 | <b>6</b>  | <b>Documentación y registros</b>  |
| 2881 | <b>6</b>  | <b>Documentación y registros</b>  |
| 2882 | <b>7</b>  | <b>Gestión de materiales</b>  |
| 2883 | <b>7</b>  | <b>Gestión de materiales</b>  |
| 2884 | <b>8</b>  | <b>Producción y controles en proceso</b>                                  |
| 2885 | <b>8</b>  | <b>Producción y controles en proceso</b>                                  |
| 2886 | <b>9</b>  | <b>Envasado y etiquetado de IFAs e intermediarios</b>                     |
| 2887 | <b>9</b>  | <b>Envasado y etiquetado de IFAs e intermediarios</b>                     |
| 2888 | <b>10</b> | <b>Almacenamiento y distribución</b>                                      |
| 2889 | <b>11</b> | <b>Controles de laboratorio</b>   |
| 2890 | <b>12</b> | <b>Validación</b>   |
| 2891 | <b>13</b> | <b>Control de cambios</b>   |
| 2892 | <b>14</b> | <b>Rechazo y reutilización de materiales</b>                              |
| 2893 | <b>15</b> | <b>Reclamos y retiros del mercado</b>                                     |
| 2894 | <b>16</b> | <b>Elaboradores contratados (incluyendo laboratorios)</b>                 |
| 2895 | <b>17</b> | <b>Agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores,</b>         |
| 2896 | <b>17</b> | <b>fraccionadores, reenvasadores y reetiquetadores.</b>                   |
| 2897 | <b>18</b> | <b>Consideraciones especiales para ingredientes farmacéuticos activos</b> |
| 2898 | <b>18</b> | <b>elaborados por fermentación o cultivo celular</b>                      |
| 2899 | <b>19</b> | <b>IFAs para uso en ensayos clínicos</b>                                  |
| 2900 | <b>20</b> | <b>Glosario</b>   |
| 2901 |           |   |
| 2902 |           |   |
| 2903 |           |   |

2904  
2905  
2906  
2907  
2908  
2909  
2910

## **1-INTRODUCCIÓN**

2911

### **1.1.- Objetivo**

2912  
2913  
2914  
2915

Este documento pretende proporcionar una guía sobre la aplicación de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) para la fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs), bajo un sistema apropiado de gestión de la calidad. Su propósito incluye también asegurar que los IFAs cumplan las exigencias pertinentes de calidad y pureza.

2916  
2917  
2918  
2919

En esta guía, la definición de “fabricación” o “elaboración” incluye todas las operaciones de recepción de materiales, producción, envasado, reenvasado, etiquetado, reetiquetado, control de calidad, liberación, almacenamiento y distribución de IFAs, junto con los controles relacionados a dichas operaciones.

2920  
2921  
2922  
2923

En ella, el término “debe” indica las recomendaciones que se espera que se apliquen, a no ser que se demuestre que no aplican, sean modificadas mediante cualquiera de los anexos relevantes de la guía de BPF, o sean sustituidas por una alternativa que demuestre que proporciona un nivel de garantía de calidad como mínimo equivalente.

2924  
2925  
2926

La guía en su totalidad no cubre aspectos de seguridad del personal involucrado en la fabricación ni aspectos de protección medioambiental. Estos controles son responsabilidad inherente del fabricante y están regidos por normativas específicas.

2927

### **1.2.- Aplicación regulatoria**

2928  
2929  
2930

Dentro de la comunidad mundial, los materiales pueden variar en su clasificación legal como IFA. Cuando un material es clasificado como un IFA en la región o país en el cual es elaborado o usado en un medicamento, debe elaborarse acorde a este documento.

2931

### **1.3.- Alcance**

2932  
2933

Esta guía se aplicará a la fabricación de IFAs, a ser utilizados en medicamentos de uso humano.

2934  
2935  
2936  
2937

Aplica a la fabricación de IFAs estériles sólo hasta el punto inmediatamente anterior en el que se obtiene el IFA ya estéril. La esterilización y el proceso aséptico de IFAs estériles no entran dentro del ámbito de aplicación de esta guía, pero deben realizarse de acuerdo con los principios y directrices de la Parte A de la Guía de BPF incluyendo el Anexo IX.

2938  
2939  
2940  
2941

La sección 17 establece orientación para aquellas empresas que, entre otras actividades, importen, fraccionen, reenvasen, almacenen, comercialicen y distribuyan IFAs o intermediarios.

2942  
2943  
2944  
2945  
2946  
2947

Un “Material de partida del IFA” es una materia prima, intermediario o IFA utilizado en la producción de otro IFA, y que se incorpora como un fragmento estructural significativo en la estructura del mismo. Puede tratarse de un producto comercial, un material adquirido a uno o más proveedores bajo contrato o acuerdo comercial, o producido en la misma empresa. Los materiales de partida de un IFA normalmente cuentan con estructura y propiedades químicas definidas.

2948  
2949  
2950

El fabricante debe indicar y documentar las razones de la elección del punto en el cual se inicia la fabricación del IFA. Para procesos de síntesis, es el paso en el cual los materiales de partida del IFA entran en el proceso. Para otros procesos (p.e. fermentación, extracción, purificación,

2951 etc.) la justificación debe realizarse según cada caso. La tabla 1 proporciona una orientación  
2952 sobre el punto en el cual el material de partida del IFA se introduce normalmente en el proceso.

2953 Desde este punto en adelante, deben aplicarse a este intermediario y/o etapas de elaboración  
2954 del IFA los principios pertinentes de las BPF tal como se describen en esta guía. Ello incluye  
2955 la validación de los puntos críticos del proceso relacionados directamente con la calidad del  
2956 IFA. Debe indicarse, sin embargo, que el hecho de que el fabricante decida validar una etapa  
2957 del proceso, no define necesariamente dicha etapa como crítica.

2958 Los requerimientos de BPF de este documento deben aplicarse a las etapas en gris de la tabla  
2959 1. Ello no implica que deban completarse todos los pasos indicados. El nivel de exigencia de  
2960 las BPF en la fabricación de IFAs debe incrementarse conforme evolucione el proceso hacia  
2961 las etapas finales, purificación y envasado. La transformación física de los IFAs, a través  
2962 de procesos como granulación, recubrimiento o manipulación física del tamaño de partícula  
2963 (p.ej. molienda, micronización) debe llevarse a cabo como mínimo según las exigencias de esta  
2964 guía.

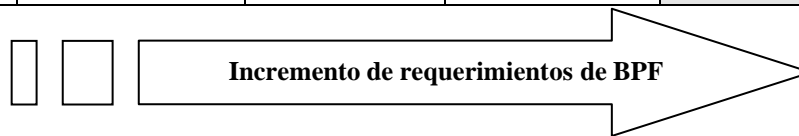
2965 Esta Guía no se aplica a los pasos anteriores a la introducción de los “materiales de partida del  
2966 IFA”. En el articulado de esta guía el término “Ingrediente Farmacéutico Activo” (*del inglés*  
2967 *API, “Active Pharmaceutical Ingredient”*), se usa repetidamente y debe considerarse  
2968 intercambiable con el término “sustancia activa”. El glosario de la sección 19 de esta Parte B  
2969 debe aplicarse sólo en el contexto de la Parte B. Algunos de los términos están ya definidos en  
2970 la Parte A de la Guía de BPF y estos deben aplicarse sólo en el contexto de la Parte A.

2971 **Tabla 1: Aplicación de esta Guía a la elaboración de IFAs**

2972

| <b>Tipos de elaboración</b>                   | <b>Etapas de aplicación (señaladas en celdas color gris)</b> |  |  |                            |                                 |
|---|--|--|--|----------------------------|---------------------------------|
| Elaboración Química                           | Producción del material de partida de la IFA                 | Introducción del material de partida del IFA en el proceso | Producción de intermediario (s)                              | Aislamiento y Purificación | Procesamiento Físico y Envasado |
| IFA de origen animal                          | Recolección de órganos, fluidos y/o tejidos                  | Corte, mezcla y/o procesamiento inicial                    | Introducción del material de partida de la IFA en el proceso | Aislamiento y Purificación | Procesamiento Físico y Envasado |
| IFA de origen vegetal                         | Recolección de la planta                                     | Corte y extracción inicial                                 | Introducción del material de partida de la IFA en el proceso | Aislamiento y Purificación | Procesamiento Físico y Envasado |
| Extractos herbarios                           | Recolección de la planta                                     | Corte y extracción inicial                                 |  | Extracción posterior       | Procesamiento Físico y Envasado |
| IFA proveniente de hierbas molidas o en polvo | Recolección de la planta y/o cultivo y cosecha               | Corte y molienda   |  |                            | Procesamiento Físico y Envasado |
| Biotecnología Fermentación / Cultivo celular  | Establecimiento del banco celular maestro y de trabajo       | Mantenimiento del banco celular de trabajo                 | Cultivo celular y/o fermentación                             | Aislamiento y Purificación | Procesamiento Físico y Envasado |

|   |                                   |                                 |  |                            |                                 |
|---|-----------------------------------|---------------------------------|--|----------------------------|---------------------------------|
| Fermentación clásica para producir un IFA | Establecimiento del banco celular | Mantenimiento del banco celular | Introducción de las células en la fermentación | Aislamiento y Purificación | Procesamiento Físico y Envasado |
|---|-----------------------------------|---------------------------------|--|----------------------------|---------------------------------|



2973

2974

## **2 GESTIÓN DE LA CALIDAD**

2975

### **2.1.- Principios**

2976

2.1.1.- La calidad debe ser responsabilidad de todas las personas implicadas en la fabricación.

2977

2978

2979

2.1.2.- Cada fabricante debe establecer, documentar e implantar un sistema efectivo para gestionar la calidad, que incluya la participación activa de la gerencia y del personal apropiado de fabricación.

2980

2981

2982

2983

2.1.3.- El sistema para gestionar la calidad debe contemplar la estructura de la organización, los procedimientos, procesos y recursos, así como las acciones necesarias para asegurar que las sustancias activas cumplirán las especificaciones de calidad y pureza. Todas las actividades relacionadas con la calidad deben estar definidas y documentadas.

2984

2985

2986

2987

2.1.4.- Debe haber una(s) Unidad(es) de Calidad, independiente(s) de Producción, que abarque(n) las responsabilidades de Garantía de Calidad (GC) y Control de Calidad (CC). Puede existir en forma de unidades separadas de GC y CC, o como único individuo o grupo, dependiendo de la estructura y tamaño de la compañía.

2988

2.1.5.- Deben especificarse las personas autorizadas para liberar intermediarios e IFAs.

2989

2990

2.1.6.- Todas las actividades relacionadas con la calidad deben registrarse en el momento en que se llevan a cabo.

2991

2992

2993

2.1.7.- Cualquier desviación de los procedimientos existentes debe justificarse y documentarse. Las desviaciones críticas serán investigadas, y la investigación y sus conclusiones estarán documentadas.

2994

2995

2996

2997

2.1.8.- No se deben liberar o utilizar materiales antes de que se haya completado satisfactoriamente la evaluación por la Unidad de Calidad, a no ser que existan sistemas apropiados que permitan su uso (por ejemplo: liberación bajo cuarentena descrita en la sección 10.20 o el uso de materiales de partida e intermediarios pendientes de una evaluación completa).

2998

2999

3000

3001

2.1.9.- Deben existir procedimientos para notificar a su debido tiempo a la Autoridad Sanitaria Nacional, deficiencias serias en BPF, defectos de los productos y acciones relacionadas (por ejemplo: quejas relacionadas con la calidad del producto, retiros del mercado, acciones regulatorias, etc.).

3002

3003

3004

2.1.10.- Para conseguir de forma fiable el objetivo de calidad, debe diseñarse de manera comprensible e implantar correctamente un sistema de calidad que incorpore las BPF, el control de calidad y la gestión de riesgos de calidad.

3005

### **2.2.- Gestión de riesgos de calidad.**

3006

3007

3008

3009

3010

3011

2.2.1.- La gestión de riesgos de calidad es un proceso sistemático para evaluar, controlar, comunicar y revisar los riesgos para la calidad de la sustancia activa. Se puede aplicar tanto de forma proactiva como retrospectiva.

2.2.2.- El sistema de la gestión de riesgos debe garantizar que:



3012 - La evaluación de riesgos para la calidad se basa en el conocimiento científico, la experiencia  
3013 sobre el proceso y en el fin último que es la protección del paciente a través de la comunicación  
3014 con el usuario de la sustancia activa.

3015 - El nivel de esfuerzo, formalidad y documentación del proceso de gestión de riesgos para la  
3016 calidad es coherente con el nivel de riesgo.

3017 Los ejemplos de los procesos y la aplicación de la gestión de riesgos para la calidad pueden  
3018 encontrarse, entre otros, en el Anexo VIII de la Guía de BPF.

3019

## 3020 **2.3.- Responsabilidades de la Unidad(es) de Calidad**

3021

3022 2.3.1.- La(s) unidad(es) de calidad debe(n) estar involucrada(s) en todos los temas relacionados  
3023 con la calidad.

3024

3025 2.3.2.- La(s) unidad(es) de calidad debe(n) revisar y aprobar todos los documentos relacionados  
3026 con la calidad.

3027

3028 2.3.3.- Las principales responsabilidades de la(s) unidad(es) independiente(s) de calidad no  
3029 pueden ser delegadas. Deben describirse por escrito, incluyendo como mínimo y no  
3030 necesariamente limitándose a las siguientes:

3031 1. Liberar o rechazar todos los IFAs. Liberar o rechazar intermedios para su uso fuera del  
3032 control de la compañía.

3033 2. Establecer un sistema para liberación o rechazo de materiales de partida, intermediarios,  
3034 materiales de acondicionamiento y etiquetado.

3035 3. Revisar la fabricación completa del lote y los registros del laboratorio de control de las  
3036 etapas críticas del proceso antes de la liberación de la sustancia activa para su  
3037 distribución.

3038 4. Asegurar que las desviaciones críticas sean investigadas y resueltas.

3039 5. Aprobar todas las especificaciones e instrucciones de la Orden Maestra de Producción.

3040 6. Aprobar todos los procedimientos que puedan afectar a la calidad de los intermediarios e  
3041 IFAs.

3042 7. Asegurar que se llevan a cabo auditorías internas (autoinspecciones).

3043 8. Aprobar intermediarios o IFAs elaborados por contrato.

3044 9. Aprobar los cambios que puedan afectar a la calidad del intermediario o IFa.

3045 10. Revisar y aprobar los protocolos e informes de validación.

3046 11. Asegurar que las quejas relacionadas con la calidad se investigan y resuelven.

3047 12. Asegurar que existan sistemas efectivos para el mantenimiento y calibración de los  
3048 equipos críticos.

3049 13. Asegurar que los materiales se analizan adecuadamente y se comunican y registran los  
3050 resultados.

3051 14. Asegurar de que existan datos de estabilidad que justifiquen las fechas de reanálisis  
3052 o caducidad así como las condiciones de almacenamiento de IFAs e intermediarios.

3053 15. Llevar a cabo las revisiones de calidad del producto (tal como se define en el apartado  
3054 2.6)

3055

## 3056 **2.4.- Responsabilidades de las actividades de Producción**

3057

3058 Las responsabilidades para las actividades de producción deben describirse por escrito y deben  
3059 incluir como mínimo pero no necesariamente limitarse a:

- 3060 1. Preparar, revisar, aprobar y distribuir instrucciones para la producción de intermediarios  
3061 oIFAs de acuerdo a procedimientos escritos.
- 3062 2. Fabricar IFAs e intermediarios de acuerdo con instrucciones previamente aprobadas.
- 3063 3. Revisar todos los registros de fabricación de lotes y asegurarse de que éstos han  
3064 sidocompletados y firmados.
- 3065 4. Asegurar que todas las desviaciones en producción se evalúan y se comunican, y que  
3066 lasdesviaciones críticas se investigan y las conclusiones se registran.
- 3067 5. Asegurar que las instalaciones de producción están limpias y, cuando sea necesario,  
3068 desinfectadas.
- 3069 6. Asegurar que se llevan a cabo las calibraciones necesarias y se guardan los registros.
- 3070 7. Asegurar que se efectúa el mantenimiento de las instalaciones y equipos y se guardan  
3071 registros.
- 3072 8. Asegurar que los protocolos e informes de validación se revisan y aprueban.
- 3073 9. Evaluar los cambios propuestos en los productos, procesos o equipos.
- 3074 10.Asegurar la calificación tanto de los nuevos equipos e instalaciones como de los  
3075 modificados.  
3076

## 3077 **2.5.- Auditorías internas (Autoinspecciones)**

3078  
3079 2.5.1.- Para verificar el cumplimiento de los principios de BPF para IFAs, deben realizarse  
3080 auditorías internas regulares de acuerdo con un programa previamente aprobado.

3081  
3082 2.5.2.- Las observaciones encontradas y acciones correctivas deben documentarse y  
3083 comunicarse a la Dirección de la compañía. Las acciones correctivas acordadas deben  
3084 completarse en el tiempo previsto y de una manera efectiva.  
3085

## 3086 **2.6.- Revisión de la calidad del producto**

3087  
3088 2.6.1.- Se deben llevar a cabo revisiones periódicas de calidad de los IFAs con el objeto de  
3089 verificar la consistencia del proceso. Dichas revisiones deben ser llevadas a cabo y  
3090 documentadas anualmente y deben incluir, como mínimo:

- 3091 a- Revisión de los controles críticos en proceso y resultados críticos del análisis del IFA.
- 3092 b- Revisión de todos los lotes que no cumplieron las especificaciones establecidas.
- 3093 c- Revisión de todas las desviaciones críticas o no conformidades así como de las  
3094 investigaciones relacionadas con las mismas.
- 3095 d- Revisión de cualquier cambio en los procesos o métodos analíticos.
- 3096 e- Revisión de resultados del programa de monitoreo de estabilidad.
- 3097 f- Revisión de todas las devoluciones, quejas y retiros de producto de mercado  
3098 relacionados con la calidad.
- 3099 g- Revisión de la adecuación de acciones correctivas.

3100  
3101 2.6.2.- Los resultados de esta revisión deben evaluarse así como la necesidad de llevar a cabo  
3102 acciones correctivas o revalidaciones. Deben documentarse los motivos para estas acciones  
3103 correctivas y efectuarse dentro del plazo establecido y de una manera efectiva.

3104  
3105

3106  
3107  
3108  
3109  
3110  
3111  
3112  
3113  
3114  
3115  
3116  
3117

3118 **3-PERSONAL**

3119 **3.1- Calificación del personal**

3120 3.1.1.- Debe existir un número adecuado de personal calificado mediante una adecuada  
3121 formación, entrenamiento y/o experiencia, para realizar y supervisar la fabricación de  
3122 intermediarios e IFAs.

3123 3.1.2.- Deben especificarse por escrito las responsabilidades de todo el personal implicado en  
3124 la fabricación de intermediarios e IFAs.

3125 3.1.3.- El entrenamiento debe ser continuo, llevado a cabo por personal calificado, y debe cubrir  
3126 como mínimo las operaciones particulares que realiza cada trabajador y las BPF en relación  
3127 con las funciones de cada empleado. Se deben mantener registros de entrenamiento y  
3128 periódicamente se debe evaluar la formación.

3129

3130 **3.2.- Higiene del personal**

3131 3.2.1.-El personal debe cumplir con buenas prácticas sanitarias e higiénicas.

3132 3.2.2.-El personal debe vestir ropa limpia y adecuada para las actividades de fabricación en las  
3133 que esté involucrado y cambiarse siempre que sea necesario. Cuando sea necesario, debe  
3134 agregar indumentaria de protección adicional (para cabeza, cara, manos, brazos, etc.) de forma  
3135 de proteger a los IFAs e intermediarios de la contaminación.

3136 3.2.3.-El personal debe evitar el contacto directo con intermediarios o IFAs.

3137 3.2.4.-Fumar, comer, beber, mascar y el almacenamiento de alimentos debe restringirse a áreas  
3138 específicas y separadas de las áreas de fabricación.

3139 3.2.5.-El personal que sufra enfermedades infecciosas o lesiones abiertas que estén expuestas  
3140 no debe participar en actividades que puedan comprometer la calidad de los IFAs. Cualquier  
3141 persona que en cualquier momento (por examen médico u observación de un supervisor)  
3142 presente lesiones abiertas o una enfermedad aparente, debe ser excluido de las actividades en  
3143 las cuales las condiciones de salud puedan afectar adversamente la calidad del IFA, hasta que  
3144 esta circunstancia sea subsanada o el personal médico competente determine que la  
3145 participación de esta persona no pondrá en peligro la seguridad o calidad del IFA.

3146 **3.3.- Consultores**

3147 3.3.1.- Los consultores que asesoren sobre la fabricación y control de intermediarios o IFAs  
3148 deben tener la suficiente educación, formación y experiencia, o una combinación de ellas, en  
3149 lostemas para los que se les ha contratado.

3150 3.3.2.- Deben mantenerse registros que incluyan el nombre, dirección, calificaciones y tipo de

3151 servicio suministrado por estos consultores.

3152

3153

3154

3155

3156

3157

3158

3159

3160 **4- EDIFICIOS E INSTALACIONES**

3161 **4.1.- Diseño y construcción**

3162 4.1.1.- Los edificios e instalaciones usados en la fabricación de intermediarios e IFAs deben  
3163 estar situados, diseñados y construidos para facilitar la limpieza, mantenimiento y operaciones  
3164 necesarias según el tipo y etapa de fabricación. Asimismo, las instalaciones deben diseñarse  
3165 para minimizar una posible contaminación. Cuando se hayan establecido especificaciones  
3166 microbiológicas para el intermediario o IFA, las instalaciones deben diseñarse para limitar la  
3167 exposición a determinados contaminantes microbiológicos.

3168 4.1.2.- Los edificios e instalaciones deben disponer de espacio suficiente para ubicar  
3169 ordenadamente los equipos y los materiales, para evitar confusiones y contaminaciones  
3170 cruzadas.

3171 4.1.3.- Todo equipamiento que de por sí ofrece una protección adecuada del material (p.ej.  
3172 sistemas cerrados o de contención), puede instalarse al aire libre.

3173

3174 4.1.4.- El flujo de materiales y personal a través del edificio o instalaciones debe diseñarse  
3175 para evitar confusiones y contaminaciones cruzadas.

3176

3177 4.1.5.- Debe haber áreas definidas u otros sistemas de control para las siguientes actividades:

3178 a- Recepción, identificación, muestreo y cuarentena de los materiales recibidos pendientes  
3179 de aprobación o rechazo.

3180 b- Cuarentena de intermediarios e IFAs antes de la aprobación o rechazo.

3181 c- Muestreo de intermediarios e IFAs.

3182 d- Almacenamiento de materiales rechazados antes de su destino final (p.ej. devolución,  
3183 reprocesado o destrucción.

3184 e- Almacenamiento de los materiales aprobados.

3185 f- Operaciones de producción.

3186 g- Operaciones de envasado y etiquetado.

3187 h- Operaciones de laboratorio.

3188

3189 4.1.6.- Se facilitará al personal instalaciones adecuadas para la limpieza y aseo. Dichas  
3190 instalaciones estarán equipadas con agua caliente y fría, jabón o detergente apropiado,  
3191 secadores de aire o servicio de toallas individuales. Estas instalaciones estarán separadas de las  
3192 áreas de producción, pero fácilmente accesibles. Cuando sea necesario, deben existir instalaciones

- 3193 adecuadas para cambiarse y/o ducharse.
- 3194 4.1.7.- Las operaciones/áreas del laboratorio deben estar separadas de las áreas de producción.  
3195 Algunas áreas del laboratorio, en particular las dedicadas a controles en proceso, pueden estar  
3196 situadas en las áreas de producción, siempre y cuando las operaciones del proceso de  
3197 producción no afecten la exactitud de las medidas y las operaciones del laboratorio no afecten  
3198 a los procesos de producción de intermediarios e IFAs.
- 3199 **4.2.- Servicios**
- 3200 4.2.1.- Todos los servicios que puedan afectar a la calidad del producto (por ejemplo, vapor,  
3201 gases, aire comprimido, calefacción, ventilación y aire acondicionado) deben estar calificados,  
3202 controlados de manera apropiada, y deben tomarse las medidas oportunas cuando se excedan  
3203 los límites. Existirán planos disponibles de estos servicios.
- 3204 4.2.2.- Debe proveerse cuando sea necesario de adecuada ventilación, filtración de aire y  
3205 extracción. Estos sistemas deben ser diseñados y construidos para minimizar el riesgo de  
3206 contaminación y contaminación cruzada, y deben incluir equipos para el control de la presión  
3207 del aire, microorganismos (si corresponde), polvo, humedad y temperatura apropiados según  
3208 la etapa de fabricación. Se prestará especial atención en las áreas donde los IFAs se encuentran  
3209 expuestos al ambiente.
- 3210 4.2.3.- En el caso que el aire sea recirculado a las áreas de producción, se tomarán las medidas  
3211 apropiadas para controlar el riesgo de contaminación y contaminación cruzada.
- 3212 4.2.4.- Las cañerías fijas deben identificarse de manera apropiada (mediante identificación  
3213 individual de líneas, documentación, sistemas informáticos de control o medios alternativos).  
3214 Deben estar situadas de manera que se eviten riesgos de contaminación de intermediarios e  
3215 IFAs.
- 3216 4.2.5.- Los desagües deben ser de tamaño adecuado y cuando sea oportuno, estar provistos de  
3217 sifón de aire o un dispositivo adecuado para prevenir el reflujo de líquido residual.
- 3218 **4.3.- Agua**
- 3219 4.3.1.- Debe demostrarse que el agua utilizada en la fabricación de IFAs es adecuada para el  
3220 uso para el cual esté destinada.
- 3221 4.3.2.- A no ser que se justifique lo contrario, el agua de proceso debe cumplir, como mínimo,  
3222 las directrices de la OMS para la calidad del agua potable.
- 3223 4.3.3.- Cuando el agua potable es insuficiente para asegurar la calidad del IFA y se requieran  
3224 especificaciones químicas y microbiológicas más estrictas, deben establecerse especificaciones  
3225 adecuadas para las propiedades fisicoquímicas, recuento microbiológico total, determinados  
3226 microorganismos específicos y/o endotoxinas.
- 3227 4.3.4.- Cuando el agua utilizada en el proceso es tratada para alcanzar una calidad definida, el  
3228 proceso de tratamiento debe ser validado y monitoreado periódicamente con los límites de  
3229 acción apropiados.
- 3230 4.3.5.- Cuando se elabora un IFAs no estéril destinado a la producción de un medicamento  
3231 estéril, el agua empleada en el aislamiento final y los pasos finales de purificación debe  
3232 monitorearse y controlarse respecto del recuento microbiológico total, organismos objetables  
3233 y endotoxinas.
- 3234 **4.4.- Áreas dedicadas**
- 3235 4.4.1.- Para la fabricación de materiales altamente sensibilizantes, como penicilinas o  
3236 cefalosporinas, se utilizarán áreas dedicadas, incluyendo instalaciones, unidades manejadoras  
3237 de aire y/o equipos producción.

3238 4.4.2.- También debe considerarse el empleo de áreas dedicadas cuando se trate de materiales  
3239 de naturaleza infecciosa, de alta actividad farmacológica o toxicológica (p. ej. ciertos esteroides  
3240 o agentes citotóxicos anticancerosos) a no ser que se establezcan y mantengan procedimientos  
3241 de limpieza y/o inactivación validados.

3242 4.4.3.- Se establecerán y aplicarán medidas adecuadas para evitar la contaminación cruzada  
3243 debida al personal, materiales, etc. que se trasladen de un área dedicada a otra.

3244 4.4.4.- Cualquier actividad de fabricación (incluyendo pesada, molienda o envasado) de  
3245 materiales no farmacéuticos altamente tóxicos, como herbicidas y pesticidas, no debe llevarse  
3246 a cabo en edificios y/o en equipos utilizados en la fabricación de IFAs. Su almacenamiento y  
3247 manipulación deben realizarse de forma separada a los IFAs.

#### 3248 **4.5.- Iluminación**

3249 Debe existir iluminación adecuada en todas las áreas para facilitar la limpieza, mantenimiento  
3250 y las distintas operaciones.  
3251  
3252

#### 3253 **4.6.- Aguas residuales y residuos**

3254 Las aguas residuales, desechos y otros residuos (p. ej. subproductos de la fabricación, sólidos,  
3255 líquidos o gaseosos) deben eliminarse de los edificios y alrededores de una manera segura,  
3256 higiénica y a su debido tiempo. Los contenedores y/o conductos de materiales de desecho deben  
3257 estar claramente identificados.  
3258  
3259

#### 3260 **4.7.- Sanitización y mantenimiento**

3261 4.7.1.- Los edificios utilizados en la fabricación de intermediarios e IFAs deben mantenerse,  
3262 repararse adecuadamente y conservarse en condiciones de limpieza adecuadas.

3263 4.7.2.- Debe establecerse procedimientos escritos que asignen responsabilidades sobre la  
3264 sanitización y que describan los programas de limpieza, métodos, equipos y materiales a utilizar  
3265 en la limpieza de edificios y servicios.

3266 4.7.3.- Cuando sea necesario, deben existir procedimientos escritos adecuados para el uso de  
3267 raticidas, insecticidas, fungicidas y agentes fumigantes, de limpieza y sanitización para  
3268 prevenir la contaminación de equipos, materiales de partida, materiales de  
3269 envasado/etiquetado, intermediarios e IFAs.

3270

3271

3272

3273

3274

3275

3276

3277

3278

3279

3280

3281

3282

3283

3284

3285

3286

3287

3288

3289

3290 **5- EQUIPOS DE PROCESO**

3291 **5.1.- Diseño y construcción**

3292 5.1.1.- Los equipos empleados en la fabricación de intermediarios e IFAs deben tener el  
3293 diseño tamaño adecuados, estar correctamente ubicados para el uso previsto, su limpieza,  
3294 sanitización (si corresponde) y mantenimiento.

3295 5.1.2. – Los equipos se construirán de forma que las superficies de contacto con materiales de  
3296 partida, intermediarios o IFAs no alteren su calidad más allá de las especificaciones oficiales u  
3297 otras establecidas.

3298 5.1.3.- Los equipos de producción deben utilizarse solamente dentro del rango de operación  
3299 calificado.

3300 5.1.4.- Los equipos principales (por ejemplo, reactores, contenedores) y las líneas de proceso  
3301 permanentes, empleadas en la fabricación de un intermediario o IFA, deben identificarse de  
3302 manera apropiada.

3303 5.1.5.- Toda sustancia asociada al funcionamiento de equipos, como lubricantes, fluidos  
3304 calefactores o refrigerantes, no debe estar en contacto con intermediarios o IFAs de manera que  
3305 pueda alterar la calidad de los mismos más allá de sus especificaciones oficiales u otras  
3306 establecidas. Cualquier desviación en este sentido, debe ser evaluada, para asegurar que no se  
3307 produce un detrimento en la idoneidad del fin al que está destinado el material. Se deben utilizar  
3308 lubricantes y aceites de grado alimentario siempre que sea posible.

3309 5.1.6.- Se deben utilizar equipos cerrados o de contención siempre que sea apropiado. Cuando  
3310 se abran los equipos, o se utilicen equipos abiertos, deben tener tomarse las precauciones  
3311 adecuadas para minimizar el riesgo de contaminación.

3312 5.1.7.- Se debe disponer de esquemas actualizados del equipamiento e instalaciones críticas (p.  
3313 ej. instrumentación y servicios).

3314 **5.2.- Mantenimiento y limpieza de equipos**

3315

3316 5.2.1.- Se deben establecer programas y procedimientos para el mantenimiento preventivo de  
3317 los equipos, incluyendo la asignación de responsabilidades.

3318

3319 5.2.2.- Se deben establecer procedimientos escritos para la limpieza de equipos, y su posterior  
3320 aprobación para su utilización en la fabricación de intermediarios o IFAs. Los procedimientos

- 3321 de limpieza deben ser suficientemente detallados para permitir a los operarios limpiar cada tipo  
3322 de equipo de una manera reproducible y efectiva. Deben incluir como mínimo:
- 3323 a- asignación de responsabilidades para la limpieza de equipos,
  - 3324 b- programas de limpieza, incluyendo, cuando sea necesario, programas de sanitización,
  - 3325 c- descripción completa de métodos y materiales, incluyendo la dilución de los agentes  
3326 delimpieza utilizados para limpiar los equipos,
  - 3327 d- cuando sea necesario, instrucciones para desarmar y rearmar cada parte del equipo,  
3328 paraasegurar la adecuada limpieza,
  - 3329 e- instrucciones para la eliminación o anulación de la identificación del lote anterior,
  - 3330 f- instrucciones para la protección del equipo una vez limpio, y para prevenirlo de  
3331 contaminación previo a su uso,
  - 3332 g- si es necesario, inspección del equipo limpio antes de usarlo, y
  - 3333 h- cuando corresponda establecer el tiempo máximo que puede transcurrir entre el final  
3334 delproceso y la limpieza de equipos.  
3335
- 3336 5.2.3.- Los equipos y utensilios deben limpiarse, guardarse, y cuando sea necesario, sanitizarse  
3337 o esterilizarse para prevenir la contaminación o arrastre de material que pueda alterar la calidad  
3338 del intermediario o IFA, más allá de las especificaciones oficiales u otras establecidas.  
3339
- 3340 5.2.4.- Cuando los equipos se destinan a producción continua o en campaña de lotes sucesivos  
3341 del mismo intermediario o IFA, deben limpiarse a intervalos apropiados para impedir el  
3342 desarrollo o arrastre de contaminantes (p.ej. productos de degradación, niveles inaceptables de  
3343 microorganismos, etc.)  
3344
- 3345 5.2.5.- Los equipos no dedicados deben limpiarse entre la fabricación de diferentes productos  
3346 para evitar contaminación cruzada.
- 3347 5.2.6.- Se definirán y justificarán los criterios de aceptación para los residuos y la selección de  
3348 métodos y agentes de limpieza.
- 3349 5.2.7.- Los equipos deben estar identificados por medios adecuados en cuanto a su contenido y  
3350 estadio de limpieza.
- 3351 **5.3.- Calibración**
- 3352 5.3.1.- Los equipos de control, pesada, medida, monitoreo y ensayo que sean críticos para  
3353 garantizar la calidad de intermedios y sustancias activas se calibrarán de acuerdo a  
3354 procedimientos escritos y según un programa establecido.
- 3355 5.3.2.- En las calibraciones de dichos equipos se deben utilizar patrones trazables a patrones  
3356 certificados, si existen.
- 3357 5.3.3.- Se deben mantener registros de las calibraciones efectuadas.
- 3358 5.3.4.- Debe conocerse y verificarse el estado de calibración de los equipos críticos. 5.3.5.- No  
3359 se deben utilizar los instrumentos que no cumplan los criterios de calibración.
- 3360 5.3.6.- Las desviaciones de las especificaciones de calibración aprobadas de los equipos críticos  
3361 se deben investigar para determinar si han afectado a la calidad de los intermediarios o IFAs  
3362 elaborados en ese equipo desde la última calibración satisfactoria.
- 3363 **5.4.- Sistemas informáticos**



- 3364 5.4.1.- Los sistemas informáticos relacionados con las BPF deben estar validados. La  
3365 profundidad y extensión de la validación depende de la diversidad, complejidad y criticidad  
3366 dela aplicación informática. (Anexo VI de la Guía de BPF)
- 3367 5.4.2.- Una calificación de la instalación (IQ) y una calificación de la operación (OQ)  
3368 apropiadas, deben demostrar la idoneidad del sistema informático (hardware y software) para  
3369 realizar las tareas asignadas.
- 3370 5.4.3.- El software disponible comercialmente, que ha sido calificado, no requiere el mismo  
3371 nivel de análisis. Si un sistema existente no ha sido validado durante la instalación, puede  
3372 hacerse una validación retrospectiva si se dispone de la información adecuada.
- 3373 5.4.4.- Deben existir suficientes controles para prevenir accesos no autorizados o cambios en  
3374 los datos. Existirán controles para impedir la pérdida de datos (p. ej. si el sistema se apaga y los  
3375 datos no se recuperan). Debe llevarse un registro de cualquier cambio efectuado en los datos,  
3376 de la entrada anterior, de quien y cuando hizo el cambio.
- 3377 5.4.5.- Deben disponerse de procedimientos escritos para el funcionamiento y mantenimiento  
3378 delos sistemas informatizados.
- 3379 5.4.6.- Cuando se ingresen datos críticos en forma manual, debe existir una comprobación  
3380 adicional de la exactitud de los datos. Esta comprobación puede realizarla una segunda persona  
3381 o el mismo sistema informático.
- 3382 5.4.7.- Se registrarán e investigarán los incidentes relacionados con los sistemas informáticos,  
3383 que puedan afectar la calidad de los intermediarios o IFAs, o a la fiabilidad de los registros o  
3384 resultados analíticos.
- 3385 5.4.8.- Todos los cambios hechos a un sistema informático deben realizarse de acuerdo a un  
3386 procedimiento de control de cambios y ser formalmente autorizados, documentados y  
3387 analizados. Se deben mantener registros de todos los cambios, incluyendo modificaciones  
3388 y mejoras efectuadas en el hardware, software y otros componentes críticos del sistema. Estos  
3389 registros demostrarán que el sistema se mantiene validado.
- 3390 5.4.9.- Si se produce una caída del sistema informático o el mismo falla, lo cual pudiese causar  
3391 la pérdida permanente de registros, debe disponerse de un sistema de copias de seguridad. Debe  
3392 establecerse un procedimiento para asegurar la protección de los datos en todos los sistemas  
3393 informatizados.
- 3394 5.4.10.- Los datos pueden registrarse por un segundo medio adicional, además del sistema  
3395 informático.
- 3396
- 3397
- 3398
- 3399
- 3400
- 3401
- 3402
- 3403
- 3404

3405

3406

3407

3408

3409

3410

3411

3412

3413

3414

3415

3416

3417 **6- DOCUMENTACION Y REGISTROS**

3418 **6.1.- Sistema de documentación y especificaciones**

3419 6.1.1.- Todos los documentos empleados en la elaboración de intermediarios e IFAs deben ser  
3420 preparados, revisados, aprobados y distribuidos de acuerdo a procedimientos escritos. Estos  
3421 documentos pueden estar en papel o en soporte electrónico.

3422 6.1.2.- Debe controlarse la emisión, revisión, reemplazo y retiro de todos los documentos,  
3423 guardando los historiales de revisión.

3424 6.1.3.- Debe establecerse un procedimiento para la retención de todos los documentos  
3425 apropiados (p.ej. informes del historial de desarrollo, de escalado, de transferencia técnica, de  
3426 validación de procesos, y registros de entrenamiento, producción, control y distribución).  
3427 Debendefinirse los periodos de conservación de estos documentos.

3428 6.1.4.- Todos los registros de producción, control y distribución deben mantenerse como  
3429 mínimo hasta un año después de la fecha de vencimiento del lote. Para IFAs con fecha de  
3430 reanálisis éstos se mantendrán por lo menos hasta tres años posteriores a la distribución  
3431 completa del lote.

3432 6.1.5.- Las entradas en los registros deben ser indelebles y en los espacios destinados a tal  
3433 efecto, efectuadas inmediatamente después de realizar la actividad y deben identificar a la  
3434 persona que realiza tal entrada. Las correcciones deben fecharse, firmarse y mantener legible  
3435 la entrada original.

3436 6.1.6.- Los originales o copias de registros deben estar fácilmente disponibles, durante el  
3437 periodo de retención, en el sitio donde se desarrollaron las actividades descritas en tales  
3438 documentos. Se aceptan registros que se puedan recuperar inmediatamente desde otro lugar,  
3439 por medios electrónicos u otros medios.

3440 6.1.7.- Las especificaciones, instrucciones, procedimientos y registros se pueden guardar como  
3441 originales o como fotocopias, microfilms, microfichas u otras reproducciones exactas de los  
3442 documentos originales. Cuando se utilicen técnicas de reducción, como microfilms o registros  
3443 electrónicos, debe disponerse del equipo adecuado para recuperar la información y el medio  
3444 para hacer una copia en papel.

3445 6.1.8.- Se deben establecer y documentar especificaciones para materiales de partida,  
3446 intermediarios cuando se requiera, IFAs, y material de etiquetado y acondicionamiento.  
3447 Además, podrían ser también necesarias, para otros materiales, tales como coadyuvantes de  
3448 proceso, empackado y otros, usados durante la producción de intermediarios o IFAs que puedan  
3449 impactar de forma crítica en la calidad del producto. Para los controles en proceso se  
3450 establecerán y documentarán criterios de aceptación.

3451 6.1.9.- Si se emplean firmas electrónicas en los documentos, éstas estarán autenticadas y  
3452 aseguradas.

## 3453 **6.2.- Registros de uso y limpieza de equipos**

3454

3455 6.2.1.- Los registros de uso, limpieza, sanitización y/o esterilización y mantenimiento de los  
3456 equipos principales, contendrán la fecha, hora (si es apropiado), producto y número de lote de  
3457 cada lote procesado en ese equipo, y de la persona que ha realizado la limpieza y  
3458 mantenimiento.

3459 6.2.2.- En equipos dedicados a la elaboración de un intermediario o IFA, no será necesario el  
3460 registro individual en cada equipo, si los lotes siguen una secuencia trazable. En estos casos,  
3461 los registros de limpieza, mantenimiento y uso pueden formar parte del registro de lote o  
3462 guardarse aparte.

## 3463 **6.3.- Registros de materiales de partida, intermediarios, materiales de acondicionamiento**

3464 **y etiquetado de IFAs**

3465

3466 6.3.1.- Se deben mantener registros que incluyan:

3467 a- El nombre del elaborador, identidad y cantidad de cada envío de cada lote de material de  
3468 partida, intermediarios o materiales de acondicionamiento y etiquetado para IFAs; el  
3469 nombre del proveedor; el/los número/s de control del proveedor (si se conoce/n) u otro  
3470 número de identificación; el número asignado en la recepción y la fecha de recepción.

3471 b- Los resultados de cualquier ensayo o examen realizado, y las conclusiones.

3472 c- Registros donde se observe la trazabilidad en el empleo de los materiales.

3473 d- Documentación del examen y revisión de material de acondicionamiento y etiquetado  
3474 del IFA, para comprobar su conformidad con las especificaciones establecidas, y

3475 e- La decisión final sobre el rechazo de materiales de partida, intermediarios, materiales de  
3476 etiquetado y acondicionamiento.

3477

3478 6.3.2.- Debe disponerse de etiquetas maestras, aprobadas, para compararlas con las etiquetas  
3479 emitidas.

## 3480 **6.4.- Instrucciones Maestras de Producción (Registros Maestros de Producción y Control)**

3481

3482 6.4.1.- Para asegurar uniformidad de lote a lote, las instrucciones maestras de producción para  
3483 cada intermediario e IFA deben ser preparadas, firmadas y fechadas por una persona e  
3484 independientemente revisada, fechada y firmada por otra persona de la unidad de calidad.  
3485

3486 6.4.2.- Las instrucciones maestras de producción deben incluir:

3487 a- El nombre del intermediario o IFA que se va a elaborar, y un código de referencia  
3488 identificativo del documento, si aplica;

3489 b- Lista completa de materiales de partida e intermediarios designados con nombres o  
3490 códigos lo suficientemente específicos como para identificar cualquier característica  
3491 especial de calidad;

3492 c- Una descripción exacta de la cantidad o proporción de cada material de partida o

3493 intermediario a utilizar, con la unidad de medida. Si la cantidad no es fija, se debe incluir  
3494 el cálculo para cada tamaño de lote o índice de producción. Las variaciones en las  
3495 cantidades deberán estar justificadas;

3496 d- El área de elaboración y equipamiento principal a utilizar;

3497 e- Instrucciones detalladas de producción, incluyendo:

3498 - secuencias a seguir,

3499 - rangos de parámetros de proceso a usarse,

3500 - instrucciones de muestreo y controles en proceso con sus límites de  
3501 aceptación, cuando corresponda,

3502 - tiempos límites para completar cada paso del proceso y/o el proceso  
3503 total, donde corresponda, y

3504 - rangos de rendimiento esperados en determinadas fases o instantes del proceso

3505 f- cuando corresponda, notas especiales o precauciones a seguir, o referencias cruzadas a  
3506 éstas

3507 g- instrucciones de almacenamiento del intermediario o IFA para asegurar su aptitud de uso,  
3508 incluyendo materiales de acondicionamiento y etiquetado, y condiciones especiales de  
3509 almacenamiento con sus tiempos límites, cuando corresponda  
3510

### 3511 **6.5.-Registros de Lote de Producción y Control**

3512  
3513 6.5.1.- Los registros de lote de producción deben prepararse para cada intermediario e IFA, y  
3514 deben incluir información completa relativa a la producción y control de cada lote. Se revisarán  
3515 antes de su emisión, para asegurar que se trata de la versión correcta, y de una reproducción  
3516 exacta y legible de las instrucciones maestras de producción. Si el protocolo de producción del  
3517 lote, se extrae de una parte separada del documento maestro, este documento deberá incluir una  
3518 referencia a la instrucción maestra de producción vigente.  
3519

3520 6.5.2.- Los registros deben numerarse con un número único de lote o de identificación, y deben  
3521 emitirse con fecha y firma. En producción continua, el código del producto, junto con la fecha  
3522 y hora, pueden servir como identificativo único hasta que se le asigne un número definitivo.  
3523

3524 6.5.3.- La documentación de cada etapa significativa del proceso en el registro de lote  
3525 (producción y control) debe incluir:

3526 a- Fechas y tiempos.

3527 b- Identificación de los principales equipos usados (p.ej. reactores, secadores, mezcladoras,  
3528 etc.).

3529 c- Identificación específica de cada lote, incluyendo pesos y medidas, y número de lote de  
3530 materiales de partida, intermediarios, o cualquier material reprocesado utilizado durante  
3531 la elaboración.

3532 d- Resultados reales registrados de los parámetros críticos del proceso.

3533 e- Cualquier muestreo realizado.

3534 f- Firmas de las personas que realizan, supervisan o comprueban directamente cada  
3535 pasocrítico del proceso.

3536 g- Resultados de laboratorio y de controles en proceso.

3537 h- Rendimiento real obtenido en determinadas etapas o tiempos del proceso. i- Descripción  
3538 del envase y rótulo del intermediario o IFA.

3539 j- Rótulo representativo del IFA o intermediario que ha sido comercializado.

3540 k- Cualquier desviación detectada, su evaluación, investigación (cuando corresponda) o  
3541 referencia a la investigación si se archiva por separado.

3542 l- Resultado del análisis final para la liberación del lote.  
3543

3544 6.5.4.- Deben establecerse y seguirse procedimientos escritos para la investigación de las  
3545 desviaciones críticas o el no cumplimiento de especificaciones de un lote de intermediario o  
3546 IFA. La investigación debe extenderse a otros lotes que pudieran estar afectados por la misma  
3547 falla o desviación.  
3548

### 3549 **6.6.- Registros del laboratorio de control** 3550

3551 6.6.1.- Los registros de laboratorio deben incluir datos completos de todos los análisis llevados  
3552 acabo, para asegurar que el producto cumple con los criterios y especificaciones establecidos,  
3553 incluyendo ensayos y valoraciones según se detalla:

3554 a- Descripción de las muestras recibidas para análisis, incluyendo el nombre u origen del  
3555 material, número de lote u otro código distintivo, la fecha de muestreo y, cuando  
3556 corresponda, la cantidad y fecha cuando se recibió la muestra para el análisis.

3557 b- Declaración o referencia de cada método analítico utilizado.

3558 c- Referencia del peso o medida de muestra utilizada para cada ensayo según requiera el  
3559 método; datos o referencias cruzadas de la preparación y análisis de los estándares de  
3560 referencia, reactivos y soluciones patrón.

3561 d- Registro completo de todos los datos crudos generados en cada ensayo, incluyendo  
3562 cromatogramas, espectros y registros, debidamente identificados con el material y el lote  
3563 analizado.

3564 e- Registro de todos los cálculos realizados, relacionados con el análisis, incluyendo por  
3565 ejemplo, unidades de medida, factores de conversión y factores de equivalencia.

3566 f- Informe de los resultados de los análisis comparados con los criterios de aceptación  
3567 establecidos.

3568 g- La firma de la persona que realiza cada análisis y la/s fecha/s de ejecución.

3569 h- Fecha y firma de una segunda persona indicando que los datos se han revisado en cuanto  
3570 a exactitud, integridad y cumplimiento con los criterios establecidos.  
3571

3572 6.6.2.- También deben conservarse registros completos de:

3573 a- Cualquier modificación de un método analítico establecido.

3574 b- Calibración periódica de los instrumentos del laboratorio, aparatos, indicadores y  
3575 dispositivos de registro.

3576 c- Todos los ensayos de estabilidad realizados a los IFAs

3577 d- Investigaciones de resultados fuera de especificaciones.  
3578

### 3579 **6.7.- Revisión de registros de lote de producción** 3580

3581 6.7.1.- Se establecerán y seguirán procedimientos escritos para la revisión y aprobación del  
3582 protocolo de registros de lote de producción y control de cada lote, incluyendo el envasado y  
3583 rotulado, para determinar el cumplimiento del intermediario o IFA con las especificaciones  
3584 establecidas, antes de que el lote sea liberado o distribuido.  
3585

3586 6.7.2.- Antes de la liberación o distribución del lote de un IFA, la unidad de calidad deberá  
3587 revisar y aprobar los protocolos de producción y registros de control del lote para las etapas  
3588 críticas del proceso. Los registros de control y producción para los pasos no críticos pueden ser  
3589 revisados por personal de producción calificado o de otras unidades siguiendo procedimientos

3590 aprobados por la/s unidad/es de calidad.

3591

3592 6.7.3.- Todos los informes de desviaciones, investigaciones y de resultados fuera de  
3593 especificación deben considerarse como parte de la revisión del protocolo de producción y  
3594 registros de control antes de la liberación del lote.

3595

3596 6.7.4.- La/s unidad/es de calidad puede/n delegar en la unidad de producción la responsabilidad  
3597 y autoridad para la liberación de intermediarios, excepto para aquellos enviados y transportados  
3598 fuera del control del fabricante.

3599

3600

3601

3602

3603

3604

3605

3606

3607

3608

3609

3610

3611

3612

3613

3614

## 3615 **7- GESTIÓN DE MATERIALES**

3616

### 3617 **7.1.- Controles generales**

3618

3619 7.1.1.- Debe disponerse de procedimientos escritos que describan la recepción, identificación,  
3620 cuarentena, almacenamiento, manipulación, muestreo, análisis y aprobación o rechazo de  
3621 materiales.

3622

3623 7.1.2.- Los fabricantes de intermediarios y/o IFAs dispondrán de un sistema para la evaluación  
3624 de proveedores de materiales críticos.

3625

3626 7.1.3.- Los materiales deben ser adquiridos de acuerdo a especificaciones establecidas a  
3627 proveedores aprobados por la unidad de calidad.

3628

3629 7.1.4.- Si el proveedor de un material crítico no es a su vez el elaborador de dicho material, el  
3630 fabricante del IFA y/o intermediario debe disponer del nombre y la dirección del mismo. 7.14.-  
3631 Los cambios de proveedor de materiales de partida críticos deben ser tratados de acuerdo a la  
3632 sección 13, "Control de Cambios".

3633

### 3634 **7.2.- Recepción y cuarentena**

3635

3636 7.2.1.- En la recepción y antes de su aceptación, debe realizarse un examen visual de cada  
3637 contenedor o grupo de contenedores de materiales para verificar un correcto rotulado  
3638 (incluyendo la correlación entre el nombre utilizado por el proveedor y el asignado por la  
3639 empresa si éstos fueran diferentes), que no hayan sido dañados, presenten cierres rotos o  
3640 evidencia de manipulación o contaminación. Los materiales se mantendrán en cuarentena hasta  
3641 que hayan sido muestreados, examinados o analizados, según corresponda, y aprobados.

3642

3643 7.2.2.- Antes de que los materiales recibidos sean mezclados con el stock existente (p. ej.  
3644 solventes o stocks en silos), deben ser correctamente identificados, analizados si corresponde, y

3645 liberados. Debe disponerse de procedimientos para evitar descargas erróneas de material  
3646 recibido junto con stocks existentes.

3647  
3648 7.2.3.- Si los graneles recibidos se disponen en contenedores no dedicados, debe asegurarse que  
3649 se evita la contaminación cruzada a partir de los mismos. Las medidas para asegurar que esto  
3650 no ocurra pueden incluir una o varias de las que se indican a continuación:

3651 a- certificado de limpieza

3652 b- análisis de trazas de impurezas

3653 c- auditorías al proveedor.

3654  
3655 7.2.4.- Deben identificarse correctamente los tanques de almacenamiento de gran volumen,  
3656 incluyendo sus colectores y líneas de carga y descarga.

3657 7.2.5.- Cada contenedor o grupo de contenedores (lotes) de materiales debe asignarse e  
3658 identificarse mediante un código distintivo, número de lote o número de recepción. Este número  
3659 debe ser utilizado en el registro de disposición de cada lote. Debe existir un procedimiento que  
3660 permita identificar el estado de cada lote.

### 3661 **7.3.- Muestreo y análisis de los materiales recibidos para producción**

3662  
3663 7.3.1.- Se debe realizar al menos un ensayo para verificar la identidad de cada lote de material,  
3664 con la excepción de los materiales descritos en 7.32. Puede utilizarse un certificado de análisis  
3665 del proveedor en lugar de realizar otros ensayos, siempre que el elaborador disponga de un  
3666 sistema para la evaluación de sus proveedores.

3667  
3668 7.3.2.- La aprobación de un proveedor incluye una evaluación que aporte evidencia adecuada  
3669 de que el mismo puede proveer el material según especificaciones y con un nivel de calidad  
3670 constante (por ejemplo, históricos de calidad). Como mínimo se deben realizar 3 análisis  
3671 completos antes de reducir los ensayos internos. Sin embargo, se debe realizar como mínimo  
3672 un análisis completo a intervalos adecuados y ser comparado con el Certificado de Análisis. La  
3673 confiabilidad de los Certificados de Análisis debe chequearse regularmente.

3674 7.3.3.- Los coadyuvantes de proceso, materiales peligrosos o altamente tóxicos, otros  
3675 materiales especiales, o materiales transferidos de una unidad a otra dentro de la misma  
3676 empresa, no precisarán ser analizados, siempre que un Certificado de Análisis del fabricante  
3677 demuestre que los materiales cumplen con las especificaciones establecidas. La inspección  
3678 visual de contenedores y rótulos, así como el registro de los números de lote, deben ayudar en  
3679 la identificación de estos materiales. La ausencia de análisis propios para estos materiales, por  
3680 parte del elaborador, debe justificarse y documentarse.

3681 7.3.4.- Las muestras deben ser representativas del lote de material de donde son tomadas. Los  
3682 métodos de muestreo deben especificar el número de envases a muestrear, que parte del envase  
3683 es muestreada y la cantidad de material a tomar de cada envase. El número de envases a  
3684 muestrear y el tamaño de muestra, deben basarse en un plan de muestreo que tenga en cuenta la  
3685 criticidad del material, su variabilidad, el histórico de calidad del proveedor y la cantidad  
3686 necesaria para el análisis.

3687 7.3.5.- El muestreo se realizará en un área definida al efecto, y con procedimientos que eviten  
3688 la contaminación del material muestreado y de otros materiales.

3689 7.3.6.- Los envases de donde se extraen las muestras, deben abrirse con cuidado y  
3690 posteriormente cerrarse. Se marcarán indicando que se ha tomado una muestra.

### 3691 **7.4.- Almacenamiento**

3692 7.4.1.- Los materiales deben almacenarse y manipularse de manera de prevenir su degradación,

- 3693 contaminación y contaminación cruzada.
- 3694 7.4.2.- Los materiales almacenados en tambores, cajas y bolsas, deben almacenarse sin tocar el  
3695 piso y, cuando sea conveniente, adecuadamente separados para permitir su limpieza e  
3696 inspección.
- 3697 7.4.3.- Los materiales deben almacenarse bajo condiciones y durante un periodo de tiempo, de  
3698 tal manera que no afecte de manera adversa su calidad, y deberá controlarse que se utilice  
3699 primero el stock más antiguo.
- 3700 7.4.4.- Ciertos materiales pueden almacenarse al aire libre en contenedores adecuados, siempre  
3701 y cuando las etiquetas identificativas se mantengan legibles y los mismos se limpien antes de su  
3702 apertura y uso.
- 3703 7.4.5.- Los materiales rechazados deben identificarse y controlarse bajo un sistema de  
3704 cuarentena diseñado para evitar su uso no autorizado en producción.
- 3705 **7.5.- Re-evaluación**
- 3706 7.5.1.- Los materiales deben re-evaluarse, cuando sea oportuno, para determinar que son  
3707 adecuados para su uso (p. ej. después de un almacenamiento prolongado o de una exposición al  
3708 calor o humedad).  
3709  
3710  
3711  
3712  
3713  
3714  
3715
- 3716 **8- PRODUCCIÓN Y CONTROLES EN PROCESO**  
3717
- 3718 **8.1.- Operaciones de producción**  
3719
- 3720 8.1.1.- Los materiales de partida para la fabricación de intermediarios e IFAs deben pesarse o  
3721 medirse en las condiciones apropiadas, de manera que no se vean afectados de manera adversa  
3722 para su uso. Los instrumentos de pesada y medida, deben ser de la precisión y exactitud  
3723 adecuada para el uso al que estén destinados.  
3724
- 3725 8.1.2.- Si se produce una subdivisión de un material para su utilización posterior en operaciones  
3726 de producción, el nuevo contenedor que recibe el material debe ser adecuado y debe ser  
3727 identificado de manera que se tenga la siguiente información disponible:
- 3728 a- el nombre del material y/o código del artículo,  
3729 b- el número de control o de recepción,  
3730 c- el peso o medida del material en el nuevo contenedor, y  
3731 d- la fecha de reevaluación o reanálisis, si corresponde.  
3732
- 3733 8.1.3.- Las operaciones críticas de pesada, medida o subdivisión deben supervisarse o someterse  
3734 a un control equivalente. Antes de su empleo, el personal de producción debe verificar que los  
3735 materiales son los especificados en el registro de lote de producción del IFA o intermediario en  
3736 cuestión.
- 3737 8.1.4.- Otras actividades críticas deben ser supervisadas o sujetas a un control equivalente.
- 3738 8.1.5.- Los rendimientos obtenidos se deben comparar con los esperados para cada etapa



3739 designada del proceso. Los rendimientos esperados y sus respectivos rangos, deben establecerse  
3740 basados en datos previos de laboratorio, de escalas de planta piloto o de fabricación. Deben  
3741 investigarse las desviaciones de rendimiento asociadas a procesos críticos, para evaluar su  
3742 impacto o potencial impacto en la calidad resultante de los lotes afectados.

3743 8.1.6.- Cualquier desviación debe documentarse y explicarse. Cualquier desviación crítica debe  
3744 investigarse.

3745 8.1.7.- El estado de las unidades principales de equipamiento debe indicarse ya sea en las  
3746 unidades individuales, o bien mediante la documentación apropiada, sistemas de control  
3747 computarizados o medios alternativos.

3748 8.1.8.- Los materiales a ser reprocesados o retrabajados deben ser adecuadamente controlados  
3749 para prevenir su uso no autorizado.

## 3750 **8.2.- Tiempos limites**

3751 8.2.1.- Si se especifican tiempos límites en las instrucciones maestras de producción (ver 6.41),  
3752 éstos deben respetarse para asegurar la calidad de los intermediarios e IFAs. Las desviaciones  
3753 deben documentarse y evaluarse. Los tiempos límites pueden resultar inapropiados cuando  
3754 durante el proceso se deba alcanzar un valor previsto para determinado parámetro (p. ej. ajustes  
3755 de pH, hidrogenación, secado hasta un valor predeterminado) ya que la finalización de las  
3756 reacciones o de las etapas del proceso se determinan por muestreo y análisis en proceso.

3757 8.2.2.- Los intermediarios necesarios para futuras operaciones deben almacenarse bajo  
3758 condiciones apropiadas para asegurar su conservación.

## 3759 **8.3.- Muestreo y controles en proceso**

3760 8.3.1.- Deben establecerse procedimientos escritos para el monitoreo del progreso y el control  
3761 de la efectividad de las etapas del proceso que puedan causar variabilidad en las características  
3762 de calidad de los intermediarios e IFAs. Los controles en proceso y los criterios de aceptación  
3763 deben definirse basándose en la información obtenida durante la etapa de desarrollo o por datos  
3764 históricos.

3765 8.3.2.- Los criterios de aceptación y el tipo y alcance de los controles dependerán de la  
3766 naturaleza del intermediario o IFA que se esté elaborando, etapa del proceso o reacción que se  
3767 efectúa y del grado de variabilidad que el proceso introduce en la calidad del producto. En las  
3768 etapas iniciales del proceso pueden ser adecuados controles en proceso menos estrictos,  
3769 mientras que éstos serán más estrictos en las etapas finales (p. ej. etapas de aislamiento y  
3770 purificación)

3771 8.3.3.- Los controles en proceso críticos (y el seguimiento del proceso crítico), incluyendo los  
3772 puntos y métodos de control, deben constar por escrito y estar aprobados por la/s unidad/es de  
3773 calidad.

3774 8.3.4.- Los controles en proceso, pueden ser realizados por el personal calificado del  
3775 departamento de producción, ajustando los parámetros del proceso sin aprobación de la unidad  
3776 de calidad, siempre que los ajustes se hagan dentro de límites preestablecidos y aprobados por  
3777 la/s unidad/es de calidad. Todos los ensayos y resultados deben quedar completamente  
3778 documentados en los registros de producción del lote.

3779 8.3.5.- Deben existir procedimientos escritos describiendo los métodos de muestreo para  
3780 materiales en proceso, intermediarios e IFAs. Los planes y procedimientos de muestreo deben  
3781 efectuarse conforme a prácticas de muestreo con una base científica sólida.

3782 8.3.6.- El muestreo en proceso debe realizarse según procedimientos diseñados para evitar la  
3783 contaminación del material muestreado y otros intermediarios o IFAs. Se deben establecer

3786 procedimientos que aseguren la integridad de las muestras después de su recolección.

3787 8.3.7.- Normalmente no son necesarias investigaciones de resultados fuera de especificación  
3788 para los controles en proceso destinados al seguimiento y/o ajuste del proceso.

3789 **8.4.- Mezcla de lotes de intermediarios o IFAs**

3790 8.4.1.- Para el propósito de este documento, se entiende por “mezcla” el proceso de combinar  
3791 materiales dentro de una misma especificación para producir un intermediario o IFA  
3792 homogéneo. La mezcla en proceso de fracciones de un lote individual (p.ej. diferentes cargas de  
3793 centrífuga obtenidas de una única cristalización), o la combinación de fracciones de distintos  
3794 lotes para continuar el procesamiento, se considera parte del proceso de producción y no una  
3795 mezcla.

3796 8.4.2.- La mezcla de lotes fuera de especificaciones con otros lotes con el objetivo de que  
3797 cumplan especificaciones, no está permitida. Cada lote incorporado a la mezcla debe haberse  
3798 fabricado según un proceso aprobado analizado individualmente y comprobando que cumple  
3799 las especificaciones antes del mezclado.

3800 8.4.3.- Las operaciones aceptables de mezclado incluyen, pero no están necesariamente  
3801 limitadas a:

- 3802 - mezcla de lotes pequeños para aumentar el tamaño del lote,
- 3803 - mezcla de remanentes (es decir, cantidades relativamente pequeñas de material aislado)
- 3804 de lotes del mismo intermediario o IFA para formar un único lote.

3806 8.4.4.- Los procesos de mezclado deben ser controlados y documentados adecuadamente y el  
3807 lote de la mezcla debe analizarse para verificar el cumplimiento de las especificaciones  
3808 establecidas cuando corresponda.

3809 8.4.5.- El registro de lote del proceso de mezclado debe permitir la trazabilidad retrospectiva  
3810 a los lotes individuales que constituyen la mezcla.

3811 8.4.6.- Cuando los parámetros físicos del IFA son críticos (p. ej. IFAs destinados a suspensiones  
3812 o formas sólidas orales), las operaciones de mezclado deben validarse para demostrar la  
3813 homogeneidad del lote mezclado. La validación debe incluir el análisis de los parámetros  
3814 críticos (p. ej. distribución de tamaño de partícula, densidad del granel, densidades aparentes)  
3815 que puedan verse afectados por el proceso de mezcla.

3816 8.4.7.- Si el proceso de mezcla puede afectar de manera adversa la estabilidad, deben llevarse  
3817 a cabo estudios de estabilidad del producto obtenido.

3818  
3819 8.4.8.- La fecha de vencimiento o de reanálisis del lote mezcla debe basarse en la fecha de  
3820 elaboración del remanente o lote más antiguo utilizado en la mezcla.

3821

3822 **8.5.- Control de la contaminación**

3823 8.5.1.- Los restos de materiales pueden unirse a lotes sucesivos del mismo intermediario o IFA  
3824 si existe un control adecuado. Los ejemplos incluyen residuos adheridos a las paredes de un  
3825 micronizador, capa residual de cristales húmedos que quedan en centrífugas tras una descarga,  
3826 descarga incompleta de fluidos o cristales desde un recipiente del proceso al ser transferidos a  
3827 la siguiente etapa del proceso. Esta práctica no debe dar lugar a una transferencia de productos  
3828 de degradación, o de contaminación microbiana que puedan alterar negativamente el perfil de  
3829 impurezas establecido para el IFA.

3830 8.5.2.- Las operaciones de producción se deben llevar a cabo de manera que impidan la  
3831 contaminación de los intermediarios o IFAs por otros materiales.

3832 8.5.3.- Se deben tomar precauciones para evitar la contaminación cuando se manipulen IFAs

3833 después de la purificación.

3834

3835

3836

3837

3838

3839

3840

3841

3842

3843

3844

3845

3846

3847

3848

3849

3850

3851

3852

3853

3854

3855

3856

3857

3858

3859

3860

3861

3862

## 3863 **9- ENVASADO Y ETIQUETADO DE IFAs E INTERMEDIARIOS**

### 3864 **9.1.- Generalidades**

3865 9.1.1.- Deben existir procedimientos escritos que describan la recepción, identificación,  
3866 cuarentena, muestreo, examen y/o análisis, liberación, manipulación y almacenamiento de  
3867 material de acondicionamiento y etiquetado.

3868 9-1.2.- El material de etiquetado y acondicionamiento debe cumplir las especificaciones  
3869 establecidas. Los materiales que no las cumplan, deben rechazarse para evitar su utilización en  
3870 operaciones para las que no son adecuados.

3871 9.1.3.- Se deben mantener registros de cada recepción de etiquetas y material de  
3872 acondicionamiento, indicando su recepción, examen o análisis, y si ha sido aceptado o  
3873 rechazado.

### 3874 **9.2.- Materiales de empaque/acondicionamiento**

3875 9.2.1.- Los envases deben proporcionar la protección adecuada al intermediario o IFA contra el  
3876 deterioro o contaminación que pudiera ocurrir durante su transporte o almacenamiento.

3877 9.2.2.- Los envases deben estar limpios y, cuando la naturaleza del intermediario o IFA lo  
3878 requiera, sanitizados para asegurar que son adecuados para el uso al que estén destinados. Los  
3879 envases no deben ser reactivos, absorbentes o adicionarse al producto, de manera de alterar la  
3880 calidad del intermediario o IFA más allá de los límites especificados.

3881 9.2.3.- Si se reutilizan envases, éstos deben limpiarse siguiendo procedimientos documentados,  
3882 y todas las etiquetas previas deben eliminarse o tacharse.

3883 **9.3.- Emisión y control de etiquetas**

3884 9.3.1.- El acceso a las áreas de almacenamiento de etiquetas estará restringido al personal  
3885 autorizado.

3886 9.3.2.- Deberán emplearse procedimientos para la reconciliación de la cantidad de etiquetas  
3887 emitidas, utilizadas y devueltas, y evaluar las discrepancias encontradas entre el número de  
3888 etiquetas emitidas y el número de envases etiquetados. Cualquier discrepancia debe  
3889 investigarse, y la investigación será aprobada por la/s unidad/es de calidad.

3890 9.3.3.- Cualquier exceso de etiquetas impresas con información del número de lote o cualquier  
3891 impresión relativa a un lote debe ser destruido. Las etiquetas devueltas deben almacenarse de  
3892 tal manera que se eviten errores y se proporcione una fácil identificación.

3893 9.3.4.- Las etiquetas obsoletas y anticuadas deben destruirse.

3894 9.3.5.- Las impresoras empleadas en la emisión de etiquetas para las operaciones de  
3895 acondicionamiento deben controlarse para asegurar que la impresión se corresponde con lo  
3896 especificado en el registro de producción del lote.

3897 9.3.6.- Las etiquetas impresas para un lote debe examinarse cuidadosamente afin de verificar su  
3898 conformidad con las especificaciones del registro maestro de producción. Deben documentarse  
3899 los resultados de este examen.

3900 9.3.7.- El registro de producción de cada lote debe incluir una etiqueta impresa representativa  
3901 de las utilizadas.

3902 **9.4.- Operaciones de acondicionamiento y etiquetado**

3903 9.4.1.- Deben existir procedimientos documentados para asegurar el uso del material de  
3904 acondicionamiento y etiquetado apropiado.

3905 9.4.2.- Las operaciones de etiquetado deben diseñarse de manera que se eviten confusiones.  
3906 Deberá haber una separación física o espacial entre aquellas operaciones donde estén implicados  
3907 otros intermediarios o IFAs.

3908 9.4.3.- Las etiquetas utilizadas en los envases de intermediarios o IFAs deben indicar el nombre  
3909 o código identificador del producto, el número de lote y las condiciones de almacenamiento.

3910 9.4.4.- Si se pretende llevar al intermediario o IFA fuera del sistema de control de materiales del  
3911 fabricante, la etiqueta también deberá incluir el nombre y dirección del elaborador, cantidad de  
3912 producto contenido, condiciones especiales de transporte y cualquier requisito legal especial.  
3913 Para intermediarios e IFAs con fecha de vencimiento, ésta debe estar indicada en la etiqueta y  
3914 en el certificado de análisis. Para intermediarios e IFAs que dispongan de fecha de reanálisis,  
3915 ésta debe indicarse en la etiqueta y/o certificado de análisis.

3916 9.4.5.- Las áreas de acondicionamiento y etiquetado deben inspeccionarse inmediatamente antes  
3917 de su uso a fin de asegurar que se han retirado los materiales no necesarios para la próxima  
3918 operación de acondicionamiento. El resultado de esta comprobación, debe documentarse en los  
3919 registros de producción de lote, en la bitácora de uso del área o mediante otro sistema de  
3920 documentación.

3921 9.4.6.- Los intermediarios e IFAs etiquetados y acondicionados, deben inspeccionarse para  
3922 asegurar que los envases cuentan con la etiqueta correcta. El resultado de esta inspección debe

3931 formar parte de la operación de acondicionamiento. Sus resultados deben registrarse en el  
3932 registro de producción del lote o en registros de control.

3933  
3934 9.4.7.-Los envases de intermediarios e IFAs transportados fuera del control del elaborador, se  
3935 deben precintar de tal manera que si el precinto falta o ha sido forzado, el envase se pondrá en  
3936 alerta por parte del receptor considerando la posibilidad de que el contenido haya sido alterado.

3937  
3938  
3939  
3940  
3941  
3942  
3943  
3944  
3945  
3946  
3947  
3948  
3949  
3950  
3951  
3952  
3953  
3954  
3955  
3956  
3957  
3958  
3959  
3960  
3961  
3962  
3963  
3964  
3965

## **10- ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN**

### **10.1.- Procedimientos de almacenamiento**

3966  
3967  
3968  
3969  
3970 10.1.1.- Debe haber instalaciones disponibles para almacenar los materiales en las condiciones  
3971 adecuadas (p. ej. temperatura y humedad controladas, cuando sean necesarios). Deben llevarse  
3972 registros de estas condiciones si éstas fueran críticas para el mantenimiento de las  
3973 características del material.

3974  
3975 10.1.2.- Deben asignarse áreas de almacenamiento separadas para el almacenamiento  
3976 temporario de materiales en cuarentena, rechazados, devueltos o retirados, a menos que exista  
3977 un sistema alternativo para prevenir su uso no intencional o no autorizado, antes de que se  
3978 haya tomado una decisión sobre su destino final.

### **10.2.- Procedimientos de distribución**

3980  
3981  
3982 10.2.1.- Los IFAs e intermediarios sólo pueden ser liberados para su distribución a terceras  
3983 partes luego de que hayan sido aprobados por la/s unidad/es de calidad. Los IFAs e  
3984 intermediarios pueden transferirse bajo cuarentena a otra unidad bajo el control de la misma

3985 compañía, cuando la/s unidad/es de calidad lo haya/n autorizado, y siempre que existan los  
3986 controles y documentación apropiados.

3987

3988 10.2.2.- Los intermediarios e IFAs deben transportarse de manera de no afectar negativamente  
3989 su calidad.

3990

3991 10.2.3.- Las condiciones especiales de almacenamiento o transporte para un IFA o  
3992 intermediario deberán constar en la etiqueta.

3993

3994 10.2.4.- El elaborador debe asegurarse de que el transportista contratado para el envío de  
3995 intermediarios o IFAs conoce y sigue las condiciones para un transporte y almacenamiento  
3996 adecuados.

3997

3998 10.2.5.- Debe existir un sistema mediante el cual pueda determinarse fácilmente la distribución  
3999 de cada lote de intermediario y/o IFA para permitir su retiro en caso necesario.

4000

4001

4002

4003

4004

4005

4006

4007

4008

4009

4010

4011

4012

4013

4014

4015

4016

4017

4018

4019

4020

4021

## **11- CONTROLES DE LABORATORIO**

4022

4023

### **11.1.- Controles generales**

4024

4025

4026

11.1.1.- La/s unidad/es de calidad independiente/s debe/n tener a su disposición instalaciones  
y laboratorios adecuados.

4027

4028

4029

4030

11.1.2.- Deben existir procedimientos que describan el muestreo, análisis, aprobación o rechazo  
de materiales, y el registro y almacenamiento de datos de laboratorio. Los registros de  
laboratorio se deben llevarse de acuerdo a la Sección 6.6.

4031

4032

4033

4034

4035

4036

4037

4038

4039

4040

4041

11.1.4.- Se deben establecer especificaciones apropiadas para IFAs de acuerdo con los

4042 estándares aceptados y consistentes con el proceso de elaboración. Las especificaciones deben  
4043 incluir un control de impurezas (p. ej. impurezas orgánicas, inorgánicas y de solventes  
4044 residuales). Si el IFA tiene una especificación para pureza microbiológica, se deben establecer  
4045 y cumplir los límites de acción pertinentes para el recuento microbiológico total y de  
4046 microorganismos objetables. Si el IFA tiene una especificación para endotoxinas, se deben  
4047 establecer y cumplir los límites de acción apropiados.

4048  
4049 11.1.5.- Los controles de laboratorio deben seguirse y documentarse en el momento de  
4050 efectuarse. Cualquier desviación de los procedimientos existentes debe documentarse y  
4051 justificarse.

4052  
4053 11.1.6.- Cualquier resultado fuera de especificación (OOS) debe ser investigado y  
4054 documentado de acuerdo a un procedimiento. El procedimiento debe requerir un análisis de los  
4055 datos, la evaluación de la existencia de un problema significativo, asignación de acciones  
4056 correctivas y conclusiones. Cualquier nuevo muestreo y/o análisis después de un resultado  
4057 fuera de especificación debe realizarse de acuerdo a un procedimiento documentado.

4058  
4059 11.1.7.- Los reactivos y soluciones estándar deben prepararse y etiquetarse según  
4060 procedimientos escritos. Deberán establecerse fechas límites de uso cuando corresponda.

4061 11.1.8.- El elaborador de IFAs debe disponer de estándares de referencia primarios, cuando  
4062 corresponda. El origen de cada uno de ellos debe estar documentado. Deben mantenerse  
4063 registros del uso y almacenamiento de cada estándar de referencia primario según las  
4064 recomendaciones del proveedor. Los estándares de referencia primarios obtenidos de un  
4065 proveedor oficialmente reconocido se emplean normalmente sin analizar si han sido  
4066 almacenados bajo las condiciones recomendadas por el proveedor.

4067 11.1.9.- Cuando no se dispone de un estándar de referencia primario proveniente de un  
4068 proveedor oficialmente reconocido, se deberá establecer un estándar primario dentro de la  
4069 compañía. Se deberán realizar los análisis adecuados para establecer por completo su identidad  
4070 y pureza. Se debe mantenerse la documentación de estos ensayos.

4071 11.1.10.- Los estándares de referencia secundarios deben ser preparados, identificados,  
4072 analizados, aprobados y almacenados apropiadamente. La idoneidad de cada lote de estándar  
4073 secundario debe determinarse antes de utilizarse por primera vez por comparación con un  
4074 estándar de referencia primario. Cada lote de estándar de referencia secundario debe  
4075 reevaluarse periódicamente de acuerdo a un protocolo escrito.

## 4076 **11.2.- Análisis de intermediarios e IFAs**

4077 11.2.1.- Para cada lote de intermediario o IFA se realizarán los análisis de laboratorio  
4078 pertinentes para determinar su conformidad con las especificaciones.

4079 11.2.2.- Se debe establecer para cada IFA un perfil de impurezas que describa las impurezas  
4080 presentes (identificadas y no identificadas) en un lote fabricado por un proceso de producción  
4081 específico. Debe incluir la identificación o alguna propiedad analítica cualitativa (p. ej. tiempo  
4082 de retención), el rango y la clasificación de cada impureza identificada (p. ej. orgánica,  
4083 inorgánica, solvente) de cada impureza identificada. Normalmente los perfiles de impurezas  
4084 dependen del proceso de elaboración y del origen del IFA. En general, no es necesario para  
4085 sustancias activas de origen vegetal o de tejidos animales. Las consideraciones para productos  
4086 biotecnológicos están contempladas en la guía Q6B de la ICH.

4087 11.2.3.- El perfil de impurezas debe compararse, a intervalos regulares, con datos históricos  
4088 para detectar cambios en el IFA como resultado de modificaciones en materiales de partida,  
4089 parámetros de operación de equipos, o en el proceso de elaboración.

4090 11.2.4.- Cuando existan especificaciones de calidad microbiológica, deben realizarse los  
4091 análisis microbiológicos correspondientes para cada lote de intermediario o IFA.

- 4092 **11.3.- Validación de procedimientos analíticos** – Véase sección 12.
- 4093 **11.4.- Certificados de análisis**
- 4094
- 4095 11.4.1.- Deben emitirse certificados de análisis originales para cada intermediario o IFA cuando
- 4096 se solicite.
- 4097
- 4098 11.4.2.- Los certificados de análisis deben proveer información sobre el nombre del IFA o
- 4099 intermediario, su grado, el número de lote y la fecha de liberación. Para intermediarios o IFAs
- 4100 con fecha de vencimiento, ésta constará en la etiqueta y en el certificado de análisis. Para
- 4101 intermediarios o IFAs con fecha de reanálisis, la fecha constará en la etiqueta y /o en el
- 4102 certificado de análisis.
- 4103
- 4104 11.4.3.- El certificado de análisis debe incluir cada ensayo realizado de acuerdo con las
- 4105 especificaciones compendiadas o del cliente, incluyendo los límites de aceptación y los
- 4106 resultados numéricos obtenidos (si los resultados del ensayo son numéricos).
- 4107
- 4108 11.4.4.- Los certificados de análisis deberán ser fechados y firmados por una persona autorizada
- 4109 de la/s unidad/es de calidad y deben incluir el nombre, dirección y teléfono del elaborador
- 4110 original. Si el análisis se lleva a cabo por un reacondicionador o reprocesador, el certificado
- 4111 deberá mostrar el nombre, dirección y teléfono del mismo y una referencia al nombre del
- 4112 elaborador original.
- 4113
- 4114 11.4.5.-Si se emiten nuevos certificados de análisis por o en nombre de un reacondicionador o
- 4115 reprocesador, agente o comercializador, éstos deben indicar el nombre, dirección y teléfono del
- 4116 laboratorio que ha efectuado el análisis. Deben contener también una referencia al nombre y
- 4117 dirección del elaborador original y al certificado de análisis original del lote, adjuntando una
- 4118 copia del mismo.
- 4119 **11.5.- Monitoreo de la estabilidad de IFAs**
- 4120 11.5.1.- Debe diseñarse y documentarse un programa de monitoreo para el seguimiento de las
- 4121 características de estabilidad de los IFAs y los resultados deben utilizarse para confirmar las
- 4122 condiciones apropiadas de almacenamiento y fechas de reanálisis o vencimiento.
- 4123 11.5.2.- Los métodos de análisis empleados en ensayos de estabilidad deben estar validados y
- 4124 ser indicadores de estabilidad.
- 4125 11.5.3.- Las muestras de estabilidad deben almacenarse en envases que simulen a los que están
- 4126 en el mercado. Por ejemplo, si la sustancia activa se comercializa en bolsas dentro de envases
- 4127 decartón, las muestras de estabilidad se envasarán en bolsas del mismo material y envases
- 4128 pequeños u otros embalajes cuya composición sea idéntica o similar a la del envase en el
- 4129 mercado.
- 4130 11.5.4.- Normalmente se someterán al programa de estabilidad los tres primeros lotes
- 4131 comerciales para confirmar la fecha de vencimiento o reanálisis. Sin embargo, si los datos de
- 4132 estudios previos demuestran que se puede esperar que la sustancia activa permanezca estable
- 4133 como mínimo durante dos años, pueden utilizarse menos de tres lotes.
- 4134 11.5.5.- En lo sucesivo, debe incluirse como mínimo un lote de IFA elaborado por año en el
- 4135 programa de estabilidad (salvo que no se haya elaborado ninguno ese año), y analizarse como
- 4136 mínimo anualmente para confirmar la estabilidad.
- 4137 11.5.6.- Para IFAs con cortos períodos de vida útil, el análisis debe hacerse más
- 4138 frecuentemente. Por ejemplo, para IFAs de origen biotecnológico o biológico y otros IFAs con
- 4139 una vida útil de un año o menos, las muestras de estabilidad deben obtenerse y analizarse
- 4140 mensualmente durante los tres primeros meses y, a partir de ahí, con intervalos de tres meses.
- 4141 Cuando existan datos que confirmen que la estabilidad del IFA no se ve afectada, podrá



4142 considerarse la eliminación de algún punto del programa (p. ej. el control a los nueve meses).

4143 11.5.7.- Cuando corresponda, las condiciones de almacenamiento de las muestras deberán  
4144 ajustarse a las indicadas en las directrices de ICH sobre estabilidad.

#### 4145 **11.6.- Fechas de vencimiento y de reanálisis**

4146 11.6.1.- Cuando se pretenda enviar un intermediario fuera del control del sistema de gestión de  
4147 materiales del elaborador y se asigne una fecha de vencimiento o de reanálisis, deberá  
4148 disponerse de información que justifique la estabilidad asignada, por ejemplo: resultados  
4149 analíticos, datos publicados.

4150 11.6.2.- La fecha de vencimiento o de reanálisis de un IFA debe basarse en una evaluación de  
4151 los datos derivados de los estudios de estabilidad. La práctica común es emplear fechas de  
4152 reanálisis en lugar de vencimiento.

4153 11.6.3.- Las fechas preliminares de reanálisis o de vencimiento para IFAs pueden estar basadas  
4154 en lotes piloto si: (1) el método de elaboración que se ha utilizado con los lotes piloto simula  
4155 el proceso de elaboración a escala industrial, y (2) la calidad del IFA obtenido representa el  
4156 material a producir a escala industrial.

4157 11.6.4.-Se debe tomar una muestra representativa del IFA a los efectos de llevar a cabo un  
4158 reanálisis.

#### 4159 **11.7.- Muestras de retención**

4160 11.7.1.- La toma de muestras de retención tiene como finalidad las posibles evaluaciones  
4161 futuras de la calidad de los lotes de IFAs. No deben utilizarse para futuros análisis de  
4162 estabilidad.

4163 11.7.2.- Las muestras de retención de cada lote de IFA, debidamente identificadas, se deben  
4164 guardar hasta un año después de la fecha de vencimiento del lote asignada por el elaborador, o  
4165 bien, hasta tres años después de la distribución del lote, la que sea más larga. Para IFAs con  
4166 fecha de reanálisis, deberán guardarse durante tres años después de la completa distribución  
4167 del lote por parte del elaborador.

4168 11.7.3.- Las muestras de retención deben almacenarse en el mismo sistema de  
4169 acondicionamiento en el cual se almacena el IFA a comercializar, en uno que sea equivalente  
4170 o que lo proteja aún mejor. La cantidad de muestra retenida será suficiente como para realizar  
4171 como mínimo Se guardarán las cantidades suficientes para realizar como mínimo, dos análisis  
4172 completos según se describa en farmacopeas vigentes o, cuando no exista la monografía  
4173 correspondiente codificada, dos análisis completos según las especificaciones.

4174  
4175  
4176  
4177  
4178  
4179  
4180  
4181  
4182  
4183  
4184  
4185  
4186  
4187  
4188  
4189

4190  
4191  
4192  
4193  
4194  
4195  
4196  
4197  
4198  
4199  
4200  
4201  
4202  
4203  
4204  
4205  
4206  
4207  
4208  
4209  
4210  
4211  
4212  
4213  
4214  
4215  
4216  
4217  
4218  
4219  
4220  
4221  
4222  
4223  
4224  
4225  
4226  
4227  
4228

4229 **12- VALIDACIÓN**

4230 **12.1.- Política de validación**

4231 12.1.1.- Debe documentarse la política general, los propósitos y el enfoque de las validaciones  
4232 de la compañía, incluyendo la validación de procesos, procedimientos de limpieza, métodos de  
4233 análisis, procedimientos de los controles en proceso, sistemas informatizados y las personas  
4234 responsables de diseñar, revisar, aprobar y documentar cada etapa de validación.  
4235

4236 12.1.2.- Los parámetros/atributos críticos deben identificarse durante la etapa de desarrollo o a  
4237 partir de los datos históricos y deben definirse los rangos adecuados para que la operación sea  
4238 reproducible. Esto incluirá:

4239 a- Definición del IFA en términos de atributos críticos del producto.

4240 b- Identificación de los parámetros del proceso que pueden afectar los atributos críticos de

4241 calidad del IFA.  
4242 c- Determinación del intervalo de aceptación de cada parámetro crítico del proceso de  
4243 fabricación de rutina y de los controles en proceso.  
4244  
4245 12.1.3.- La validación debe extenderse a aquellas operaciones que se han determinado como  
4246 críticas para la calidad y pureza del IFA.

## 4247 **12.2.- Documentación**

4248 12.2.1.- Debe establecerse por escrito un protocolo de validación que especifique como se  
4249 llevará a cabo la validación de un proceso concreto. El protocolo debe ser revisado y aprobado  
4250 por la/s unidad/es de calidad y otras unidades afectadas.

4251 12.2.2.- El protocolo de validación debe especificar los puntos críticos del proceso y los  
4252 criterios de aceptación, así como el tipo de validación a llevar a cabo (p. ej. retrospectiva,  
4253 prospectiva o concurrente) y el número de repeticiones del proceso necesarias.

4254 12.2.3.- Se preparará un informe de validación con referencia al protocolo de validación que  
4255 resumirá los resultados obtenidos, comentará las desviaciones observadas y extraerá las  
4256 conclusiones pertinentes, incluidas las recomendaciones sobre cambios necesarios para  
4257 corregir las deficiencias.

4258 12.2.4.- Se documentará cualquier cambio al protocolo de validación, aportando la justificación  
4259 correspondiente.

## 4260 **12.3.- Calificación**

4261  
4262 12.3.1.- Antes de comenzar con las actividades de validación de proceso se deben efectuar las  
4263 calificaciones de los equipos críticos y servicios auxiliares. Normalmente, la calificación se  
4264 lleva a cabo mediante la realización de las siguientes actividades, individual o conjuntamente:

4265 a- "Calificación del Diseño (DQ): verificación documentada de que el diseño propuesto de  
4266 instalaciones, equipos o sistemas es adecuado para el uso propuesto.

4267 b- "Calificación de Instalación" (IQ): verificación documentada de que los equipos o  
4268 sistemas instalados o modificados cumplen con el diseño aprobado, las recomendaciones  
4269 del fabricante y/o los requerimientos del usuario.

4270 c- "Calificación operacional o de funcionamiento" (OQ): verificación documentada de que  
4271 los equipos o sistemas instalados o modificados funcionan correctamente dentro de los  
4272 rangos operacionales esperados.

4273 d- "Calificación de desempeño" (PQ): evidencia documentada de que el equipo y sistemas  
4274 auxiliares, conectados entre sí, pueden funcionar de manera efectiva y reproducible  
4275 según el método de proceso y especificaciones aprobadas.  
4276

## 4277 **12.4.- Enfoques en la validación de procesos**

4278 12.4.1.- La validación de un proceso consiste en obtener una evidencia documentada de que el  
4279 proceso, operando dentro de los parámetros definidos, es capaz de funcionar de manera eficaz  
4280 y reproducible de forma de obtener un intermediario o IFA que cumple con los atributos y  
4281 especificaciones de calidad preestablecidos.

4282 12.4.2.- Existen tres maneras de abordar la validación. La validación prospectiva es la  
4283 preferida, pero existen excepciones donde otros enfoques pueden emplearse. Estos enfoques y  
4284 su aplicabilidad se describen a continuación.

4285 12.4.3.- Normalmente se debe realizar una validación prospectiva para todos los procesos de  
4286 IFAs, según se describe en el punto 12.12. Debe completarse la validación prospectiva del  
4287 proceso de un IFA antes de la distribución comercial del producto medicinal elaborado a partir

4288 de ese IFA.

4289 12.4.4.- La validación concurrente puede aplicarse cuando no existan datos de procesos  
4290 repetidos de producción, a causa de la elaboración de un número limitado de lotes del IFA, o  
4291 de la baja frecuencia de producción del IFA o porque los lotes de IFA se han elaborado  
4292 mediante un proceso validado que ha sido modificado. Se puede realizar la distribución  
4293 comercial del producto medicinal elaborado a partir de ese IFA antes de que se concluya la  
4294 validación concurrente, basándose en un análisis exhaustivo y en un monitoreo completo de los  
4295 lotes del IFA involucrados.

4296 12.4.5.- La validación retrospectiva es aceptable, como excepción, para procesos bien  
4297 establecidos, donde no se hayan observado variaciones significativas en la calidad del IFA  
4298 debido a cambios en los materiales de partida, equipos, sistemas, instalaciones o en el proceso  
4299 de producción. La validación retrospectiva puede utilizarse cuando:

4300 (1) - Se han identificado los atributos críticos de calidad y los parámetros críticos del  
4301 proceso.

4302 (2) - Se han establecido criterios de aceptación y controles en proceso apropiados.

4303 (3) - No se han producido fallas significativas en el producto/proceso atribuibles a causas  
4304 diferentes a errores del operador o fallas del equipo, no relacionadas con la adecuabilidad  
4305 del mismo.

4306 (4) - Se ha establecido el perfil de impurezas para el IFA en cuestión.

4307 12.4.6.- Los lotes seleccionados para validación retrospectiva deben ser representativos de  
4308 todos los lotes fabricados durante el período de revisión, incluyendo los lotes que no cumplieron  
4309 especificaciones. El número de lotes debe ser suficiente para demostrar la consistencia del  
4310 proceso. Pueden analizarse muestras de retención para obtener los datos necesarios para realizar  
4311 la validación retrospectiva.

#### 4312 **12.5.- Programa de validación del proceso**

4313 12.5.1.- El número de lotes necesarios para la validación dependerá de la complejidad del  
4314 proceso o de la magnitud del cambio en el proceso que se esté considerando. Para validaciones  
4315 concurrentes y prospectivas, se usará como guía tres lotes de producción consecutivos y  
4316 satisfactorios, sin embargo, pueden darse situaciones donde deba garantizarse un mayor  
4317 número de lotes para demostrar la reproducibilidad del proceso (p. ej. procesos complejos de  
4318 producción de IFAs o procesos de fabricación de larga duración). Para la validación  
4319 retrospectiva deben evaluarse datos de entre diez y treinta lotes consecutivos, para establecer  
4320 la reproducibilidad del proceso, pudiéndose reducir esta cifra si se justifica debidamente.

4321 12.5.2.- Debe haber un control y seguimiento de los parámetros críticos del proceso durante los  
4322 estudios de validación del mismo. No es necesario incluir en la validación del proceso aquellos  
4323 parámetros no relacionados con la calidad, como por ejemplo, variables que se controlan para  
4324 minimizar el consumo de energía o el uso de los equipos.

4325 12.5.3.- La validación del proceso debe confirmar que el perfil de impurezas de cada IFA se  
4326 encuentra dentro de los límites especificados. El perfil de impurezas debe ser comparable o  
4327 mejor que los correspondientes a datos del histórico, al perfil determinado durante el desarrollo  
4328 o al de los lotes utilizados en ensayos clínicos y toxicológicos, cuando corresponda.

#### 4329 **12.6.- Revisión periódica de los sistemas validados**

4330 Los procesos y sistemas deben ser evaluados periódicamente para verificar que siguen  
4331 operando de manera validada. Normalmente, no será necesaria una revalidación cuando no se  
4332 hayan hecho cambios significativos en el proceso o sistema, y una revisión de calidad confirme  
4333 que el proceso o sistema produce de manera consistente material que cumple sus

4334 especificaciones.

## 4335 **12.7.- Validación de limpieza**

4336

4337

4338

4339

4340

4341

4342

12.7.1.- Normalmente, los métodos de limpieza deben validarse. La validación de la limpieza debe dirigirse a aquellas situaciones o etapas del proceso donde la contaminación o arrastre de materiales pueda suponer el mayor riesgo para la calidad del IFA. Por ejemplo, en las primeras etapas puede no ser necesaria la validación de la limpieza, si los residuos son eliminados en las etapas de purificación siguientes.

4343

4344

4345

4346

4347

4348

12.7.2.- La validación de los métodos de limpieza debe reflejar el patrón de uso de los equipos. Si diferentes IFAs o intermediarios se elaboran en el mismo equipo, y la limpieza del mismo utiliza el mismo proceso, se puede seleccionar un intermediario o IFA representativo para la validación de la limpieza. La elección debe basarse en la solubilidad y dificultad de la limpieza, y en el cálculo de los límites de residuos basados en la potencia, toxicidad y estabilidad.

4349

4350

4351

4352

4353

12.7.3.- El protocolo de validación de limpieza debe describir los equipos a limpiar, procedimientos de limpieza, materiales, niveles de limpieza aceptables, parámetros a monitorear y controlar, así como los métodos analíticos a emplear. El protocolo indicará también el tipo de muestras a tomar y como éstas deben recolectarse y etiquetarse.

4354

4355

4356

4357

4358

4359

4360

4361

4362

4363

12.7.4.- El muestreo debe incluir el hisopado, las aguas de enjuague o métodos alternativos (p. ej. extracción directa), según convenga, para detectar residuos solubles e insolubles. Los métodos de muestreo empleados deben ser capaces de medir cuantitativamente los niveles de residuos remanentes en las superficies del equipo después de la limpieza. El muestreo por hisopado puede no resultar práctico cuando las superficies en contacto con el producto no son fácilmente accesibles debido a limitaciones del diseño del equipo y/o del proceso (p. ej. superficies internas de mangueras, tuberías, reactores con bocas de tamaño reducido o que manejen materiales tóxicos, equipos pequeños y complejos, como micronizadores o micro-fluidificadores).

4364

4365

4366

4367

4368

4369

4370

4371

4372

12.7.5.- Deberán utilizarse métodos analíticos validados que tengan la sensibilidad adecuada para detectar residuos o contaminantes. El límite de detección de cada método debe ser suficientemente sensible como para detectar los límites de aceptación establecidos de residuo o contaminante. Se debe establecer el nivel de recuperación que el método es capaz de alcanzar. Los límites de residuos deben ser prácticos, alcanzables, verificables y basados en el residuo más perjudicial. Estos límites pueden establecerse con base a la actividad mínima farmacológica, toxicológica o fisiológica conocida del IFA o la de su componente más perjudicial.

4373

4374

4375

4376

4377

4378

12.7.6.- Los estudios de limpieza/sanitización de equipos deben contemplar la contaminación microbiológica y por endotoxinas, para aquellos procesos en los que sea necesario reducir el recuento microbiológico total o de endotoxinas del IFA o en aquellos otros procesos donde este tipo de contaminación puede resultar negativa (p. ej. IFAs no estériles empleados en la producción de medicamentos estériles).

4379

4380

4381

4382

4383

4384

4385

12.7.7.- Deberá realizarse un monitoreo de los procedimientos de limpieza, a intervalos apropiados después de la validación, para asegurar que estos procedimientos resultan efectivos cuando se emplean en la producción de rutina. La limpieza de los equipos podrá monitorearse por métodos analíticos y exámenes visuales, cuando sean factibles. El examen visual puede permitir la detección de una gran contaminación concentrada en un área pequeña que podría pasar inadvertida en el muestreo y/o análisis.

4386

4387

4388

## 12.8.- Validación de métodos analíticos

12.8.1.- Los métodos analíticos deben validarse a no ser que estén incluidos en la edición actual

4389 de una farmacopea oficial u otras referencias oficialmente reconocidas. No obstante, deberá  
4390 comprobarse y documentarse que todos los métodos de análisis son adecuados en las  
4391 condiciones reales de uso.

4392  
4393 12.8.2.- Los métodos deben validarse teniendo en cuenta las directrices ICH de validación de  
4394 métodos analíticos. El grado de validación analítica realizada deberá reflejar el propósito del  
4395 análisis y la etapa del proceso de producción del IFA.

4396  
4397 12.8.3.- Antes de comenzar una validación de los métodos analíticos, deberá disponerse de la  
4398 adecuada calificación de los equipos analíticos a emplear.

4399  
4400 12.8.4.- Se deben mantener registros completos de cualquier modificación de un método  
4401 analítico validado. Estos registros deben incluir las razones de dicha modificación así como los  
4402 datos pertinentes para verificar que la modificación da resultados tan exactos y fiables como el  
4403 método anteriormente establecido.

4404  
4405  
4406  
4407  
4408  
4409  
4410  
4411  
4412  
4413  
4414  
4415  
4416  
4417  
4418  
4419  
4420  
4421  
4422  
4423  
4424  
4425  
4426  
4427  
4428  
4429  
4430  
4431  
4432

### 4433 **13- CONTROL DE CAMBIOS**

#### 4434 **13.- Control de cambios**

4435 13.1.1.- Debe establecerse un sistema formal de control de cambios para evaluar todos los  
4436 cambios que puedan afectar a la producción o control de intermediarios o IFAs.

4437 13.1.2.- Los procedimientos escritos deben contemplar la identificación, documentación,  
4438 revisión y aprobación de cambios en materiales de partida, especificaciones, métodos  
4439 analíticos, instalaciones, sistemas auxiliares, equipos (incluyendo hardware informático),  
4440 etapas del proceso, material de acondicionamiento y etiquetado, y en los software  
4441 informáticos.

4442 13.1.3.- Cualquier propuesta de cambio que afecte a las BPF deberá redactarse, revisarse y  
4443 aprobarse por los departamentos adecuados, y revisarse y aprobarse por la/s unidad/es de  
4444 calidad.

4445 13.1.4.- Se deberá evaluar el impacto potencial del cambio propuesto sobre la calidad del  
4446 intermediario o IFA. Un sistema de clasificación puede ayudar a determinar el nivel de  
4447 análisis, validación y documentación requerida para justificar los cambios en un proceso  
4448 validado. Los cambios pueden clasificarse (p. ej. como mayores o menores) según la  
4449 naturaleza y extensión de los mismos y según los efectos que estos cambios puedan provocar  
4450 en el proceso. Se decidirán en base a un criterio científico los análisis y estudios de validación  
4451 adicionales necesarios para la justificación de un cambio en un proceso validado.

4452 13.1.5.- Cuando se implementan los cambios aprobados deberán tomarse medidas para  
4453 asegurar que todos los documentos afectados han sido revisados.

4454 13.1.6.- Deberá realizarse una evaluación sobre los primeros lotes elaborados o analizados  
4455 tras la implementación del cambio aprobado.

4456 13.1.7.- En el caso de cambios críticos deben evaluarse los posibles efectos sobre las fechas  
4457 de vencimiento o reanálisis. Si es necesario deberán someterse muestras de intermediarios y/o  
4458 IFAs, elaborados por el proceso modificado, a un programa de estabilidad acelerada y/o al  
4459 programa de seguimiento de la estabilidad.

4460 13.1.8.- Se debe informar a los elaboradores de formas farmacéuticas de los cambios  
4461 establecidos en el proceso de producción y en los procedimientos de control que pudieran  
4462 afectar la calidad del IFA.

4463  
4464  
4465  
4466  
4467  
4468  
4469  
4470  
4471  
4472  
4473  
4474  
4475  
4476  
4477  
4478  
4479  
4480  
4481  
4482

#### 4483 **14- RECHAZO Y REUTILIZACIÓN DE MATERIALES**

##### 4484 **14.1- Rechazo**

4485 Los intermediarios e IFAs que no cumplan las especificaciones establecidas deben  
4486 identificarse como tales y colocarse en cuarentena. Estos intermediarios e IFAs pueden ser  
4487 reprocesados o retrabajados según se describe a continuación. Debe registrarse el destino final  
4488 de los materiales rechazados.

##### 4489 **14.2.- Reprocesamiento**

4490 14.2.1.- Generalmente se considera una práctica aceptable la reincorporación en el proceso de  
4491 un intermediario o IFA, (incluyendo aquellos que no cumplen especificaciones), y su  
4492 reprocesado mediante la repetición de una etapa de cristalización u otras etapas de  
4493 manipulación física o química que forman parte del proceso establecido (p. ej. destilación,  
4494 filtración, cromatografía, molienda). No obstante, si se emplea el reprocesado en la mayoría  
4495 de los lotes, dicho reprocesado deberá incluirse como parte del proceso de elaboración  
4496 estándar.

4497 14.2.2.- Se considera parte del procedimiento habitual el continuar con una etapa del proceso  
4498 después de que algún control en proceso demuestre que ésta ha sido incompleta. Esta práctica  
4499 no se considera un reproceso.

4500  
4501 14.2.3.- Se considera reproceso, la reincorporación en el proceso de un material que no haya  
4502 reaccionado y la repetición de una reacción química, a no ser que sea parte del proceso  
4503 establecido. Este tipo de reproceso deberá previamente ser cuidadosamente evaluado para  
4504 asegurar que la calidad del intermediario o IFA no se vea afectada negativamente debido a la  
4505 formación de subproductos o materiales que hayan reaccionado en exceso.

### 4507 **14.3.- Retrabajo**

4508  
4509 14.3.1.- Antes de tomar la decisión de una reelaboración de lotes que no cumplen con los  
4510 estándares y las especificaciones establecidos, se debe llevar a cabo una investigación de las  
4511 razones de la no-conformidad.

4512  
4513 14.3.2.- Los lotes que han sido reelaborados deberán someterse a evaluación, análisis y test de  
4514 estabilidad (si así se justifica) junto con la documentación apropiada para demostrar que el  
4515 producto obtenido es de calidad equivalente a la de los lotes elaborados por el proceso original.  
4516 Frecuentemente, para los retrabajos, el enfoque de validación apropiado es la validación  
4517 concurrente. Mediante un protocolo debe definirse el método de retrabajo, cómo va a  
4518 realizarse y los resultados esperados. Así, aun cuando solamente exista un lote para retrabajar,  
4519 se puede elaborar un informe que permita liberar el lote una vez hallado conforme en todos sus  
4520 aspectos.

4521  
4522 14.3.3.- Los procedimientos deben incluir una comparación entre el perfil de impurezas de  
4523 cada lote reelaborado con el de los lotes elaborados por el proceso establecido. Si los métodos  
4524 analíticos de rutina no resultan adecuados para caracterizar el lote retrabajado, deberán  
4525 utilizarse métodos adicionales.

### 4526 **14.4.- Recuperación de materiales y solventes**

4527 14.4.1.- La recuperación (p. ej. de aguas madres o de filtrados) de reactivos, intermediarios o  
4528 IFAs se considera aceptable, siempre y cuando existan procedimientos aprobados y los  
4529 materiales recuperados cumplan con las especificaciones adecuadas para el uso al que estén  
4530 destinados.

4531 14.4.2.- Los solventes pueden recuperarse y reutilizarse en el mismo proceso o en procesos  
4532 diferentes, siempre que los métodos de recuperación incluyan controles que aseguren que  
4533 cumplen los niveles de calidad pertinentes antes de reutilizarse o mezclarse con otros  
4534 materiales aprobados.

4535 14.4.3.- Los solventes y reactivos nuevos y recuperados se pueden mezclar si el análisis  
4536 apropiado demuestra que son adecuados para los procesos en los cuales vayan a utilizarse.

4537 14.4.4.- El uso de solventes recuperados, aguas madres u otros materiales recuperados debe  
4538 documentarse de manera adecuada.



4539 **14.5.- Devoluciones**

4540

4541

14.5.1.- Los intermediarios o IFAs devueltos deben ser identificados como tales y colocados en cuarentena.

4542

4543

4544

4545

4546

4547

4548

14.5.2.- Si las condiciones bajo las cuales los intermediarios o IFAs fueron devueltos o almacenados (antes o durante su devolución), o el estado de los contenedores hacen dudar de su calidad, los intermediarios o IFAs devueltos deberán reprocesarse, reelaborarse o destruirse, según convenga.

4549

14.5.3.- Se deben mantener registros de los intermediarios o IFAs devueltos, incluyendo:a-

4550

Nombre y dirección del consignatario.

4551

b- Nombre del intermediario o IFA, número de lote y cantidad devuelta.

4552

c- Motivo de la devolución.

4553

d- Uso o disposición del intermediario o IFA devuelto.

4554

4555

4556

4557

4558

4559

4560

4561

4562

4563

4564

4565

4566

4567

4568

4569

4570

4571

4572

4573

4574

4575

4576

4577

4578

4579

4580

4581

4582

4583

4584

4585 **15- RECLAMOS Y RETIROS DEL MERCADO**

4586

4587

15.1.1.- Todos los reclamos relacionados con la calidad, ya se reciban de forma verbal o escrita, deben ser registrados e investigados de acuerdo a un procedimiento escrito.

4588

4589

4590

15.1.2.- Los registros de reclamos deben incluir:a- Nombre y dirección del reclamante.

- 4591 b- Nombre (y, cuando corresponda, título) y número de teléfono de la persona que efectúa  
4592 elreclamo.
- 4593 c- Naturaleza del reclamo (incluyendo nombre y número de lote del IFA).
- 4594 d- Fecha de recepción del reclamo.
- 4595 e- Acción tomada inicialmente (incluyendo fechas e identificación de la persona que tomó  
4596 laacción).
- 4597 f- Cualquier acción de seguimiento emprendida.
- 4598 g- Respuesta dada al reclamante (incluyendo la fecha en que se envió).
- 4599 h- Decisión final con respecto al intermediario o IFA.

4600  
4601 15.1.3.- Se deberán mantener registros de los reclamos para evaluar tendencias, frecuencias  
4602 relacionadas con el producto y severidad, con el objeto de tomar medidas adicionales y, si  
4603 corresponde, medidas correctivas inmediatas.

4604  
4605 15.1.4.- Debe existir un procedimiento escrito que defina las circunstancias bajo las cuales  
4606 debería considerarse un retiro del mercado de un intermediario o IFA.

4607  
4608 15.1.5.- El procedimiento de retiro del mercado debe designar quién será responsable de  
4609 evaluar la información, cómo se debe iniciar un retiro, quién debe ser informado sobre el  
4610 mismo y cómo debe tratarse el producto retirado.

4611  
4612 15.1.6.- En caso de una situación seria o con potencial riesgo de vida, se debe informar a las  
4613 autoridades sanitarias locales, nacionales y/o internacionales, y solicitar sus recomendaciones.

4614  
4615  
4616  
4617  
4618  
4619  
4620  
4621  
4622  
4623  
4624  
4625  
4626  
4627  
4628  
4629  
4630  
4631  
4632  
4633  
4634  
4635  
4636  
4637

## **16- ELABORADORES CONTRATADOS (INCLUYENDO LABORATORIOS)**

4638  
4639 16.1.1.- Todos los elaboradores y laboratorios contratados deben cumplir los requisitos de BPF  
4640 definidos en esta guía. Se debe prestar especial atención a la prevención de la contaminación  
4641

4642 cruzada y al mantenimiento de la trazabilidad.

4643

4644 16.1.2.- Los laboratorios y elaboradores contratados deben ser evaluados por el agente  
4645 contratante para asegurar que las operaciones que tienen lugar en las instalaciones del agente  
4646 contratado cumplen BPF.

4647

4648 16.1.3.- Debe existir un contrato o acuerdo formal escrito y aprobado entre contratante y  
4649 contratado que defina en detalle las responsabilidades de cada parte en cuanto a BPF,  
4650 incluyendo las medidas de calidad.

4651

4652 16.1.4.- El contrato debe permitir al agente contratante auditar las instalaciones del agente  
4653 contratado respecto al cumplimiento de BPF.

4654

4655 16.1.5.- Cuando se permita la subcontratación, el contratado no pasará a un tercero ninguna  
4656 parte del trabajo que le haya sido confiado con arreglo al contrato sin que el contratante lo  
4657 haya evaluado y aprobado previamente.

4658

4659 16.1.6.- Los registros de elaboración y análisis deben mantenerse en el lugar donde se realiza  
4660 la actividad y estar fácilmente disponibles.

4661

4662 16.1.7.- No deben realizarse cambios en el proceso, equipos, métodos analíticos,  
4663 especificaciones u otros requisitos contractuales a no ser que el contratante esté informado y  
4664 apruebe los cambios.

4665

4666

4667

4668

4669

4670

4671

4672

4673

4674

4675

4676

4677

4678

4679

4680

4681

4682

4683

4684

4685

4686

4687

4688

4689

4690

4691

4692 **17- AGENTES INTERMEDIARIOS, COMERCIALIZADORES, DISTRIBUIDORES,**  
4693 **FRACCIONADORES, REENVASADORES Y REETIQUETADORES**

4694

4695 **17.1.- Ámbito de aplicación**

4696

4697 17.1.1.- Esta sección aplica a cualquier parte que, no tratándose del elaborador original, pueda  
4698 comercializar y/o adquirir, fraccionar, reenvasar, reetiquetar, distribuir o almacenar un  
4699 intermediario o IFA.

4700

4701 17.1.2.- Todos los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores,  
4702 reenvasadores y reetiquetadores cumplirán las BPF según se definen en esta guía.

4703

### 4704 **17.2.- Trazabilidad de los IFAs e intermediarios distribuidos**

4705

4706 Los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores y  
4707 reetiquetadores dispondrán de la trazabilidad completa de los IFAs o intermediarios que  
4708 distribuyan. Los documentos que deben mantenerse y estar disponibles incluyen:

4709

a- Identidad del elaborador original.

4710

b- Dirección del elaborador original.

4711

c- Órdenes de compra o pedidos.

4712

d- Documentos relacionados al transporte.

4713

e- Documentos de recepción.

4714

f- Nombre o designación del IFA o intermediario.

4715

g- Número de lote del elaborador.

4716

h- Registros de transporte y distribución.

4717

i- Todos los Certificados de Análisis originales, incluyendo los del elaborador original.j-

4718

Fecha de vencimiento o reanálisis.

4719

### **17.3.- Gestión de la Calidad**

4720

4721 Los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores y  
4722 reetiquetadores deben establecer, documentar e implementar un sistema efectivo de gestión  
4723 de la calidad tal como se especifica en la Sección 2.

4724

### 4725 **17.4.- Fraccionamiento, reenvasado, reetiquetado y almacenamiento de IFAs e**

4726 **intermediarios**

4727

4728 17.4.1.- El fraccionamiento, reenvasado, reetiquetado y almacenamiento del IFA o del  
4729 intermediario debe realizarse bajo adecuadas normas de BPF, tal como se estipula en esta guía,  
4730 para evitar confusiones y pérdidas de identidad o pureza del intermediario o IFA.

4731

4732 17.4.2.- El fraccionamiento y reenvasado se realizará bajo condiciones ambientales apropiadas  
4733 para evitar la contaminación o contaminación cruzada.

4734

### 4735 **17.5.- Estabilidad**

4736

4737 Si el IFA o intermediario es reenvasado en un tipo de envase diferente al utilizado por el  
4738 elaborador, se llevarán a cabo estudios de estabilidad para justificar las fechas de vencimiento  
4739 o reanálisis asignadas.

4740

### 4741 **17.6.- Transferencia de la información**

4742

4743 17.6.1.- Los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores,  
4744 reenvasadores y reetiquetadores deberán transferir toda la información de calidad y la  
4745 documentación de registro recibida del elaborador del IFA o intermediario, al cliente y  
4746 viceversa.

4747  
4748  
4749  
4750  
4751  
4752  
4753  
4754  
4755  
4756  
4757  
4758  
4759  
4760  
4761  
4762  
4763  
4764  
4765  
4766  
4767  
4768  
4769  
4770  
4771  
4772  
4773  
4774  
4775  
4776  
4777  
4778  
4779  
4780  
4781  
4782  
4783  
4784  
4785  
4786  
4787  
4788  
4789  
4790  
4791  
4792  
4793  
4794  
4795  
4796  
4797  
4798  
4799  
4800  
4801

17.6.2.- El agente intermediario, comercializador, distribuidor, fraccionador, reenvasador o reetiquetador que suministra el intermediario o IFA debe proporcionar al cliente el nombre del elaborador original y el/los número/s de lote suministrados.

17.6.3.- El agente debe proveer también la identidad del elaborador original a las autoridades regulatorias, incluyendo la autorización de funcionamiento emitida por la Autoridad Sanitaria del país de origen, cuando así lo requieran. El elaborador original puede responder a las autoridades regulatorias directamente o a través de sus agentes autorizados, dependiendo de la relación legal entre éstos y el elaborador original del IFA o intermediario (en este contexto "autorizado" significa autorizado por el elaborador).

17.6.4.- Deben cumplirse los requisitos especificados para los certificados de análisis incluidos en la Sección 11.4.

### **17.7.- Tratamiento de reclamos y retiros del mercado**

17.7.1.- Los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores o reetiquetadores deben mantener registros de los reclamos y retiros del mercado, tal como se especifica en la Sección 15, para todos aquellos reclamos y retiros de mercado que lleguen a su conocimiento.

17.7.2.- Si la situación lo exige, los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores o reetiquetadores deberán revisar los reclamos junto con el elaborador original del IFA o del intermediario para determinar si debe iniciarse alguna acción adicional, o bien con otros clientes que puedan haber recibido el intermediario o IFA, o bien con las autoridades regulatorias. La investigación de la causa del reclamo o del retiro del mercado debe ser efectuada y documentada por la parte correspondiente.

17.7.3.- Cuando un reclamo esté referido al elaborador original del IFA o del intermediario, el registro mantenido por los agentes, intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores o reetiquetadores debe incluir cualquier respuesta recibida del elaborador original (incluyendo la fecha e información proporcionada).

### **17.8.- Tratamiento de las devoluciones**

Las devoluciones deben tratarse tal como se especifica en la Sección 14.52. Los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores y reetiquetadores deben mantener la documentación relativa a los IFAs o intermediarios devueltos.

## **18 - CONSIDERACIONES ESPECIALES PARA INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS ELABORADOS POR FERMENTACIÓN O CULTIVO CELULAR**

**18.1.- Generalidades**4802  
4803

18.1.1.- Este capítulo está destinado para abordar los controles específicos de los intermediarios y las sustancias activas fabricados por cultivo celular o fermentación empleando organismos naturales o recombinantes, que no se hayan tratado detalladamente en los capítulos anteriores. No se pretende que ésta sea una sección independiente. En general, serán de aplicación los principios de BPF de los otros capítulos de este documento. Adviértase que los principios de fermentación para procesos "clásicos" de producción de moléculas pequeñas y para procesos que utilizan microorganismos recombinantes o no recombinantes para la producción de proteínas y/o polipéptidos son los mismos, aún cuando el nivel de control pueda diferir. Donde aplique, en esta sección se tratarán estas diferencias. En general, el nivel de control de los procesos biotecnológicos empleados en la producción de proteínas y polipéptidos es mayor que el de los procesos clásicos de fermentación.

4815

18.1.2.- El término "proceso biotecnológico" se refiere al empleo de células o de organismos, que se han creado o modificado por técnicas de ADN recombinante, hibridoma u otras tecnologías para producir sustancias activas. Los IFAs producidos por procesos biotecnológicos consisten normalmente en sustancias de elevado peso molecular, como proteínas o polipéptidos, para los que esta sección proporciona una guía específica. Ciertas sustancias activas de bajo peso molecular, tales como antibióticos, aminoácidos, vitaminas e hidratos de carbono también pueden prepararse por técnicas de ADN recombinante. El nivel de control de estos tipos de sustancias activas es similar al empleado en los procesos de fermentación clásica.

4816  
4817  
4818  
4819  
4820  
4821  
4822  
4823  
4824  
4825

18.1.3.- El término "fermentación clásica" se refiere a los procesos que emplean microorganismos existentes en la naturaleza y/o modificados por métodos convencionales (p. ej. irradiación o mutagénesis química) para producir sustancias activas. Las sustancias activas preparadas por fermentación clásica son normalmente productos de bajo peso molecular como los antibióticos, aminoácidos, vitaminas e hidratos de carbono.

4826  
4827  
4828  
4829  
4830  
4831

18.1.4.- La producción de IFAs o de intermediarios por cultivos celulares o fermentación implica procesos biológicos como cultivos celulares o de extracción y purificación de materiales procedente de organismos vivos. Nótese que pueden existir etapas de proceso adicionales, tales como una modificación físico-química, que son parte del proceso de fabricación. Los materiales de partida empleados (p.ej. medios de cultivo, buffers) pueden ser una fuente potencial de contaminantes biológicos. Según su origen, método de preparación y el uso al que se destine el intermediario o el IFA, puede ser necesario un control de la carga biológica, de contaminación viral y/o de endotoxinas durante la fabricación y monitoreo del proceso en determinadas etapas.

4832  
4833  
4834  
4835  
4836  
4837  
4838  
4839  
4840  
4841

18.1.5.- Deben establecerse controles apropiados en todas las etapas de fabricación para garantizar la calidad de los intermediarios y/o de los IFAs. Aun cuando esta guía comienza en la etapa de cultivo celular/fermentación, las etapas previas (p. ej. generación, caracterización y mantenimiento de bancos celulares) deben realizarse bajo los controles adecuados. Esta guía tendrá aplicación a partir del momento en que un vial de células es retirado del banco celular para ser utilizado en elaboración.

4842  
4843  
4844  
4845  
4846  
4847  
4848

18.1.6.- Para minimizar la contaminación, los equipos y el entorno dispondrán de controles apropiados. Los criterios de aceptación para la calidad del ambiente, y la frecuencia de control o seguimiento dependerán de la etapa del proceso y las condiciones de producción (equipos cerrados, abiertos o confinados).

4849  
4850  
4851  
4852

18.1.7.- En general, los controles en proceso deben tener en cuenta:

4853  
4854  
4855

- el mantenimiento del banco celular de trabajo,
- una apropiada inoculación y expansión del cultivo,

- 4856 - el control de los parámetros críticos de operación durante el cultivo celular  
4857 o la fermentación,
- 4858 - el seguimiento del proceso de crecimiento celular, de la viabilidad (para la  
4859 mayoría de los procesos de cultivo celular) y de la productividad, de corresponder,  
4860 procedimientos de recolección (cosecha) y purificación que eliminen células, residuos  
4861 celulares y componentes de los medios de cultivo protegiendo a su vez al intermediario  
4862 o al IFA de la contaminación (en particular de naturaleza microbiológica) y de la pérdida  
4863 de calidad,
- 4864 - seguimiento de la carga biológica y si es necesario, de los niveles de  
4865 endotoxinas en las etapas adecuadas del proceso, y
- 4866 - los aspectos específicos de seguridad viral, tal como se describen en la guía de  
4867 ICH Q5A "Quality of Biotechnological products: Viral safety evaluation of  
4868 Biotechnology products derived from cell lines of Human or Animal origin".  
4869
- 4870 18.1.8.- Cuando sea apropiado, se debe demostrar la remoción de componentes del medio,  
4871 proteínas de la célula huésped, impurezas relacionadas con el proceso o con el producto y otros  
4872 contaminantes.  
4873

## 4874 **18.2.- Mantenimiento y documentación del banco celular**

- 4875 18.2.1.- El acceso a los bancos celulares debe estar limitado al personal autorizado.
- 4876 18.2.2.- Los bancos celulares se deben mantener en las condiciones de almacenamiento  
4877 diseñadas para permitir la viabilidad y evitar la contaminación.
- 4878 18.2.3.- Deben mantenerse registros de uso de cada vial de bancos celulares y de sus  
4879 condiciones de almacenamiento.  
4880
- 4881 18.2.4.- Cuando corresponda, los bancos celulares deben ser monitoreados periódicamente para  
4882 determinar si son adecuados para su uso.  
4883
- 4884 18.2.5.- Se puede obtener información más completa sobre los bancos celulares siguiendo las  
4885 directrices de ICH Q5D "*Quality of Biotechnological products: Derivation and  
4886 characterization of cell substrates used for production of Biotechnological /Biological  
4887 products*".  
4888  
4889  
4890  
4891

## 4892 **18.3.- Cultivo celular /fermentación**

- 4893 18.3.1.- Cuando sea necesaria la adición aseptica de substratos celulares, medios, buffers o  
4894 gases, se deben usar, siempre que sea posible, sistemas cerrados o segregados. Si la inoculación  
4895 inicial o las subsiguientes transferencias o adiciones (medios, buffers) se realizan en recipientes  
4896 abiertos, deberán existir procedimientos y controles para minimizar la contaminación.  
4897  
4898
- 4899 18.3.2.- Cuando la calidad del IFA pudiera verse afectada por contaminación microbiológica,  
4900 las operaciones con recipientes abiertos se deben realizar en cabinas de seguridad biológica o  
4901 en ambientes controlados similares.  
4902
- 4903 18.3.3.- El personal debe estar equipado y vestido adecuadamente y tomar precauciones  
4904 especiales en el manejo de los cultivos.  
4905
- 4906 18.3.4.- Se deben monitorear los parámetros críticos (p. ej. temperatura, pH, velocidad de  
4907 agitación, adición de gases, presión) para asegurar consistencia con respecto al proceso  
4908 establecido. Se deben controlar además, cuando corresponda, el crecimiento celular, la  
4909 viabilidad (en la mayoría de procesos de cultivo celular) y la productividad. Los parámetros  
4910 críticos pueden variar de un proceso a otro, y para la fermentación clásica, ciertos parámetros  
4911 como la viabilidad celular, pueden no ser monitoreados.

- 4912  
4913 18.3.5.- El equipamiento para cultivo celular se debe limpiar y esterilizar después de su uso. El  
4914 equipamiento para fermentación se debe limpiar, desinfectar o esterilizar, según corresponda.  
4915  
4916 18.3.6.- Cuando sea apropiado, los medios de cultivo deben ser esterilizados antes del uso,  
4917 para proteger la calidad del IFA.  
4918  
4919 18.3.7.- Deben existir procedimientos adecuados para detectar contaminaciones y determinar  
4920 el curso de acción a tomar. Entre ellos se incluirán los procedimientos para determinar el  
4921 impacto de la contaminación sobre el producto y aquellos procedimientos para descontaminar  
4922 el equipo y acondicionarlo para su uso en lotes sucesivos. Los organismos extraños detectados  
4923 durante los procesos de fermentación se deben identificar adecuadamente y se debe evaluar el  
4924 efecto de su presencia en la calidad del producto. El resultado de dicha evaluación se debe  
4925 tomar en consideración en la disposición del material producido.  
4926  
4927 18.3.8.- Se deben mantener registros de los eventos de contaminación.  
4928  
4929 18.3.9.- Según los casos, los equipos compartidos (multiproductos) pueden requerir ensayos  
4930 adicionales tras la limpieza entre campañas, para minimizar la contaminación cruzada.  
4931  
4932 **18.4.- Recolección, aislamiento y purificación.**  
4933  
4934 18.4.1.- Las etapas de recolección, ya sean para la remoción de células o componentes celulares  
4935 o para recoger componentes celulares tras la ruptura celular, deben realizarse en equipos y áreas  
4936 diseñados para minimizar la contaminación.  
4937  
4938 18.4.2.- Los procedimientos de recolección y purificación deben ser adecuados para remover o  
4939 inactivar el microorganismo productor, los desechos celulares y los componentes del medio de  
4940 cultivo, mientras minimizan la degradación, contaminación y pérdida de calidad, con el fin de  
4941 asegurar que la calidad del intermediario o sustancia activa que se recupera se mantenga.  
4942  
4943 18.4.3.- Todos los equipos empleados se deben limpiar y desinfectar después de su uso. Sin  
4944 embargo, se admite la elaboración de lotes sucesivos sin limpieza intermedia, si se demuestra  
4945 que no se compromete la calidad del intermediario o sustancia activa.  
4946  
4947 18.4.4.- Cuando se utilicen sistemas abiertos, la purificación deberá realizarse bajo condiciones  
4948 ambientales adecuadas para la conservación de la calidad del producto.  
4949  
4950 18.4.5.- Si el equipo se va a utilizar para más de un producto, puede ser necesario disponer de  
4951 controles adicionales, como resinas cromatográficas dedicadas o análisis adicionales.  
4952  
4953 **18.5.- Etapas de remoción e inactivación viral.**  
4954  
4955 18.5.1.- Para información más específica seguir las directrices de ICH Q5A "*Quality of*  
4956 *Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from*  
4957 *Cell Lines of Human or Animal Origin*".  
4958  
4959 18.5.2.- Las etapas de remoción e inactivación viral son pasos críticos para algunos procesos  
4960 biotecnológicos y deben llevarse a cabo dentro de sus parámetros validados.  
4961  
4962 18.5.3.- Se deben tomar precauciones adecuadas para evitar la posible contaminación viral  
4963 entre las etapas previas y posteriores a la remoción / inactivación del virus. Por consiguiente,  
4964 el trabajo en equipos abiertos se debe realizar en zonas separadas de otras actividades de  
4965 producción y con unidades separadas de tratamiento de aire.  
4966  
4967 18.5.4.- Normalmente el mismo equipo no se utiliza para distintas etapas de purificación. Sin



4968 embargo, si esto ocurriera, dicho equipo se debe limpiar y desinfectar adecuadamente antes de  
4969 ser reutilizado. Se deben tomar las precauciones necesarias para evitar un posible arrastre de  
4970 virus (p.ej. a través del ambiente o del equipo) procedentes de etapas anteriores.

4971  
4972  
4973  
4974  
4975  
4976  
4977  
4978  
4979  
4980  
4981  
4982  
4983  
4984  
4985  
4986  
4987  
4988  
4989  
4990  
4991  
4992  
4993  
4994  
4995  
4996  
4997  
4998  
4999  
5000  
5001  
5002  
5003  
5004  
5005  
5006  
5007  
5008  
5009  
5010  
5011  
5012  
5013  
5014  
5015  
5016  
5017  
5018  
5019  
5020  
5021

5022  
5023  
5024

## **19 – IFAs PARA ENSAYOS CLÍNICOS**

5025

### **19.1.- Generalidades**

5026  
5027  
5028

19.1.1 No todos los controles en las secciones anteriores de esta Guía son apropiados para el fabricación de una nuevo IFA para uso en investigación durante su desarrollo. La sección 19 proporciona orientación específica para estas circunstancias.

5029  
5030  
5031  
5032  
5033  
5034  
5035  
5036  
5037

19.1.2 Los controles utilizados en la fabricación de API para su uso en ensayos clínicos deben ser consistente con la etapa de desarrollo del producto farmacéutico que incorpora el API. Los procedimientos de proceso y prueba deben ser flexibles para permitir cambios a medida que el conocimiento del proceso aumenta y las pruebas clínicas de un medicamento progresan desde pre-etapas clínicas a través de etapas clínicas. Una vez que el desarrollo del fármaco alcanza la etapa donde el API se produce para su uso en productos farmacéuticos destinados a ensayos clínicos, los fabricantes deben asegurarse de que los API se fabriquen en instalaciones adecuadas utilizando procedimientos de producción y control apropiados para asegurar la calidad de los API.

5038

### **19.2 Calidad.**

5039  
5040

19.2.1 Deben aplicarse conceptos de GMP apropiados en la producción de API para su uso en ensayos clínicos con un mecanismo adecuado de aprobación de cada lote.

5041  
5042

19.2.2 Debe establecerse unidad/es de calidad independiente de la producción para la aprobación o rechazo de cada lote de IFA para su uso en ensayos clínicos.

5043  
5044

19.2.3 Algunas de las funciones de análisis comúnmente realizadas por la(s) unidad(es) de calidad pueden ser realizadas dentro de otras unidades organizativas.

5045  
5046

19.2.4 Las medidas de calidad deben incluir un sistema para probar las materias primas, el material de empaque, intermedios y APIs.

5047

19.2.5 Deben evaluarse los problemas de proceso y calidad.

5048  
5049

19.2.6 El etiquetado de los APIs previstos para su uso en ensayos clínicos debe estar debidamente controlado y debe identificarse el material como para uso en investigación.

5050

### **19.3 Equipos e Instalaciones**

5051  
5052  
5053  
5054

19.3.1 Durante todas las fases del desarrollo clínico, incluido el uso de instalaciones de pequeña escala o laboratorios para fabricar lotes de API para su uso en ensayos clínicos, los procedimientos debe estar en su lugar para garantizar que el equipo esté calibrado, limpio y adecuado para su uso previsto.

5055  
5056

19.3.2 Los procedimientos para el uso de las instalaciones deben garantizar que los materiales se manipulen de manera que minimice el riesgo de contaminación y contaminación cruzada.

5057

### **19.4 Control de Materias Primas**

5058  
5059  
5060  
5061

19.4.1 Las materias primas utilizadas en la producción de IFA para uso en ensayos clínicos deben ser evaluado mediante análisis, o recibido con el análisis de un proveedor y sujeto a pruebas de identificación. Cuando un material se considera peligroso, el análisis de un proveedor debe satisfacer.

5062 19.4.2 En algunos casos, la idoneidad de una materia prima puede determinarse antes de su uso  
5063 basado en la aceptabilidad en reacciones a pequeña escala (es decir, pruebas de uso) en lugar  
5064 de en ensayos analíticos solos.

## 5065 **19.5 Producción**

5066 19.5.1 La producción del IFA para su uso en ensayos clínicos debe documentarse en cuadernos  
5067 de laboratorio, batch records, o por otros medios apropiados. Estos documentos deben incluir  
5068 información sobre el uso de materiales de producción, equipo, procesamiento y observaciones  
5069 científicas.

5070 19.5.2 Los rendimientos esperados pueden ser más variables y menos definidos que los  
5071 rendimientos esperados utilizados en procesos comerciales. No se esperan investigaciones  
5072 sobre las variaciones de rendimiento.

## 5073 **19.6 Validación**

5074 19.6.1 La validación del proceso para la producción del IFA para su uso en ensayos clínicos  
5075 normalmente inapropiado, donde se produce un solo lote de IFA o donde el proceso cambia  
5076 durante el desarrollo del IFA hacen que la replicación por lotes sea difícil o inexacta. La  
5077 combinación de controles, calibración y, en su caso, la calificación del equipo asegura la  
5078 calidad del IFA durante esta fase de desarrollo.

5079 19.6.2 La validación del proceso debe realizarse de acuerdo con la Sección 12 cuando los lotes  
5080 se producen para uso comercial, incluso cuando tales lotes se producen en una escala piloto o  
5081 pequeña.

## 5082 **19.7 Cambios**

5083 19.7.1 Se esperan cambios durante el desarrollo, a medida que se gana conocimiento y se  
5084 aumenta la producción. Cada cambio en la producción, especificaciones o en los  
5085 procedimientos de análisis deben ser registrados adecuadamente.

## 5086 **19.8 Controles de laboratorio**

5087 19.8.1 Los métodos analíticos para evaluar un lote de API para ensayos clínicos pueden no  
5088 estar aún validados, pero deben ser científicamente sólidos.

5089 19.8.2 Debe existir un sistema para retener muestras de reserva de todos los lotes. Este sistema  
5090 debe garantizar que se retenga una cantidad suficiente de muestra por un período de tiempo  
5091 apropiado después de la aprobación, terminación o discontinuación de uso.

5092 19.8.3 La fecha de caducidad y reanálisis como se define en la Sección 11.6 se aplica a las API  
5093 existentes utilizadas en ensayos clínicos. Para las nuevas IFAs, la Sección 11.6 normalmente  
5094 no se aplica en las primeras etapas de ensayos clínicos.

## 5095 **19.9 Documentación**

5096 19.9.1 Debe existir un sistema para garantizar que la información obtenida durante el desarrollo  
5097 y la fabricación del IFA para su uso en ensayos clínicos este documentada y disponible.

5098 19.9.2 El desarrollo e implementación de los métodos analíticos utilizados para la liberación  
5099 de un lote de IFA para su uso en ensayos clínicos debe ser apropiadamente documentado.

5100 19.9.3 Se debe utilizar un sistema para conservar registros y documentos de producción y  
5101 control. Este sistema debe garantizar que los registros y documentos se conserven durante un  
5102 período de tiempo apropiado después de la aprobación, terminación o discontinuación de su  
5103 aplicación.

5104  
5105  
5106  
5107  
5108  
5109  
5110  
5111  
5112  
5113  
5114  
5115  
5116  
5117  
5118  
5119  
5120  
5121  
5122  
5123  
5124  
5125  
5126  
5127  
5128  
5129  
5130  
5131  
5132  
5133  
5134  
5135  
5136  
5137  
5138  
5139  
5140  
5141  
5142  
5143  
5144  
5145  
5146  
5147  
5148  
5149  
5150  
5151  
5152

5153  
5154  
5155

5156 **20.- GLOSARIO**

5157 **AGUAS MADRES**

5158 El líquido residual que queda después de los procesos de cristalización o aislamiento. Puede  
5159 contener materiales sin reaccionar, intermediarios, restos del IFA y/o impurezas. Puede  
5160 emplearse en otros procesos.

5161

5162 **CALIBRACIÓN**

5163 La demostración de que un instrumento o dispositivo particular produce resultados dentro de  
5164 los límites especificados cuando se compara con un patrón de referencia o trazable a través de  
5165 una serie de mediciones apropiadas.

5166

5167 **CALIFICACIÓN**

5168 Acción de probar y documentar que los equipos o sistemas auxiliares se han instalado  
5169 adecuadamente, funcionan correctamente y producen realmente los resultados esperados. La  
5170 calificación es una parte de la validación, sin embargo, sólo las etapas individuales de  
5171 calificación no constituyen una validación de proceso.

5172

5173 **CARGA MICROBIOLÓGICA**

5174 Nivel y tipo (objetables o no) de microorganismos que pueden estar presentes en materias  
5175 primas, materiales de partida de IFAs, intermediarios o IFAs. No debe considerarse  
5176 contaminación a menos que se excedan los niveles o se detecten microorganismos objetables  
5177 definidos.

5178

5179 **COADYUVANTES DEL PROCESO**

5180 También llamados auxiliares de proceso. Materiales, excluyendo solventes, empleados como  
5181 ayuda en la elaboración de un intermediario o IFA que no participan directamente en la reacción  
5182 química (p. ej. coadyuvantes de filtración, carbón activado, etc.).

5183

5184 **CONTAMINACIÓN**

5185 La introducción no deseada de impurezas de naturaleza química o microbiológica, o de  
5186 sustancias extrañas, dentro de un material de partida, intermediario o IFA durante la  
5187 producción, muestreo, envasado o reenvasado, almacenamiento o transporte.

5188

5189 **CONTAMINACIÓN CRUZADA**

5190 Contaminación de un material o producto con otro material o producto.

5191

5192 **CONTROL DE LA CALIDAD (QC)**

5193 Verificación o ensayo para comprobar que se cumplen las especificaciones.

5194 **CONTROLES EN PROCESO**

5195 Verificaciones efectuadas durante la producción para monitorear y, de ser necesario, ajustar el  
5196 proceso y/o asegurar que el intermediario o IFA cumple con sus especificaciones.

5197

5198 **CRITERIOS DE ACEPTACIÓN**

5199 Límites numéricos, rangos u otras medidas adecuadas para la aceptación de los resultados de  
5200 ensayos.

5201

5202 **CRÍTICO**

5203 Describe una etapa, condición del proceso, requerimiento de ensayo, u otros parámetros o  
5204 aspectos relevantes que deben controlarse dentro de los criterios preestablecidos para asegurar  
5205 que el IFA cumple sus especificaciones.

|      |   |
|------|---|
| 5206 |   |
| 5207 | <b>CUARENTENA</b>   |
| 5208 | Estado de materiales aislados físicamente o por otros medios eficaces, pendientes de ser        |
| 5209 | posteriormente aprobados o rechazados.  |
| 5210 |   |
| 5211 | <b>DESVIACIÓN</b>   |
| 5212 | Desvío de la instrucción aprobada o del estándar establecido.                                   |
| 5213 |   |
| 5214 | <b>ELABORACIÓN/FABRICACIÓN</b>  |
| 5215 | Todas aquellas operaciones de recepción de materiales, producción, envasado, reenvasado,        |
| 5216 | etiquetado, reetiquetado, control de calidad, liberación, almacenamiento y distribución de      |
| 5217 | IFAs y sus controles relacionados.  |
| 5218 |   |
| 5219 | <b>ELABORADOR CONTRATADO</b>  |
| 5220 | Un elaborador que realiza algunos aspectos de la elaboración en nombre del elaborador original. |
| 5221 |   |
| 5222 | <b>ESPECIFICACIÓN</b>   |
| 5223 | Un listado de los ensayos, referencias a métodos analíticos y criterios de aceptación adecuados |
| 5224 | siendo estos límites numéricos, rangos u otros criterios para el ensayo descrito. Establece un  |
| 5225 | conjunto de criterios que debe cumplir un material para ser considerado aceptable para el uso   |
| 5226 | propuesto. “Conforme a especificación” indica que el material, cuando se analiza según los      |
| 5227 | procedimientos analíticos indicados, cumple los criterios de aceptación establecidos.           |
| 5228 |   |
| 5229 | <b>ESTÁNDAR DE REFERENCIA PRIMARIO</b>  |
| 5230 | Sustancia que ha demostrado, mediante un conjunto extenso de ensayos analíticos, ser un         |
| 5231 | material auténtico de elevada pureza. Este estándar puede ser: (1) obtenido de un organismo     |
| 5232 | reconocido oficialmente, o (2) preparado mediante síntesis independiente, o (3) obtenido de     |
| 5233 | material de producción disponible de elevada pureza, o (4) preparado por purificación ulterior  |
| 5234 | de un material de producción existente.   |
| 5235 |   |
| 5236 | <b>ESTÁNDAR DE REFERENCIA SECUNDARIO</b>  |
| 5237 | Una sustancia de pureza y calidad establecida por comparación con un estándar de referencia     |
| 5238 | primario, utilizada como estándar de referencia para los análisis de laboratorio de rutina.     |
| 5239 |   |
| 5240 | <b>FECHA DE VENCIMIENTO</b>   |
| 5241 | La fecha indicada en el envase o etiqueta de un IFA, designando el período de tiempo durante    |
| 5242 | el cual se espera que el IFA permanezca dentro de las especificaciones de vida útil, al         |
| 5243 | almacenarse bajo las condiciones definidas y después de la cual no debe usarse el producto.     |
| 5244 |   |
| 5245 | <b>FECHA DE REANÁLISIS</b>  |
| 5246 | La fecha en la que un material debe volver a analizarse para asegurar que todavía sigue siendo  |
| 5247 | apto para su uso.   |
| 5248 |   |
| 5249 | <b>FIRMA</b>  |
| 5250 | Registro de la persona que realizó una determinada acción o revisión. Puede ser en forma de     |
| 5251 | iniciales, firma completa manuscrita, sello personal, o firma electrónica segura y autenticada. |
| 5252 |   |
| 5253 | <b>GARANTÍA DE CALIDAD (QA)</b>   |
| 5254 | La suma de todas las medidas organizativas implantadas con el fin de garantizar que todos los   |
| 5255 | IFAs son de la calidad requerida para el uso al que se destinan, y que los sistemas de calidad  |
| 5256 | se mantienen.   |
| 5257 |   |
| 5258 | <b>IMPUREZA</b>   |
| 5259 | Cualquier componente presente en el intermediario o IFA que no sea la entidad deseada.          |
| 5260 |   |
| 5261 | <b>INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO (IFA)</b>  |

5262 Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinada a ser usada en la elaboración de un  
5263 producto medicinal y que, cuando se emplea en la producción de un medicamento, resultan  
5264 serel componente activo del mismo. Estas sustancias están destinadas a producir actividad  
5265 farmacológica u otros efectos directos en el diagnóstico, cura, alivio, tratamiento o prevención  
5266 de enfermedades, o en la estructura o funcionalidad del cuerpo.

5267

5268

### **INTERMEDIARIO**

5269

5270

5271

5272

5273

5274

Un material producido en las etapas del proceso de un IFA que sufre cambios moleculares o purificaciones antes de convertirse en el IFA. Un intermediario puede aislarse o no. (NOTA: en esta guía se tratan únicamente aquellos intermediarios producidos después del punto que la compañía ha definido como el punto inicial de la producción del IFA)

### **LOTE**

5275

5276

5277

5278

5279

5280

Una cantidad específica de material producida en un proceso o serie de procesos de forma que pueda esperarse que sea homogénea dentro de límites especificados. En el caso de la producción continua, un lote puede corresponder a una fracción definida de la producción. El tamaño del lote puede ser definido ya sea por una cantidad fija o por la suma de producto fabricado en un intervalo de tiempo fijado.

5281

### **MATERIA PRIMA**

5282

5283

5284

Término general utilizado para designar los materiales de partida, reactivos y solventes destinados a ser utilizados en la producción de un intermediario o IFA.

5285

### **MATERIAL**

5286

5287

5288

5289

Término general utilizado para designar materias primas (materiales de partida, reactivos, solventes), coadyuvantes del proceso, intermediarios, IFAs y materiales de envasado y etiquetado.

5290

### **MATERIAL DE ENVASADO**

5291

5292

5293

Cualquier material destinado a proteger un intermediario o IFA durante el almacenamiento o transporte.

5294

### **MATERIAL DE PARTIDA DEL IFA**

5295

5296

5297

5298

5299

5300

Una materia prima, intermediario o IFA que es utilizada en la producción de otro IFA y que se incorpora como fragmento estructural significativo en la estructura del IFA. Puede tratarse de un producto comercial, un material adquirido de uno o más proveedores bajo contrato o acuerdo comercial, o producido por la misma compañía. Normalmente los materiales de partida de un IFA cuentan con propiedades químicas y estructurales definidas.

5301

### **MEDICAMENTO (PRODUCTO FARMACÉUTICO)**

5302

5303

5304

Forma farmacéutica en su envase inmediato final destinado a su comercialización (referencia Q1A).

5305

### **NÚMERO DE LOTE**

5306

5307

5308

Una combinación única de números, letras y/o símbolos que identifica un lote y a partir del cual se puede determinar el historial de producción y distribución del lote.

5309

### **PERFIL DE IMPUREZAS**

5310

5311

Descripción de las impurezas, identificadas o no, presentes en un IFA.

5312

### **PROCEDIMIENTO**

5313

5314

5315

Descripción documentada de las operaciones a realizar, las precauciones a tomar y las medidas a aplicar relacionadas directa o indirectamente con la elaboración de un intermediario o IFA.

5316

### **PRODUCCIÓN**

5317

Todas las operaciones involucradas en la elaboración de un IFA desde la recepción de

5318 materiales, a lo largo del proceso y hasta el acondicionamiento final del IFA.

5319

5320

### **PROTOCOLO DE VALIDACIÓN**

5321

5322

5323

5324

5325

5326

5327

### **RENDIMIENTO ESPERADO**

5328

5329

5330

5331

### **RENDIMIENTO TEÓRICO**

5332

5333

5334

5335

### **REPROCESO**

5336

5337

5338

5339

5340

5341

5342

### **RETRABAJO**

5343

5344

5345

5346

5347

5348

### **SISTEMA INFORMÁTICO**

5349

5350

5351

5352

### **SISTEMA INFORMATIZADO**

5353

5354

5355

### **SOLVENTE**

5356

5357

5358

5359

### **UNIDAD/ES DE CALIDAD**

5360

5361

5362

5363

5364

### **VALIDACIÓN**

5365

5366

5367

5368

5369

5370

5371

5372

5373



5374  
5375  
5376  
5377  
5378  
5379  
5380  
5381

## ANEXO 1

5382  
5383

### FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES

5384  
5385  
5386

#### Principio

5387  
5388  
5389  
5390  
5391  
5392

La fabricación de productos estériles está sujeta a requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de pirogénos. Depende, en gran parte, de la habilidad, formación y actitud del personal implicado. La Garantía de Calidad reviste una importancia especial y esta fabricación debe seguir estrictamente métodos de preparación y procedimientos cuidadosamente establecidos y validados.

5393  
5394  
5395  
5396

La garantía de la esterilidad y de otros aspectos de calidad de los medicamentos no debe depender únicamente de los ensayos realizados al final del proceso o sobre el producto terminado.

5397  
5398  
5399  
5400

Nota: esta guía no contiene métodos detallados para determinar la limpieza microbiológica y de partículas en el aire, las superficies, etc. Para ello se hace referencia a otras guías como las incluidas en las normas ISO (*International Organization for Standardization*).

5401  
5402

#### SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICO

5403  
5404  
5405  
5406  
5407  
5408  
5409  
5410

**I.** La fabricación de los productos estériles es una actividad compleja que requiere medidas de controles adicionales para asegurar la calidad de los productos manufacturados. El sistema de calidad farmacéutico (SCF) debe abarcar y abordar las necesidades específicas de producto estéril y asegurar que todas las actividades están efectivamente controladas de manera tal que los productos finales están libres de contaminación microbiológica y cualquier otra contaminación. En adición a los requerimientos detallados en el capítulo 1 de BPF, el SCF para elaboradores de productos estériles debe asegurar:

5411  
5412  
5413  
5414  
5415  
5416

**Ia.** La existencia de un sistema de manejo de riesgos efectivo durante todo el ciclo de vida del producto para minimizar la contaminación microbiológica y garantizar la seguridad y calidad de los productos estériles manufacturados incluyendo aseguramiento de esterilidad y personal con suficiente conocimiento y experiencia en relación a los productos manufacturados y a los métodos empleados durante la manufactura.

5417  
5418  
5419  
5420

**Ib.** Un análisis de la causa raíz de las fallas en procedimientos, procesos o equipamiento ya que es la clave para asegurar que el riesgo asociado a los productos está correctamente entendido y que las medidas correctivas y/o preventivas están debidamente implementadas.

5421  
5422  
5423  
5424  
5425  
5426

**Ic.** La identificación, evaluación, eliminación (de corresponder) y control de riesgos para: prevenir la contaminación, realizar el monitoreo y detección de la contaminación y establecer los requerimientos de proceso y criterios de aceptación para todos los elementos estériles involucrados en el proceso de manufactura. La evaluación de riesgo debe estar documentada y debe incluir la justificación de las decisiones tomadas en relación a la mitigación de los riesgos y a los riesgos residuales. Debe ser revisada regularmente como parte de la gestión de calidad

5427      encurso, durante control de cambios y en la revisión anual de producto. La evaluación de riesgo  
5428      debe abarcar también los procesos asociados con la finalización del producto estéril y el  
5429      transporte de manera tal que no comprometan la esterilidad del mismo en relación a la  
5430      integridad de los envases y asegure que los productos medicinales son almacenados y  
5431      mantenidos de acuerdo con las condiciones de almacenamiento aprobadas.

5432

5433      **I.d.** Las personas responsables de la liberación de los productos tienen acceso a la información  
5434      de manufactura y calidad y poseen conocimientos y experiencias en manufactura y atributos de  
5435      calidad crítica de formas farmacéuticas estériles, para comprobar que los medicamentos  
5436      han sido fabricados de acuerdo con el proceso aprobado/validado y cumplen con las especifica-

5437 ciones de calidad adecuada.

5438

5439

5440

5441

5442

5443

5444

5445

## 5446 GENERAL

5447

5448

5449

5450

5451

5452

5453

5454

5455

5456

5457

5458

5459

5460

5461

5462

5463

5464

5465

5466

5467

5468

5469

5470

5471

5472

5473

5474

5475

5476

5477

5478

5479

5480

5481

5482

5483

5484

5485

5486

5487

5488

5489

**II.** Las no conformidades son investigadas, ya sea por fallas en el test de esterilidad o por excursiones o desviaciones en el monitoreo ambiental o desviaciones de procedimientos establecidos, con un enfoque especial sobre el impacto potencial de la esterilidad, no sólo para el lote específico de que se trate, sino también sobre otros lotes potencialmente afectados. Las razones para incluir o excluir lotes del objetivo de la investigación debe estar registrado y justificado durante la investigación.

**1.** La fabricación de productos estériles debe realizarse en zonas limpias. El acceso a estas zonas debe realizarse a través de esclusas para el personal y/o los equipos y materiales. Las zonas limpias deben mantener un nivel de limpieza adecuado y han de estar dotadas de aire filtrado a través de filtros de una eficiencia comprobada. (Anexo 9)

**2.** Las diversas operaciones de preparación de los componentes, preparación del producto y llenado deben realizarse en zonas separadas dentro de la zona limpia. Las operaciones de fabricación se dividen en dos categorías: aquellas en que el producto se esteriliza al final y aquellas que se realizan asépticamente en todas o algunas de sus fases.

**3.** Las zonas limpias para la fabricación de productos estériles se clasifican según las características requeridas del entorno. Cada operación de fabricación exige un grado adecuado de limpieza del entorno, en estado de funcionamiento, para minimizar los riesgos de contaminación microbiana o de partículas en el producto o los materiales que se estén manipulando.

**3.1** A fin de cumplir las condiciones “en funcionamiento”, estas zonas deben diseñarse de forma que alcancen ciertos niveles especificados de limpieza del aire cuando estén “en reposo”. La situación “en reposo” es aquella en la que la instalación está completa y operativa, con los equipos de producción instalados pero sin que esté presente el personal. La situación “en funcionamiento” es aquella en la que la instalación está funcionando de la forma definida de trabajo con el número específico de personas trabajando. Los estados “en funcionamiento” y “en reposo” deben estar definidos en cada sala limpia o zona de salas limpias.

**3.2** Para la fabricación de medicamentos estériles se distinguen cuatro clases o grados:

**Grado A:** zonas donde se realizan operaciones de alto riesgo tales como las zonas de llenado, de bandejas de tapones, de ampollas/viales abiertos y de realización de conexiones asépticas. Normalmente estas condiciones son provistas por estaciones de trabajo de flujo laminar. Los sistemas de flujo laminar deben proporcionar una velocidad homogénea del aire en un intervalo de 0,36 – 0,54 m/s (valor orientativo) a la misma altura a la cual los productos y componentes están ubicados. Debe demostrarse y validarse el mantenimiento de la unidireccionalidad del flujo de aire en el área grado A. El ingreso de operadores en áreas Grado A debe ser minimizado por el correcto diseño del área, proceso y procedimiento.

**Grado B:** entorno para la zona de grado A en el caso de preparación y llenado asépticos. Los accesos al área deben ser de la misma clase. Grados de limpieza menores pueden ser considerados cuando se utiliza la tecnología de aislador (ítems 21 al 25).

**Grados C y D:** zonas limpias para realizar fases menos críticas de la fabricación de productos estériles o en un sistema cerrado para realizar actividades durante las cuales el producto no está directamente expuesto).

5490  
5491  
5492  
5493  
5494  
5495  
5496  
5497  
5498

#### Clasificación de salas limpias y dispositivos de aire limpio.

4. Las salas limpias y los dispositivos de aire limpio deben clasificarse según las normas ISO 14644-1:2015.

La clasificación debe diferenciarse claramente del monitoreo ambiental del proceso en funcionamiento.

En la siguiente tabla se muestran la máxima concentración de partículas en el aire permitidas para cada grado en reposo, en funcionamiento y para monitoreo continuo.

|                  | Número máximo de partículas indicado en la tabla permitido por tamaño igual o superior al m <sup>3</sup> (1) |                            |                               |                                   |                            |
|------------------|--|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
|                  | Clasificación de Áreas   |                            |                               | Monitoreo continuo <sup>(c)</sup> |                            |
|                  | En reposo  | En funcionamiento          | Clase ISO en reposo/operación | En reposo                         | En funcionamiento          |
| Grado            | 0,5µm/m <sup>3</sup>   | 0,5µm/m <sup>3</sup>       |                               | 5µm/m <sup>3</sup>                | 5µm/m <sup>3</sup>         |
| A <sup>(b)</sup> | 3.520  | 3.520                      | 5/5                           | -20                               | 20                         |
| B                | 3.520  | 352.000                    | 5/7                           | 29                                | 2.900                      |
| C                | 352.000  | 3.520.000                  | 7/8                           | 2.900                             | 29.000                     |
| D                | 3.520.000  | No definido <sup>(a)</sup> | 8                             | 29.000                            | No definido <sup>(a)</sup> |

5499  
5500  
5501  
5502  
5503  
5504  
5505  
5506  
5507  
5508  
5509  
5510  
5511  
5512  
5513  
5514  
5515  
5516  
5517  
5518

(1).- Los valores de partículas de diferentes tamaños deben interpretarse como partículas mayores o iguales a X ( por ejemplo  $\geq 0.5 \mu\text{m}$ )

(a).- Para grado D, no están definidos los límites en operación; la empresa deberá establecer sus límites basados en el análisis de riesgo y en los datos históricos (estudios de tendencias), cuando corresponda.

(b)-Para clasificar las zonas en grado A, debe tomarse en cada punto de muestreo un volumen mínimo de muestra de 1 m<sup>3</sup>.

(c).-Los datos de partículas de este tamaño deben estar informados junto con el tamaño de 0.5µ

5. Para fines de la clasificación inicial , la metodología a aplicar debe ser la descrita en la norma ISO 14644-1, que define tanto el mínimo número de puntos de muestreo, el tamaño de las muestras basado en el límite de partícula/clase y el método de evaluación de los datos recolectados. Sin embargo para áreas de llenado aséptico y el ambiente adyacente inmediato (A/B) se requiere un número mayor de muestras, basados en las operaciones a realizar y los riesgos asociados.

6. Las condiciones de partículas dadas en la Tabla 1 para el Grado A en funcionamiento deben mantenerse en la zona inmediata en torno al producto siempre que el producto o el envase abierto esté expuesto al medio ambiente. Deben utilizarse cabezales de muestreo isocinéticos en sistemas de flujo de aire unidireccional.

7. La clasificación “en funcionamiento u operación” se puede demostrar a través de operaciones habituales, simuladas o durante la simulación de llenado aséptico con medios de cultivo ya que para ello se requiere la simulación del peor caso. Los puntos de toma de muestra deberán estar definidos y basados en un documento de análisis de riesgo, conocimiento del proceso, de las operaciones a realizar en el área y de la ubicación de los operarios. La norma ISO 14644-2 proporciona información sobre las pruebas que pueden realizarse para demostrar el cumplimiento continuo de la clasificación del grado de limpieza asignado.

8. Las condiciones de las partículas suspendidas en el aire, indicadas en la Tabla 1 para el estado en reposo, para las áreas con sistemas de aire no unidireccional, deben lograrse en ausencia del personal operativo después de un período breve de limpieza o de recuperación, al terminar las operaciones. La prueba de limpieza o recuperación se debe realizar durante la calificación inicial (ISO 14644-3 cláusula B.12).

5519  
5520  
5521  
5522  
5523  
5524  
5525  
5526  
5527  
5528  
5529  
5530  
5531

5532 **9.** Otras características a determinar incluyen el diferencial de presión y renovaciones horarias  
 5533 que son indicativos del sentido del flujo de aire y el volumen de aire nuevo inyectado relacionado  
 5534 al volumen del área, respectivamente. Las especificaciones de la temperatura y humedad relativa,  
 5535 dependen del producto y de la naturaleza de las operaciones llevadas a cabo. Estos parámetros no  
 5536 deben interferir con el nivel de limpieza definido. Los resultados de los parámetros críticos deben  
 5537 estar sujetos a estudios de tendencias regulares para asegurar que la capacidad de los sistemas  
 5538 permanece dentro de los parámetros apropiados.

5540 **10.** Las áreas limpias deben ser recalificadas periódicamente y luego de cambios en el  
 5541 equipamiento, de diseño de áreas o de procesos, basados en un estudio formal de análisis de  
 5542 riesgo. Para las áreas grado A/B el máximo intervalo de tiempo para la recalificación es de 6  
 5543 meses. Para áreas grado C y D el máximo intervalo es de 12 meses.

#### 5544 **Monitoreo continuo de las salas limpias y dispositivos de aire limpio.**

##### 5545 **Monitoreo de partículas no viables**

5546 **Observación:** Para propósito del monitoreo continuo, debe incluirse el tamaño de partículas  
 5547  $\geq 5\mu\text{m}$  (ver Tabla 1), por lo cual debe utilizarse un contador de partículas con una longitud corta  
 5548 de tubo de toma de muestra (normalmente no mayor a 1m) debido a la tasa relativamente más alta  
 5549 de precipitación de partículas  $\geq 5\mu\text{m}$  Ver ítem 14 y 17

5551 **11.** Para las zonas de grado A debe llevarse a cabo un monitoreo de partículas a lo largo de toda  
 5552 la duración de los procesos críticos (monitoreo continuo), incluyendo el montaje de los equipos,  
 5553 excepto cuando esté justificado, por contaminantes en el proceso que pudieran dañar el contador  
 5554 de partículas o representen un peligro (por ejemplo, organismos vivos y peligros radiológicos).  
 5555 En tales casos, el monitoreo durante las operaciones rutinarias para el ensamble del equipo se  
 5556 debe llevar a cabo antes de la exposición al riesgo. También se debe realizar el monitoreo durante  
 5557 operaciones simuladas.

5559 **11.1.** El monitoreo de la zona de grado A debe efectuarse con cada lote elaborado, la ubicación  
 5560 de los puntos de muestreo, volumen de muestra y tiempo de toma de muestra debe determinarse  
 5561 basados en un análisis de riesgo y en los resultados obtenidos durante la calificación. El tiempo  
 5562 entre cada toma de muestra debe permitir detectar las intervenciones, acontecimientos transitorios  
 5563 o cualquier deterioro del sistema. Debe poseer un sistema de alarma en caso de que se excedan  
 5564 los límites de alerta. Los puntos de muestreos deben estar ubicados en las posiciones de mayor  
 5565 riesgo de contaminación para evaluar el mantenimiento de las condiciones asépticas en las  
 5566 superficies de los equipos, cierre de contenedores y producto durante las operaciones críticas.

5568 **11.2.** Se acepta que no siempre es posible demostrar niveles bajos de partículas de tamaño  
 5569  $\geq 5\mu\text{m}$  en el punto de llenado cuando está en proceso, debido a la generación de partículas de polvo  
 5570 o pequeñas gotas procedentes del propio producto o productos que presentan un peligro como  
 5571 organismos vivos o radiológicos, por lo que la frecuencia y estrategia empleada debe ser tal que  
 5572 asegure la clasificación ambiental antes y después del proceso.

5574 **12.** Para el monitoreo de las zonas de grado B se recomienda utilizar un sistema similar aunque  
 5575 puede reducirse la frecuencia de muestreo. El sistema de monitoreo de partículas debe definirse  
 5576 en base a la efectividad de la separación entre la zona A y la zona B adyacente. El monitoreo de  
 5577 la zona de grado B debe efectuarse con una frecuencia y un tamaño de muestra tales que permitan  
 5578 detectar cualquier cambio en los niveles de contaminación y cualquier deterioro del sistema y se  
 5579 activen los sistemas de alarma en caso de que se excedan los límites de alerta. El diseño del  
 5580 sistema de monitoreo debe estar basado en el resultado del análisis de riesgo realizado.

5581 **13.** El monitoreo de las zonas de grado C y D “en funcionamiento” debe realizarse de acuerdo  
5582 con los principios de gestión de riesgos de calidad para proveer suficiente cantidad de datos que  
5583 permita evaluar los estudios de tendencias. Los requisitos y los límites de alerta/acción  
5584 dependerán de la naturaleza de las operaciones realizadas, pero debe alcanzarse el “periodo de  
5585 limpieza” determinado en la calificación inicial.

5586  
5587 **14.** Los sistemas de monitoreo de partículas del aire pueden consistir en contadores de partículas  
5588 independientes; una red de puntos de muestreo de acceso secuencial conectada por un colector a  
5589 un único contador de partículas o la combinación de ambos. El sistema elegido debe ser adecuado  
5590 al tamaño de partícula considerado. Cuando se utilicen sistemas remotos de muestreo debe tenerse  
5591 en cuenta la longitud (recomendación de ISO 14644, no mayor a un metro) y el radio de cualquier  
5592 curva de los tubos a efectos de pérdida de partículas en los mismos. La selección del sistema de  
5593 monitoreo debe tener en cuenta cualquier riesgo que presenten los materiales usados en la  
5594 operación de fabricación, por ejemplo aquellos que implican organismos vivos o radiofármacos.

5595  
5596 **15.** El tamaño de las muestras tomadas para el monitoreo utilizando sistemas automáticos serán  
5597 una función de la velocidad de muestreo del sistema utilizado. No es necesario que el volumen  
5598 de la muestra sea el mismo que el utilizado para la clasificación formal de las salas limpias y de  
5599 los dispositivos de aire limpio.

5600  
5601 **16.** Se deben establecer límites de alerta y acción para el monitoreo de partículas. Los límites de  
5602 alerta deben establecerse basados en los resultados de la calificación en funcionamiento o en los  
5603 datos de tendencias y deben estar sujetos a una revisión periódica.

5604  
5605 **16.1.** Si durante un proceso un límite de alerta o acción ha sido alcanzado o superado debe  
5606 investigarse la causa raíz e implementar, de corresponder, medidas correctivas o preventivas.

5607  
5608 **17.** En las zonas de grado A y B, el valor del recuento de la concentración de partículas de tamaño  
5609  $\geq 5\mu\text{m}$  adquiere un significado especial, ya que es una importante herramienta de diagnóstico para  
5610 la pronta detección de fallas. El número superior y ocasional de partículas  $\geq 5\mu\text{m}$  puede ser debido  
5611 a un falso conteo motivado por ruido electrónico, luz desviada, por coincidencia, etc. Sin embargo,  
5612 contajes consecutivos o regulares de un número significativo de partículas son indicativos de una  
5613 posible contaminación y debe investigarse. Estos casos pueden indicar una falla temprano del  
5614 sistema HVAC, una falla en el equipo de llenado, o puede ser diagnóstico de malas prácticas  
5615 durante el montaje de la máquina u operaciones de rutina.

#### 5616 **Monitoreo de partículas viables**

5617  
5618  
5619 **18.** Para controlar la limpieza microbiológica de los Grados A-D en operación, se deben  
5620 monitorear las áreas limpias. Cuando se realicen operaciones asépticas, el monitoreo  
5621 microbiológico debe ser realizado para cada lote, utilizando métodos de placas de sedimentación,  
5622 muestreo volumétrico del aire y muestreo de superficies (por ejemplo, hisopos y placas de  
5623 contacto). Los métodos de muestreo utilizados “en funcionamiento” no deben interferir en la  
5624 protección de la zona. Métodos rápidos de monitoreo microbiológico pueden utilizarse si los  
5625 mismos están validados. Los resultados del monitoreo deben estudiarse al revisar la  
5626 documentación del lote para la liberación del producto terminado. El monitoreo de las superficies  
5627 y el personal debe efectuarse tras las operaciones críticas

5628  
5629 **18.1.** El monitoreo del personal debe realizarse a intervalos periódicos durante el proceso. Para  
5630 áreas A/B debe considerarse realizar el monitoreo del personal con cada intervención crítica y  
5631 cuando se retire del sector. Los resultados deberían estar incluido en un programa permanente de  
5632 monitoreo continuo del personal.

5633 **18.2** También es necesario realizar un monitoreo microbiológico y de partículas adicional distinta  
5634 a la de producción como, por ejemplo, tras la validación de sistemas, limpieza y desinfección.

5635  
5636 **19.** Límites recomendados para el monitoreo microbiológico de las zonas limpias “en  
5637 funcionamiento”.

| Grado                   | Límites recomendados de la contaminación microbiana <sup>(a)</sup> |   |  |   |
|-------------------------|--|---|--|---|
|                         | Muestra de aire<br>ufc/m <sup>3</sup>                              | Placas de<br>sedimentación<br>(diámetro 90mm)<br>ufc/4 horas <sup>(b)</sup> | Placas de<br>contacto<br>(diámetro<br>55mm)<br>ufc/placa | Impresión de<br>guantes 5 dedos<br>ufc/guante |
| <b>A</b> <sup>(c)</sup> | < 1  | < 1   | < 1  | < 1   |
| <b>B</b>                | 10   | 5   | 5  | 5   |
| <b>C</b>                | 100  | 50  | 25   | -   |
| <b>D</b>                | 200  | 100   | 50   | -   |

5638 Notas:

5639 (a) Se trata de valores medios.

5640 (b) A excepción de las áreas grado A, cuando las placas de sedimentación individuales se  
5641 expongan durante menos de 4 horas, deberán definir los límites de alerta y acción propios.

5642 (c) El valor esperado es “0” ufc, cualquier recuperación de 1 ufc o mayor debe ser investigada.

5643  
5644 **20.** Deben establecerse límites adecuados de alerta y acción para los resultados del monitoreo  
5645 microbiológico y de partículas basados en los resultados de la calificación en operación (PQ) y  
5646 en los estudios de tendencias. Estos deben estar sujetos a una revisión periódica. Si se exceden  
5647 los límites de acción o se identifica una tendencia en los límites de alerta, se debe iniciar una  
5648 investigación y tomar las acciones correctivas apropiadas, como se establece en los  
5649 procedimientos de operación. Si se detectan microorganismos en un área grado A, se debe  
5650 identificar el mismo a nivel de especie y determinar el impacto que tal microorganismo puede  
5651 tener en la calidad del producto y el nivel de control de la limpieza debe ser re evaluado.

#### 5652 **Tecnología de aislador.**

5653  
5654 **21.** La utilización de la tecnología de aislador para reducir las intervenciones humanas en las  
5655 zonas de elaboración puede producir un descenso significativo del riesgo de contaminación  
5656 microbiológica procedente del entorno en los productos de fabricación aséptica. Existen muchos  
5657 diseños posibles de aisladores y equipos de transferencia. El aislador y su entorno deben diseñarse  
5658 de forma que pueda alcanzarse la calidad de aire requerida en las zonas respectivas. Los aisladores  
5659 se construyen de diversos materiales, los que pueden ser propensos a las perforaciones y a las  
5660 fugas. El equipo de transferencia puede variar entre diseños de una puerta simple o doble, hasta  
5661 sistemas totalmente herméticos que incorporan mecanismos de esterilización.

5662  
5663 **22.** La entrada y salida de materiales de la unidad constituye una de las mayores fuentes posibles  
5664 de contaminación. En general, el área del interior del aislador es el lugar donde se hacen las  
5665 manipulaciones de riesgo elevado, aunque se reconoce que puede no existir flujo laminar en la  
5666 zona de trabajo de estos equipos.

5667  
5668 **23.** La clasificación de aire requerida para el entorno depende del diseño del aislador y de su  
5669 aplicación. Debe controlarse y, en caso de elaboración aséptica, debe ser al menos de grado D.

5670  
5671 **24.** Los aisladores deben utilizarse sólo después de una validación adecuada. Esta validación debe  
5672 tener en cuenta todos los factores críticos de la tecnología de los aisladores, por ejemplo la calidad  
5673 del aire del interior y del exterior (entorno) del aislador, desinfección del mismo, proceso de  
5674 transferencia e integridad del aislador.  
5675

5676 **25.** El monitoreo debe realizarse de forma habitual e incluir pruebas frecuentes de la ausencia de  
5677 fugas del aislador y del sistema de guante/manga.

5678  
5679 **Tecnología de soplado/llenado/sellado.**

5680  
5681 **26.** Las unidades de soplado/llenado/sellado son máquinas diseñadas específicamente para que  
5682 en una operación continua, se formen los recipientes a partir de un granulado termoplástico, se  
5683 llenen y se sellen, todo en una sola máquina automática. El equipo de soplado/llenado/sellado  
5684 utilizado para la producción aséptica, que esté provisto de un flujo eficaz de aire de grado A,  
5685 puede instalarse en un entorno al menos de grado C, siempre que se utilice vestimenta de grado  
5686 A/B. El entorno debe cumplir los límites microbiológicos y de partículas “en reposo” y sólo el  
5687 límite microbiológico “en funcionamiento”. El equipo de soplado/llenado/sellado utilizado para  
5688 la fabricación de productos esterilizados al final del proceso debe instalarse en un entorno al  
5689 menos de grado D.

5690  
5691 **27.** Con esta tecnología particular, debe prestarse especial atención al menos a los siguientes  
5692 puntos:

- 5693     **a.** diseño y calificación de los equipos;  
5694     **b.** validación y reproducibilidad de la limpieza y la esterilización *in situ*;  
5695     **c.** clasificación del entorno de la sala limpia donde se encuentre el equipo;  
5696     **d.** formación y vestimenta de los trabajadores;  
5697     **e.** intervenciones en la zona crítica del o los equipo/s, incluido el eventual montaje aséptico  
5698         antes del comienzo de la operación de llenado.

5699  
5700 **Productos sometidos a esterilización terminal.**

5701 Ver **Tabla 3**

5702  
5703 **28.** La preparación de componentes y de la mayoría de los productos debe hacerse en un entorno  
5704 al menos de grado D para que el riesgo de contaminación microbiana y de partículas sea bajo,  
5705 adecuado para filtración y esterilización. Cuando el producto tenga un riesgo elevado o inusual  
5706 de contaminación microbiana, (por ejemplo, porque el producto favorezca activamente el  
5707 crecimiento microbiano o deba pasar mucho tiempo antes de la esterilización o sea necesario  
5708 elaborarlo en su mayor parte en recipientes no cerrados), la preparación debe realizarse en un  
5709 entorno de grado C.

5710  
5711 **29.** El llenado de productos sometidos a esterilización terminal debe realizarse en un entorno al  
5712 menos de grado C.

5713  
5714 **30.** Cuando para el producto exista un riesgo inusual de contaminación por el entorno, por  
5715 ejemplo debido a que la operación de llenado sea lenta o los recipientes tengan cuello ancho o  
5716 necesariamente estén expuestos algunos segundos antes de su cierre, el llenado debe hacerse en  
5717 una zona de grado A con un entorno al menos de grado C. Esto aplica también para las soluciones  
5718 parenterales de gran volumen. La preparación y llenado de pomadas, cremas, suspensiones y  
5719 emulsiones debe realizarse generalmente en un entorno de grado C antes de la esterilización  
5720 terminal.

5721  
5722 **Tabla 3:** Ejemplos de operaciones de operaciones que deben realizarse en los diversos grados

| Grado | Ejemplos de operaciones para productos esterilizados al final<br>(véase párrafos 28-30) |
|-------|---|
| A     | Llenado de productos, cuando exista riesgo inusual                                      |

5724



|          |   |
|----------|---|
| <b>C</b> | Preparación de soluciones, cuando exista riesgo inusual. Llenado de productos |
| <b>D</b> | Preparación de soluciones y componentes para su llenado posterior             |

5725

5726

**Preparación aséptica.**

5727

Ver **Tabla 4**

5728

5729

**31.** Una vez lavados, los componentes deben manipularse en un entorno al menos de grado D. La manipulación de componentes y materiales de partida estériles, salvo que se sometan a esterilización o filtración a través de un filtro que retenga los microorganismos en una fase posterior del proceso, debe realizarse en una zona de grado A con entorno de grado B.

5730

5731

5732

5733

5734

**32.** La preparación de soluciones que son esterilizadas por filtración durante el proceso debe hacerse en un entorno de grado C. Si no se filtran, la preparación de materiales y productos debe hacerse en una zona de grado A con entorno de grado B.

5735

5736

5737

5738

**33.** La manipulación y el llenado de productos preparados asépticamente deben hacerse en una zona de grado A con entorno de grado B.

5739

5740

5741

**34.** Antes de completar el taponado, la transferencia de los recipientes parcialmente cerrados, como los utilizados en la liofilización, debe hacerse en una zona de grado A con entorno de grado B o bien en bandejas de transporte selladas en un entorno de grado B.

5742

5743

5744

5745

**35.** La preparación y llenado de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones estériles deben hacerse en grado A con entorno de grado B, cuando el producto esté expuesto y no sea esterilizado posteriormente.

5746

5747

5748

**Tabla 4:** Ejemplos de operaciones de operaciones que deben realizarse en los diversos grados

5749

5750

| <b>Grado</b> | Ejemplo de operaciones para preparación aséptica<br>(véase párrafos 31-35)  |
|--------------|---|
| <b>A</b>     | Preparación y llenado asépticos, Conexiones de equipos de llenado, Cierre de contenedores, transferencia de viales parcialmente cerrados  |
| <b>B</b>     | Zona de soporte directo para área crítica de proceso (Grado A). Transporte y preparación de equipamiento con protección externa, componentes y elementos auxiliares para introducir en área Grado A, Retiro de productos cerrados de la zona A, Preparación de operadores para intervenir en zona Grado A (desinfección de guantes, eliminación de la protección externa de herramientas) |
| <b>C</b>     | Preparación de soluciones para filtrar  |
| <b>D</b>     | Limpieza de equipos. Manipulación de componentes y equipos tras su lavado. Ensamble de equipos limpios para ser esterilizados   |

5751

5752

**Personal.**

5753

5754

**36.** En las zonas limpias sólo debe estar presente el número mínimo de personal necesario; esto es especialmente importante durante la elaboración aséptica. Las inspecciones y los controles deberán realizarse fuera de las zonas limpias en la medida de lo posible.

5755

5756

5757

5758

**37.** Todo el personal (incluido el de limpieza y mantenimiento) empleado en estas zonas debe recibir formación regular en disciplinas relativas a la correcta fabricación de productos estériles. Este entrenamiento debe incluir referencias a higiene, limpieza de áreas, control de contaminación, técnicas asépticas, seguridad potencial (posibles implicaciones de seguridad para el paciente de una pérdida de esterilidad del producto) y en los elementos básicos de la microbiología.

5759

5760

5761

5762

5763

- 5764 **37.1.** Cuando sea necesario el acceso de personal externo que no haya recibido dicha formación  
5765 (por ejemplo, personal contratado de construcción o mantenimiento), se le prestará especial  
5766 atención a su formación y supervisión.  
5767
- 5768 **37.2.** El personal que trabaja en áreas grado A/B debe estar entrenado también en el modo de  
5769 colocación de la vestimenta y en buenas prácticas asépticas incluyendo movimientos en el área  
5770 de trabajo. El cumplimiento de los procedimientos de vestimenta debe ser periódicamente  
5771 desafiado, al menos anualmente, y debe involucrar tanto la evaluación visual como  
5772 microbiológica. En las áreas de grado A/B solamente debe permitirse el ingreso de personal que  
5773 ha superado el entrenamiento de vestimenta y de corresponder de llenado aséptico.  
5774
- 5775 **38.** El personal que haya intervenido en el procesamiento de materiales de tejidos animales o de  
5776 cultivos de microorganismos distintos de los utilizados en el proceso de fabricación en curso, no  
5777 deberá entrar en las zonas de producción estéril salvo que hayan seguido procedimientos de  
5778 entrada rigurosos y claramente definidos incluyendo descontaminación efectiva.  
5779
- 5780 **39.** Es fundamental conseguir altos niveles de higiene personal y limpieza. El personal de  
5781 fabricación de productos estériles debe recibir instrucciones para que comunique cualquier  
5782 situación que pueda causar la liberación de cantidades o tipos anormales de contaminantes; es  
5783 deseable realizar revisiones médicas periódicas para detectar tales situaciones. Las medidas que  
5784 deban tomarse respecto al personal que pueda suponer un riesgo microbiológico indebido deberán  
5785 ser decididas por una persona competente designada a tal efecto.  
5786
- 5787 **39.1** Los operadores deben adherirse estrictamente al procedimiento de comportamiento  
5788 durante todo el tiempo de operación en el área y a la frecuencia de sanitización de manos  
5789 especificada. Para prevenir cambios en las corrientes de aire que introducen aire de baja calidad,  
5790 el movimiento, adyacente a la zona crítica, debe estar restringido y la obstrucción de la trayectoria  
5791 del flujo de aire unidireccional debe ser evitada.  
5792
- 5793 **40.** En las zonas limpias no deben llevarse relojes de pulsera, maquillaje ni joyas.  
5794
- 5795 **41.** El cambio y el lavado de vestimenta se ajustarán a un procedimiento escrito para minimizar  
5796 la contaminación de la vestimenta de la zona limpia o la introducción de contaminantes en dicha  
5797 zona.  
5798
- 5799 **42.** La vestimenta y su calidad serán adecuadas al proceso y al grado de la zona de trabajo. Deberá  
5800 llevarse de forma que proteja al producto de la contaminación.  
5801
- 5802 **43.** A continuación se describe la vestimenta necesaria para cada grado:
- 5803 • **Grado D:** Deberá quedar cubierto el cabello y, en su caso, la barba. Deberá llevarse un traje  
5804 protector general y zapatos o cubrecalzados adecuados. Deberán tomarse medidas para evitar  
5805 la entrada de contaminación procedente del exterior en la zona limpia.
  - 5806 • **Grado C:** Deberá quedar cubierto el cabello, y en su caso, la barba y el bigote. Deberá llevarse  
5807 un traje de pantalón de una o dos piezas, recogido en las muñecas y con cuello alto, junto con  
5808 zapatos o cubrecalzados adecuados. Esta ropa no debe liberar prácticamente ninguna fibra ni  
5809 partícula.
  - 5810 • **Grado A/B:** El cabello y, en su caso, la barba y el bigote se cubrirán totalmente con una cofia  
5811 completa que se introducirá en el cuello del traje; deberá utilizarse una máscara para evitar la  
5812 emisión de gotitas. Se utilizarán guantes apropiados esterilizados de goma o plástico, sin  
5813 polvos de talco, y se llevará calzado esterilizado o desinfectado. Las partes inferiores de los  
5814 pantalones se introducirán en el calzado y las mangas en los guantes. La vestimenta protectora  
5815 no debe liberar ninguna fibra ni partícula y debe retener las partículas desprendidas por el  
5816 cuerpo.

5817 **44.** La vestimenta de exterior no debe introducirse en los vestuarios que llevan a las salas de grado  
5818 B y C. Cada trabajador de las áreas de grado A/B recibirá su vestimenta protectora limpia y estéril  
5819 en cada sesión de trabajo. Los guantes se desinfectarán periódicamente durante las operaciones.  
5820 Las máscaras y los guantes se cambiarán al menos en cada sesión de trabajo.

5821  
5822 **45.** La vestimenta de las zonas limpias se lavará y tratará de forma que no acumule  
5823 contaminantes adicionales que se puedan liberar posteriormente. Estas operaciones deberán  
5824 ajustarse a procedimientos escritos. Es recomendable disponer de instalaciones de lavandería  
5825 independientes para esta vestimenta. El tratamiento inadecuado de la vestimenta deteriora las  
5826 fibras y puede aumentar el riesgo de liberación de partículas (ver punto 76 para esterilización de  
5827 vestimenta)

5828  
5829 **Locales.**

5830  
5831 **46.** Todos los locales deben diseñarse de tal forma que se evite el ingreso innecesario de personal  
5832 de supervisión o control. El diseño de las áreas de grado A/B, B y C debe permitir que todas las  
5833 operaciones puedan ser observadas desde el exterior por medio de ventanas herméticas o a través  
5834 de un sistema de monitoreo en tiempo real.

5835  
5836 **46.1.** En las zonas limpias, todas las superficies expuestas deben ser lisas, impermeables y sin  
5837 fisuras, con el fin de minimizar la liberación o acumulación de partículas o microorganismos y  
5838 permitir la aplicación repetida de agentes de limpieza y desinfectantes de corresponder.

5839  
5840 **47.** Para reducir la acumulación de polvo y facilitar la limpieza, no debe haber recovecos difíciles  
5841 de limpiar y debe haber un número mínimo de repisas, estantes, armarios y equipos. Las puertas  
5842 deben diseñarse cuidadosamente para evitar los citados recovecos difíciles de limpiar, por esta  
5843 razón no son recomendables las puertas corredizas.

5844  
5845 **48.** Los techos falsos deben quedar sellados para evitar la contaminación procedente del espacio  
5846 situado por encima de los mismos.

5847  
5848 **49.** Los conductos, las cañerías y demás elementos necesarios deben instalarse de manera que no  
5849 se creen recovecos, aberturas sin sellar y superficies que sean difíciles de limpiar.

5850  
5851 **50.** Los lavaderos y sumideros están prohibidos en las zonas de grado A/B utilizadas para la  
5852 fabricación aséptica. En otras zonas, entre la máquina o lavadero y los sumideros deben instalarse  
5853 sifones. Los sumideros del suelo de las salas de menor grado de limpieza deben estar provistos de  
5854 trampas/sifones o tapas herméticas para evitar el reflujó.

5855  
5856 **51.** Los vestuarios deben estar diseñados como esclusas y se utilizarán para proporcionar una  
5857 separación física de las diferentes etapas de cambio de vestimenta, para minimizar así la  
5858 contaminación microbiana y por partículas de la vestimenta protectora. Los accesos deben estar  
5859 barridos de forma eficaz por aire filtrado. La última estación debe, en condición de reposo,  
5860 cumplir con el mismo grado del área a la que se ingrese. A veces es recomendable utilizar  
5861 vestuarios separados para la entrada y la salida de las zonas limpias. En general, sólo habrá  
5862 lavabos en la primera fase de los vestuarios. Estos deben estar equipados con espejos para que el  
5863 personal pueda confirmar el ajuste correcto de la vestimenta antes de salir.

5864  
5865 **5.1.1** Para las esclusas de materiales se requiere tratamiento de aire en forma similar a vestuarios.  
5866 En los accesos a grado A y B, solamente materiales y equipos que han sido incluidos en la lista  
5867 de materiales calificados deben ser transferidos dentro del área. El ingreso de cualquier material  
5868 no autorizado debe ser considerado como una excepción. Una evaluación de riesgo y una  
5869 estrategia de mitigación deben aplicarse y registrarse como parte de la estrategia de control de  
5870 contaminación de la empresa y debe incluir un método de sanitización y monitoreo aprobado por  
5871 Aseguramiento de la Calidad.

5872 **5.1.2** El movimiento de materiales de áreas controladas no clasificadas a áreas grado C, debe  
 5873 basarse en principios de análisis de riesgo incluyendo la limpieza y sanitización de los materiales.  
 5874

5875 **52.** Las puertas de las esclusas no deben abrirse simultáneamente. Se debe disponer de un sistema  
 5876 de cierre alternativo o de un sistema de alarma visual y/o auditiva para evitar la aperturasimultánea  
 5877 de más de una puerta. La fase final del vestuario o de la esclusa de materiales debe tener, en  
 5878 situación de reposo, el mismo grado que la zona a la que conduzcan.  
 5879

5880 **53.** La entrada de aire filtrado debe mantener una presión positiva y un flujo de aire respecto a las  
 5881 zonas adyacentes de menor grado en todas las condiciones de trabajo y debe barrer eficazmente  
 5882 la zona. Las salas adyacentes de grados diferentes deben tener un gradiente de presión de 10-15  
 5883 pascuales (valores orientativos). Debe prestarse especial atención a la protección de la zona de  
 5884 mayor riesgo, es decir, el entorno inmediato al que están expuestos el producto y los componentes  
 5885 limpios que entren en contacto con el producto. Cuando sea necesaria la contención de ciertos  
 5886 materiales como, por ejemplo, materiales o productos patógenos, altamente tóxicos, radiactivos o  
 5887 virus y bacterias vivas, deberán modificarse las recomendaciones relativas a la entrada de aire y  
 5888 los gradientes de presión. Algunas operaciones pueden exigir la descontaminación de las  
 5889 instalaciones y el tratamiento del aire que salga de la zona limpia (Anexo 9)  
 5890

5891 **54.** Debe demostrarse que los patrones de flujo del aire no presentan riesgo de contaminación,  
 5892 por ejemplo, hay que comprobar que los flujos de aire no distribuyen partículas generadas por  
 5893 personas, operaciones o máquinas a una zona de mayor riesgo para el producto. Se debe  
 5894 considerar la posibilidad de restringir mediante alguna barrera física el acceso innecesario a las  
 5895 áreas críticas de llenado, por ejemplo, a las áreas de llenado Grado A.  
 5896

5897 **55.** Debe contarse con un sistema de alarma para detectar los fallos en el suministro de aire. En  
 5898 las zonas entre las cuales es importante que haya una diferencia de presión deben instalarse los  
 5899 correspondientes indicadores. Las diferencias de presión se deben registrar periódicamente o  
 5900 quedar documentadas de otra manera.  
 5901

#### 5902 **Equipos.**

5903 **56.** Las cintas transportadoras no deben pasar nunca a través de la separación entre una zona de  
 5904 elaboración de menor grado de limpieza de aire a una zona de grado A o B, salvo que la propia  
 5905 cinta sea esterilizada continuamente (por ejemplo, en un túnel de esterilización).  
 5906  
 5907

5908 **57.** Siempre que sea posible:  
 5909

5910 **57.1.** Se debe elegir equipamiento para procesar productos estériles que pueda ser esterilizado  
 5911 de manera efectiva por medio de vapor o calor seco u otros métodos.  
 5912

5913 **57.2.** Los equipos, accesorios y servicios deben diseñarse e instalarse de forma que las  
 5914 operaciones, el mantenimiento y las reparaciones puedan realizarse fuera de la zona limpia. Si  
 5915 es necesario esterilizar, esta operación se realizará, después de montar por completo todo el  
 5916 equipo.  
 5917

5918 **58.** Cuando se hayan realizado operaciones de mantenimiento de los equipos dentro de la zona  
 5919 limpia, esta zona debe limpiarse, desinfectarse o esterilizarse, en su caso, antes de volver a iniciar  
 5920 el proceso si no se han mantenido durante el trabajo los niveles exigidos de limpieza y/o asepsia.  
 5921 Cuando el mantenimiento no planificado, de un equipo crítico para la esterilidad de un producto,  
 5922 debe realizarse fuera del área, una evaluación del impacto potencial de la esterilidad del producto  
 5923 debe implementarse y registrarse

5924 **59.** Las instalaciones de tratamiento y los sistemas de distribución de agua deben diseñarse,  
5925 construirse y mantenerse de forma que se asegure la producción fiable de agua de calidad  
5926 apropiada. Estas instalaciones no deben funcionar por encima de su capacidad prevista. El agua  
5927 para inyectables se debe producir, conservar y distribuir de manera que se evite el crecimiento  
5928 microbiano como, por ejemplo, mediante circulación constante a una temperatura superior a los  
5929 70°C. (Anexo 7).

5930  
5931 **60.** Todos los equipos, como los sistemas de esterilización, filtración y tratamiento de aire, filtros  
5932 de venteo y de gases, sistemas de tratamiento, generación, almacenamiento y distribución de agua,  
5933 deben ser objeto de mantenimiento planificado y validación. La utilización posterior a cualquier  
5934 intervención deberá ser aprobada por persona cualificada.

### **Desinfección.**

5935  
5936  
5937  
5938 **61.** La desinfección de las zonas limpias es especialmente importante. Estas zonas deben  
5939 limpiarse a fondo de acuerdo con un programa fijado por escrito. Si se utilizan desinfectantes, se  
5940 deben emplear más de un tipo, con rotación programada. Deben realizarse controles periódicos  
5941 para detectar la aparición de cepas resistentes. Puede ser necesario utilizar desinfectante y  
5942 esporicida, pues muchos desinfectantes comunes no son efectivos contra las esporas. Se debe  
5943 demostrar la eficacia de los procedimientos de limpieza y desinfección. Los programas de  
5944 limpieza deben ser efectivos para eliminar los residuos de desinfectantes.

5945  
5946 **62.** Los desinfectantes y los detergentes deben someterse a control en cuanto a su contaminación  
5947 microbiana; las diluciones se deben mantener en recipientes previamente limpios y deben  
5948 conservarse sólo durante un periodo definido si no se esterilizan. Los desinfectantes y los  
5949 detergentes utilizados en las zonas de grado A y B deben ser esterilizados antes de su utilización.

5950  
5951 **63.** La fumigación de zonas limpias puede ser útil para reducir la contaminación microbiana en  
5952 los lugares inaccesibles. La inocuidad de tal actividad debe ser evaluada aplicando herramientas  
5953 de análisis de riesgo.

### **Elaboración**

5954  
5955  
5956  
5957 **64.** Deben adoptarse precauciones para minimizar la contaminación durante todas las fases de  
5958 elaboración, incluidas las fases previas a la esterilización.

5959  
5960 **65.** No deben elaborarse ni envasarse preparados de origen microbiano en zonas utilizadas para  
5961 otros medicamentos; sin embargo, las vacunas de microorganismos muertos o de extractos  
5962 bacterianos pueden envasarse, previa inactivación, en los mismos locales que otros medicamentos  
5963 estériles, siempre que la inactivación haya sido validada.

5964  
5965 **66.** Debe procurarse que las validaciones no pongan en peligro el proceso de elaboración.

5966  
5967 **67.** Las fuentes de agua, el equipo/s de tratamiento de agua y el agua tratada deben estar  
5968 monitoreadas periódicamente para detectar su contaminación química y biológica y, en su caso,  
5969 las endotoxinas. Debe conservarse registros de los resultados del monitoreo y de cualquier medida  
5970 adoptada a este respecto. (Anexo 7).

5971  
5972 **68.** Las actividades en las zonas limpias, especialmente cuando se estén realizando operaciones  
5973 asépticas, deben mantenerse a un nivel mínimo y el movimiento de personal debe ser controlado  
5974 y metódico, para evitar la liberación excesiva de partículas y microorganismos debido a  
5975 movimientos excesivamente enérgicos. La temperatura y humedad del ambiente no deben ser  
5976 excesivamente altas, teniendo en cuenta la naturaleza de la vestimenta utilizada.

- 5977 **69.** La contaminación microbiológica de las materias primas debe ser mínima y la carga biológica  
5978 (*bioburden*) debe ser monitoreada antes de la esterilización. Las especificaciones deberán incluir  
5979 los requisitos de calidad microbiológica cuando en el monitoreo se haya especificado esta  
5980 necesidad.
- 5981
- 5982 **70.** Debe minimizarse la presencia en zonas limpias de los envases y materiales que puedan  
5983 desprender fibras.
- 5984
- 5985 **71.** Cuando sea pertinente, se deben tomar medidas para minimizar la contaminación por  
5986 partículas del producto final, principalmente en líquidos.
- 5987
- 5988 **72.** Los componentes, los envases y los equipos deben manipularse después del proceso de  
5989 limpieza final de forma que no vuelvan a contaminarse.
- 5990
- 5991 **73.** El intervalo entre el lavado y secado y la esterilización de los componentes, los envases y los  
5992 equipos, así como entre su esterilización y su utilización, debe ser lo más breve posible y estar  
5993 sometido a un límite de tiempo adecuado a las condiciones de almacenamiento. Todos los  
5994 intervalos de tiempo deben estar validados.
- 5995
- 5996 **74.** El tiempo que pase entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o  
5997 filtración a través de un filtro de retención microbiana, debe ser lo más breve posible. Deberá  
5998 haber un tiempo máximo autorizado establecido para cada producto, teniendo en cuenta su  
5999 composición y el método de almacenamiento previsto y los resultados de la validación de proceso  
6000 realizada.
- 6001
- 6002 **75.** La carga biológica debe controlarse antes de la esterilización. Deben definirse límites de  
6003 trabajo de la contaminación, inmediatamente antes de la esterilización, en función de la eficacia  
6004 del método utilizado. El ensayo de carga biológica (*Bioburden*) debe realizarse en cada lote, tanto  
6005 para productos elaborados por llenado aséptico como para productos con esterilización terminal.  
6006 En el caso de productos con esterilización terminal, si se establecen parámetros de esterilización  
6007 para conseguir una sobre-esterilización (*overkill*), la carga biológica podría controlarse  
6008 únicamente a intervalos programados apropiados. En los sistemas de liberación paramétrica, el  
6009 ensayo de carga biológica debe realizarse en cada lote y debe considerarse como un control en  
6010 proceso. Cuando sea pertinente, se debe controlar el nivel de endotoxinas. Todas las soluciones,  
6011 especialmente las destinadas a perfusiones de gran volumen, deben pasar a través de un filtro de  
6012 retención microbiana, a ser posible situado inmediatamente antes del llenado.
- 6013
- 6014 **76.** Los componentes, envases, equipos, vestimenta y demás artículos necesarios en la zona  
6015 limpia, donde se esté realizando un trabajo aséptico deben esterilizarse e introducirse en la zona  
6016 mediante equipos de esterilización de doble puerta situados en la pared, o mediante un  
6017 procedimiento que proporcione el mismo resultado de no introducir contaminantes.
- 6018
- 6019 **76.1** El aire comprimido y los gases en contacto directo con producto/envase primario deben  
6020 cumplir con un grado de pureza y presencia de partículas apropiados, deben estar libre de aceite  
6021 y deben pasar a través de filtros de retención de partículas viables y no viables en el punto de uso.  
6022 Para partículas no viables la cantidad detectada debe al menos corresponderse con la clasificación  
6023 de limpieza del área en donde se ubica el punto de uso. Con respecto al aire comprimido debe  
6024 incluirse como variable de control, además, el punto de rocío. Cuando se utilizan para la  
6025 manufactura aséptica, se debe confirmar la integridad de los filtros utilizados como parte de la  
6026 documentación para la liberación de los productos.
- 6027
- 6028 **76.2.** Cuando se trata de soluciones acuosas en recipientes cerrados herméticamente, los orificios  
6029 compensadores de presión deben estar protegidos con filtros de venteo hidrófobos esterilizados.

6030 **77.** Debe validarse la eficacia de cualquier procedimiento nuevo, y la validación se debe verificar  
 6031 a intervalos programados en función del comportamiento histórico o cuando se realice algún  
 6032 cambio importante en el proceso o en el equipamiento.

6033  
 6034 **PRODUCCIÓN Y TECNOLOGÍAS ESPECÍFICAS**

6035  
 6036 **Esterilización.**

6037  
 6038 **78.** Deben validarse todos los procesos de esterilización. Se prestará especial atención cuando el  
 6039 método de esterilización adoptado no esté descrito en ediciones vigentes de Farmacopea Nacional  
 6040 o Farmacopeas Internacionales, o cuando se utilice un producto que no sea una solución acuosa u  
 6041 oleosa simple. Siempre que sea posible, el método de elección es el de esterilización terminal por  
 6042 calor húmedo. En cualquier caso, el proceso de esterilización debe realizarse de acuerdo con las  
 6043 autorizaciones de comercialización y fabricación.

6044  
 6045 **79.** Para lograr una esterilización eficaz, todo el material deberá someterse al tratamiento  
 6046 necesario y el proceso debe diseñarse para garantizar que se consigue este objetivo. La selección,  
 6047 diseño y localización de los equipos y ciclos/programas usados para la esterilización deben ser  
 6048 decididos utilizando las herramientas de un análisis de riesgo apropiado. Los parámetros críticos  
 6049 deben estar definidos y monitoreados.

6050  
 6051 **80.** Se deben establecer patrones validados de carga para todos los procesos de esterilización.  
 6052 Deben existir mecanismos para detectar un ciclo que no cumpla con los parámetros validados.  
 6053 Cualquier falla o cualquier ciclo atípico de esterilización deben estar formalmente investigados.

6054  
 6055 **81.** Antes de que se adopte un proceso de esterilización, se debe demostrar su idoneidad para el  
 6056 producto y su eficacia para lograr las condiciones deseadas de esterilización, abarcando todo el  
 6057 volumen de la cámara y para cada tipo de carga a ser procesada, mediante mediciones físicas e  
 6058 indicadores biológicos cuando sea pertinente. La validez del proceso (recalificación) debe  
 6059 verificarse a intervalos programados, al menos una vez al año, y siempre que se hayan realizado  
 6060 modificaciones significativas en los productos, en el envasado de los productos, en la  
 6061 configuración de la carga, en los equipos de esterilización o en los parámetros del proceso. Deben  
 6062 conservarse registros de los resultados.

6063  
 6064 **81.1.** Los materiales, vestimenta, equipamiento y componentes deben estar esterilizados por  
 6065 métodos validados adecuados al material específico de cada ítem. Se debe implementar una  
 6066 apropiada protección para prevenir la recontaminación. Si los ítems esterilizados no son utilizados  
 6067 inmediatamente después de la esterilización, deben estar almacenados debidamente protegidos y  
 6068 sellados en un ambiente al menos de la misma clase que el área en la cual van a ser utilizados.

6069  
 6070 **81.2.** Los componente, envases, equipos y demás artículos necesarios en la zona limpia, donde se  
 6071 esté realizando un trabajo aséptico deberán esterilizarse e introducirse (transferencia) en la zona  
 6072 en forma unidireccional, por ejemplo mediante equipos de esterilización de doble puerta situados  
 6073 en la pared, o mediante un procedimiento que proporcione el mismo resultado de no introducir  
 6074 contaminantes. Los gases no combustibles deberán pasar a través de filtros de retención  
 6075 microbiana.

6076 Cuando se trata de soluciones acuosas en recipientes cerrados herméticamente los orificios  
 6077 compensadores de presión deben estar protegidos con filtros de venteo esterilizadores hidrófobos.

6078  
 6079 **81.3.** Para los paquetes sellados o los contenedores seleccionados para esterilizar materiales,  
 6080 equipamiento, componentes y otros accesorios se debe demostrar que actúan como barrera de  
 6081 protección y que la integridad es mantenida durante el máximo tiempo de estiva antes de su uso.

6082 Este estudio debe incluir inspección de cada ítem estéril para asegurar que las medidas de  
6083 protección permanecen inalterables.

6084  
6085 **81.4** Los procesos de despirogenado para equipamientos en contacto con producto o cualquier  
6086 componente, se deben validar para demostrar que el proceso reduce en un mínimo de 3 log la  
6087 contaminación con endotoxinas.

6088  
6089 **82.** Los indicadores biológicos se consideran como un método adicional de control de la  
6090 esterilización. Deben conservarse y utilizarse de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y  
6091 antes de su uso debe confirmarse la identidad y viabilidad y recuento de las esporas. Cuando los  
6092 indicadores biológicos son utilizados para validar o monitorear un proceso de esterilización,  
6093 deben ser testeados utilizando controles positivos. En caso de que se utilicen indicadores  
6094 biológicos, deberán adoptarse precauciones estrictas para evitar la transferencia de contaminación  
6095 microbiana a partir de los mismos.

6096  
6097 **83.** Debe existir un medio claro para diferenciar los productos que no han sido esterilizados de  
6098 aquellos que sí lo han sido. Cada cesto, bandeja u otro sistema de transporte de productos o  
6099 componentes debe estar rotulado claramente con el nombre del material, su número de lote y la  
6100 indicación de si ha sido o no esterilizado. Pueden utilizarse indicadores como cinta de autoclave,  
6101 o indicadores de irradiación cuando sea apropiado, para indicar si un lote (o sublote) ha pasado  
6102 o no por un proceso de esterilización. Sin embargo, estos indicadores solamente no aseguran la  
6103 esterilidad del producto o el logro del nivel de garantía de esterilidad requerida.

6104  
6105 **84.** Debe haber registros de la esterilización de cada ciclo de esterilización. Estos registros se  
6106 deben aprobar como parte del procedimiento de liberación del lote.

6107  
6108 **Esterilización por calor.**

6109  
6110 **85.** Cada ciclo de esterilización por calor debe registrarse en un gráfico de temperatura/tiempo  
6111 con una escala suficientemente amplia o mediante otro equipo adecuado que disponga de la  
6112 precisión y exactitud necesarias. Los registros se deben incluir en la documentación del lote. La  
6113 posición de las sondas de temperatura utilizadas para controlar y/o registrar estos datos debe estar  
6114 determinada durante la validación y, donde corresponda, también comprobada con una segunda  
6115 sonda de temperatura independiente situada en la misma posición.

6116  
6117 **86.** Durante la validación también deben utilizarse, asociados a las sondas, indicadores químicos  
6118 o biológicos.

6119  
6120 **87.** Debe dejarse tiempo suficiente para que toda la carga alcance la temperatura necesaria antes  
6121 de iniciar el cómputo del tiempo de esterilización. Dicho tiempo debe estar determinado para cada  
6122 tipo de carga que se vaya a tratar.

6123  
6124 **88.** Después de la fase de temperatura elevada en un ciclo de esterilización por calor, deberán  
6125 tomarse precauciones para evitar la contaminación de la carga esterilizada durante el  
6126 enfriamiento. Cualquier líquido o gas de refrigeración en contacto con el producto deberá estar  
6127 esterilizado a menos que se demuestre que cualquier fuga en el envase pueda ser detectada.

6128  
6129 **Calor húmedo.**

6130  
6131 **89.** El proceso se controlará mediante mediciones de tiempo, temperatura y presión. Los  
6132 instrumentos para ajustar las condiciones serán normalmente independientes de los instrumentos  
6133 de control y de los gráficos de registro. Cuando se utilicen sistemas automáticos de ajuste y control  
6134 para estos parámetros, deben estar validados para garantizar el cumplimiento de los requisitos  
6135 críticos del proceso.



6136 **89.1** La validación debe incluir consideraciones de tiempo de equilibrio, tiempo de exposición,  
6137 correlación de presión y temperatura y máxima temperatura alcanzada durante el ciclo para  
6138 materiales porosos y tiempo y F0 para ciclos de fluidos. Estos parámetros críticos deben estar  
6139 sujetos a límites definidos (incluyendo límites de tolerancia) y deben ser confirmados durante la  
6140 validación de esterilización y formar parte de los criterios de aceptación en los ciclos de rutina.

6141

6142 **90.** Los defectos del sistema y del ciclo deberán quedar registrados por el sistema y ser  
6143 observados por el operario. La lectura del indicador independiente de temperatura debe  
6144 comprobarse sistemáticamente frente al registro gráfico durante el periodo de esterilización. En  
6145 caso de esterilizadores provistos de un sumidero en el fondo de la cámara, puede ser necesario  
6146 también registrar la temperatura en este lugar a lo largo de todo el periodo de esterilización.

6147

6148 **91.** Debe comprobarse frecuentemente la ausencia de fugas en la cámara cuando una fase de vacío  
6149 forme parte del ciclo. La frecuencia del test debe basarse en un análisis de riesgo.

6150

6151 **92.** Cuando el proceso de esterilización incluye purga de aire debe asegurarse la remoción del  
6152 aire antes del ciclo de esterilización. La distribución de la carga en la cámara debe diseñarse para  
6153 asegurar la efectiva remoción y permitir el libre drenaje para prevenir la formación del  
6154 condensado.

6155

6156 **93.** Todas las partes de la carga deben estar en contacto con el agente esterilizador (por ejemplo  
6157 agua o vapor de agua saturado) a la temperatura requerida, durante el tiempo necesario.

6158

6159 **94.** Los artículos que se vayan a esterilizar, que no estén en envases cerrados, deben envolverse  
6160 en un material que permita la eliminación del aire y la penetración del vapor pero que impida la  
6161 recontaminación tras la esterilización. Todos los artículos deben ser descargados secos del  
6162 esterilizador. El tiempo de secado debe ser confirmado como parte de la aceptación del proceso  
6163 de esterilización.

6164

6165 **95.** Deberán tomarse medidas para garantizar que el vapor utilizado en la esterilización tenga la  
6166 calidad adecuada y no contenga aditivos en un grado que pudiera provocar la contaminación del  
6167 producto o del equipo/s. El vapor una vez condensado, debe cumplir con las especificaciones de  
6168 agua para inyectables (WFI). (Ver Anexo 7 - Agua para Uso Farmacéutico)

6169

6170 **95.1** En caso de utilizar agua en forma de lluvia para el enfriamiento de las unidades antes de  
6171 finalizar el ciclo, la misma debe cumplir al menos requerimientos de agua purificada, con bajo  
6172 nivel de endotoxinas.

6173

6174 **96.** Cuando se utiliza un sistema de vapor para la limpieza de las cámaras (*steam in place -SIP*)  
6175 y de las cañerías asociadas, el sistema debe estar diseñado y validado para asegurar que todas las  
6176 partes del esterilizador reciben el tratamiento adecuado. El sistema debe estar monitoreado para  
6177 asegurar que la temperatura, presión y tiempo es uniforme en todos los puntos durante el proceso  
6178 para garantizar que toda la cámara es efectivamente esterilizada y el proceso es reproducible,  
6179 incluyendo el punto de menor temperatura. El tiempo máximo de la condición estéril antes del  
6180 uso debe estar validado.

6181

6182 **Calor seco.**

6183

6184 **97.** La esterilización por calor seco puede ser adecuada para productos líquidos no acuosos o  
6185 productos de polvo seco. El proceso utilizado debe incluir la circulación de aire dentro de la  
6186 cámara y el mantenimiento de una presión positiva para evitar la entrada de aire no estéril. En el  
6187 caso de que se introduzca aire, éste deberá pasar a través de un filtro HEPA. Cuando este proceso  
6188 tenga también el objetivo de eliminar los pirogénos, deberán utilizarse como parte de la  
6189 validación pruebas con carga de endotoxinas. Esterilización en cámaras de calor seco o

6190 túneles de despirogenado son normalmente empleados para preparar componentes para  
6191 operaciones de llenado aséptico pero pueden ser usados para otros procesos.

6192

6193

6194

6195

6196

6197

6198

6199

6200

**97.1.** La esterilización en cámaras por calor seco es empleada normalmente para esterilizar o despirogenar materiales de acondicionamiento primario, ingredientes farmacéuticos activos, y productos terminados pero puede ser usada para otros procesos. Los parámetros críticos del ciclo deben ser determinados durante la calificación y ser incluidos como parte de los procesos de rutina. Estos parámetros incluyen, pero no están limitados, Temperatura, Tiempo de exposición, presión de la cámara, penetración del calor en los materiales de las diferentes cargas, uniformidad/distribución del calor e integridad del envase cerrado cuando este se utiliza

6201

6202

6203

6204

6205

6206

6207

6208

6209

6210

6211

6212

**97.2.** Los túneles deben estar diseñados para asegurar la integridad y operación de la zona de esterilización manteniendo un diferencial de presión estable y un flujo de aire a través de todo el túnel desde el área de mayor grado de limpieza hacia la de menor grado. Todo el túnel debe estar provisto de aire filtrado por filtros HEPA. Periódicamente debe demostrarse la integridad de dichos filtros. Cualquier parte del túnel que esté en contacto con los componentes a esterilizar deben estar esterilizada o sanitizada. Los parámetros críticos que deben considerarse durante la calificación y ser incluidos como parte de los procesos de rutina, aunque no están limitados al siguiente listado, son: velocidad de la cinta o el tiempo de permanencia dentro de la zona de esterilización, temperatura con sus límites de tolerancia, penetración del calor en los materiales, uniformidad/distribución del calor, flujos de aire correlacionados con los estudios de distribución y penetración del calor.

6213

6214

6215

6216

**97.3** Cuando se utilizan ampollas de endotoxinas para la validación del proceso, debe realizarse una conciliación de la cantidad de unidades utilizadas. La eficiencia de recuperación y la cuantificación de las endotoxinas deben estar demostradas.

6217

#### **Esterilización por radiación.**

6218

6219

6220

6221

6222

6223

6224

**98.** La esterilización por radiación se utiliza principalmente para esterilizar materiales y productos sensibles al calor. Muchos medicamentos y algunos materiales de acondicionamiento son sensibles a las radiaciones, por lo que este método sólo podrá permitirse cuando se haya confirmado experimentalmente la ausencia de efectos nocivos sobre el producto. La irradiación ultravioleta no constituye normalmente un método aceptable de esterilización.

6225

6226

6227

6228

6229

6230

6231

6232

**99.** Durante el procedimiento de esterilización debe medirse la dosis de radiación. Con este fin, se utilizarán indicadores dosimétricos, independientes de la velocidad de dosis, que den una medida cuantitativa de la dosis recibida por el propio producto. Los dosímetros se deben incluir en la carga en número suficiente y lo bastante próximos para garantizar que siempre haya un dosímetro en el irradiador. Cuando se utilicen dosímetros de plástico, no deberá excederse el periodo de validez fijado en su calibración. Las mediciones de absorbancia de los dosímetros se deben leer en un corto periodo de tiempo después de su exposición a la radiación. (Anexo 10)

6233

**100.** Se deben utilizar indicadores biológicos como control adicional.

6234

6235

6236

6237

**101.** Los procedimientos de validación deben garantizar que se tienen en cuenta los efectos de las variaciones en la densidad de los envases.

6238

6239

6240

6241

**102.** Los procedimientos de manipulación de materiales deben evitar la confusión entre los materiales irradiados y los no irradiados. Cada envase debe llevar discos de color sensibles a la radiación para distinguir los envases que se han sometido a la radiación y los que no.

6242

6243

**103.** La dosis de radiación total debe administrarse durante un periodo de tiempo determinado previamente.

6244 **Esterilización con óxido de etileno.**

6245

6246 **104.** Este método sólo debe utilizarse cuando no pueda seguirse ningún otro. Durante la  
6247 validación del proceso, debe demostrarse que no se produce ningún efecto nocivo sobre el  
6248 producto y que las condiciones y el tiempo permitidos para la eliminación del gas son suficientes  
6249 para reducir el gas residual y los productos de reacción a unos límites aceptables definidos según  
6250 el tipo de producto o material.

6251

6252 **105.** El contacto directo entre el gas y las células de los microorganismos es fundamental. Deben  
6253 tomarse precauciones para evitar la presencia de organismos que puedan estar encubiertos por  
6254 materiales como cristales o proteínas desecadas. La naturaleza y la cantidad de los materiales de  
6255 acondicionamiento pueden afectar al proceso de forma significativa.

6256

6257 **106.** Antes de exponerse al gas, la humedad y la temperatura de los materiales deben equilibrarse  
6258 con los valores requeridos por el proceso. El tiempo necesario para ello se debe ajustar teniendo  
6259 en cuenta la necesidad opuesta de reducir el tiempo previo a la esterilización.

6260

6261 **107.** Cada ciclo de esterilización debe controlarse con indicadores biológicos apropiados,  
6262 utilizando el número adecuado de unidades de indicadores distribuidas por toda la carga. La  
6263 información así obtenida debe incluirse en la documentación del lote.

6264

6265 **108.** Para cada ciclo de esterilización se debe llevar registros del tiempo empleado en completar  
6266 el ciclo, de la presión, la temperatura y la humedad dentro de la cámara durante el proceso, y de  
6267 la concentración del gas así como de la cantidad total de gas utilizada. La presión y la temperatura  
6268 deberán registrarse a lo largo de todo el ciclo en una gráfica. El registro o registros deben incluirse  
6269 en la documentación del lote.

6270

6271 **109.** Tras la esterilización, la carga debe conservarse de forma controlada en condiciones de  
6272 ventilación que permitan que el gas residual y los productos de reacción se reduzcan hasta el nivel  
6273 definido. Este proceso deberá ser validado.

6274

6275 **Filtración de medicamentos que no pueden esterilizarse en su envase final**

6276 **Esterilización por filtración**

6277 **110.** La mera filtración no se considera suficiente cuando puede realizarse la esterilización en el  
6278 envase final. Respecto a los métodos aplicables actualmente, debe preferirse la esterilización por  
6279 vapor. Si el producto no se puede esterilizar en su envase final, los líquidos o las soluciones  
6280 pueden filtrarse a través de un filtro estéril de 0,22 micras (o menos) de tamaño de poro nominal,  
6281 o al menos con propiedades equivalentes de retención de microorganismos, y subsecuentemente  
6282 ser fraccionados en áreas de llenado aséptico pasando el producto a un recipiente previamente  
6283 esterilizado. Estos filtros pueden eliminar la mayor parte de las bacterias y los hongos, pero no  
6284 todos los virus o micoplasmas. Debe considerarse complementar el proceso de filtración con  
6285 alguna forma de tratamiento por calor.

6286

6287 **110.1** Durante el proceso de manufactura pueden usarse técnicas para la reducción del *bioburden*  
6288 como uso filtros de diferentes porosidades para asegurar un bajo y controlado *bioburden* antes  
6289 del uso del filtro esterilizante.

6290

6291 **111.** Debido a los posibles riesgos adicionales del método de filtración respecto a otros procesos  
6292 de esterilización, es recomendable realizar una segunda filtración por medio de otro filtro  
6293 esterilizado de retención microbiana, inmediatamente antes del llenado. La filtración estéril final  
6294 debe realizarse lo más cerca posible del punto de llenado.

6295 **112.** La selección del sistema o sistemas de filtración (incluyendo filtros de venteo, de aire o de  
6296 gases) y su interconexión y ensamblaje, incluyendo los pre-filtros debe estar basada en los  
6297 atributos de calidad críticos de los productos, documentada y justificada. El sistema de filtración  
6298 no debe generar fibras, niveles inaceptables de impurezas o alterar la calidad y eficacia de los  
6299 productos. Los productos a filtrar no deben afectar las características de los filtros. Se deben  
6300 evaluar la adsorción de componentes de los productos y realizar pruebas de extracción y  
6301 lixiviación. (Ver ítem 115).

6302  
6303 **113.** Es necesario comprobar antes de su utilización, la integridad del filtro esterilizante, y debe  
6304 confirmarse inmediatamente después de su utilización por un método adecuado, como la prueba  
6305 de punto de burbuja, velocidad de difusión o mantenimiento de la presión.

6306  
6307 **114.** Después de cada utilización debe confirmarse la integridad de los filtros críticos de gas y de  
6308 venteo. La integridad de los demás filtros debe confirmarse a intervalos apropiados. Se debe  
6309 considerar la posibilidad de un mayor control de la integridad del filtro en los procesos que  
6310 involucran condiciones extremas, por ejemplo, la circulación de aire a temperatura elevada.

6311  
6312 **115.** Deben determinarse durante la validación, aunque no está limitado al tiempo máximo de la  
6313 solución antes de su prefiltración y el efecto sobre el *bioburden*, acondicionamiento del filtro  
6314 con el volumen de fluido retenido si es necesario, tiempo empleado en filtrar un volumen conocido  
6315 de solución a granel, flujo y diferencia de presión que debe aplicarse en el filtro, temperatura y  
6316 máximo volumen de un producto a filtrar. Cualquier diferencia observada en el proceso de rutina  
6317 con los parámetros validados debe ser registrada e investigada. Los resultados de estas  
6318 comprobaciones deben estar registrados en la documentación del lote.

6319  
6320 **116.** Los filtros esterilizante de líquidos debe ser descartados después del proceso de un lote. El  
6321 mismo filtro esterilizante no debe ser usado durante más de una jornada de trabajo, a menos que  
6322 dicho uso haya sido validado.

### 6323 **Procesamiento aséptico**

6324  
6325 **117.** El proceso aséptico es el manejo de producto estéril, envases primarios y/o accesorios en  
6326 un ambiente controlado, en el cual el aire administrado, materiales y personal están regulados y  
6327 dirigidos para prevenir la contaminación microbiana. Requerimientos adicionales aplican a  
6328 tecnología de aislador o soplado/llenado/sellado (ver ítems 21 al 27)

6329  
6330 **118.** El proceso aséptico debe estar claramente definido. Los riesgos asociados con el proceso  
6331 aséptico, y cualquier requerimiento asociado, deben estar identificados, evaluados y  
6332 apropiadamente controlados. La “estrategia de control de contaminación” de la empresa debe  
6333 tener claramente definidos los criterios de aceptación de los puntos críticos de proceso, los  
6334 requerimientos para el monitoreo y la revisión de la efectividad. Los métodos y procedimientos  
6335 de control de los riesgos deben estar descriptos e implementados. Los riesgos residuales deben  
6336 estar justificados.

6337  
6338 **119.** Las precauciones para minimizar la contaminación microbiológica, con pirogénos y  
6339 partículas, como parte de la “estrategia de control de contaminación” de la empresa, deben ser  
6340 aplicadas durante la preparación del ambiente aséptico, durante todas las etapas del proceso  
6341 incluyendo etapas previas o posteriores a la elaboración y hasta el sellado o cierre del producto  
6342 en su envase final. Los materiales que puedan generar fibras no deben estar permitidos en las  
6343 áreas limpias.

6344  
6345 **120.** La duración de cada etapa del proceso de manufactura aséptica debe estar limitada a un  
6346 tiempo máximo definido y validado incluyendo:  
6347

- 6348 a) Tiempo entre la limpieza y la esterilización de equipos, componentes, envases y  
6349 contenedores  
6350  
6351 b) Tiempo máximo antes del uso de los equipos, componentes, envases y contenedores  
6352 luego de la esterilización. ( *Holding time* )  
6353  
6354 c) Tiempo entre el comienzo de la preparación de la solución y el inicio de la etapa de  
6355 fraccionamiento o llenado. Este tiempo debe estar definido para cada producto de acuerdo  
6356 a su composición y al método de almacenamiento propuesto.  
6357  
6358 c) Tiempo máximo admisible de la etapa de llenado y sellado. Este tiempo debe estar definido  
6359 para cada producto teniendo en cuenta su composición y el tipo de envase a utilizar.  
6360  
6361 d) Tiempo máximo para el ensamble aséptico de tubuladuras, equipos y accesorios.  
6362  
6363 f) Tiempo máximo entre la obtención del producto estéril y su llenado.  
6364  
6365 g) Tiempo máximo de exposición de los envases primarios esterilizados abiertos (incluyendo  
6366 el llenado) antes de su cierre.  
6367

### Validación del proceso aséptico

6368 **121.** La validación del proceso aséptico debe incluir una prueba de simulación del proceso  
6369 utilizando un medio nutritivo (llenado con medio de cultivo). La selección del medio de cultivo  
6370 utilizado debe hacerse basándose en la forma farmacéutica del producto y en la selectividad, la  
6371 claridad, la concentración y la idoneidad para la esterilización del medio de cultivo.  
6372

6373 **122.** La prueba de simulación del proceso debe imitar, lo más exactamente posible, el proceso  
6374 de fabricación aséptica habitual e incluir todas las fases críticas posteriores a la fabricación. Esta  
6375 prueba de simulación también debe tener en consideración las diversas intervenciones conocidas  
6376 que se produzcan durante la fabricación habitual, así como las situaciones de peor caso.  
6377

6378 **123.** La prueba de simulación del proceso (PSP, *media fill*) debe realizarse como validación  
6379 inicial con tres pruebas de simulación, consecutivas y satisfactorias, por turno y repetirse a  
6380 intervalos definidos y después de cualquier modificación significativa del sistema HVAC,  
6381 equipos, proceso, número de turnos y ante la necesidad de incluir nuevo personal. Normalmente  
6382 las pruebas de simulación del proceso deben repetirse dos veces al año por turno y proceso. El  
6383 número de simulaciones y la cantidad de unidades a llenar deben estar justificados por un análisis  
6384 de riesgo.  
6385

6386 **124.** El número de envases utilizados para el llenado con medio de cultivo debe ser suficiente  
6387 para que la evaluación sea válida. Para lotes pequeños, el número de envases para llenado con  
6388 medio de cultivo debe ser al menos igual al tamaño del lote del producto. El objetivo debe ser  
6389 crecimiento cero y debe tenerse en cuenta lo siguiente:  
6390

- 6391 • Cuando se llenen menos de 5.000 unidades, no debe detectarse ninguna unidad contaminada.
- 6392 • Cuando se llenen entre 5.000 y 10.000 unidades:
  - 6393 a) Si se detecta una unidad contaminada, se debe llevar a cabo una investigación, incluida la  
6394 consideración de repetir el llenado con medio de cultivo;
  - 6395 b) Si se detectan dos unidades contaminadas, se debe hacer una revalidación tras la pertinente  
6396 investigación.  
6397
- 6398 • Cuando se llenen más de 10.000 unidades:

- 6399 a) Si se detecta una unidad contaminada, se debe llevar a cabo una investigación;
- 6400 b) Si se detectan dos unidades contaminadas, se debe hacer una revalidación tras la pertinente  
6401 investigación.
- 6402 La investigación de un resultado positivo debe realizarse para determinar la causa raíz (si es  
6403 posible) y para establecer las medidas correctivas y preventivas (CAPA) a implementar. Luego  
6404 de la implementación de CAPA debe repetirse la prueba de simulación del proceso para validar  
6405 la efectividad de las mismas. El número de repeticiones del PSP debe estar determinado por un  
6406 análisis de riesgo, teniendo en consideración el número y tipo de CAPA y el nivel de  
6407 contaminación encontrado. Normalmente el número mínimo es de 3 repeticiones, cualquier otra  
6408 decisión debe estar debidamente justificada.
- 6409
- 6410 **125.** La obtención de incidentes intermitentes de contaminación microbiológica pueden ser  
6411 indicativos de un nivel bajo de contaminación que debe ser investigado para corridas de cualquier  
6412 tamaño. La investigación de fallos graves debe incluir el impacto potencial sobre la garantía de la  
6413 esterilidad de los lotes fabricados desde el último llenado con medio de cultivo satisfactorio.
- 6414
- 6415 **126.** Si en los procesos de rutina se utiliza un gas inerte, en la PSP se debe sustituir por aire  
6416 filtrado estéril igual que para romper el vacío.
- 6417
- 6418 **127.** Cuando en el monitoreo ambiental o pruebas de esterilidad se detecten microorganismos  
6419 anaerobios, el uso de un gas inerte debe ser considerado para una PSP, ya que el gas inerte  
6420 favorece su crecimiento.
- 6421
- 6422 **128.** Para los procesos que requieren fraccionamiento de polvos estériles, se deben reemplazar  
6423 los mismos con placebos empleando envases idénticos a los utilizados en el proceso a evaluar.  
6424 El agregado de medio de cultivo debe realizarse en línea, incorporando un dosificador de líquidos.  
6425
- 6426 **129.** Las PSP para productos liofilizados deben incluir toda la línea del proceso de rutina  
6427 incluyendo llenado, transporte, carga de la cámara, descarga y el sellado. El proceso de simulación  
6428 debe representar el proceso de liofilizado con la excepción de la fase de congelamiento y de  
6429 sublimación. Debe definirse el tiempo de vacío parcial, los parámetros a utilizar de acuerdo al  
6430 medio empleado (temperatura de la cámara) y el tiempo de duración del ciclo.
- 6431
- 6432 **130.** Debe existir una lista aprobada de intervenciones inherentes al proceso y correctivas, que  
6433 pueden ocurrir durante la producción de rutina y ser reproducible durante la PSP. Este listado  
6434 debe estar incluido en un POE en el cual se incluya además la forma de realizar cada intervención.  
6435 El mismo debe mantenerse actualizado para asegurar consistencia con las actividades de  
6436 manufactura normales.
- 6437
- 6438 **131.** El tiempo máximo de llenado del proceso de rutina debe ser respetado durante la PSP. Si  
6439 esto no es posible, la simulación debe ser de una duración tal que desafíe el proceso por ejemplo  
6440 se realicen todas las intervenciones, se refleje la posible fatiga de operadores u equipos y la  
6441 capacidad de mantener las condiciones ambientales requeridas.
- 6442
- 6443 **132.** La PSP debe incluir además el tiempo en el cual el proceso está interrumpido. Para este  
6444 intervalo de tiempo debe quedar registro asociado del monitoreo ambiental, para asegurar el  
6445 mantenimiento de las condiciones de grado A.
- 6446
- 6447 **133.** Si se realiza la manufactura en campaña, por ejemplo cuando se emplean aisladores o se  
6448 fracciona un activo estéril, la PSP debe realizarse al inicio y al final de la campaña para

6449 demostrar que durante todo el período de la campaña se mantienen las condiciones requeridas  
6450 para la elaboración de todos los lotes incluidos.

6451

6452

6453

6454

6455

6456

6457

6458

6459

6460

6461

6462

6463

6464

6465

6466

6467

6468

6469

6470

6471

6472

6473

6474

6475

6476

6477

6478

6479

6480

6481

6482

6483

6484

6485

6486

6487

6488

6489

6490

6491

6492

6493

6494

6495

6496

6497

6498

6499

6500

demostrar que durante todo el período de la campaña se mantienen las condiciones requeridas para la elaboración de todos los lotes incluidos.

**134.** Para la simulación de fraccionamiento de polvos estériles, el tamaño de lote utilizado en la PSP debe ser del mismo tamaño que el utilizado en las operaciones de rutina. Además, se debe incluir la evaluación microbiológica del resultado del placebo más medio de cultivo líquido seleccionado. El porcentaje de recuperación debe ser suficientemente alto para poder realizar una evaluación satisfactoria del proceso simulado y no comprometer la recuperación de ningún microorganismo.

**135.** Los envases seleccionados para la realización de la PSP deben ser del mismo formato y tamaño que los utilizados en las operaciones de rutina. En caso de utilizar envases de color, éstos deben reemplazados por unidades transparentes para asegurar la detección visual del crecimiento microbiano luego de la incubación.

**136.** Las unidades obtenidas en la PSP deben ser invertidas repetidas veces, antes de su incubación, para asegurar el contacto del medio de cultivo con toda la superficie interior de los envases. Las unidades con defectos cosméticos, las muestras retiradas para control de peso (no destructivo) deben estar identificadas e incubadas junto con las otras unidades. El número de unidades descartadas y no incubadas durante la PSP debe ser comparable con las descartadas durante la rutina.

**137.** La incubación debe realizarse por 14 días, los primeros 7 días a temperatura de  $22,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$  y los restantes a  $32,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ . Para cada condición de incubación debe realizarse el control visual de todas las unidades involucradas en la PSP y el resultado registrarse. Los equipos o cámaras de incubación calificados deben tener la capacidad adecuada para incubar todas las unidades al mismo tiempo.

**138.** Los microorganismos aislados de las unidades contaminadas deben ser identificados a nivel de especie para facilitar la determinación de la posible causa de la contaminación.

**139.** Los lotes de productos manufacturados en la misma línea, con posterioridad a la realización de la PSP, deben quedar en cuarentena hasta la resolución favorable de la simulación realizada.

**140.** La cualificación de los operarios para trabajar en las áreas asépticas es fundamental y debe incluir la realización exitosa de una PSP. Cuando el resultado de la PSP indica que el operador ha fallado en la simulación, se debe restringir el acceso a las áreas del operador, como acción inmediata, hasta que quede demostrada su idoneidad para realizar tareas asépticas.

**141.** Toda prueba de simulación de proceso debe estar completamente documentada incluyendo conciliación de unidades procesadas, cambio de custodia del lote de la PSP, intervenciones realizadas con horario de inicio y fin, revisión visual a las diferentes temperaturas de incubación, resultados obtenidos y conclusión.

#### **Sistema cerrado**

**142.** Un sistema cerrado puede ser de un solo uso (descartable) o fijo con tanques y cañerías instaladas en las áreas. Las consideraciones en este apartado se aplican a ambos sistemas

**143.** El uso de un sistema cerrado reduce el riesgo de contaminación microbiológica y química debido a las intervenciones del personal. Los monitoreos de partículas viables y no viables deben estar asociados a la documentación de lote.

6501 **144.** El diseño y la selección de cualquier sistema cerrado debe asegurar el mantenimiento de la  
 6502 esterilidad. Las tuberías/cañerías que no son ensambladas antes de la esterilización deber estar  
 6503 diseñadas para ser conectadas asépticamente, por ejemplo con conectores asépticos o por sistemas  
 6504 de fusión.

6505  
 6506 **145.** Deben realizarse test de integridad de los componentes del sistema cerrado cuando existe un  
 6507 riesgo que compromete la esterilidad del producto. La forma en la cual se realizan debe estar  
 6508 sujeta a un análisis de riesgo.

6509  
 6510 **146.** El entorno donde se ubica el sistema cerrado depende exclusivamente del propio sistema. Si  
 6511 existe un riesgo por el cual no se garantice que el sistema permanece íntegro durante todo el  
 6512 proceso el entorno debe cumplir especificaciones de grado A. Si el sistema permanece íntegro  
 6513 puede estar ubicado en áreas de menor grado incluyendo las de grado D.

#### 6514 **Tecnología de soplado/llenado/sellado.**

6515  
 6516 **147.** Se debe usar un análisis de riesgo para justificar el diseño del equipo de  
 6517 soplado/llenado/sellado (ESLS) y los controles operacionales. Estos controles deben estar  
 6518 alineados con la “estrategia de control de contaminación” de la empresa. Los aspectos a ser  
 6519 considerados deben incluir:

- 6520  
 6521 a) Determinación de la zona crítica que debe ser protegida de la contaminación y su control  
 6522  
 6523 b) Control ambiental y su monitoreo, ambos para el ESLS y el ambiente circundante en el cual  
 6524 está ubicado.  
 6525  
 6526 c) Test de integridad de las estaciones de alimentación del ESLS  
 6527  
 6528 d) Tiempo de duración del llenado del lote y de la campaña (de corresponder)  
 6529  
 6530 e) Control del polímero del envase primario  
 6531  
 6532 f) Limpieza en el lugar y sanitización del equipo, aire y estaciones de alimentación.  
 6533

6534  
 6535 **148.** Todas las etapas del proceso con producto expuesto deben cumplir requerimientos de Grado  
 6536 A.

6537  
 6538 **149.** Los materiales usados para la formación del envase primario deben ser controlados para  
 6539 determinar la contaminación externa por partículas y microorganismos. Se debe realizar un  
 6540 análisis de riesgo para determinar el control de los materiales, almacenamiento y sistema de  
 6541 distribución, con el fin de asegurar el mantenimiento de las condiciones requeridas de seguridad.  
 6542

6543 **150.** En el procedimiento de llenado aséptico deben estar claramente definidas las  
 6544 intervenciones que requieran cese del llenado y, cuando corresponda, la re-esterilización de la  
 6545 máquina llenadora. Si estas situaciones ocurren durante los procesos de rutina, deben estar  
 6546 incluidas durante la simulación de llenado aséptico.  
 6547

6548 **151.** Durante la validación de funcionamiento las muestras de los envases llenos deben ser  
 6549 analizadas por ejemplo para verificar facilidad de apertura y grosor de la pared del envase  
 6550 primario. El tamaño de muestra y la frecuencia de estos análisis deben basarse en un análisis de  
 6551 riesgo.  
 6552

#### 6553 **Sistema de un solo uso**



6554 **152.** La tecnología de un sistema de un solo uso (SSU) utilizada en la manufactura de los  
 6555 productos medicinales estériles están diseñados para reemplazar los equipos reusables. Los  
 6556 componentes que integran un SSU son, entre otros, bolsas, filtros, tubos, conectores, tanques de  
 6557 almacenamiento y sensores.

6558

6559 **153.** Existen riesgos asociados a SSU que incluyen, pero no están limitados, a:

6560

6561 a) Interacción entre el producto y la superficie de contacto (adsorción, lixiviables y  
 6562 extractables);

6563

6564 b) Mayor fragilidad que los sistemas reusables;

6565

6566 c) Mayor número y complejidad de operaciones y conexiones manuales:

6567

6568 d) Diseño de ensamblaje;

6569

6570 e) Para los filtros grado esterilizante la posibilidad de realizar el test de integridad previo a  
 6571 su uso ( se requiere análisis de riesgo);

6572

6573 f) Test de integridad del sistema cerrado;

6574

6575 g) Riesgo de pinchaduras y pérdidas, que debe ser minimizado;

6576

6577 h) Asegurar que la esterilidad del sistema cerrado no se compromete cuando es extraído del  
 6578 envoltorio externo;

6579

6580 i) Calificación de los proveedores del SSU, incluyendo esterilización de los componentes  
 6581 del sistema.

6582

6583 **154.** La superficie en contacto con producto del SSU, en las condiciones del proceso, no deben  
 6584 ser adsorptivas, aditivas ni reactivas.

6585

6586 **155.** Los datos aportados por el proveedor del SSU deben ser tenidos en cuenta para asegurar  
 6587 que los extractables y lixiviables no alteran la calidad del producto. Un análisis de riesgo debe ser  
 6588 realizado para cada componente para evaluar los datos de los extractables. Para los componentes  
 6589 considerados de alto riesgo, en caso de almacenamiento prolongado, se debe realizar, además, un  
 6590 estudio de las sustancias lixiviables, incluyendo su relación con la seguridad del producto.

6591

6592 **156.** El diseño del SSU debe garantizar el mantenimiento de la integridad durante todas las  
 6593 actividades involucradas en el proceso, especialmente la integridad estructural del componente de  
 6594 SSU bajo procesos extremos y sus condiciones de transporte, como por ejemplo procesos de  
 6595 congelamiento y descongelamiento. En este caso debe incluirse verificación integral de  
 6596 conexiones asépticas bajo estas circunstancias.

6597

### 6598 **Liofilización**

6599

6600 **157.** La liofilización es un proceso crítico para los productos o materiales estériles. Como toda  
 6601 actividad que puede afectar la esterilidad de un producto o material debe estar considerada como  
 6602 una extensión del proceso de llenado aséptico. Los equipos de liofilizado y sus procesos deben  
 6603 estar diseñados para asegurar que la esterilidad de un producto o material se mantiene durante  
 6604 todo el tiempo de la liofilización, previniendo la contaminación microbiológica y de partículas.  
 6605 Las medidas de control deben estar determinadas en la “estrategia de control de contaminación”  
 6606 de la empresa.

6607 **158.** Los liofilizadores deben ser esterilizados antes de cada carga, incluyendo, de corresponder,  
6608 el sistema de cierre de los envases parcialmente taponados. El equipo debe ser protegido de la  
6609 contaminación luego de la esterilización.

6610  
6611 **159.** Las bandejas de los liofilizadores deben ser revisadas con frecuencia predeterminada para  
6612 asegurar que no existan deformidades.

6613  
6614 **160.** La integridad del sistema debe ser monitoreada incluyendo el test de fuga. La fuga máxima  
6615 permitida de aire en el liofilizador debe estar especificada.

6616  
6617 **161.** En relación a la carga y descarga del liofilizador:

6618  
6619 a) La forma de realizar la carga del liofilizador debe estar especificada y documentada.

6620  
6621 b) El transporte de los insumos a liofilizar debe realizarse en ambiente grado A.

6622  
6623 c) Los patrones de flujo de aire no deben verse afectados negativamente por los dispositivos de  
6624 transporte y ventilación de la zona de carga. Un nivel de limpieza Grado A debe ser mantenido  
6625 y verificado cuando los recipientes no sellados se exponen al medio ambiente.

6626  
6627 d) Los utensilios utilizados durante la transferencia, para la carga o descarga del liofilizador  
6628 (como bandejas, bolsas, dispositivos de colocación, pinzas, etc.), deben ser sometidos a un  
6629 proceso de esterilización validado.

6630  
6631 e) Cuando los tapones no son presionados para cerrar los envases antes de abrir la cámara de  
6632 liofilizador, los productos descargados deben permanecer en un ambiente grado A durante la  
6633 manipulación posterior.

6634  
6635 **Acabado de productos estériles.**

6636  
6637 **162.** Los viales liofilizados parcialmente cerrados o las jeringas prellanadas deberán mantenerse  
6638 en todo momento bajo condiciones de grado A hasta que el tapón sea completamente insertado  
6639 o cerradas.

6640  
6641 **163.** Los envases se cerrarán mediante métodos validados adecuadamente. El 100% de los  
6642 envases cerrados por fusión como, por ejemplo, las ampollas de vidrio o plástico deben someterse  
6643 a una prueba de integridad. De los otros envases, se someterán muestras a la prueba de integridad  
6644 según procedimientos adecuados.

6645  
6646 **164.** El sistema de cerrado para viales llenados asépticamente no está totalmente terminado hasta  
6647 que el precinto de aluminio ha sido sellado en el vial taponado. Por tanto, el sellado del precinto  
6648 debe realizarse lo más pronto posible tras la inserción del tapón.

6649  
6650 **164.1.** Dado que el equipo utilizado para sellar los precintos de los viales puede generar grandes  
6651 cantidades de partículas no viables, éste debe colocarse en una estación separada dotada de una  
6652 extracción de aire adecuada.

6653  
6654 **164.2.** El precintado de los viales puede llevarse a cabo como un proceso aséptico utilizando  
6655 precintos esterilizados, o como un proceso limpio fuera de la zona aséptica. Cuando se lleva a  
6656 cabo este último procedimiento, los viales deben protegerse por condiciones de grado A hasta que  
6657 abandonen la zona aséptica, y después, los viales tapados deben protegerse con un suministro de  
6658 aire de grado A hasta que el precinto haya sido sellado.

6659  
6660 **164.3.** Los viales sin tapones o con tapones desplazados deberán rechazarse antes del precintado.  
6661 Cuando en la estación de precintado sea necesaria la intervención humana, se

6662 utilizará la tecnología adecuada para prevenir el contacto directo con los viales y minimizar la  
6663 contaminación microbiana.

6664

6665 **164.4.** Para asegurar las condiciones requeridas y minimizar las intervenciones humanas directas  
6666 en el proceso de precintado, pueden ser beneficiosas las barreras de acceso restringido y los  
6667 aisladores.

6668

6669 **165.** En los envases cerrados al vacío se comprobará el mantenimiento de este vacío tras un  
6670 periodo adecuado y previamente determinado y durante su vida útil.

6671

6672 **166.** Los envases de productos parenterales llenos deben inspeccionarse individualmente para  
6673 detectar la contaminación por materia extraña u otros defectos. Si la inspección se hace  
6674 visualmente, debe llevarse a cabo en condiciones adecuadas y controladas de iluminación y fondo.  
6675 Los operarios cualificados que realicen la inspección deben someterse a controles periódicos de  
6676 agudeza visual (al menos semestralmente) con lentes si los usan. Durante dicha inspección deben  
6677 tener descansos frecuentes, los que deben registrarse. La cualificación debe realizarse usando sets  
6678 de muestras apropiados y teniendo en consideración los peores escenarios (por ejemplo: tiempo  
6679 de inspección, velocidad de línea, tamaño de los componentes o fatiga al final del turno). Cuando  
6680 se utilicen otros métodos de inspección, el proceso debe validarse y se debe comprobar la eficacia  
6681 del equipo/s al inicio y periódicamente. Dichos desafíos deben quedar registrados.

6682

6683 **167.** Los resultados de la inspección, los tipos de defectos y los niveles de las tendencias deben  
6684 registrarse. El porcentaje de rechazados por diferentes defectos debe también ser analizados en  
6685 los estudios de tendencias. Se deben investigar las tendencias adversas o descubrimientos de  
6686 nuevos tipos de defectos. En el caso de productos ya comercializados, debe evaluarse el impacto  
6687 del defecto como parte de la investigación.

6688

#### 6689 **Control de calidad.**

6690

6691 **168.** El ensayo de esterilidad aplicado al producto terminado debe considerarse sólo como el  
6692 último elemento de una serie de medidas de control mediante las que se garantice la esterilidad.  
6693 Debe interpretarse como parte de un conjunto que incluya la revisión de los registros de las  
6694 condiciones ambientales y del procesado del lote. El ensayo debe validarse respecto al producto  
6695 correspondiente.

6696

6697 **168.1** Los lotes que no pasan la prueba de esterilidad no pueden ser aprobados sobre la base de  
6698 una segunda prueba, a menos que se lleve a cabo una investigación que demuestre que la prueba  
6699 original no era válida.

6700

6701 **169.** En aquéllos casos en los que se haya autorizado la liberación paramétrica, debe prestarse  
6702 especial atención a la validación y la supervisión de todo el proceso de fabricación. (Anexo 11)

6703

6704 **170.** Las muestras que se tomen para el ensayo de esterilidad deberán ser representativas del  
6705 conjunto del lote, pero entre ellas deberán incluirse especialmente muestras tomadas de las partes  
6706 del lote que se consideren con mayor riesgo de contaminación como, por ejemplo:

6707

6708 a) en el caso de productos que se hayan llenado asépticamente, las muestras incluirán envases  
6709 llenados al principio y al final del lote y después de cualquier intervención significativa;

6710

6711 b) en el caso de productos que se hayan sometido a esterilización por calor en su envase final,  
6712 deberá procurarse tomar muestras procedentes de la parte potencialmente más fría de la carga.

- 6713  
6714  
6715  
6716  
6717  
6718  
6719  
6720
- 171.** Para los productos inyectables, el agua para inyección, el producto intermedio (si corresponde) y el producto final deben ser controlados para detectar endotoxinas empleando un método establecido en la farmacopea y que haya sido validado para cada tipo de producto. Para soluciones parenterales de gran volumen, siempre se debe hacer el monitoreo de agua, los productos intermedios y el producto final. Cuando una muestra no pasa la prueba, se debe investigar la causa de la falla y se deben tomar las medidas necesarias. Se pueden utilizar métodos alternativos a los de la farmacopea si están validados, justificados y autorizados
- 6721  
6722  
6723  
6724  
6725  
6726  
6727
- 172.** La esterilidad del producto terminado está garantizada por la validación del ciclo de esterilización en el caso de los productos terminalmente esterilizados, y por pruebas de simulación de proceso para corridas de productos procesados asépticamente. Los registros de procesamiento por lotes y, en el caso de procesamiento aséptico, los registros de la calidad ambiental, se deben examinar en conjunto con los resultados de las pruebas de esterilidad. El procedimiento de prueba de esterilidad se tiene que validar para un producto determinado.
- 6728  
6729  
6730  
6731  
6732
- 173.** Se puede considerar el uso de métodos rápidos microbiológicos para sustituir los métodos microbiológicos tradicionales, y obtener resultados pronto sobre la calidad microbiológica de, por ejemplo, el agua, el medio ambiente o la biocarga, sólo si están correctamente validados y si se realiza una evaluación comparativa del método rápido propuesto respecto del método de farmacopea.

## ANEXO 2

TOMA DE MUESTRAS DE MATERIALES DE PARTIDA Y DE  
ACONDICIONAMIENTO6733  
6734  
6735  
6736  
6737**Principio**6738  
6739  
6740  
6741  
6742  
6743  
6744

La toma de muestras es una operación importante en la que sólo se toma una pequeña fracción de un lote. No pueden sacarse conclusiones válidas sobre la totalidad basándose únicamente en pruebas que se han realizado en muestras no representativas. Así pues, la correcta toma de muestras es una parte esencial de un sistema de Garantía de Calidad.

6745  
6746  
6747  
6748

**Nota:** La toma de muestras se trata en la Parte A - Capítulo 6 de la presente Guía, puntos del 6.11 al 6.14. Éste Anexo proporciona información adicional sobre la toma de muestras de los materiales de partida y de acondicionamiento.

6749  
6750**Personal**6751  
6752  
6753

**1.** El personal que toma las muestras recibirá una formación regular, tanto inicial como continua, en las disciplinas pertinentes para la correcta toma de muestras.

Esta formación incluirá:

6754  
6755  
6756  
6757  
6758  
6759  
6760  
6761  
6762

- a) planes de toma de muestras,
- b) procedimientos escritos de toma de muestras y condiciones de almacenamiento hasta su análisis,
- c) técnicas y equipos para la toma de muestras,
- d) riesgos de contaminación y/o contaminación cruzada,
- e) precauciones que hay que tomar con respecto a sustancias inestables y/o estériles, tipos de envases,
- f) importancia de la evaluación del aspecto visual de materiales, envases y etiquetas,
- g) importancia del registro de cualquier circunstancia inesperada o inusual.

6763

**Materiales de partida**6764  
6765  
6766  
6767  
6768  
6769  
6770  
6771  
6772  
6773

**2.** La identidad de un lote completo de un material de partida sólo puede garantizarse si se toman muestras individuales de todos los envases y se lleva a cabo un ensayo de identidad en cada muestra.

**3.** Se puede permitir tomar muestras de sólo algunos de los envases del lote, cuando se haya establecido un procedimiento validado para garantizar que ningún envase individual de material de partida se haya etiquetado incorrectamente. La validación tendrá en cuenta al menos los siguientes aspectos:

6774  
6775  
6776  
6777  
6778  
6779  
6780  
6781  
6782

- naturaleza y grado de cumplimiento de los estándares de BPF del fabricante, del proveedor, del medio de transporte y las condiciones de almacenamiento previo a la recepción (si corresponde) y el conocimiento que tienen éstos de los requisitos de las Buenas Prácticas de Fabricación de la industria farmacéutica;
- el sistema de Garantía de Calidad del fabricante del material de partida; por inspecciones o estudios de tendencias de datos de control de calidad completos de los materiales de partida.
- las condiciones de fabricación en las que se ha producido y controlado el material de partida; naturaleza del material de partida y de los medicamentos en los que vaya a usarse.

6783 Bajo estas premisas, es posible que pueda aceptarse un procedimiento validado que exima del  
6784 ensayo de identidad en cada envase de material de partida que llegue, en los casos siguientes:

6785 - materiales de partida procedentes de un fabricante o planta de fabricación de un único  
6786 producto

6787 - materiales de partida que llegan directamente de un fabricante o en el envase sellado del  
6788 fabricante, cuando hay antecedentes de confianza y el comprador (el fabricante de  
6789 medicamento) o un organismo acreditado han llevado a cabo auditorías regulares del  
6790 sistema de Garantía de Calidad del fabricante y del sistema de transporte.

6791

6792 Debe validarse satisfactoriamente este procedimiento en el caso de:

6793 - materiales de partida suministrados por intermediarios como los corredores (*brokers*) si  
6794 no se conoce el origen de fabricación o no ha sido sometido a auditoría;

6795 - materiales de partida destinados a ser usados en productos parenterales.

6796

6797 **4.** Podrá evaluarse la calidad de un lote de materiales de partida tomando y ensayando una  
6798 muestra representativa. Pueden usarse para este propósito las muestras tomadas para los ensayos  
6799 de identidad. El número de muestras tomadas para la preparación de una muestra representativa  
6800 se determinará estadísticamente y se especificará en un plan de toma de muestras. También se  
6801 definirá el número de muestras individuales que pueden mezclarse para formar una muestra  
6802 compuesta, teniendo en cuenta la naturaleza del material, la información sobre el proveedor y la  
6803 homogeneidad de la muestra compuesta.

6804

6805 **5.** Para los materiales de partida estériles deberá justificarse y registrarse el momento de realizar  
6806 la toma de muestra para identificación de cada envase antes de su uso. Es aceptable la toma de  
6807 muestra de materiales de partida estériles en forma concurrente con la elaboración del producto  
6808 a efectos de minimizar los riesgos asociados a las aperturas y manipuleos de envases.

6809

#### 6810 **Material de acondicionamiento**

6811

6812 **6.** El plan de toma de muestras para los materiales de acondicionamiento tendrá en cuenta al  
6813 menos los puntos siguientes:

6814 - la cantidad recibida,

6815 - la calidad exigida,

6816 - la naturaleza del material (p.ej. materiales de acondicionamiento primario y/o materiales  
6817 impresos),

6818 - los métodos de producción y

6819 - el conocimiento que se tenga del sistema de Garantía de Calidad del fabricante de  
6820 materiales de acondicionamiento basado en auditorías.

6821

6822 **7.** El número de muestras tomadas se determinará estadísticamente y se especificará en un plan  
6823 de toma de muestras.

## ANEXO 3

## MUESTRAS DE REFERENCIA Y MUESTRAS DE RETENCIÓN

6824  
6825  
6826  
6827  
6828

**1. Alcance**

6829  
6830  
6831  
6832  
6833  
6834

**1.1** El presente Anexo contiene requerimientos sobre la toma y conservación de muestras de referencia de materiales de partida, material de acondicionamiento y de productos terminados y de muestras de retención de productos terminados.

**2. Principio**

6835  
6836  
6837  
6838  
6839  
6840

**2.1** Las muestras se mantienen con dos propósitos; en primer lugar, para servir como muestra para controles analíticos y, en segundo lugar, para tener un ejemplar de producto completamente terminado. Por lo tanto, las muestras pueden incluirse en dos categorías:

6841  
6842  
6843  
6844  
6845  
6846

*Muestras de referencia:* muestra de un lote de material de partida, material de acondicionamiento o de producto terminado que se conserva con el propósito de servir como muestra para análisis en caso de que sea necesario, durante el periodo de validez del lote en cuestión. Siempre que la estabilidad lo permita, se conservarán asimismo muestras de productos obtenidos en fases intermedias críticas de la fabricación (p. ej. aquellos que requieran controles analíticos y liberación) o de productos intermedios que se envíen fuera del control del fabricante.

6847  
6848  
6849  
6850  
6851  
6852  
6853  
6854

*Muestras de retención:* muestra de un producto completamente acondicionado tomada de un lote de producto terminado. Se almacena con fines de identificación, por ejemplo, en lo referente a la presentación, material de acondicionamiento, etiquetado, prospecto, número de lote o fecha de caducidad si es necesario, durante el período de validez del lote en cuestión. En casos excepcionales, pueden satisfacerse estas necesidades sin almacenar muestras duplicadas, p. ej. cuando se acondicionan pequeñas cantidades de un lote para distintos mercados o en la producción de medicamentos muy caros.

6855  
6856  
6857  
6858  
6859

Para los productos terminados, en muchos casos las muestras de referencia y de retención tendrán una apariencia idéntica, es decir, como unidades completamente acondicionadas. En tales circunstancias, las muestras de referencia y de retención pueden considerarse como intercambiables.

6860  
6861  
6862  
6863  
6864  
6865  
6866  
6867  
6868

**2.2** Es necesario que el titular de la autorización de comercialización, tal y como se especifica en las secciones 7 y 8, conserve muestras de referencia y/o retención de cada lote de producto terminado y, en el caso del fabricante, que conserve muestras de referencia de cada lote de material de partida (con ciertas excepciones, véase 3.2. más abajo) y/o productos intermedios cuando corresponda. Se puede aceptar que las muestras de los materiales de acondicionamiento impresos estén disponibles formando parte de los productos terminados que se conserven como muestras de referencia y/o retención.

6869  
6870  
6871  
6872  
6873  
6874

**2.3** Las muestras de referencia y/o retención sirven como un modelo del lote de producto terminado o de los materiales de partida, y pueden ser estudiadas en caso de, por ejemplo, reclamos de calidad relativas a la forma farmacéutica, dudas sobre el cumplimiento de las especificaciones contenidas en la autorización de comercialización, sobre etiquetado/acondicionado o informes de farmacovigilancia.

6875  
6876

**2.4** Se deben conservar registros de trazabilidad de las muestras y deberán estar disponibles para su revisión por las autoridades competentes.

6877 **3. Duración del almacenamiento**

6878

6879 **3.1** Las muestras de referencia y retención de cada lote de producto terminado deberán  
 6880 conservarse al menos hasta un año después de la fecha de caducidad. La muestra de referencia  
 6881 deberá encontrarse con el acondicionamiento primario correspondiente al producto terminado o  
 6882 en un envase del mismo material que el material de acondicionamiento primario en el que se  
 6883 comercializa el medicamento.

6884

6885 **3.2** Las muestras de materiales de partida (distintas de los disolventes, gases o agua empleados  
 6886 en la fabricación) se conservarán durante al menos hasta un año después de la fecha de  
 6887 vencimiento del último lote del medicamento elaborado. Ese tiempo podrá ser más breve si el  
 6888 periodo de estabilidad del material, según conste en las especificaciones correspondientes, es más  
 6889 corto. Los materiales de acondicionamiento deberán conservarse durante el periodo de validez  
 6890 del producto terminado en cuestión.

6891

6892 **4. Tamaño de las muestras de referencia y retención**

6893

6894 **4.1** La cantidad entre ambos tipos de muestras, de referencia y de retención, debe ser de un  
 6895 tamaño suficiente que permita llevar a cabo, al menos en tres ocasiones (dos obligatorias  
 6896 destinadas a la autoridad sanitaria y una opcional para uso del laboratorio), los controles analíticos  
 6897 completos del lote de acuerdo con el dossier de autorización de comercialización que ha sido  
 6898 evaluado y aprobado por la(s) autoridad(es) competente(s). Cuando el lote sea compartido por  
 6899 distintas presentaciones, las unidades para realizar los ensayos podrán provenir de las diferentes  
 6900 presentaciones del lote en cuestión. Cuando esto sea necesario, deberán utilizarse envases sin  
 6901 abrir para llevar a cabo cada serie de ensayos. Cualquier excepción propuesta a esto deberá  
 6902 justificarse, y ser acordada con la autoridad competente.

6903

6904 **4.2** Las muestras de referencia deben ser representativas del lote de material de partida, producto  
 6905 intermedio o producto terminado del que se tomen. Pueden tomarse otras muestras para controlar  
 6906 alguna etapa crítica de un proceso (p. ej. comienzo o fin de un proceso). Cuando un lote se  
 6907 acondicione en dos o más operaciones distintas de acondicionado se deberá tomar, al menos, una  
 6908 muestra de retención de cada operación individual. Cualquier excepción propuesta a esto deberá  
 6909 justificarse, y ser acordada con la autoridad competente.

6910 **4.3** Se debe asegurar que todos los materiales y equipos analíticos necesarios para llevar a cabo  
 6911 todos los análisis establecidos en las especificaciones del producto están disponibles o pueden  
 6912 obtenerse fácilmente hasta un año tras la fecha de caducidad del último lote fabricado.

6913

6914 **5. Condiciones de almacenamiento.**

6915

6916 **5.1** La conservación de las muestras de referencia de sustancias activas debe estar de acuerdo con  
 6917 las condiciones de conservación expresadas en el certificado del proveedor.

6918

6919 **5.2** Las condiciones de almacenamiento de producto terminado deberán estar de acuerdo con la  
 6920 autorización de comercialización (p. ej. almacenamiento en refrigeración cuando sea pertinente).

6921

6922 **6. Acuerdos por escrito**

6923

6924 **6.1** Cuando el titular de la autorización de comercialización no sea la misma entidad legal que la  
 6925 de la planta de fabricación, dentro del territorio Nacional, la responsabilidad de tomar las muestras  
 6926 de referencia/retención se establecerá en un acuerdo escrito entre ambas partes, conforme a lo  
 6927 dispuesto en el Capítulo 7 de la Guía de BPF.



6928 **6.2** La Persona Cualificada que certifique un lote para su puesta en el mercado deberá asegurar  
6929 que todas las muestras de referencia y retención pertinentes estén disponibles en todo momento.  
6930 Cuando sea necesario, las medidas que aseguren esta disponibilidad constarán en un acuerdo por  
6931 escrito.

6932  
6933 **6.3** Cuando en la fabricación de un producto terminado intervenga más de una planta, la  
6934 disponibilidad de acuerdos por escrito es clave para regular el muestreo.

## 6935 6936 **7. Muestras de referencia - Generalidades** 6937

6938 **7.1** Las muestras de referencia están destinadas a la realización de controles analíticos y, por lo  
6939 tanto, deberán estar, cuando sea necesario, a disposición del laboratorio de control de calidad. En  
6940 el caso de materiales de partida y/o material de empaque, pueden estar en poder del elaborador  
6941 y/o del titular del certificado de comercialización, conforme a lo establecido en el contrato. En el  
6942 caso de productos terminados, las muestras se encontrarán en las instalaciones habilitadas del  
6943 titular de la autorización de comercialización. Cualquier excepción propuesta a esto deberá  
6944 justificarse, y ser acordada con la autoridad competente.

## 6945 6946 **8. Muestras de retención - Generalidades** 6947

6948 **8.1** La muestra de retención debe representar el lote de producto terminado tal y como se ha  
6949 distribuido.

## 6950 6951 **9. Muestras de Referencia y Retención de productos de importación.** 6952

6953 **9.1** Cuando se abra el material de acondicionamiento secundario, por ejemplo, para sustituir el  
6954 estuche o el prospecto, deberá conservarse una muestra de retención del medicamento por cada  
6955 operación de acondicionamiento, dado que existe un riesgo de contaminación cruzada durante el  
6956 estuchado. Es importante tener la capacidad de identificar rápidamente quien es el responsable en  
6957 el caso de contaminación cruzada durante el acondicionamiento (el fabricante original o el  
6958 importador que acondiciona), dado que esto afectaría al ámbito de cualquier retiro que se  
6959 produzca.

## 6960 6961 **10. Muestras de Referencia y retención en el caso de cierre de una empresa** 6962

6963 **10.1** Cuando un titular de una autorización de comercialización cesa en sus actividades  
6964 definitivamente, es probable que sigan en el mercado muchos lotes de medicamentos que no hayan  
6965 caducado. Para que esos lotes puedan seguir en el mercado, el titular deberá tomar medidas  
6966 concretas para la transferencia de las muestras de referencia y retención (y la documentación  
6967 pertinente a efectos de BPF) a una instalación autorizada para su almacenamiento. El titular de  
6968 una autorización de comercialización debe demostrar a la Autoridad Competente que las medidas  
6969 para el almacenamiento son satisfactorias y que las muestras están disponibles para su análisis en  
6970 caso necesario.

6971  
6972 **10.2** Si el laboratorio fabricante no está en condiciones de realizar las medidas necesarias, estas  
6973 se podrán delegar en otro fabricante. El laboratorio titular de la autorización de comercialización  
6974 es responsable de dicha delegación y de aportar toda la información que sea necesaria a la  
6975 Autoridad Competente.

6976  
6977 **10.3** Estos requisitos son asimismo de aplicación en los casos de cese de actividades de un  
6978 fabricante ubicado fuera del país. En estos casos, el importador es especialmente responsable de  
6979 asegurar que se adoptan medidas necesarias para garantizar la disponibilidad de dichos tipos de  
6980 muestras.

6981  
6982  
6983

## ANEXO 4

6984

### MATERIALES DE REFERENCIA

6985

### PARA ENSAYOS FÍSICO - QUÍMICOS

6986  
6987  
6988

#### 1. CONSIDERACIONES GENERALES

6989  
6990  
6991  
6992  
6993  
6994  
6995  
6996  
6997  
6998  
6999

Las Sustancias de Referencia y los Estándares necesarios para la implementación de los diversos métodos analíticos que figuran en las monografías, contribuyen a resguardar la calidad de los resultados obtenidos. La ausencia de dichas referencias de materias primas codificadas o no codificadas y de impurezas, dificulta las posibilidades analíticas correspondientes. La preparación de Estándares Secundarios y Estándares de Trabajo por parte de los usuarios, tiende a resolver la carencia de los mencionados materiales, haciéndose necesario en estos casos, establecer criterios que permitan garantizar la confiabilidad de los mismos. De igual manera contribuirán adecuados lineamientos que abarquen el análisis, acondicionamiento, fraccionamiento, conservación, manipuleo y reanálisis de dichos materiales.

#### A.- MATERIALES DE REFERENCIA DE MATERIAS PRIMAS DE USO

7000

#### FARMACÉUTICO

7001  
7002  
7003

#### 2. Consideraciones correspondientes a Sustancias Codificadas en Farmacopea Argentina y/o en alguna de las Farmacopeas internacionalmente reconocidas

7004  
7005  
7006  
7007  
7008

**2.1** El análisis de materias primas codificadas en Farmacopea Argentina y/o en Farmacopeas Internacionalmente reconocidas, como así también el análisis de productos terminados que las contengan, deberá llevarse a cabo utilizando, toda vez que la metodología analítica lo requiera, Materiales de Referencia incluidos en el punto 2.2

7009

#### 2.2 Materiales de Referencia admitidos para Sustancias Codificadas

7010  
7011  
7012  
7013  
7014

- a) Sustancias y Espectros Infrarrojo de Referencia provenientes de A.N.M.A.T. - I.N.A.M.E., Farmacopea Argentina o Farmacopeas Internacionalmente reconocidas.
- b) Estándares Secundarios, desarrollados en el país, bajo responsabilidad del usuario, rastreables a Materiales de Referencia mencionados en el ítem 2.2 a).

7015  
7016

**2.3 Origen de la materia prima para el desarrollo de Estándares Secundarios:** La materia prima tendrá los siguientes orígenes alternativos:

7017  
7018  
7019  
7020  
7021

- Elaboradores o proveedores de la sustancia
- Síntesis propia realizada en el país
- Lotes de materia prima purificada, adquiridos para la elaboración de productos
- Lotes de materia prima tal cual, adquiridos para la elaboración de productos

7022

**2.4 Análisis a realizar para el desarrollo de Estándares Secundarios:** Las metodologías analíticas a utilizar para el desarrollo de Estándares Secundarios y las especificaciones adoptadas para los mismos, deberán ser, preferentemente, aquellas incluidas en la correspondiente monografía de la Farmacopea de la cual provenga la Sustancia de Referencia a la cual será rastreable dicho Estándar, o bien las incluidas en la correspondiente monografía de alguna de las otras Farmacopeas mencionadas en 2.2 a).

7028  
7029

Para metodologías que requieran el uso de Sustancias de Referencia, deberán hacerse tantas determinaciones independientes de las mismas como del Estándar Secundario en desarrollo.

7030 **2.5 Cantidad mínima de determinaciones a realizar:**

7031

7032

a) **cuatro** para los siguientes ensayos:

7033

- Contenido de agua

7034

- Valoración volumétrica y determinación del factor de la solución titulante

7035

- Valoración por Cromatografía Líquida de Alta Eficacia

7036

- Impurezas de sustancias no quirales y quirales por Cromatografía Líquida de Alta Eficacia

7037

- Valoración por Cromatografía Gaseosa

7038

7039

b) **tres** para los siguientes ensayos:

7041

- Absortividad específica y/o relación de absorbancias

7042

- Polarimetría

7043

- Punto de fusión

7044

- Pérdida por secado

7045

- Impurezas por Cromatografía en Capa Delgada

7046

c) **dos** para los siguientes ensayos:

7047

- Impurezas orgánicas volátiles por Cromatografía Gaseosa

7048

- Cenizas sulfatadas

7049

d) **una** determinación de:

7051

- Espectroscopía Infrarroja

7052

- Metales Pesados

7053

7054

Cuando las dispersiones obtenidas en los métodos precedentes no sean satisfactorias, deberá aumentarse la cantidad de determinaciones independientes.

7055

7056

7057

7058 **2.6- Vigencia y Reanálisis de Materiales de Referencia de Sustancias Codificadas**

7059

7060 **2.6.1** La vigencia de las Sustancias y Espectros Infrarrojo de Referencia provenientes de  
7061 A.N.M.A.T. - I.N.A.M.E., Farmacopea Argentina o Farmacopeas internacionalmente reconocidas,  
7062 será determinada por las respectivas entidades que los desarrollan y establecen.

7063

7064 **2.6.2** La vigencia de los Espectros Infrarrojo desarrollados en el país bajo responsabilidad de los  
7065 usuarios, será determinada por los mismos.

7066

7067 **2.6.3** Los Estándares Secundarios podrán reanalizarse. Se mantendrán vigentes en tanto sigan  
7068 cumpliendo con las correspondientes especificaciones, evitando el innecesario descarte de  
7069 sustancias que conservasen su aptitud. Los reanálisis de los Estándares Secundarios serán  
7070 programados por los respectivos usuarios en función de la estabilidad de la sustancia  
7071 (generalmente con una frecuencia de 2 ó 3 años), o definiendo períodos más cortos para los casos  
7072 de sustancias altamente inestables, considerando las condiciones de fraccionamiento, manipuleo,  
7073 acondicionamiento y conservación empleadas.

7074

7075 **2.6.4** Deberán realizarse, por lo menos, dos determinaciones independientes de cada uno de los  
7076 ensayos descritos en la monografía correspondiente, con excepción de las identificaciones y del  
7077 poder rotatorio. En caso de que los métodos de análisis requieran el uso de Sustancias de  
7078 Referencia, deberán hacerse tantas determinaciones independientes de las mencionadas  
7079 sustancias como del Estándar Secundario en reanálisis.

7080

7081 **2.7 Trazabilidad de Estándares Secundarios:** Durante el desarrollo y/o reanálisis de los  
7082 Estándares Secundarios, deberá implementarse la trazabilidad a la correspondiente Sustancia de

7083 Referencia vigente, proveniente de A.N.M.A.T. - I.NA.ME., Farmacopea Argentina y/o  
7084 Farmacopeas internacionalmente reconocidas.

7085

7086 **3. Consideraciones correspondientes a Sustancias No Codificadas en Farmacopea**  
7087 **Argentina ni en Farmacopeas internacionalmente reconocidas**

7088

7089 **3.1** El análisis de materias primas que no se encuentren codificadas en Farmacopea Argentina ni  
7090 en Farmacopeas internacionalmente reconocidas, como así también el análisis de productos  
7091 terminados que las contengan, deberá llevarse a cabo utilizando, toda vez que la metodología  
7092 analítica lo requiera, los Materiales de Referencia incluidos en el ítem 3.3.

7093

7094 **3.2** Si Farmacopea Argentina y/o alguna Farmacopea internacionalmente reconocida, en el  
7095 transcurso de la vida útil del Estándar de Trabajo, codificaran la sustancia y/o establecieran la  
7096 correspondiente Sustancia de Referencia, los requisitos a cumplimentar por el Estándar en  
7097 cualquiera de los mencionados aspectos, pasarán a ser, en un término no mayor a dos años, los  
7098 correspondientes a un Estándar Secundario.

7099

7100 **3.3 Materiales de Referencia admitidos para Sustancias No Codificadas**

7101 Estándares de Trabajo y Espectros Infrarrojo desarrollados en el país bajo responsabilidad del  
7102 usuario.

7103 La materia prima para el desarrollo de Estándares de Trabajo tendrá los siguientes orígenes  
7104 alternativos:

7105

- Casa matriz del propio laboratorio innovador de la sustancia

7106

- Elaboradores no innovadores

7107

- Síntesis propia realizada en el país

7108

- Lotes de materia prima purificada, adquiridos para la elaboración de productos

7109

- Lotes de materia prima tal cual, adquiridos para la elaboración de productos

7110

7111 **3.4 Análisis a realizar para el desarrollo de Estándares de Trabajo**

7112

7113 **3.4.1** Los métodos empleados deberán estar validados por el usuario o por bibliografía que los  
7114 avale, la cual deberá ser de nivel reconocido.

7115

7116 **3.4.2** A fines de garantizar la validez de la identificación, la valoración y la pureza de estos  
7117 estándares en desarrollo, surge la necesidad de reforzar los análisis con algunas técnicas  
7118 complementarias, dando origen al siguiente listado de metodologías:

7119

a) Caracterización estructural por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y Espectroscopía  
7120 de Masas (EM).

7121

b) Espectroscopía Infrarroja (EI).

7122

c) Determinación de Punto de fusión (PF) y Punto de fusión mezcla (PFM), cuando  
7123 corresponda.

7124

d) Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB).

7125

e) Determinación del Contenido de agua (por Karl Fischer o Coulombimetría) y/o Pérdida por  
7126 desecación.

7127

f) Espectrofotometría Ultravioleta, cuando corresponda.

7128

g) Polarimetría, cuando corresponda.

7129

h) Cromatografía en Capa Delgada (CCD).

7130

i) Impurezas orgánicas por Cromatografía Líquida de Alta Eficacia (CLAE), con detector  
7131 de arreglo de diodos.

7132

j) Solventes residuales por Cromatografía Gaseosa (CG).

7133

k) Impurezas inorgánicas por análisis de metales pesados, cenizas sulfatadas o  
7134 Espectroscopía de Absorción Atómica.

7135

l) Volumetría, toda vez que sea factible.

7136 **3.4.3** La caracterización estructural, conducente a determinar la identidad de la sustancia, se  
7137 realizará a través de técnicas que permitan la correcta asignación de los átomos de C y de H  
7138 constitutivos de la molécula, siendo adecuada la Resonancia Magnética Nuclear asociada con  
7139 Espectroscopía de Masas. De esta manera podrán descartarse isómeros y/o sustancias de  
7140 estructuras estrechamente relacionadas.

7141  
7142 **3.4.4** La Espectroscopía Infrarroja deberá realizarse de manera de no alterar el estado sólido de la  
7143 muestra. Cuando se utilice esta técnica a partir del desarrollo de un segundo Estándar de Trabajo,  
7144 podrá establecerse la trazabilidad al Estándar de Trabajo anterior, analizando ambos estándares  
7145 en paralelo. Si la finalidad del ensayo fuera solamente identificar la estructura molecular y se  
7146 encontraran diferencias entre los espectros de los Estándares, deberá buscarse un solvente  
7147 adecuado para la recristalización simultánea de ambos, proceder a la misma, repetir los espectros  
7148 y compararlos.

7149  
7150 **3.4.5** El Punto de fusión y el Punto de fusión mezcla no se determinarán cuando el calentamiento  
7151 produzca descomposición y la misma interfiera en la determinación. El Punto de fusión mezcla  
7152 se realizará, cuando corresponda, sobre la mezcla con el estándar anterior.

7153  
7154 **3.4.6** El perfil calorimétrico de las sustancias a través de Calorimetría Diferencial de Barrido,  
7155 contribuye significativamente a la identificación de las mismas, a la evaluación del estado sólido  
7156 en relación a las formas amorfas o polimórficas presentes y a la tipificación del tipo de isomería  
7157 óptica presente en las sustancias quirales.

7158  
7159 **3.4.7** Se seleccionará para su implementación uno de los siguientes ensayos: Contenido de agua  
7160 ó Pérdida por secado. La selección se basará en las características particulares del estándar en  
7161 desarrollo.

7162  
7163 **3.4.8** Si la molécula de la sustancia posee centros, planos o ejes quirales, será necesario evaluar  
7164 si la misma se presenta en forma de racemato, compuesto racémico o como alguno de los isómeros  
7165 ópticos puro o impurificado. La determinación de la Rotación Óptica provee información al  
7166 respecto cuando el Poder Rotatorio es de magnitud considerable. Se obtienen resultados  
7167 satisfactorios con adecuados sistemas quirales de Cromatografía Líquida de Alta Eficacia, que  
7168 demandan menor cantidad de muestra y aportan información más específica sobre el tema.

7169  
7170 **3.4.9** Las impurezas orgánicas determinadas por Cromatografía en Capa Delgada, por  
7171 Cromatografía Líquida de Alta Eficacia, o por Cromatografía Gaseosa, no deberán estar presentes  
7172 en cantidades que individualmente excedan el 0,2 %, y la sumatoria de las mismas no deberá ser  
7173 mayor al 1 %. De no cumplimentarse estos requerimientos, deberán presentarse estudios  
7174 toxicológicos para garantizar la inocuidad de las impurezas presentes, estableciéndose nuevos  
7175 límites de aceptación.

7176 Además, los solventes residuales determinados por Cromatografía Gaseosa deberán satisfacerlas  
7177 especificaciones que al respecto figuren en Farmacopea Argentina o en alguna de las  
7178 Farmacopeas internacionalmente reconocidas.

7179  
7180 **3.4.10** Los métodos isocráticos de Cromatografía Líquida de Alta Eficacia a ensayar deberán  
7181 complementarse, durante su desarrollo, con la aplicación de gradientes antes de finalizar las  
7182 corridas, para detectar la presencia de la mayor cantidad posible de impurezas presentes, y además  
7183 con el estudio de pureza de picos, a través de un detector con arreglo de diodos.

7184  
7185 **3.4.11** Será necesario contar, de ser posible, con testigos de impurezas, especialmente de aquellas  
7186 consideradas tóxicas.

7187 **3.4.12** Una vez conocidos los alcances de los métodos cromatográficos estudiados, se  
7188 seleccionará el más eficiente para incorporarlo a la rutina de control subsiguiente. Si sus  
7189 resultados fueran complementarios con los de otro método, deberán utilizarse ambos.

7190  
7191 **3.4.13** Si la Valoración volumétrica no fuera específica, las impurezas deberán ser detectables  
7192 por Cromatografía en Capa Delgada o por Cromatografía Líquida de Alta Eficacia, excepto  
7193 cuando tengan actividad farmacológica similar a la del principio activo.

7194  
7195 **3.4.15** Los métodos enunciados podrán ser reemplazados por otros equivalentes o de mayor  
7196 especificidad, en tanto éstos cumplan con el objetivo del análisis al cual sustituyan.

7197  
7198

7199 **VER TABLA 1**

7200 **Tabla 1: Análisis a realizar para el desarrollo de Estándares de Trabajo**

| Ensayo  | Requerimientos  | Estándar de Trabajo inicial | Estándares de Trabajo posteriores   | Cantidad mínima de determinaciones independientes |
|---|---|-----------------------------|---|---|
| Caracterización estructural por RMN y EM                  | -----   | SI                          | NO <sup>(1)</sup>   | 1   |
| Espectroscopía Infrarroja                                 | entre 4000 y 300 cm <sup>-1</sup>   | SI                          | SI <sup>(1)</sup><br>Preferentemente en paralelo con el estándar anterior | 1   |
| Identificación por CLAE, a través del tiempo de retención | -----   | NO                          | SI <sup>(1) y (2)</sup><br>en paralelo con el estándar anterior           | Las necesarias para corroborar la identificación  |
| Punto de fusión <sup>(3)</sup>                            | <i>Temperatura inicial y velocidad de calentamiento:</i><br>10 °C antes del comienzo de la fusión y 2°C/min para sustancias térmicamente estables.<br>15 °C antes del comienzo de la fusión y 3 °C/min para sustancias térmicamente inestables. | SI                          | SI  | 3   |
| Punto de fusión mezcla <sup>(3)</sup>                     | Sobre la mezcla con el estándar anterior  | NO                          | SI <sup>(4)</sup>   | 2   |
| Calorimetría Diferencial de Barrido                       | <i>Rango de calentamiento:</i> entre temperatura ambiente y de fusión/descomposición de la forma cristalina estable a mayor temperatura.<br><i>Velocidad de calentamiento:</i> entre 10 y 20 °C/min.  | SI                          | SI <sup>(4)</sup>   | 1   |

7203

| Ensayo   |      | Requerimientos  | Estándar de Trabajo inicial                                    | Estándares de Trabajo posteriores  | Cantidad mínima de determinaciones independientes                                   |
|--|------|---|--|--|---|
| Contenido de agua<br>ó<br>Pérdida por secado   |      | -----   | SI   | SI   | 4   |
|  |      |   |  |  | 3   |
| Espectro Ultravioleta<br>(3)   |      | -----   | SI   | SI (1)   | 1   |
| Absortividad específica y/o<br>Relación de absorbancias <sup>(3)</sup>   |      | -----   | SI   | SI (1)   | 3   |
| Impurezas de sustancias no quirales (CCD o CLAE)   | CCD  | Desarrollar el método evaluando impurezas en por lo menos 2 ó 3 sistemas de distintas características                       | SI<br>(en los 2 ó 3 sistemas de distinta característica)       | SI<br>(en el/los sistemas que resuelvan más impurezas, incluyendo las tóxicas)       | 3<br>(en el/los sistemas que resuelvan más impurezas, incluyendo las tóxicas)       |
|  | CLAE | Desarrollar el método evaluando impurezas y pureza de pico en por lo menos 2 ó 3 fases móviles de distintas características | SI<br>(con las 2 ó 3 fases móviles de distinta característica) | SI<br>(con la/las fases móviles que resuelvan más impurezas, incluyendo las tóxicas) | 4<br>(con la/las fases móviles que resuelvan más impurezas, incluyendo las tóxicas) |
| Impurezas de sustancias quirales (CLAE con sistemas quirales) (3)  |      | Desarrollar el método evaluando impurezas y pureza de pico en por lo menos 2 ó 3 fases móviles de distintas características | SI<br>(en 2 ó 3 fases móviles de distinta característica)      | SI<br>(con la/las fases móviles que resuelvan más impurezas, incluyendo las tóxicas) | 4<br>(con la/las fases móviles que resuelvan más impurezas, incluyendo las tóxicas) |
| Rotación Óptica (3)  |      | -----   | SI   | SI   | 3   |
| Solventes residuales (CG)  |      | -----   | SI   | SI   | 2   |
| Impurezas inorgánicas (por análisis de metales pesados o cenizas sulfatadas o Espectroscopía de Absorción Atómica) |      | -----   | SI   | SI   | 2   |

| Ensayo      |   | Requerimientos | Estándar de Trabajo inicial | Estándares de Trabajo posteriores | Cantidad mínima de determinaciones independientes |
|-------------|---|----------------|-----------------------------|-----------------------------------|---|
| Volumétrica | Sobre la sustancia                                | -----          | SI                          | SI                                | 4   |
| Volumétrica | Determinación del factor de la solución titulante | -----          | SI                          | SI                                | 4   |

7205

7206 <sup>(1)</sup> A partir del segundo Estándar de Trabajo y siempre que el Estándar anterior no presente  
7207 variaciones significativas, la trazabilidad a dicho Estándar, podrá involucrar los siguientes  
7208 ensayos: EI, CLAE, PFM, CDB, Espectro UV y Absortividad específica. En caso de presentarse  
7209 alguna variación significativa o de haberse agotado el Estándar anterior, deberán  
7210 cumplimentarse los análisis detallados en la Tabla I como si fuera el Estándar de Trabajo inicial  
7211 (incluyendo las determinaciones estructurales por RMN y EM).

7212

7213 <sup>(2)</sup> Para sustancias no quirales, en las que se determinen impurezas por CLAE, se utilizará como  
7214 criterio de identificación el  $t_r$  proveniente de dicho método.

7215 Para sustancias no quirales cuyas impurezas se determinen por CCD, deberá establecerse un  
7216 sistema de CLAE cuyo  $t_r$  será utilizado como criterio identificatorio.

7217 Para sustancias quirales se utilizará como criterio de identificación el  $t_r$  proveniente del

7218 sistema de CLAE adoptado para determinar impurezas quirales y/o no quirales.

7219 En los casos detallados en este punto, se inyectarán soluciones de concentraciones adecuadas.

7220

7221 <sup>(3)</sup> Ensayo a realizar cuando corresponda.

7222

7223 **3.4.16** Cuando no se dispone de un método absoluto para asignar el título del Estándar de  
7224 Trabajo, el valor de pureza podrá calcularse por alguna de las dos fórmulas siguientes,

7225

$$7226 \quad \% \text{ Pureza} = 100 \% - (A+B+C+D)$$

7227

7228

ó

7229

$$7230 \quad \% \text{ Pureza} = 100 \% - (B+C+E)$$

7231

7232

Donde:

7233

A: porcentaje del contenido de agua

7234

B: porcentaje del contenido de impurezas orgánicas no volátiles por CLAE

7235

C: porcentaje del contenido de impurezas inorgánicas \*

7236

D: porcentaje del contenido de solventes residuales por CG

7237

E: porcentaje de pérdida por secado

7238

7239 \* Estos valores a menudo no son significativos. Deberán ser tenidos en cuenta cuando iguallen  
7240 o superen el 0,05 %.

7241

7242 **3.5 Cantidad mínima de determinaciones independientes a realizar para aplicar este**  
7243 **cálculo, según corresponda:**

7244

7245 **3.5.1 cuatro** para los siguientes ensayos:

7246

- Contenido de agua



- 7247 • Impurezas de sustancias no quirales y quirales por Cromatografía Líquida de  
7248 Alta Eficacia

7249  
7250 **3.5.2** tres para los siguientes ensayos:

- 7251 • Pérdida por secado  
7252 • Impurezas por Cromatografía Gaseosa  
7253 • Cromatografía en Capa Delgada  
7254 • Cenizas sulfatadas  
7255 • Metales Pesados

7256  
7257 **3.5.3** Cuando las dispersiones obtenidas en los métodos precedentes no sean satisfactorias,  
7258 deberá aumentarse la cantidad de determinaciones independientes.

7259  
7260 **3.6 - Vigencia y Reanálisis de Materiales de Referencia de Sustancias No Codificadas**

7261  
7262 **3.6.1** La vigencia de los Espectros Infrarrojo desarrollados en el país bajo responsabilidad de  
7263 los usuarios, será determinada por éstos últimos.

7264  
7265 **3.6.2** Los Estándares de Trabajo podrán reanalizarse. Se mantendrán vigentes en tanto sigan  
7266 cumpliendo con las correspondientes especificaciones, evitando el innecesario descarte de  
7267 sustancias que conservasen su aptitud. Los reanálisis de los Estándares de Trabajo serán  
7268 programados por los respectivos usuarios en función de la estabilidad de la sustancia  
7269 (generalmente con una frecuencia de 1 ó 2 años) o definiendo períodos más cortos para los casos  
7270 de sustancias altamente inestables, considerando las condiciones de acondicionamiento,  
7271 fraccionamiento, conservación y manipuleo empleadas.

7272 **3.6.3** Deberán realizarse, cuando corresponda, por lo menos, dos determinaciones  
7273 independientes de cada uno de los siguientes ensayos: Punto de Fusión, Contenido de agua,  
7274 Pérdida por secado, Absortividad específica y/o relación de Absorbancias, Impurezas de las  
7275 sustancias quirales y no quirales por CCD o CLAE y Volumetría.

7276 **3.7 Trazabilidad de Materiales de Referencia de Sustancias No Codificadas:** Durante el  
7277 desarrollo de los Estándares de Trabajo, a partir del segundo, podrá implementarse la trazabilidad  
7278 al Estándar de Trabajo anterior, si hubiera disponibilidad del mismo. Para que dicha trazabilidad  
7279 sea aplicable, los resultados de los análisis deberán mostrar coherencia con los obtenidos  
7280 oportunamente para el Estándar precedente, particularmente para los ensayos por Calorimetría  
7281 Diferencial de Barrido. El Espectro Infrarrojo del Estándar de Trabajo en desarrollo, a partir del  
7282 segundo, deberá ser traceable al registro impreso obtenido durante el desarrollo del Estándar de  
7283 Trabajo anterior.

7284 **B- MATERIALES DE REFERENCIA DE IMPUREZAS DEFINIDAS POR LA**  
7285 **AUTORIDAD SANITARIA NACIONAL**

7286 **4.1- Materiales de Referencia admitidos para Impurezas**

- 7287  
7288 a) Sustancias de Referencia provenientes de ANMAT - I.NA.ME, Farmacopea  
7289 Argentina o Farmacopeas Internacionalmente reconocidas.  
7290 b) Sustancias provenientes de catálogos comerciales reconocidos.  
7291 c) Impurezas provenientes de elaboradores o proveedores.  
7292 d) Casa matriz del propio laboratorio innovador de la sustancia.  
7293 e) Síntesis local propia.

7294  
7295 **4.2 Análisis a realizar sobre los Materiales de Referencia de Impurezas**

7296 Solamente se analizarán las impurezas provenientes de elaboradores o proveedores y de síntesis  
7297 local propia, efectuando los siguientes ensayos:

- 7298 a) Confirmación estructural de la identidad a través de RMN y EM.  
7299 b) Pureza utilizando un método de análisis adecuado. El resultado no deberá ser  
7300 inferior al 97 %.

7301  
7302 **ACONDICIONAMIENTO, FRACCIONAMIENTO, CONSERVACIÓN Y MANIPULEO**  
7303 **DE SUSTANCIAS DE REFERENCIA Y ESTÁNDARES**  
7304

7305 **5. Lineamientos generales**

7306 Se recomienda que las muestras seleccionadas como potenciales Estándares sean  
7307 homogeneizadas adecuadamente antes de comenzar los ensayos.  
7308

7309 **5.1** Durante el manipuleo deberán tomarse las siguientes precauciones:

- 7310 a. Abrir el envase una vez que el mismo haya alcanzado temperatura ambiente.  
7311 b. Proteger la sustancia de la luz si fuera fotosensible.  
7312 c. Proteger la sustancia de la humedad durante la pesada, si fuera higroscópica.  
7313

7314 **5.2** Una vez finalizados los ensayos para el desarrollo de Estándares, si los resultados fueran  
7315 satisfactorios, la sustancia deberá fraccionarse preferentemente en cantidades no mayores a 500  
7316 mg, empleando envases de vidrio neutro inactínico, u otro material apropiado, con un cierre que  
7317 garantice la hermeticidad.  
7318

7319 **5.3** En el rótulo de los envases de las Sustancias de Referencia y de los Estándares deberá constar  
7320 como mínimo:

- 7321 a. Nombre de la sustancia.  
7322 b. Número de lote.  
7323 c. Fecha de vencimiento o reanálisis, cuando corresponda.  
7324 d. Número de veces que fue abierto el envase.  
7325

7326 **5.4** Se conservarán a temperatura y humedad adecuadas respetando las indicaciones del  
7327 proveedor y protegidos de la luz.  
7328

7329 **5.5** Deberán reemplazarse las Sustancias de Referencia o los Estándares cuando concluyan su  
7330 vigencia, dejen de cumplir las especificaciones correspondientes o cuando se detecte degradación  
7331 significativa.  
7332

7333 **6. DOCUMENTACION**  
7334

7335 **6.1** Toda la documentación correspondiente a los ensayos efectuados y a los Materiales de  
7336 Referencia utilizados, deberá estar disponible y conservarse  
7337

7338 **6.1.1** Estándares Secundarios (sustancias codificadas), continúan vigentes mientras cumplan con  
7339 especificaciones y conserven su aptitud. Pueden reanalizarse y prolongar su vigencia, por lo tanto,  
7340 mientras continúen vigentes, para garantizar la trazabilidad, debe conservarse la documentación  
7341 de los ensayos realizados y la de los Materiales de Referencia utilizados en su desarrollo.  
7342

7343 **6.1.2** Estándares de Trabajo (sustancias no codificadas), en el primer estándar desarrollado la  
7344 caracterización estructural se realiza por única vez siendo indispensable conservar esta  
7345 documentación con el fin de garantizar la trazabilidad de los estándares posteriores. En caso  
7346 contrario, deberá realizarse nuevamente la caracterización estructural cada vez que se requiera  
7347 desarrollar el mismo estándar. Pueden reanalizarse y prolongar su vigencia, por lo tanto, mientras  
7348 continúen vigentes debe conservarse la documentación de los ensayos realizados

7349

**7350 GLOSARIO**

7351

7352

**7353 DETERMINACIONES INDEPENDIENTES**

7354 Son aquellas realizadas a partir de distintas pesadas (para ensayos cuantitativos) o distintas  
7355 porciones (para ensayos no cuantitativos) de la sustancia a analizar.

7356

**7357 MATERIALES DE REFERENCIA**

7358 Sustancias y Espectros Infrarrojo de Referencia provenientes de A.N.M.A.T. - I.N.A.M.E.,  
7359 Farmacopea Argentina o Farmacopeas Internacionalmente reconocidas, Estándares Secundarios  
7360 y Estándares de Trabajo, todos correspondientes a materias primas de uso farmacéutico e  
7361 impurezas provenientes de catálogos comerciales reconocidos y de elaboradores o proveedores.

7362

**7363 SUSTANCIA DE REFERENCIA FARMACOPEA ARGENTINA**

7364 Material de uniformidad comprobada, cuya monografía ha sido incluida en la Farmacopea  
7365 Argentina, desarrollado total o parcialmente por A.N.M.A.T. - I.N.A.M.E. y avalado por dicha  
7366 Farmacopea, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos en los que se  
7367 comparan sus propiedades con las de un producto en análisis y que posee un grado de pureza  
7368 adecuado para el uso al que se destina.

7369

**7370 SUSTANCIA DE REFERENCIA DE FARMACOPEA INTERNACIONAL:** Material de  
7371 uniformidad comprobada, cuya monografía ha sido incluida en farmacopeas reconocidas  
7372 internacionalmente, como USP, EP, BP entre otras, desarrollado total o parcialmente por esa  
7373 institución y avalado por dicha Farmacopea, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos  
7374 específicos en los que se comparan sus propiedades con las de un producto en análisis y que posee  
7375 un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina.

7376

**7377 ESTÁNDAR SECUNDARIO**

7378 Material de uniformidad comprobada, cuya monografía ha sido incluida en la Farmacopea  
7379 Argentina y/o en alguna de las Farmacopeas Internacionalmente reconocidas, desarrollado en el  
7380 país bajo responsabilidad del usuario, traceable a una Sustancia de Referencia de alguna de las  
7381 mencionadas Farmacopeas, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos en  
7382 los que se comparan sus propiedades con las de un producto en análisis y que posee un grado de  
7383 pureza adecuado para el uso al que se destina.

7384

**7385 ESTÁNDAR DE TRABAJO**

7386 Material de uniformidad comprobada, cuya monografía no ha sido incluida en la Farmacopea  
7387 Argentina ni en Farmacopeas Internacionalmente reconocidas, desarrollado en el país bajo  
7388 responsabilidad del usuario, traceable (a partir del segundo), si fuese posible, al Estándar anterior,  
7389 cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos, en los que se comparan sus  
7390 propiedades con las de un producto en análisis y que posee un grado de pureza adecuado para el  
7391 uso al que se destina.

7392

**ANEXO 5**

7393

**CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN**

7394

**Principio**

7395

7396

7397

7398

7399

7400

Este Anexo describe los principios de calificación y validación que son aplicables a las instalaciones, los equipos, los servicios y los procesos utilizados para la fabricación de medicamentos y puede ser, asimismo, utilizado como una orientación suplementaria para los principios activos según Parte B de la presente Disposición.

7401

7402

7403

7404

7405

7406

Es un requisito de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación el que los fabricantes controlen los aspectos críticos de sus operaciones particulares mediante la calificación y la validación a lo largo del ciclo de vida del producto y del proceso. Los fabricantes deben planificar las actividades de validación de manera tal que aseguren el cumplimiento de las exigencias regulatorias y la consistencia de los procesos y la seguridad y calidad de los productos.

7407

7408

7409

7410

Cualquier cambio planificado de las instalaciones, los equipos, los servicios y los procesos que pueda afectar a la calidad del producto, debe documentarse formalmente y debe evaluarse el impacto sobre el estado validado o sobre la estrategia de control.

7411

7412

7413

7414

Los sistemas informatizados utilizados para la fabricación de medicamentos también deben validarse, de acuerdo con los requisitos del Anexo VI. Asimismo, deben tenerse en cuenta los conceptos y las orientaciones pertinentes expuestas en ICH Q8, Q9, Q10 y Q11.

7415

**General**

7416

7417

7418

7419

7420

7421

Debe emplearse un enfoque de la gestión de riesgos para la calidad a lo largo de todo el ciclo de vida de un medicamento. Como parte de un sistema de gestión de riesgos para la calidad, las decisiones sobre el ámbito y el alcance de la calificación y de la validación deben basarse en una evaluación de riesgos justificada y documentada de las instalaciones, los equipos, los servicios y los procesos.

7422

La validación retrospectiva ya no se considera un enfoque válido.

7423

7424

7425

7426

7427

Los datos que respaldan los estudios de calificación y/o de validación, los cuales hayan sido obtenidos de fuentes externas a los programas propios de los fabricantes, podrán utilizarse siempre que este enfoque se haya justificado y exista una garantía suficiente de la existencia de sistemas de control adecuados durante todo el proceso de adquisición de tales datos.

7428

**1. ORGANIZACIÓN Y PLANIFICACIÓN DE LA CALIFICACIÓN Y DE LA VALIDACIÓN**

7429

7430

7431

7432

7433

7434

**1.1.** Todas las actividades de calificación y de validación deben planificarse y debe tenerse en cuenta el ciclo de vida de las instalaciones, de los equipos, de los servicios, de los procesos y del producto.

7435

7436

7437

7438

7439

**1.2.** Las actividades de calificación y de validación deben llevarse a cabo exclusivamente por personal cualificado, formado adecuadamente y con experiencia. El equipo responsable de realizar la validación debería representar a diferentes departamentos involucrados en las actividades a calificar/validar. Deben seguir procedimientos aprobados.

7440

7441

7442

7443

**1.3.** El personal responsable de calificación y de validación, dependiente del sistema de calidad definido por la empresa, puede no ser un gerente de calidad o un responsable de garantía de calidad. Sin embargo, debe haber una supervisión apropiada de la unidad de calidad sobre la totalidad del ciclo de vida de la validación.

7444 **1.4.** Los elementos claves del programa de calificación y de validación de la planta deben  
7445 definirse con claridad y documentarse en un Plan Maestro de Validación (PMV) o en un  
7446 documento equivalente.

7447

7448 **1.5.** El PMV o documento equivalente debe definir el sistema de calificación y/o de validación e  
7449 incluir, como mínimo, la información, o hacer referencia a la misma, sobre los siguientes  
7450 aspectos:

- 7451 i. Política de calificación y de validación;
- 7452 ii. Estructura organizativa, incluidos los roles y las responsabilidades sobre las  
7453 actividades de calificación y de validación;
- 7454 iii. Resumen de las instalaciones, los equipos, los sistemas y los procesos de la planta de  
7455 producción y el estatus de calificación y de validación;
- 7456 iv. Gestión de los controles de cambios y de las desviaciones para la calificación y la  
7457 validación;
- 7458 v. Orientación sobre el desarrollo de los criterios de aceptación; análisis estadísticos a  
7459 aplicar;
- 7460 vi. Referencias a los documentos existentes;
- 7461 vii. La estrategia de calificación y de validación, su vigencia incluida la recalificación,  
7462 cuando sea de aplicación.
- 7463 viii. Formato de la documentación: el formato que se emplea para los protocolos e informes.
- 7464 ix. Planificación y calendario.

7465

7466 **1.6.** Cuando se trate de proyectos grandes y complejos, la planificación adquiere una mayor  
7467 importancia y la elaboración de planes de validación independientes puede mejorar la claridad.

7468

7469 **1.7.** Se debe utilizar un enfoque de gestión de riesgos para la calidad para las actividades de  
7470 calificación y de validación. Las evaluaciones de riesgos deben repetirse, si se requiere, a la luz  
7471 de un mayor conocimiento y comprensión provenientes de cualquier cambio durante la fase del  
7472 proyecto o durante la producción comercial. Debe estar claramente documentada la manera en  
7473 que las evaluaciones de riesgos se usan para apoyar las actividades de calificación y de validación.

7474

7475 **1.8.** Deben incorporarse los controles adecuados al trabajo de calificación y de validación para  
7476 asegurar la integridad de todos los datos obtenidos.

7477

## 7478 **2. DOCUMENTACIÓN, INCLUIDO EL PMV**

7479

7480 **2.1.** Las Buenas Prácticas de Documentación son importantes para apoyar la gestión del  
7481 conocimiento a lo largo de todo el ciclo de vida del producto.

7482

7483 **2.2.** Todos los documentos generados durante la calificación y la validación deben ser aprobados  
7484 y autorizados por el personal cualificado, de acuerdo a lo definido en el sistema de calidad  
7485 farmacéutico.

7486

7487 **2.3.** En los proyectos de validación complejos, se debe definir con claridad la interrelación entre  
7488 los distintos documentos.

7489

7490 **2.4.** Se deben elaborar protocolos de validación que definan los sistemas, los atributos y los  
7491 parámetros críticos, y los criterios de aceptación asociados.

7492

7493 **2.5.** Los documentos de calificación se pueden combinar, cuando sea apropiado, por ejemplo, la  
7494 calificación de la instalación (del inglés *Installation Qualification*, IQ) y la calificación de  
7495 operación (del inglés *Operational Qualification*, OQ).

7496 **2.6.** Cuando los protocolos de validación y demás documentación sean suministrados por un  
7497 tercero que provee los servicios de validación, personal apropiado de la planta de producción debe  
7498 confirmar su idoneidad y el cumplimiento con los procedimientos internos, antes de su  
7499 aprobación. Los protocolos de dicho tercero pueden ser complementados con documentación y/  
7500 o protocolos de prueba adicionales antes de su uso.

7501  
7502 **2.7.** Cualquier cambio importante del protocolo aprobado producido durante la ejecución del  
7503 mismo, como por ejemplo, de los criterios de aceptación, parámetros de funcionamiento, etc.,  
7504 debe documentarse como una desviación y justificarse científicamente.

7505  
7506 **2.8.** Los resultados que no cumplan los criterios de aceptación previamente definidos, deben  
7507 registrarse como una desviación, e investigarse completamente, de acuerdo con los  
7508 procedimientos operativos estandarizados relacionados. Se analizarán en el informe las posibles  
7509 consecuencias para la validación.

7510  
7511 **2.9.** Se deben incluir en el informe la revisión y las conclusiones de la validación, y los resultados  
7512 obtenidos se deben resumir contrastándolos con los criterios de aceptación. Cualquier cambio  
7513 posterior de los criterios de aceptación debe justificarse científicamente y se debe realizar una  
7514 recomendación final como resultado de la validación.

7515  
7516 **2.10.** Se debe autorizar la liberación de manera formal para la realización de la siguiente etapa  
7517 del proceso de calificación y de validación por el personal responsable pertinente, o bien como  
7518 parte de la aprobación del informe de validación o bien como un documento resumido  
7519 independiente.

7520  
7521 **2.10.1** La aprobación condicional para proceder a la realización de la siguiente etapa de  
7522 calificación puede emitirse cuando ciertos criterios de aceptación o ciertas desviaciones no se  
7523 hayan abordado plenamente, y exista una evaluación documentada, en la que se concluya que no  
7524 hay un impacto significativo sobre la siguiente actividad.

7525  
7526 **2.11** Para resumir, los requerimientos relacionados con la Documentación asociada con la  
7527 validación /calificación incluyen:

- 7528 - Procedimientos operativos estándares (en inglés SOP's)
- 7529 - Especificaciones
- 7530 - Plan Maestro de Validación (PMV)
- 7531 - Protocolos de calificación y reportes
- 7532 - Conclusiones

7533  
7534 **3. ETAPAS DE CALIFICACIÓN DE EQUIPOS, INSTALACIONES, SERVICIOS Y**  
7535 **SISTEMAS.**

7536  
7537 **3.1.** La calificación debe estar completa antes de iniciar las actividades de validación.

7538  
7539 **3.1.1** En las actividades de calificación deben considerarse todas las etapas, desde el desarrollo  
7540 inicial con los requerimientos de usuario hasta la finalización del uso del equipo, la instalación,  
7541 el servicio o el sistema.

7542 A continuación se indican las principales etapas y se proponen algunos criterios, que podrían  
7543 incluirse en cada etapa (aunque esto depende de las circunstancias individuales de cada proyecto  
7544 y podrían ser diferentes en cada caso):

7545  
7546 **Especificación de los requisitos de usuario (del inglés *User Requirements Specification*, URS)**

7547  
7548 **3.2.** La especificación de los equipos, las instalaciones, los servicios o los sistemas debe  
7549 definirse en una URS y/o en una especificación funcional. Los elementos esenciales de la

7550 calidad deben ser elaborados en esta etapa y cualquier riesgo de las BPF debe minimizarse hasta  
 7551 un nivel aceptable. El URS debe ser un punto de referencia a lo largo de todo el ciclo de vida de  
 7552 la calificación.

7553

7554 **Calificación del diseño (del inglés *Design Qualification, DQ*)**

7555

7556 **3.3.** El siguiente elemento en la calificación de equipos, instalaciones, servicios o sistemas es la  
 7557 DQ, donde se debe demostrar y documentar que el diseño cumple con las BPF. Durante la fase  
 7558 de calificación del diseño se deben verificar las URS.

7559

7560 **Pruebas de aceptación en fábrica (del inglés *Factory Acceptance Testing, FAT*) y Pruebas de**  
 7561 **aceptación en planta (del inglés *Site Acceptance Testing, SAT*)**

7562

7563 **3.4.** El equipo, especialmente si incorpora una tecnología novedosa o compleja, se puede evaluar,  
 7564 si procede, antes de la entrega, en la instalación del proveedor.

7565

7566 **3.5.** Antes de su instalación, se debe confirmar, en la instalación del proveedor, que el equipo  
 7567 cumple con la URS y/ o la especificación funcional, si procede.

7568

7569 **3.6.** Cuando sea apropiado y esté justificado, la revisión de la documentación y algunas de las  
 7570 pruebas pueden realizarse durante la etapa FAT u otras etapas, sin la necesidad de repetirlas  
 7571 durante la ejecución de la IQ/ OQ en la propia planta de producción, siempre que se pueda  
 7572 demostrar que la funcionalidad no se ve afectada por el transporte y la instalación del equipo.

7573

7574 **3.7.** Las pruebas FAT deben complementarse con la ejecución de las pruebas SAT tras la  
 7575 recepción del equipo en la planta de producción.

7576

7577 **Calificación de la instalación (del inglés *Installation Qualification, IQ*)**

7578

7579 **3.8.** La IQ se debe realizar en el caso de equipos, instalaciones, servicios o sistemas.

7580

7581 **3.9.** La IQ debe incluir, entre otros aspectos, lo siguiente:

7582 i. Comprobación de que la instalación de los componentes, los instrumentos, los equipos,  
 7583 las conexiones y los servicios es conforme con los planos y especificaciones de  
 7584 ingeniería;

7585 ii. Verificación de la correcta instalación según los criterios previamente definidos;

7586 iii. Recopilación y cotejo de las instrucciones de funcionamiento y de trabajo del proveedor  
 7587 y de las exigencias de mantenimiento. Comprobación de la existencia de especificaciones,  
 7588 esquemas, manuales, listados de los componentes y detalles del proveedor;

7589 iv. Calibración del instrumental;

7590 v. Verificación de los materiales de construcción.

7591

7592 **Calificación de operación (del inglés *Operational Qualification, OQ*)**

7593

7594 **3.10** La OQ normalmente se realiza después de la ejecución de la IQ, pero dependiendo de la  
 7595 complejidad del equipo, puede llevarse a cabo como una calificación de la instalación y de  
 7596 operación (IOQ) conjunta.

7597

7598 **3.11** La OQ debe incluir, entre otros aspectos, lo siguiente:

7599 i. Pruebas que se hayan desarrollado a partir del conocimiento sobre los procesos, los  
 7600 sistemas y los equipos, para asegurar que el sistema opera en concordancia con lo diseñado;

- 7601 ii. Pruebas para confirmar los límites de funcionamiento máximos y mínimos y/ o las  
7602 condiciones representativas del “peor caso” incluyendo funcionamiento de alarmas de  
7603 corresponder.  
7604 iii. Verificación de la calibración de los instrumentos, de corresponder.

7605

7606

7607

7608

7609

7610

7611

7612

**3.12** La conclusión de una OQ de forma satisfactoria debe permitir la finalización y aprobación de los procedimientos estándares de trabajo y de limpieza, la formación de los operarios y la definición de las exigencias sobre el mantenimiento preventivo.

### **Calificación de desempeño /ejecución del proceso (del inglés *Performance Qualification, PQ*)**

7611

7612

7613

7614

7615

7616

**3.13** Normalmente la PQ debe efectuarse una vez concluidas satisfactoriamente la IQ y la OQ. Sin embargo, en ciertos casos puede ser apropiado realizarla junto con la OQ o la validación del proceso.

7617

7618

7619

7620

7621

7622

7623

7624

7625

**3.14** La PQ debe incluir, entre otros aspectos, lo siguiente:

- i. Pruebas, empleando materiales de producción, o producto simulado, que hayan demostrado tener un comportamiento equivalente, en condiciones normales de funcionamiento, al de los tamaños de lote considerados como “peor caso”. Se debe justificar la frecuencia del muestreo utilizada para confirmar que el proceso está controlado;
- ii. Las pruebas deben cubrir el rango de funcionamiento del proceso previsto, salvo que se disponga de pruebas documentadas procedentes de las fases de desarrollo que confirmen los rangos de funcionamiento.

7626

7627

## **4. RECALIFICACIÓN**

7628

7629

7630

7631

7632

**4.1.** Se deben evaluar los equipos, las instalaciones, los servicios y los sistemas, con una frecuencia apropiada, para confirmar que permanecen en un estado de control. La frecuencia de la recalificación puede estar determinada en base a factores tales como análisis de resultados de la calibración, verificación y mantenimiento.

7633

7634

7635

7636

7637

**4.2.** Cuando se requiera una recalificación y ésta se deba ejecutar en un periodo de tiempo específico, dicho período debe estar justificado y los criterios de evaluación definidos. Además, se debe evaluar la posibilidad de que se produzcan pequeños cambios conforme al avance del tiempo.

7638

7639

## **5. Calibración y verificación**

7640

7641

7642

**5.1** La calibración y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos, de corresponder, usados en producción y control de calidad deben programarse a intervalos regulares.

7643

7644

7645

**5.2** El personal responsable de realizar la calibración y el mantenimiento preventivo debe poseer la cualificación y formación adecuada a sus responsabilidades.

7646

7647

7648

7649

7650

**5.3** El programa de calibración debe estar disponible y debe proveer la información relacionada a las personas responsables, la frecuencia de realización con sus intervalos y las acciones a realizar con sus respectivos registros. La información relacionada a los estándares de calibración a utilizar, los límites de aceptación y acciones a realizar en caso de identificar problemas se detallarán en los protocolos propios de cada instrumento o equipo.

7651

7652

7653

7654

**5.3.1** El programa de mantenimiento preventivo debe estar disponible. Debe incluir descripción de las actividades a realizar en tiempo y forma para el funcionamiento estable del equipo/instrumento/servicio. Se deben mantener los registros correspondientes y se debe iniciar un desvío en caso de no cumplimiento de la actividad.



7655 **5.4** Los registros de la calibración deben incluir la identificación de los estándares usados (por  
7656 ejemplo nacionales, regionales o internacionales) y su certificación correspondiente.

7657

7658 **5.5** Los instrumentos, equipos y otros dispositivos deben estar codificados y rotulados indicando  
7659 el estatus de la calibración, la fecha de la siguiente recalibración.

7660

## 7661 **6. VALIDACIÓN DEL PROCESO - CONSIDERACIONES GENERALES**

7662

7663 **6.1.** Las exigencias y principios esbozados en esta sección son aplicables a la producción de todas  
7664 las formas farmacéuticas. Estos cubren la validación inicial de los procesos nuevos, la validación  
7665 posterior de los procesos modificados, la transferencia de procesos entre plantas de producción y  
7666 la verificación de los procesos en curso. Está implícito en este Anexo, que debe estar disponible  
7667 un proceso de desarrollo del producto robusto, que posibilite efectuar una validación del proceso  
7668 satisfactoria.

7669

7670 **6.2.** El enfoque, incluido en este Anexo, debe aplicarse para vincular el desarrollo del producto  
7671 y el proceso de fabricación. Las actividades deben asegurar la validación del proceso de  
7672 producción comercial y el mantenimiento del proceso en un estado de control durante la  
7673 producción comercial rutinaria.

7674

7675 **6.3.** Los procesos de producción pueden desarrollarse utilizando un enfoque tradicional o un  
7676 enfoque de verificación continua. Sin embargo, independientemente del enfoque utilizado, debe  
7677 demostrarse que los procesos son robustos y se debe garantizar una calidad constante del  
7678 producto, antes de que cualquier producto sea liberado al mercado. Los procesos de producción  
7679 en los que se utiliza el enfoque tradicional deben someterse a un programa de validación  
7680 prospectiva, siempre que sea posible, antes de la certificación del producto. La validación  
7681 retrospectiva solamente es aceptable para procesos ya establecidos y será inadecuada cuando se  
7682 han producido cambios recientes en la composición de producto, en los procedimientos de  
7683 elaboración o en el equipamiento empleado.

7684

7685 **6.4.** La validación del proceso de nuevos productos debe cubrir todas las concentraciones que se  
7686 pretende comercializar y todas las plantas de producción. Se podría justificar el “*bracketing*” para  
7687 nuevos productos basándose en un conocimiento amplio del proceso desde la etapa de desarrollo,  
7688 en conjunción con un programa de verificación en curso apropiado.

7689

7690 **6.5.** En la validación del proceso de productos que son transferidos de una planta de producción  
7691 a otra o dentro de la misma planta de producción, el número de lotes de validación podría reducirse  
7692 utilizando el enfoque de “*bracketing*”. Sin embargo, debe estar disponible el conocimiento  
7693 existente sobre el producto, incluido el contenido de la validación anterior. Se puede usar el  
7694 enfoque de “*bracketing*”, si estuviera justificado, para las diferentes concentraciones, tamaños de  
7695 lote, presentaciones y tipos de envases.

7696

7697 **6.6.** Para la transferencia de productos a otra planta de producción, el proceso de producción y  
7698 los controles deben cumplir con la autorización de comercialización. Si fuera necesario, se deben  
7699 presentar las modificaciones de la autorización de comercialización pertinentes.

7700

7701 **6.7.** La validación del proceso debe establecer si todos los atributos de calidad y los parámetros  
7702 de proceso, que se consideran importantes para garantizar el estado validado y una calidad del  
7703 producto aceptable, pueden alcanzarse de forma constante mediante el proceso. Se debe  
7704 documentar claramente la base sobre la cual los parámetros de proceso y los atributos de calidad  
7705 se identificaron como críticos o no críticos, teniendo en cuenta los resultados de la evaluación de  
7706 riesgos.

7707 **6.8.** Normalmente los lotes fabricados para la validación del proceso deben ser del mismo tamaño  
7708 que los lotes a escala comercial previstos, y debe justificarse el uso de cualquier otro tamaño de  
7709 lote.

7710  
7711 **6.9.** Los equipos, las instalaciones, los servicios y los sistemas utilizados para la validación del  
7712 proceso deben estar calificados. Los métodos analíticos estarán validados para su uso previsto.  
7713

7714 **6.10.** Para todos los productos, independientemente del enfoque utilizado, el conocimiento sobre  
7715 el proceso obtenido a partir de los estudios de desarrollo o de otras fuentes, debe estar accesible  
7716 para la planta de producción, salvo que se justifique lo contrario, y constituir la base para las  
7717 actividades de validación.  
7718

7719 **6.11.** En la fabricación de los lotes de validación del proceso, debe estar involucrado el personal  
7720 de producción, de desarrollo o de transferencia procedente de otras plantas de producción. Los  
7721 lotes deben ser fabricados solamente por personal cualificado de conformidad con las BPF,  
7722 utilizando documentación aprobada. Para facilitar la comprensión del producto, se espera que el  
7723 personal de producción esté involucrado en la fabricación de los lotes de validación.  
7724

7725 **6.12.** Los proveedores de materias primas y de materiales de acondicionamiento críticos deben  
7726 estar calificados antes de la fabricación de los lotes de validación. De lo contrario, se debe  
7727 documentar una justificación, basada en la aplicación de los principios de gestión de riesgos para  
7728 la calidad.  
7729

7730 **6.13.** Es especialmente importante que, con el objetivo de confirmar una estrategia de control del  
7731 proceso determinada, se disponga del conocimiento subyacente del proceso para la justificación  
7732 del espacio de diseño y para el desarrollo de cualquier modelo matemático, en caso de ser  
7733 utilizados.  
7734

7735 **6.14.** En el caso de que se vayan a liberar al mercado los lotes de validación, esto debe estar  
7736 previamente definido. Las condiciones en las que estos lotes se hayan fabricado deberán cumplir  
7737 plenamente los requisitos de las BPF, los criterios de aceptación de la validación, cualquier  
7738 criterio de la verificación del proceso continua (si se utiliza) y con la autorización de  
7739 comercialización.  
7740

7741 **6.15.** La Validación debe ser realizada para:

7742 a- nuevos fabricantes, productos, equipos, servicios y sistemas, procesos y procedimientos;

7743 b- a intervalos de tiempo periódicos y predeterminados y

7744 c- cuando se realicen cambios mayores  
7745

7746 **6.15.1** Los fabricantes deben identificar que trabajos de validación son necesarios realizar para  
7747 asegurar que los aspectos críticos de las operaciones están apropiadamente bajo control. Los  
7748 cambios significativos de locales, equipos y procesos que pueden afectar o estar relacionados con  
7749 la calidad del producto deben estar validados. Un análisis de riesgo debe ser aplicado para  
7750 determinar el alcance y extensión de la validación requerida.  
7751

7752 **6.15.2** La Revalidación periódica puede ser sustituida con evaluaciones periódicas de datos e  
7753 información complementaria demostrando que el estado validado o calificado sigue  
7754 manteniéndose en el transcurso del tiempo evaluado.  
7755

#### 7756 **Validación concurrente del proceso** 7757

7758 **6.16.** En circunstancias excepcionales, cuando exista una sólida relación beneficio-riesgo para el  
7759 paciente, puede ser aceptable el no haber completado un programa de validación antes de dar  
7760 comienzo a la producción rutinaria y podría utilizarse la validación concurrente. Sin embargo, la

7761 decisión de llevar a cabo una validación concurrente debe estar justificada, documentada en el  
7762 PMV para su conocimiento y contará con la aprobación de personal autorizado.  
7763

7764 **6.17.** Cuando se haya adoptado un enfoque de validación concurrente, deben existir los  
7765 suficientes datos que avalen la conclusión de que el lote de producto es uniforme y cumple con  
7766 los criterios de aceptación definidos. Los resultados y la conclusión deben estar documentados  
7767 formalmente y deben estar disponibles para la persona cualificada autorizada antes de la  
7768 certificación y liberación del lote.  
7769

#### 7770 **Validación tradicional del proceso**

7771

7772 **6.18.** En el enfoque tradicional, se fabrica un número de lotes de producto terminado en  
7773 condiciones de rutina para confirmar su reproducibilidad.  
7774

7775 **6.19.** El número de lotes fabricados y el número de muestras tomadas deben basarse en los  
7776 principios de gestión de riesgos para la calidad, deben permitir establecer el rango normal de  
7777 variación y las tendencias, y deben proporcionar los datos suficientes para la evaluación. Cada  
7778 fabricante debe determinar y justificar el número de lotes necesario para demostrar, con un alto  
7779 nivel de seguridad, que el proceso es capaz de proporcionar de manera consistente un producto  
7780 de calidad.  
7781

7782 **6.20.** Sin perjuicio de lo establecido en el punto 6.19, en general, se considera aceptable que la  
7783 validación del proceso pueda estar constituida por un mínimo de tres lotes consecutivos,  
7784 producidos en las condiciones de rutina y acotados en el tiempo para proveer consistencia. Puede  
7785 estar justificado un número alternativo de lotes, teniendo en cuenta si se usan métodos estándares  
7786 de fabricación y si ya se utilizan productos o procesos similares en la planta de producción. Puede  
7787 ser necesario complementar el ejercicio de validación inicial de tres lotes con datos adicionales  
7788 obtenidos de lotes posteriores, como parte de un ejercicio de verificación en curso del proceso.  
7789

7790 **6.21.** Debe prepararse un protocolo de validación del proceso que defina los parámetros de  
7791 proceso críticos (del inglés *Critical Process Parameters, CPP*), los atributos de calidad críticos  
7792 (del inglés *Critical Quality Attributes, CQA*) y los criterios de aceptación asociados, los cuales  
7793 deben basarse en los datos de desarrollo o en el conocimiento documentado del proceso. Los  
7794 Controles a tiempos determinados en la línea (*in-line*), dentro del proceso (*on-line*) o fuera de la  
7795 línea (*at-line*) pueden ser usados para monitoreo del desempeño del proceso y la calidad del  
7796 producto. Los resultados de los atributos de calidad de los materiales de partida o componentes,  
7797 controles en proceso, productos intermedios, graneles y productos terminados deben registrarse.  
7798 Se debe incluir la verificación de los atributos, parámetros y puntos finales de cada etapa, realizar  
7799 estudios de tendencias de los controles de calidad y parámetros críticos de proceso.  
7800

7801 **6.22.** Los protocolos de validación de proceso deben incluir, entre otros aspectos, los siguientes:  
7802

- 7803 i. una breve descripción del proceso y una referencia al Documento/Registro Maestro de  
7804 Producción respectivo; incluyendo parámetros de operación, límites del proceso y  
7805 componentes (materia prima)
- 7806 ii. las funciones y responsabilidades;
- 7807 iii. un resumen de los CQAs a investigar;
- 7808 iv. un resumen de los CPPs y sus límites asociados;
- 7809 v. un resumen de otros atributos y parámetros (no críticos) que serán investigados o  
7810 monitoreados durante la actividad de validación y las razones de su inclusión;
- 7811 vi. la lista de los equipos/instalaciones que se van a utilizar (incluidos los equipos de  
7812 medición/monitoreo/registro) junto con su estado de calibración y calificación;
- 7813 vii. los métodos analíticos a utilizar y su validación, según corresponda;

- 7814 viii. los controles en proceso propuestos con los criterios de aceptación y la razón o razones  
7815 por las cuales se selecciona cada control en proceso;  
7816 ix. los ensayos adicionales a realizar con los criterios de aceptación;  
7817 x. el plan de muestreo y el fundamento de éste (muestras a tomar, quién, dónde, cuándo,  
7818 cómo, cuantas y qué cantidad o tamaño);  
7819 xi. los métodos para registrar y evaluar los resultados; con descripción de los modelos  
7820 estadístico a utilizar;  
7821 xii. proceso de certificación y liberación de lotes.

7822

7823 **6.22.1** Puede ser útil el uso de un diagrama de flujo con todas las operaciones y controles del  
7824 proceso a ser validado. Cuando un análisis de riesgo se realice para una etapa los pasos previos  
7825 y siguientes de la operación deben estar considerados. Se pueden realizar y registrar  
7826 modificaciones al diagrama de flujo, cuando sea apropiado, las que se incluirán como parte de  
7827 la documentación de validación.

7828

### 7829 **Verificación continua del proceso**

7830

7831 **6.23.** En el caso de productos diseñados por un enfoque de calidad por diseño (del inglés *Quality*  
7832 *by Design*, QbD), donde se ha demostrado científicamente durante la fase de desarrollo que la  
7833 estrategia de control establecida proporciona un alto grado de garantía de que se obtiene un  
7834 producto de calidad, se puede, utilizar la verificación continua del proceso como una alternativa  
7835 a la validación tradicional del proceso.

7836

7837 **6.24.** Debe definirse el método por el cual se verificará el proceso. Debe haber una estrategia de  
7838 control, basada en el conocimiento científico, para los atributos requeridos de los materiales  
7839 entrantes, atributos de calidad críticos y parámetros de proceso críticos, que confirmen la  
7840 consecución del producto. Esto también debe incluir una evaluación periódica de la estrategia de  
7841 control. Se pueden utilizar como herramientas la tecnología analítica de procesos, (del inglés  
7842 *Process Analytical Technology*, PAT, controles y monitoreo en línea (in - line), dentro de la línea  
7843 (on - line) y fuera de la línea (at - line) que aseguran el control del proceso durante la manufactura),  
7844 y el control estadístico correspondiente. Cada fabricante debe determinar y justificar el número  
7845 de lotes necesarios para demostrar, con un alto nivel de seguridad, que el proceso es capaz de  
7846 proporcionar de manera consistente la calidad del producto.

7847

7848 **6.25.** Los principios generales establecidos en los ítems 6.1 a 6.15 siguen siendo aplicables en  
7849 este caso.

7850

### 7851 **Enfoque híbrido**

7852

7853 **6.26.** Puede aplicarse un enfoque híbrido entre el enfoque tradicional y el enfoque de la  
7854 verificación continua del proceso, cuando haya una cantidad sustancial de conocimiento y de  
7855 entendimiento del producto y del proceso procedente de la experiencia adquirida durante la  
7856 producción y de los datos históricos de lotes.

7857

7858 **6.27.** Este enfoque también puede usarse para cualquier actividad de validación a realizar como  
7859 consecuencia de cambios o durante la verificación continua del proceso, incluso aunque el  
7860 producto fuera inicialmente validado utilizando un enfoque tradicional.

7861

### 7862 **Verificación en curso del proceso durante el ciclo de vida**

7863

7864 **6.28.** Los siguientes puntos (6.28 al 6.32) son aplicables a los tres enfoques para los procesos de  
7865 validación mencionados anteriormente, es decir, tradicional, verificación continua e híbrido.

7866 **6.29.** Los fabricantes deben realizar el monitoreo de la calidad del producto para asegurar el  
7867 mantenimiento de un estado de control durante todo el ciclo de vida del producto con una  
7868 evaluación de las tendencias relevantes del proceso.

7869  
7870 **6.30.** La frecuencia y el alcance de la verificación en curso del proceso deben revisarse  
7871 periódicamente. En cualquier momento a lo largo de todo el ciclo de vida del producto, puede ser  
7872 adecuado modificar los requisitos teniendo en cuenta el nivel de comprensión actual del proceso  
7873 y de su comportamiento.

7874  
7875 **6.31.** La verificación en curso del proceso debe llevarse a cabo en virtud de un protocolo  
7876 aprobado o documentos equivalentes y su correspondiente informe debe prepararse para  
7877 documentar los resultados obtenidos. Deben utilizarse herramientas estadísticas, cuando  
7878 corresponda, para apoyar cualquier conclusión con respecto a la variabilidad y capacidad de un  
7879 determinado proceso y para garantizar un estado de control.

7880  
7881 **6.32.** La verificación en curso del proceso debe aplicarse durante todo el ciclo de vida del  
7882 producto para apoyar el estado validado del proceso y la revisión de la calidad del producto.  
7883 También se deben considerar los cambios incrementales con el tiempo y la necesidad de cualquier  
7884 acción adicional, (por ejemplo, mejorar el muestreo).

7885

## 7886 **7. VERIFICACIÓN DEL TRANSPORTE**

7887

7888 **7.1.** Los productos terminados, los medicamentos en investigación, los productos a granel y las  
7889 muestras deben transportarse desde las plantas de producción de acuerdo con las condiciones  
7890 definidas en la autorización de comercialización o de corresponder, de acuerdo con lo justificado  
7891 por el fabricante.

7892

7893 **7.2.** Se reconoce que la verificación del transporte puede suponer un reto debido a los factores  
7894 variables implicados, sin embargo, las rutas de transporte deben estar claramente definidas.  
7895 Durante la verificación del transporte deben considerarse también los cambios estacionales y otras  
7896 variaciones.

7897

7898 **7.3.** Se debe realizar una evaluación de riesgos para considerar el impacto que pueden tener en  
7899 el proceso de transporte otras variables, diferentes a aquellas que son continuamente controladas  
7900 y monitoreadas, como por ejemplo, los retrasos durante el transporte, el fallo en los equipos de  
7901 monitoreo, el relleno de nitrógeno líquido, la susceptibilidad del producto y cualquier otro  
7902 factor pertinente.

7903

7904 **7.4.** Debido a las condiciones variables esperadas durante el transporte, se debe realizar un  
7905 monitoreo continuo y un registro de las condiciones ambientales críticas a las que el producto  
7906 pudiera estar sometido, a menos que se pueda justificar de otra manera.

7907

## 7908 **8. VALIDACIÓN DEL ACONDICIONAMIENTO**

7909

7910 **8.1.** Cualquier variación en los parámetros de procesamiento del equipo, especialmente durante  
7911 el acondicionamiento primario, puede tener un impacto significativo en la integridad y en el  
7912 correcto funcionamiento del envase, como por ejemplo, blisters, sobres y componentes estériles  
7913 y, por tanto, se deben calificar los equipos de acondicionamiento primario y secundario de  
7914 productos terminados y de productos a granel.

7915

7916 **8.2.** La calificación de los equipos utilizados para el acondicionamiento primario debe llevarse a  
7917 cabo en los rangos de trabajo máximos y mínimos definidos para los parámetros de proceso  
7918 críticos, tales como, temperatura, velocidad del equipo y presión de sellado o cualquier otro factor.

7919 **9. CALIFICACIÓN DE SERVICIOS**

7920

7921 **9.1.** La calidad del vapor, agua, aire, otros gases, etc. debe confirmarse después de la instalación  
7922 siguiendo las etapas de calificación descritas anteriormente en la sección 3.

7923

7924 **9.2.** El periodo y el alcance de la calificación del servicio debe reflejar cualquier cambio  
7925 estacional, si es aplicable, y el uso previsto del servicio. Se deben realizar controles programados  
7926 de la calidad del insumo producido por el servicio.

7927

7928 **9.3.** Para mitigar cualquier riesgo de fallo, debe llevarse a cabo una evaluación de riesgos cuando  
7929 pudiera haber contacto directo con el producto, como por ejemplo en los Sistemas de Calefacción,  
7930 Ventilación y tratamiento de Aire (HVAC), o un contacto indirecto con el producto, como a  
7931 través de intercambiadores de calor.

7932

7933 **10. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS**

7934

7935 **10.1.** Todos los métodos de análisis usados en las actividades de calificación, validación o  
7936 limpieza deben validarse con unos límites de detección y cuantificación adecuados, cuando sea  
7937 necesario.

7938

7939 **10.2.** Cuando se lleven a cabo análisis microbiológicos de un producto, el método debe validarse  
7940 para confirmar que el producto no influye en la recuperación de microorganismos.

7941

7942 **10.3.** Cuando se lleven a cabo análisis microbiológicos de superficies en las salas limpias, el  
7943 método analítico debe validarse para confirmar que los agentes desinfectantes o esporicidas  
7944 utilizados no influyen en la recuperación de microorganismos.

7945

7946 **11. VALIDACIÓN DE LA LIMPIEZA**

7947

7948 **11.1.** La validación de la limpieza debe realizarse con el fin de confirmar la efectividad de  
7949 cualquier procedimiento de limpieza en todos los equipos que estén en contacto con el producto.  
7950 Se pueden usar productos simulados con una justificación científica apropiada. Cuando se  
7951 agrupan tipos similares de equipos, se requiere una justificación de la elección del equipo  
7952 específico seleccionado para la validación de la limpieza.

7953

7954 **11.2.** La comprobación visual de la limpieza es un punto importante de los criterios de aceptación  
7955 para la validación de limpieza. Generalmente no es aceptable utilizar únicamente este criterio.  
7956 Tampoco se considera un enfoque aceptable la repetición de la limpieza y el reanálisis hasta  
7957 obtener resultados aceptables de residuos.

7958

7959 **11.3.** Se reconoce que puede transcurrir algún tiempo hasta que el programa de validación de la  
7960 limpieza se haya completado y que puede requerirse una verificación tras cada lote. Los datos  
7961 procedentes de la verificación deben ser suficientes para apoyar una conclusión de que el equipo  
7962 está limpio y disponible para su uso posterior.

7963

7964 **11.4.** La validación debe considerar el nivel de automatización del proceso de limpieza. Cuando  
7965 se use un proceso automático, debe validarse el rango normal de funcionamiento especificado de  
7966 los servicios y los equipos.

7967

7968 **11.5.** Se debe realizar para todos los procesos de limpieza una evaluación para determinar los  
7969 factores variables que influyen en la efectividad y en el resultado de la limpieza, como por  
7970 ejemplo, los operarios, el nivel de detalle en los procedimientos de limpieza tales como tiempos  
7971 de lavado y enjuague, etc. Si se han identificado factores variables, deben utilizarse las situaciones  
7972 de peor caso como la base para los estudios de validación de la limpieza.

7973 **11.6.** Los límites para los residuos del producto deben basarse en una evaluación toxicológica. La  
7974 justificación de los límites seleccionados debe documentarse en una evaluación de riesgos que  
7975 incluya todas las referencias de soporte. Deben establecerse límites para la eliminación de los  
7976 productos de limpieza utilizados. Los criterios de aceptación deben considerar el posible efecto  
7977 acumulativo de los diferentes elementos de los equipos que intervienen en la línea de proceso. Se  
7978 deberán justificar los cálculos empleados para el límite de residuo permitido contemplando los  
7979 factores de seguridad que corresponden.

7980  
7981 **11.6.1.** Es conocido que las macromoléculas terapéuticas y los péptidos se degradan y  
7982 desnaturalizan cuando se exponen a valores extremos de pH y/ o al calor, y que pueden llegar a  
7983 ser farmacológicamente inactivos. Por tanto, en estas circunstancias puede no ser aplicable una  
7984 evaluación toxicológica.

7985  
7986 **11.6.2.** Si no fuera posible realizar el ensayo para determinar los residuos de un producto  
7987 específico, se pueden seleccionar otros parámetros representativos, como por ejemplo, Carbono  
7988 Orgánico Total (TOC) y conductividad. Al ser métodos inespecíficos debe existir, para el método  
7989 seleccionado y los criterios de aceptación, una justificación científica técnicamente demostrable.

7990  
7991 **11.7.** Durante el desarrollo de los protocolos de validación de limpieza, debe considerarse el  
7992 riesgo que representan la contaminación microbiana y por endotoxinas.

7993  
7994 **11.8.** Debe tenerse en cuenta la influencia del tiempo transcurrido entre la producción y la  
7995 limpieza y el tiempo transcurrido entre la limpieza y el uso, para definir los tiempos de espera de  
7996 los equipos sucios y de los equipos limpios en el proceso de limpieza.

7997  
7998 **11.9.** En el caso de que se realice una producción por campañas, debe considerarse el impacto  
7999 sobre la facilidad de la limpieza al final de la campaña, y la duración máxima de la campaña (en  
8000 tiempo y/ o en número de lotes) debe ser la base para los trabajos de validación de la limpieza.

8001  
8002 **11.10.** Cuando se utilice el enfoque de peor caso de producto como un modelo de validación de  
8003 la limpieza, debe proporcionarse una justificación científica para la selección del peor caso de  
8004 producto y debe evaluarse el impacto que puede tener la introducción de productos nuevos en la  
8005 planta de producción. Los criterios para la determinación del peor caso pueden incluir solubilidad,  
8006 facilidad de limpieza, toxicidad y potencia.

8007  
8008 **11.11.** En los protocolos de validación de la limpieza se deben especificar o se debe hacer  
8009 referencia a los lugares objeto de muestreo, a la justificación de la selección de estos lugares y se  
8010 deben definir los criterios de aceptación.

8011  
8012 **11.12.** El muestreo debe llevarse a cabo mediante hisopos y/o agua del último enjuague o por  
8013 otros medios en función de los equipos de producción y la solubilidad de los residuos. Ni los  
8014 materiales de muestreo ni el método deben influir en el resultado. Con todos los métodos de  
8015 muestreo utilizados, debe demostrarse que es posible la recuperación desde todos los materiales  
8016 en contacto con producto.

8017  
8018 **11.13.** Para demostrar que el método de limpieza está validado, el procedimiento debe efectuarse  
8019 un número apropiado de veces basado en una evaluación de riesgos, y se deben cumplir los  
8020 criterios de aceptación. Podría considerarse aceptable que la validación de la limpieza sea  
8021 realizada como mínimo en tres aplicaciones consecutivas del procedimiento de limpieza en las  
8022 condiciones de rutina, con resultados satisfactorios.

8023  
8024 **11.14.** Si un proceso de limpieza no es efectivo o no es apropiado para algún equipo, se deben  
8025 utilizar equipos dedicados o adoptar otras medidas adecuadas para cada producto.

8026 **11.15.** Cuando se realice una limpieza manual del equipo, es especialmente importante que la  
8027 efectividad del proceso manual de limpieza sea confirmada con una frecuencia justificada en base  
8028 a un análisis de riesgo que incluya las características del producto.

8029  
8030 **12. CONTROL DE CAMBIOS**

8031  
8032 **12.1.** El control de cambios es una parte importante dentro de la gestión del conocimiento y debe  
8033 gestionarse dentro del sistema de calidad farmacéutico.

8034  
8035 **12.2.** Deben existir procedimientos escritos que describan las acciones a realizar si se propone un  
8036 cambio planificado en un material de partida, en un componente de un producto, en un proceso,  
8037 en un equipo, en las instalaciones, en la gama de productos, en el método de producción o de  
8038 ensayo, en el tamaño de lote, en el espacio de diseño o cualquier otro cambio durante el ciclo de  
8039 vida del producto que pueda afectar a la calidad del producto o a la reproducibilidad.

8040  
8041 **12.3.** Cuando se utilice el espacio de diseño, se debe considerar el impacto de los cambios sobre  
8042 el espacio de diseño registrado dentro de la autorización de comercialización y evaluar la  
8043 necesidad de cualquier acción regulatoria.

8044  
8045 **12.4.** La gestión de riesgos para la calidad debe utilizarse para evaluar los cambios planificados,  
8046 para determinar el impacto potencial sobre la calidad del producto, los sistemas de calidad  
8047 farmacéuticos, la documentación, la validación, la calibración, el mantenimiento, la situación  
8048 regulatoria y sobre cualquier otro sistema, para evitar consecuencias no deseadas y para planificar  
8049 cualquier validación, verificación o revalidación del proceso que sea necesaria.

8050  
8051 **12.5.** Cualquier cambio debe ser autorizado y aprobado por las personas responsables o por el  
8052 personal al que se le haya delegado la función, de acuerdo al sistema de calidad farmacéutico.

8053  
8054 **12.6.** La documentación de soporte, como por ejemplo, las copias de los documentos, deben  
8055 revisarse para confirmar que el impacto del cambio se ha demostrado antes de la aprobación final.

8056  
8057 **12.7.** Después de la implementación, y cuando se apropiado, debe llevarse a cabo una evaluación  
8058 de la efectividad del cambio para confirmar que dicho cambio ha sido exitoso.

8059  
8060 **13. Revalidación después de un cambio**

8061  
8062 **13.1.** La revalidación debe ser realizada después de un cambio que pueda tener un efecto en el  
8063 proceso, procedimiento, calidad de un producto y/o las características de un producto. La  
8064 revalidación debe estar incluida en el procedimiento de control de cambios.

8065  
8066 **13.2.** La extensión de la revalidación dependerá de la naturaleza y la significancia del o los  
8067 cambios

8068  
8069 **13.3.** Los cambios no deben afectar adversamente la calidad de los productos ni las  
8070 características de los procesos.

8071  
8072 **13.4.** Los cambios que requieren revalidación deben estar definidos en el Plan de Validación y se  
8073 deben considerar, entre otros, los siguientes casos:

8074 a.- cambios en los materiales de partida (por ejemplo propiedades físicas como densidad,  
8075 viscosidad o distribución de tamaños de partículas) que puedan afectar al proceso o  
8076 producto;

8077 b.- cambios de elaborador de materiales de partida;



- 8078 c.- transferencia de procesos a un establecimiento diferente (incluye cambios en las áreas e  
8079 instalaciones propias que pueden influir en el proceso);  
8080 d.- cambios de material de acondicionamiento primario (por ejemplo sustitución de plástico  
8081 por vidrio);  
8082 e.- cambios en el proceso de manufactura (por ejemplo tiempos de mezclado o temperaturas  
8083 de secado o equipos de secado, adición de sistemas automáticos de detección, instalación  
8084 de nuevo equipamiento, reparaciones mayores de equipos y averías);  
8085 f.- cambios en áreas de producción (otro sitio de fabricación o modificación de estructura);  
8086 g.- cambios en el sistema de soporte (por ejemplo nuevo sistema de tratamiento de agua);  
8087 h.- detección de tendencias de calidad negativas.

8088  
8089 Cambios de equipamiento que incluye el reemplazo de equipos con las mismas  
8090 características de funcionamiento no requieren revalidación. Cambios de partes de un  
8091 equipo, por ejemplo instalación de una nueva bomba centrífuga que reemplaza a una de  
8092 modelo anterior no necesariamente requiere revalidación.  
8093

### 8094 13. GLOSARIO

8095  
8096 A continuación se dan las definiciones de los términos relativos a la calificación y la validación  
8097 que no se dan actualmente en otras secciones de la presente guía.  
8098

8099  
8100 **Atributo de Calidad Crítico (CQA)** Una propiedad o característica física, química, biológica o  
8101 microbiológica que debe encontrarse dentro de un límite, rango o distribución aprobado para  
8102 asegurar la calidad del producto deseada (ICH Q8).  
8103

8104 **Calidad por diseño** Un enfoque sistemático que comienza con unos objetivos previamente  
8105 definidos y que enfatiza la comprensión de los productos y de los procesos y el control del  
8106 proceso, basándose en el rigor científico y en la gestión de riesgos para la calidad.  
8107

8108 **Ciclo de vida** Todas las fases de la vida de un producto, un equipo o una instalación desde el  
8109 desarrollo inicial o uso hasta la discontinuación de su uso.  
8110

8111 **Consecución del producto** La obtención de un producto con los atributos de calidad que cumple  
8112 con las necesidades de los pacientes, de los profesionales de la salud y de las autoridades  
8113 reguladoras y con los requisitos internos de los clientes. (ICH Q10)  
8114

8115 **Control *at-line*** (fuera de línea) Análisis de la muestra removida, en la proximidad de la línea  
8116 de proceso.  
8117

8118 **Control *in-line*** (en la línea). Análisis de la muestra sin removerla de la línea del proceso, puede  
8119 ser destructivo o no.  
8120

8121 **Control *on-line*** (dentro de la línea) Análisis de la muestra que es desviada en el proceso de  
8122 manufactura y puede retornar al proceso.  
8123

8124 **Control de cambios** Un sistema formal por el cual representantes cualificados de las disciplinas  
8125 apropiadas evalúan los cambios propuestos o realizados que pudieran afectar el estado validado  
8126 de las instalaciones, los sistemas, los equipos o los procesos. Su objetivo es determinar las  
8127 acciones necesarias para garantizar y documentar que el sistema se mantiene en estado validado.  
8128

8129 **Calificación del Diseño (DQ)** La verificación documentada de que el diseño propuesto para las  
8130 instalaciones, los sistemas y los equipos es adecuado para la finalidad prevista.

8131 **Calificación de la Instalación (IQ)** La verificación documentada de que las instalaciones, los  
 8132 sistemas y los equipos, tal y como se han instalado o modificado, cumplen con el diseño aprobado  
 8133 y con las recomendaciones del fabricante.

8134  
 8135 **Calificación de operación (OQ)** La verificación documentada de que las instalaciones, los  
 8136 sistemas y los equipos, tal y como se han instalado o modificado, funcionan de la manera deseada  
 8137 en todos los rangos de funcionamiento previstos.  
 8138

8139 **Calificación de desempeño (PQ)** La verificación documentada de que los sistemas y los equipos,  
 8140 pueden funcionar de forma efectiva y reproducible de acuerdo al método de proceso aprobado y  
 8141 a las especificaciones del producto.  
 8142

8143 **Enfoque tradicional** Un enfoque de desarrollo de productos en el que se definen los puntos de  
 8144 ajuste y los rangos de funcionamiento de los parámetros del proceso para asegurar la  
 8145 reproducibilidad.  
 8146

8147 **Enfoque por “Bracketing” o enfoque por modelo de análisis de extremos** Es un enfoque de  
 8148 validación basado en el riesgo y en el conocimiento científico, de manera que solamente los  
 8149 lotes en los extremos de ciertos factores de diseño predeterminados y justificados, como por  
 8150 ejemplo, la concentración, el tamaño del lote, y/ o la presentación, son analizados durante la  
 8151 validación del proceso. El diseño asume que la validación de cualquier nivel intermedio está  
 8152 representada por la validación de los extremos. Cuando se va a validar un rango de concentración,  
 8153 el “*bracketing*” puede aplicarse si las dosis tienen una composición idéntica o muy parecida, como  
 8154 por ejemplo, para una gama de comprimidos elaborados con diferentes pesos de compresión y  
 8155 obtenidos a partir de una granulación básica similar, o para una gama de cápsulas elaboradas  
 8156 mediante el llenado con diferentes pesos de llenado de la misma composición básica, en cápsulas  
 8157 de diferentes tamaños. El “*bracketing*” puede aplicarse a diferentes tamaños de envases o a  
 8158 diferentes llenados en un mismo sistema de envase-cierre.  
 8159

8160 **Espacio de diseño** La combinación e interacción multidimensional de las variables entrantes (por  
 8161 ejemplo, los atributos de los materiales) y de los parámetros de proceso, que han demostrado que  
 8162 proporcionan una garantía de calidad. Trabajar dentro del espacio de diseño no se considera un  
 8163 cambio. Se considera un cambio un desplazamiento fuera del espacio de diseño y, normalmente,  
 8164 esto conllevaría el inicio de un proceso de cambio regulatorio con posterioridad a la obtención de  
 8165 la autorización de comercialización. El espacio de diseño es propuesto por el solicitante y está  
 8166 sujeto a la evaluación y aprobación regulatoria (marco regulatorio de la Autoridad Sanitaria  
 8167 Nacional, ICH Q8).  
 8168

8169 **Especificación de requisitos de usuario** El conjunto de requisitos del fabricante/usuario y de  
 8170 ingeniería necesarios y suficientes para crear un diseño factible con la finalidad prevista del  
 8171 sistema.  
 8172

8173 **Estado de control** Una condición en la cual el conjunto de controles ofrece consistentemente  
 8174 garantías del desempeño del proceso de forma aceptable y de la calidad del producto.  
 8175

8176 **Estrategia de Control** Un conjunto planificado de controles, derivados del producto y de la  
 8177 comprensión actual del proceso, que garantiza la ejecución del proceso y la calidad del producto.  
 8178 Los controles pueden incluir parámetros y atributos relacionados con el principio activo, y con  
 8179 los materiales y con los componentes de los medicamentos, con las condiciones de funcionamiento  
 8180 de las instalaciones y de los equipos, con los controles durante el proceso, con las especificaciones  
 8181 del producto terminado y con los métodos asociados a las mismas y con la frecuencia del  
 8182 monitoreo y del control. (ICH Q10)

- 8183 **Gestión del conocimiento** Un enfoque sistemático para recopilar, analizar, almacenar y difundir  
8184 información. (ICH Q10)  
8185
- 8186 **Gestión de riesgos para la calidad** Un proceso sistemático para la evaluación, el control, la  
8187 comunicación y la revisión de los riesgos para la calidad durante todo el ciclo de vida. (Anexo  
8188 VIII, ICH Q9)  
8189
- 8190 **Parámetros de Proceso Críticos (CPP)** Un parámetro de proceso cuya variabilidad tiene un  
8191 impacto en un atributo de calidad crítico y que, por tanto, debe ser monitorizado o controlado para  
8192 asegurar que el proceso produce la calidad deseada. (Anexo VIII, ICH Q8)  
8193
- 8194 **Peor caso** Una condición o un conjunto de condiciones que abarcan los límites máximos y  
8195 mínimos del proceso, así como las circunstancias, dentro de los procedimientos estándares de  
8196 trabajo, con mayor riesgo de fallos en el producto o en el proceso en comparación con las  
8197 condiciones ideales. Tales condiciones no provocan necesariamente fallos en el producto o en el  
8198 proceso.  
8199
- 8200 **Producto simulado** Material, cuyas características físicas y, cuando sea posible, químicas (por  
8201 ejemplo, viscosidad, tamaño de partículas, pH, etc.) son muy parecidas a las del producto en  
8202 validación.  
8203
- 8204 **Validación de la limpieza** La validación de la limpieza es la evidencia documentada de que un  
8205 procedimiento de limpieza aprobado eliminará de forma reproducible el producto anterior, los  
8206 agentes de limpieza utilizados en los equipos, de corresponder, por debajo del límite máximo  
8207 permitido establecido científicamente.  
8208
- 8209 **Verificación de la limpieza** La obtención de evidencias, a través de análisis químicos, después  
8210 de cada lote y/o campaña para demostrar que los residuos del producto anterior o de los agentes  
8211 de limpieza se han reducido por debajo del límite máximo de trazas permitido establecido  
8212 científicamente.  
8213
- 8214 **Validación concurrente** Validación efectuada en circunstancias excepcionales, justificadas  
8215 sobre la base de un beneficio significativo para el paciente, en la que el protocolo de validación  
8216 se ejecuta simultáneamente con la comercialización de los lotes de validación.  
8217
- 8218 **Verificación continua del proceso** Un enfoque alternativo del proceso de validación en el que la  
8219 ejecución del proceso de producción se monitorea y evalúa de forma continua. (ICH Q8)  
8220
- 8221 **Verificación en curso del proceso** La evidencia documentada de que el proceso permanece en  
8222 un estado de control durante la producción comercial.  
8223
- 8224 **Validación del proceso** La evidencia documentada de que el proceso realizado dentro de los  
8225 parámetros establecidos, puede ejecutarse de forma efectiva y reproducible para dar lugar a un  
8226 medicamento que cumpla sus especificaciones y sus atributos de calidad predeterminados.  
8227
- 8228 **Validación prospectiva** La validación llevada a cabo antes de la producción rutinaria de los  
8229 productos destinados a la venta.

8230

**ANEXO 6**

8231

**SISTEMAS INFORMATIZADOS****Principio**

8232

8233

8234 Este Anexo aplica a todas las formas de sistemas informatizados usados como parte de las  
8235 actividades reguladas por las BPF y se utilicen para crear, modificar, mantener, archivar, obtener  
8236 o distribuir registros electrónicos

8237

8238

8239

8240

Un sistema informatizado es un set de componentes de software y hardware que juntos satisfacen  
ciertas funcionalidades. La aplicación debe validarse; la infraestructura informatizada(IT) debe  
calificarse.

8241

8242

8243

8244

8245

Cuando un sistema informatizado reemplace una operación manual, no debe ser en detrimento de  
la calidad del producto, control del proceso o garantía de calidad. No debe haber un incremento  
del riesgo total del proceso.

8246

8247

8248

8249

Las actividades aquí definidas, deben implementarse siguiendo los lineamientos internacionales  
de las guías GAMP versión 5 (ISPE) *A Risk-based Approach to Compliant GxP Computerized  
Systems* u otras actualizadas con requerimientos similares o superiores.

8250

**General**

8251

8252

**1. Gestión de riesgos**

8253

8254

8255

8256

8257

8258

8259

**1.1** La gestión de riesgos debe aplicarse durante el ciclo de vida del sistema informatizado  
teniendo en cuenta la seguridad del paciente, la integridad de datos y la calidad del producto.  
Como parte del sistema de gestión de riesgos, las decisiones sobre la extensión de la validación  
y de los controles de la integridad de datos deben basarse en una evaluación de riesgos del sistema  
informatizado justificada y documentada.

8260

**2. Personal**

8261

8262

8263

8264

8265

8266

8267

**2.1** Debe existir una cooperación estrecha entre todo el personal relevante entre los que se  
encuentra el propietario del proceso (*process owner*), el propietario del sistema (*system owner*),  
las Personas Cualificadas e informática (IT). Todo el personal debe disponer de la cualificación  
apropiada, el nivel de acceso y tener definidas sus responsabilidades para llevar a cabo las tareas  
asignadas.

8268

**3. Proveedores y proveedores de servicios**

8269

8270

8271

8272

8273

8274

8275

8276

**3.1.** Cuando se emplea a terceros (como proveedores, proveedores de servicios) por ejemplo para  
suministrar, instalar, configurar, integrar, validar, mantener (ej. vía acceso remoto), modificar o  
conservar un sistema informatizado o un servicio relacionado o para el procesado de datos, tienen  
que existir acuerdos formales entre el fabricante y tercero, y en estos acuerdos deben incluirse  
declaraciones claras sobre las responsabilidades del tercero. Los departamentos de informática  
(IT) deben considerarse análogamente.

8277

8278

8279

**3.2.** La competencia y la fiabilidad del proveedor son factores claves a la hora de seleccionar un  
producto o proveedor de servicios. La necesidad de realizar una auditoría debe basarse en una  
evaluación de riesgos.

8280 **3.3.** La documentación entregada con los software comerciales (*commercial off-the-shelf*  
8281 *software*) debe revisarse por usuarios regulados para comprobar que los requerimientos de usuario  
8282 se satisfacen.

8283  
8284 **3.4.** El sistema de calidad y la información de auditorías relativas a los proveedores o  
8285 desarrolladores del software y de los sistemas implantados deben estar disponibles a petición de  
8286 los inspectores.

8287  
8288 **3.5.** Se debe disponer de Contratos de Confidencialidad con los proveedores especialmente si  
8289 el/los proveedor(es) tienen acceso remoto a los sistemas computarizados.

8290  
8291 **Fase de proyecto**

8292  
8293 **4. Validación**

8294  
8295 **4.1.** La documentación de validación y los informes deben cubrir los pasos relevantes del ciclo  
8296 de vida del sistema. Los fabricantes deben ser capaces de justificar sus estándares, protocolos,  
8297 criterios de aceptación, procedimientos y registros basados en su evaluación de riesgos.

8298  
8299 **4.2.** La documentación de validación debe incluir los registros de controles de cambio - si aplican  
8300 - y los informes de cualquier desviación observada durante el proceso de validación.

8301  
8302 **4.3.** Debe disponerse de una lista actualizada (inventario) de todos los sistemas relevantes y su  
8303 funcionalidad en relación con las BPF. Para los sistemas críticos debe disponerse de una  
8304 descripción actualizada detallando las disposiciones físicas y lógicas, los flujos de datos y las  
8305 interfaces con otros sistemas o procesos, cualquier pre-requisito del hardware y del software, y  
8306 las medidas de seguridad.

8307  
8308 **4.4.** Las especificaciones de requerimientos de usuario deben describir las funciones requeridas  
8309 del sistema informatizado y deben basarse en una evaluación de riesgos documentada y en su  
8310 impacto en BPF. Los requerimientos de usuario deben trazarse a lo largo del ciclo de vida del  
8311 sistema.

8312  
8313 **4.5.** El usuario regulado debe tomar todas las precauciones que sean razonables para asegurar que  
8314 el sistema se ha desarrollado de acuerdo con un sistema de apropiado de garantía de calidad. El  
8315 proveedor debe evaluarse adecuadamente.

8316  
8317 **4.6.** Para la validación de sistemas informatizados hechos a medida o personalizados debe existir  
8318 un proceso que asegure la evaluación formal y la comunicación de las medidas de calidad y  
8319 funcionales de todos los estados del ciclo de vida del sistema.

8320  
8321 **4.7.** Debe demostrarse con evidencias que los métodos y los escenarios de test son adecuados.  
8322 Particularmente, los límites de parámetros del sistema (para el proceso), límites de datos y el  
8323 manejo de errores, deben considerarse. Las herramientas automáticas y los entornos de test deben  
8324 tener evaluaciones documentadas de su idoneidad.

8325  
8326 **4.8.** Si los datos se transfieren a otro formato de datos o sistema, la validación debe incluir  
8327 comprobaciones de que los datos no se alteran en valor y/o en significado durante el proceso de  
8328 migración.

8329  
8330 **4.9.** Si el sistema se adquiere como sistema cerrado (Paquetes de Software Estándar) ya validado  
8331 por el proveedor, el usuario regulado debe realizar todos los desafíos relacionados con su  
8332 requerimiento de usuario y la validación en operación para demostrar que todas actividades  
8333 manejadas por el sistema se realizan de forma segura, inviolable, confiable y traceable. Los

8334 desafíos deben ser realizados deben incluir las alarmas, desafíos de pasa y no pasa con usuarios  
8335 autorizados y no autorizados para realizar una operación crítica GxP relevante  
8336

### 8337 **Fase de operación**

8338

### 8339 **5. Datos**

8340

8341 Los sistemas informatizados que intercambian datos electrónicamente con otros sistemas deben  
8342 incluir comprobaciones intrínsecas adecuadas de la entrada y el procesado correcto y seguro de  
8343 datos, de cara a minimizar riesgos.

8344

### 8345 **6. Comprobaciones de exactitud**

8346

8347 Para la entrada manual de datos críticos, debe existir una comprobación adicional de la exactitud  
8348 de los datos. Esta comprobación puede realizarse por un segundo operario o por medios  
8349 electrónicos validados. La gestión de riesgos debe incluir la criticidad y las consecuencias  
8350 potenciales de una entrada errónea o incorrecta de datos en el sistema.

8351

### 8352 **7. Archivo de datos**

8353

8354 **7.1.** Los datos deben asegurarse frente a daños tanto por medios físicos como electrónicos. Para  
8355 el almacenaje de datos debe comprobarse la accesibilidad, la legibilidad y la exactitud. El acceso  
8356 a los datos debe asegurarse durante el periodo de conservación de datos.

8357

8358 **7.2.** Debe realizarse regularmente copias de seguridad de todos los datos relevantes. La  
8359 integridad y la exactitud de las copias de seguridad de datos y la capacidad de re-establecer los  
8360 datos debe comprobarse durante la validación y controlarse periódicamente

8361

### 8362 **8. Impresiones**

8363

8364 **8.1.** Tiene que ser posible obtener copias impresas claras de los datos electrónicos almacenados.

8365

8366 **8.2.** Para los registros en los que se basa la liberación de lotes debe ser posible la generación de  
8367 impresiones que pongan de manifiesto que un dato se ha cambiado respecto de la entrada original.

8368

### 8369 **9. Registro de auditoría (“Audit trail”)**

8370

8371 Debe incorporarse, en base a la gestión de riesgos, en el sistema la creación de un registro de  
8372 todos los cambios y eliminaciones relevantes relacionados con BPF (un registro de auditoría  
8373 generado por el sistema). Debe documentarse el motivo del cambio o de la eliminación de datos  
8374 relevantes relacionados con BxP (buenas prácticas de almacenamiento, distribución, fabricación,  
8375 control de calidad). El registro de auditoría tiene que estar disponible y en general, ser convertible  
8376 en un formato inteligible así como revisarse regularmente.

### 8377 **10. Gestión de cambios y configuración**

8378

8379 Cualquier cambio a un sistema informatizado incluyendo las configuraciones de sistema sólo debe  
8380 realizarse de manera controlada de acuerdo con un procedimiento definido. Antes de la  
8381 aprobación de un cambio el mismo debe ser adecuadamente evaluado por las áreas impactadas.

8382

### 8383 **11. Evaluación periódica**

8384

8385 Los sistemas informatizados deben evaluarse periódicamente para confirmar que se mantienen  
8386 en un estado válido y que cumplen con las BPF. Estas evaluaciones deben incluir, cuando

8387 proceda, el alcance actual de funcionalidades, registros de desviaciones, incidentes, problemas,  
8388 historial de actualizaciones, rendimiento del sistema, fiabilidad, seguridad e informes del estado  
8389 de validación.

8390

## 8391 **12. Seguridad**

8392

8393 **12.1.** Deben incorporarse controles físicos y/o lógicos para restringir el acceso a los sistemas  
8394 informatizados a personas autorizadas. Entre los métodos idóneos de prevención de accesos no  
8395 autorizados se incluyen el uso de llaves, tarjetas de paso, códigos personales con contraseñas,  
8396 métodos biométricos, acceso restringido a los equipos informáticos y a las áreas de almacenaje  
8397 de datos.

8398

8399 **12.2.** La extensión de los controles de seguridad depende de la criticidad del sistema  
8400 informatizado.

8401

8402 **12.3.** La creación, cambio y la cancelación de una autorización de acceso debe registrarse.

8403

8404 **12.4.** Los sistemas de gestión de datos y de documentos deben diseñarse para registrar la  
8405 identidad de los operarios que entran, cambian, confirman o eliminan datos, incluyendo fecha y  
8406 hora.

8407

8408

8409

## 8409 **13. Gestión de incidencias**

8410

8411 Todos los incidentes deben comunicarse y evaluarse, no solamente los fallos de sistema y los  
8412 errores de datos. La causa raíz de un incidente crítico debe identificarse y constituir la base de las  
8413 acciones correctivas y preventivas.

8414

8415

## 8415 **14. Firma electrónica**

8416

8417 Los registros electrónicos pueden firmarse electrónicamente. Respecto de las firmas electrónicas  
8418 se espera que:

8419

a. tengan el mismo impacto que las firmas manuscritas en el ámbito de la compañía,

8420

b. estén permanentemente ligadas al respectivo registro,

8421

c. incluyan la hora y el día en el que se realizaron.

8422

8423

8424

8425

**14.1** Cada firma electrónica debe ser única para un individuo y no deberá ser rehusada o  
reassignada a otro usuario. La identidad del individuo debe estar certificada antes de la asignación  
de la firma electrónica. Para mayor seguridad se debe emplear al menos dos componentes de  
identificación distintos tales como un código de identificación y una contraseña.

8426

8427

8428

8429

## 8429 **15. Liberación de lotes**

8430

8431

8432

8433

8434

Cuando se utiliza un sistema informatizado para registrar la certificación y liberación de lotes, el  
sistema sólo debe permitir a las Personas Cualificadas certificar la liberación de lotes y debe  
identificar claramente y registrar la persona que ha liberado o certificado los lotes. Esto debe  
realizarse usando una firma electrónica.

8435

8436

## 8436 **16. Continuidad del negocio**

8437

8438

8439

8440

Deben tomarse medidas para asegurar la continuidad de los sistemas informatizados que soportan  
procesos críticos, en el caso de un colapso de los mismos (ej. tener un sistema alternativo o  
manual). El tiempo necesario para poner en uso los sistemas alternativos debe

8441 basarse en el riesgo y ser apropiado para el sistema particular y para el proceso de negocio que  
8442 soporta. Estas disposiciones deben documentarse y comprobarse adecuadamente.

8443

8444

## 17. Archivo

8445

8446

8447

8448

8449

8450

## Glosario

8451

8452

**Aplicación:** software instalado en una plataforma/hardware definido que proporciona una funcionalidad específica.

8453

8454

8455

8456

8457

**Ciclo de vida:** todas las fases de la vida de un sistema desde los requerimientos iniciales hasta su retirada, incluyendo diseño, especificaciones, programación, testeo, instalación, operación y mantenimiento.

8458

8459

8460

**Infraestructura informática (IT):** el hardware y el software tales como el software de red y el sistema operativo, los cuales hacen posible que funcione la aplicación.

8461

8462

**Propietario del proceso (*process owner*):** la persona responsable del proceso de negocio.

8463

8464

8465

**Propietario del sistema (*system owner*):** la persona responsable de la disponibilidad y el mantenimiento de un sistema informatizado y de la seguridad de los datos contenidos en el mismo.

8466

8467

8468

8469

**Registro electrónico:** cualquier combinación de texto, gráficos, datos, audio, fotos, u otra representación de la información en formato digital que sea creada, modificada, mantenida, archivada, recuperada, o distribuida por un sistema informático.

8470

8471

8472

**Sistema informatizado hecho a medida/personalizado (*Bespoke/customized computerised system*):** un sistema informatizado diseñado individualmente para encajar con un proceso de negocio específico.

8473

8474

8475

8476

**Software comercial (*commercial of the shelf software*):** software disponible comercialmente, cuya idoneidad para el uso está demostrada por un amplio espectro de usuarios.

8477

8478

8479

**Terceros (*third party*):** grupos no directamente gestionados por el titular de la autorización de fabricación y/o importación.

8480

8481

8482

8483

8484

**Usuario regulado:** Entidad, regulada por Buenas Prácticas, responsable de la operación de los sistemas informatizados y aplicaciones, archivos y datos contenidos en ellas. Se entiende pues como la entidad que ha adquirido un producto informático comercial y que debe asegurar el cumplimiento de BxP en su funcionamiento, uso al que se destina, archivo de la información así como en los datos contenidos en el mismo.

8485



## ANEXO 7

## AGUA PARA USO FARMACÉUTICO

8486  
8487  
8488  
8489**1. INTRODUCCIÓN**8490  
8491  
8492  
8493**1.1. Alcance del documento**8494  
8495  
8496  
8497  
8498  
8499

El contenido de este Anexo tiene por objeto proveer información sobre las especificaciones para el agua de uso farmacéutico (WPU, por sus siglas en inglés), exigencias sobre la calidad de agua para usos y aplicaciones específicas, como en la fabricación de principios activos y formas farmacéuticas, y sobre las Buenas Prácticas de Fabricación respecto al diseño, instalación, operación y funcionamiento de los sistemas de agua en el área farmacéutica.

8500  
8501  
8502  
8503

Aunque el enfoque de este documento es sobre agua para aplicaciones farmacéuticas, las recomendaciones pueden ser importantes para otros usos industriales específicos donde las especificaciones se puedan aplicar.

8504  
8505**1.2. Antecedentes del agua, requerimientos y usos**8506  
8507  
8508  
8509  
8510  
8511

El agua es la sustancia más ampliamente usada, como materia prima o material de partida en la producción, procesamiento y formulación de productos farmacéuticos. Tiene propiedades químicas únicas gracias a su polaridad y sus enlaces de hidrogeno. Esto significa que es capaz de disolver y suspender a diferentes componentes. Esto incluye contaminantes que pueden presentar peligro ya sea en sí mismos o por su reacción con sustancias previstas, resultando peligrosos para la salud.

8512  
8513  
8514  
8515

El control de calidad del agua a lo largo de los procesos de producción, almacenamiento y distribución, incluye la calidad biológica y química principalmente.

8516  
8517  
8518  
8519

A diferencia de otros ingredientes del producto y del proceso, el agua usualmente se extrae bajo demanda, y no está sujeta a pruebas de liberación de lote antes de su uso. Como resultado de la validación, el plan de monitoreo debe asegurar el cumplimiento de las especificaciones.

8520  
8521  
8522  
8523

Las pruebas microbiológicas requieren periodos de incubación y por eso los resultados se conocen con posterioridad al uso del agua. Como el control de calidad microbiológico para WPU es una gran prioridad ya que ciertos tipos de microorganismos pueden proliferar en los componentes para el tratamiento del agua y en los sistemas de almacenamiento y distribución, es muy importante minimizar la contaminación microbiológica mediante limpiezas de rutina y tomando medidas adecuadas para prevenir la proliferación microbiana y la presencia de endotoxinas, de corresponder.

8524  
8525  
8526  
8527**2.- PRINCIPIOS GENERALES PARA SISTEMAS DE AGUA EN EL ÁREA FARMACÉUTICA**8528  
8529  
8530  
8531

**2.1** Todo Fabricante, titular de una autorización de comercialización, debe disponer de un sistema de tratamiento de agua para uso farmacéutico. La calidad del agua requerida está asociada a la naturaleza y a la vía de administración de los productos farmacéuticos (F.A. vigente - Capítulo Agua Calidad Farmacéutica) y a las actividades que en la empresa se realizan.

8532  
8533  
8534  
8535

**2.2** Los sistemas de producción, almacenamiento y distribución de agua, en el área farmacéutica deben ser diseñados, instalados, puestos en marcha (*commissioned*), calificados/validados y mantenidos para asegurar la producción confiable de una calidad apropiada de agua. Es

8536  
8537  
8538

8539 necesario validar el proceso de producción de agua para asegurar que no opera por encima de la  
8540 capacidad para la que fueron diseñados y que el agua generada, almacenada y distribuida cumple  
8541 con las especificaciones.

8542  
8543 **2.2.1** El diseño de los sistemas debe considerar la demanda de agua en el pico máximo de  
8544 operación. Dependiendo de los planes futuros de crecimiento de la empresa, el sistema debe ser  
8545 diseñado para permitir incrementos de la capacidad o permitir modificaciones. Todos los  
8546 sistemas, independiente del tamaño y la capacidad, deben poseer recirculación y renovación para  
8547 asegurar que se encuentran controlados químicamente y microbiológicamente.

8548  
8549 **2.3** El uso de los sistemas, luego de la validación (calificación de instalación IQ, calificación de  
8550 operación OQ y de desempeño PQ) y después de cualquier trabajo de mantenimiento o  
8551 modificación no planeada debe ser aprobado por el departamento de Aseguramiento/Garantía de  
8552 Calidad (QA) a través de un control de cambios.

8553  
8554 **2.4** Si ya existe aprobación para tareas programadas de mantenimiento preventivo, no  
8555 necesitaran ser aprobadas después de su implementación. Sólo se requerirá control de calidad  
8556 exhaustivo por un tiempo determinado según análisis de riesgo en relación al mantenimiento  
8557 realizado.

8558  
8559 **2.5** Debe implementarse un monitoreo, con frecuencia adecuada, de la calidad química,  
8560 microbiológica y cuando corresponda la contaminación por endotoxinas, de las fuentes de agua  
8561 y de los sistemas de pre- tratamiento de agua. Se debe monitorear también el desempeño de los  
8562 sistemas de purificación, almacenamiento y distribución del WPU. Se llevarán y mantendrán  
8563 registros de los resultados del monitoreo y cualquier acción tomada.

8564  
8565 **2.6** Dónde la sanitización química de los sistemas de agua sea parte del programa de control de  
8566 biocontaminación, es necesario seguir un procedimiento validado para asegurar que el agente  
8567 sanitizante sea removido con efectividad.

### 8568 **3. Especificaciones de calidad del agua**

#### 8569 **3.1 General**

8570  
8571 Los requerimientos generales siguientes conciernen al agua procesada, almacenada y distribuida  
8572 para su uso en la fabricación de medicamentos. Este Anexo no aplica para el agua formulada para  
8573 la administración en pacientes.

#### 8574 **3.2 Agua potable**

8575  
8576 **3.2.1** El agua potable debe ser suministrada bajo una presión positiva continua y con un sistema  
8577 de tuberías libre de defectos que puedan conducir a la contaminación del producto.

8578  
8579 **3.2.2** El agua potable no está modificada a excepción del tratamiento limitado que se le da al agua  
8580 proveniente de una fuente o reservorio natural (como por ejemplo pozos, ríos, lagos, manantiales).  
8581 El tratamiento típico incluye ablandamiento, remoción de iones específicos, reducción de  
8582 partículas y tratamiento antimicrobiano. La condición de su origen dictaminará el tratamiento  
8583 requerido para hacerla segura para el consumo humano (potable).

8584  
8585 **3.2.3** El agua potable que deriva del sistema público, comúnmente procede de la combinación de  
8586 más de una de las fuentes naturales listadas antes. Es también común, para las organizaciones de  
8587 suministro público de agua, llevar a cabo pruebas y garantizar que el agua potable que se  
8588 distribuye es de calidad confiable. Independientemente de ello, el receptor tiene la obligación de  
8589 demostrar la calidad del agua potable utilizada en su planta.  
8590  
8591

8592 **3.2.4** Los puntos de muestreo deben estar identificados e incluir sin excepción el punto de ingreso  
 8593 al sistema de tratamiento elegido para la obtención de WPU.

8594  
 8595 **3.2.5** El agua potable debe cumplir con las especificaciones del C.A.A., Ley Nacional 18.284/69,  
 8596 Capítulo XII: Bebidas Hídricas, Agua y Agua Gasificada. En terceros países deberán cumplir  
 8597 regulaciones pertinentes, establecidas por las autoridades competentes.

8598  
 8599 **3.3. Agua purificada**

8600  
 8601 **3.3.1** El agua purificada (PW, por sus siglas en inglés), será obtenida a partir de una fuente de  
 8602 agua potable, como exigencia de calidad mínima.

8603  
 8604 **3.3.2** Debe cumplir las especificaciones de Farmacopea Argentina o Farmacopeas  
 8605 internacionales reconocidas, en cuanto a pureza química y microbiológica con límites de alerta y  
 8606 acción.

8607  
 8608 **3.3.3** Debe ser protegida de una posible proliferación microbiana y recontaminación.

8609  
 8610 **3.3.4** PW puede ser obtenida por o por una combinación de osmosis reversa, electro  
 8611 deionización, intercambio iónico, compresión de vapor, destilación o cualquier otro proceso  
 8612 validado. Los niveles de alerta para el funcionamiento del sistema deben estar determinados y  
 8613 monitoreados.

8614  
 8615 **3.4. Agua altamente purificada**

8616  
 8617 **3.4.1** El agua altamente purificada (HPW, por sus siglas en inglés) debe prepararse a partir de  
 8618 agua potable como exigencia de calidad mínima. HPW es una clase única de agua, que se  
 8619 encuentra solamente en la Farmacopea Europea. Este grado de agua debe tener el mismo estándar  
 8620 de calidad que el agua para inyección (WFI, por sus siglas en inglés) incluyendo el límite de  
 8621 endotoxinas; aunque el proceso de tratamiento y obtención puede ser diferente. El agua altamente  
 8622 purificada (HPW) puede obtenerse por combinación de métodos tales como osmosis reversa, ultra  
 8623 filtración y deionización.

8624  
 8625 **3.4.2** HPW debe ser protegida de la re-contaminación y proliferación microbiana.

8626  
 8627 **3.4.3** HPW debe cumplir con los mismos requerimientos biológicos que WFI.

8628  
 8629 **3.5. Agua para inyectables**

8630  
 8631 **3.5.1** El agua para inyectables (WFI) debe ser preparada a partir de agua potable tratada o  
 8632 purificada. El agua para inyectables debería ser obtenida por destilación o termocompresión como  
 8633 último paso de la purificación. En caso de ser obtenida por osmosis reversa de doble paso, al ser  
 8634 un sistema de obtención a baja temperatura y considerando que la filtración a través de las  
 8635 membranas no es absoluta, el sistema debe estar acoplado, de ser necesario, con otras técnicas  
 8636 apropiadas tales como electro-deionización, ultrafiltración o nanofiltración para controlar la  
 8637 contaminación microbiana y eliminar moléculas de pequeño tamaño, además de la instalación  
 8638 de un intercambiador de calor inmediatamente después para el mantenimiento del agua a  
 8639 temperatura mayor a 65°C.

8640  
 8641 **3.5.2** WFI debe ser protegida de la re-contaminación y proliferación microbiana.

8642  
 8643 **3.5.3** WFI debe cumplir las especificaciones de Farmacopea Argentina o Farmacopeas  
 8644 internacionales reconocidas en cuanto a pureza química y microbiológica y LAL, con límites de  
 8645 alerta y acción.

8646 **3.6. Otras calidades de agua**

8647

8648 **3.6.1** Cuando por procesos específicos se requiere otra calidad de agua (grado no-  
8649 farmacopeico), las especificaciones deben estar documentadas y autorizadas por el Sistema de  
8650 Calidad de la empresa. Como mínimo deben cumplir los requerimientos de Farmacopea  
8651 relacionados al grado de WPU requerido por tipo de producto o etapa de proceso.

8652

8653 **4. Aplicación específica de las distintas calidades de agua para procesos y formas**  
8654 **farmacéuticas**

8655

8656 **4.1** La Farmacopea Argentina, edición vigente (Capítulo de Agua Calidad Farmacéutica) define  
8657 los usos de los grados específicos de agua de uso farmacéutico para diferentes formas  
8658 farmacéuticas o diferentes estadios durante el lavado, síntesis, fabricación o formulación. Las  
8659 autorizaciones de comercialización de productos farmacéuticos incluyen en la fórmula maestra  
8660 el grado del agua a utilizar en la formulación. Dichos grados no pueden ser modificados sin una  
8661 autorización previa de parte de la Autoridad Sanitaria.

8662

8663 **4.2** La selección de usar un grado determinado de agua debe tener en cuenta la naturaleza y la  
8664 intención de uso del producto intermedio o terminado y la fase del proceso de manufactura en el  
8665 que el agua será utilizada.

8666

8667 **4.3** WFI debe usarse en la fabricación de productos e IFAs estériles, como disolvente o diluyente  
8668 de sustancias o en preparaciones durante la fabricación de un producto de administración  
8669 parenteral y para la elaboración de agua estéril para inyección. También debe emplearse como  
8670 enjuague final después de la limpieza de los equipos y componentes que tienen contacto con  
8671 productos inyectables; así también como enjuague final del proceso de lavado para aquellos  
8672 procesos en los que posteriormente no se puede aplicar despirogenado químico ni térmico.

8673

8674 **4.4** Cuando el vapor vaya a tener contacto con el producto inyectable o con el equipo de  
8675 preparación del producto, éste, una vez condensado, debe cumplir con las especificaciones para  
8676 agua de inyectables (WFI).

8677

8678 **5. Métodos de purificación de agua**

8679

8680 **5.1 Consideraciones generales**

8681

8682 **5.1.1** El método de purificación de agua, o secuencia de pasos de purificación debe ser apropiado  
8683 para las aplicaciones requeridas. Debe considerarse como parte de los requerimientos de usuario  
8684 para la selección del método de tratamiento de agua, lo siguiente:

8685

- a. La especificación de calidad del agua;
- b. El rendimiento o eficiencia requerido por el usuario del sistema de purificación de agua;
- c. La calidad del suministro de agua y su variación en el tiempo (cambios estacionales);
- d. La disponibilidad de servicios de apoyo adecuados para la conexión del sistema (agua cruda, electricidad, vapor, calefacción, agua fría, aire comprimido, sistema de desagüe, extracción de aire);
- e. La fiabilidad y robustez del equipo de tratamiento de agua en operación;
- e. La disponibilidad del equipo de tratamiento de agua en el mercado;
- f. La posibilidad de sostener y mantener adecuadamente el equipo de purificación de agua;
- g. La estrategia de sanitización;
- h. El rendimiento y eficiencia del sistema de purificación;
- i. La continuidad operacional teniendo en cuenta el uso de horas/día, días/años y el tiempo de inactividad planificado;
- j. Los costos totales del ciclo de vida (incluyendo el capital, tiempo operativo - mantenimiento).

8697

8698

8699

8700 **5.1.2** Las especificaciones para el equipo de purificación de agua, sistemas de almacenamiento y  
 8701 distribución deben tener en cuenta lo siguiente:

- 8702 a- La ubicación de la sala de máquinas;
- 8703 b- Las temperaturas extremas que el sistema debe soportar según la ubicación;
- 8704 c- El riesgo de contaminación de los lixiviados por los materiales de contacto;
- 8705 d- El impacto adverso del contacto con materiales absorbentes;
- 8706 e- Diseño sanitario o higiénico, donde sea requerido;
- 8707 f- Resistencia a la corrosión;
- 8708 g- Libre de fugas;
- 8709 h- Configuración que evite la proliferación de microorganismos;
- 8710 i- Tolerancia a los agentes de limpieza y sanitización (térmica y química);
- 8711 j- Estrategia de sanitización;
- 8712 k- La capacidad del sistema y requerimientos de salida;
- 8713 l- La provisión de todos los instrumentos necesarios, puntos de muestreo y análisis que  
 8714 permitan el monitoreo de todos los parámetros críticos de calidad del sistema completo.  
 8715

8716 **5.1.3** El diseño, configuración y distribución del equipo de purificación del agua, el sistema de  
 8717 almacenamiento y distribución, también deben tener en cuenta las siguientes consideraciones  
 8718 físicas:

- 8719 a- El espacio disponible para la instalación;
- 8720 b- La carga estructural del edificio;
- 8721 c- La provisión de acceso adecuado para el mantenimiento;
- 8722 d- La aptitud para el manejo seguro de los químicos para regeneración y sanitización,
- 8723 e- La capacidad para la toma de muestras.  
 8724

## 8725 **5.2. Producción de agua potable**

8726  
 8727 **5.2.1** El agua potable deriva de fuentes de materia prima como ríos o reservorios. No hay métodos  
 8728 normativos para el tratamiento de la materia prima para producir agua potable a partir de una  
 8729 fuente específica.

8730 **5.2.2** Los procesos típicos empleados por una planta: para uso o por la agencia proveedora de  
 8731 agua, incluye:

- 8733 - Filtración.
- 8734 - Ablandamiento.
- 8735 - Desinfección o sanitización (ejemplo: por inyección de hipoclorito de sodio (cloro)).
- 8736 - Remoción de hierro (ferroso).
- 8737 - Precipitación.
- 8738 - Reducción de materiales específicos orgánicos e inorgánicos.  
 8739

8740 **5.2.3** La calidad del agua potable debe ser monitoreada rutinariamente, para verificar que los  
 8741 cambios estacionales, ambientales o del suministro no impactan en la calidad del agua.  
 8742

8743 **5.2.4** Se deben considerar pruebas adicionales, si es que hay algún cambio en la fuente de origen  
 8744 del agua, en las técnicas de tratamiento o configuración del sistema.  
 8745

8746 **5.2.5** Se deben realizar estudios de tendencias para identificar cambios. Si la calidad del agua  
 8747 potable cambia significativamente, pero aun cumple la especificación, se debe revisar el uso  
 8748 directo de esta como agua para uso farmacéutico o su uso como agua de alimentación en las etapas  
 8749 de tratamiento. El resultado de esta revisión debe documentarse.  
 8750

8751 **5.2.6** Cuando el agua potable proviene de un sistema propio (*in-house*) de tratamiento del agua  
 8752 en estado natural (*raw water*), deben documentarse las fases del tratamiento que se utilizan y la  
 8753 configuración del sistema. No se deben hacer cambios del sistema o de su operación hasta que

8754 se realice una revisión completa. El cambio debe ser aprobado por Garantía/Aseguramiento de  
 8755 calidad cumpliendo con el procedimiento de Control de Cambios.

8756

8757

8758

8759

8760

8761

8762

**5.2.7** Cuando el agua potable se almacena y se distribuye en el lugar, el/los sistema(s) de almacenamiento no deben producir alteración de la calidad del agua antes de su uso. El diseño y el funcionamiento del sistema de almacenamiento deben asegurar una rotación ó recirculación del agua almacenada u otro procedimiento para evitar su estancamiento. Se deben realizar controles de calidad luego del almacenamiento con métodos y frecuencias definidos.

8763

8764

**5.2.8** Generalmente, el sistema de agua potable se considera como un “sistema de impacto indirecto”, y no es necesario realizar su calificación.

8765

8766

8767

8768

8769

8770

8771

8772

**5.2.9** El agua potable que se obtiene a granel y es transportada hasta el usuario por medio de vehículos cisternas presenta problemas especiales y riesgos diferentes al agua potable que se distribuye por tuberías. Debe realizarse la evaluación del proveedor (auditoría de calidad), debe verificarse el certificado de autorización de actividades, incluyendo la aceptabilidad del vehículo de transporte. La documentación debe estar en poder del usuario de igual manera que para cualquier otro material de partida.

8773

8774

8775

8776

8777

8778

**5.2.10** Los equipos y sistemas usados para producir agua potable deben permitir el drenaje y la sanitización. Los tanques de almacenamiento deben estar cerrados y con ventilación protegida, deben permitir la inspección visual, el drenaje y sanitización. Las tuberías de distribución deben ser factibles de drenaje, purga y sanitización. La sanitización de los tanques debe realizarse al menos con frecuencia semestral.

8779

8780

8781

8782

8783

8784

**5.2.11** Se debe tener especial cuidado con el control de contaminación microbiológica de los filtros de arena, los lechos de carbón y ablandadores de agua. Una vez que el microorganismo haya infectado al sistema, la contaminación rápidamente forma biocapas (*biofilms*) y se esparce a lo largo del sistema. Se deben considerar técnicas para control de la contaminación como lavado en retroceso (*back-flashing*), sanitización química o térmica y regeneraciones frecuentes.

8785

### **5.3 Producción de Agua Purificada**

8786

8787

8788

8789

**5.3.1** Cualquier técnica de purificación de calidad apropiada o secuencia de técnicas se puede usar para preparar PW. Usualmente se usan los procesos de intercambio iónico, ultrafiltración y/o osmosis reversa o destilación.

8790

8791

8792

**5.3.2** Debe considerarse para la configuración de un sistema de purificación de agua, como parte de los requerimientos de usuario, lo siguiente:

8793

8794

8795

8796

8797

8798

8799

8800

8801

8802

8803

8804

8805

8806

- a- La calidad del suministro y su variabilidad estacional;
- b- La cantidad de agua requerida por el usuario;
- c- Las especificaciones de calidad de agua requerida;
- d- La secuencia de fases de purificación que se requiere;
- e- El consumo energético;
- f- El alcance del pre-tratamiento requerido para proteger la fase final de purificación;
- g- Desempeño, optimización, incluyendo rendimiento y eficiencia de cada fase del proceso de tratamiento;
- h- Puntos de muestreo apropiadamente localizados, diseñados de tal manera que eviten la contaminación potencial; y
- i- Necesidad de que en cada fase del proceso se instale instrumentación apropiada para medir parámetros como flujo, presión, temperatura, conductividad, pH, y de ser posible carbono orgánico total.

8807

8808

**5.3.3** Los sistemas de agua purificada a temperatura ambiente, son especialmente susceptibles de contaminación microbiana, particularmente durante los períodos de baja demanda de agua o

8809 cuándo no hay demanda. Es esencial considerar los mecanismos de control microbiológico y  
 8810 sanitización. Se deben definir claramente los métodos de sanitización de cada etapa de  
 8811 purificación incluyendo la verificación de la remoción de agente utilizado. Debe demostrarse la  
 8812 eficacia de la operación. Se debe registrar la sanitización realizada.

8813

8814 **5.3.4** Se debe considerar:8815 a- Mantenimiento de un flujo continuo a través del equipo purificador de agua, en todo  
8816 momento.8817 b- Control de temperatura en el sistema, ya sea con intercambiadores de calor o con  
8818 enfriadores (*chillers*) para reducir el riesgo de crecimiento microbiano (valor recomendado:  
8819 menor a 25°C)

8820 c- Suministro de desinfección ultravioleta.

8821 d- Selección de componentes para tratamiento de agua que puedan ser sanitizados  
8822 térmicamente; y/o aplicación de sanitización química (incluyendo agentes como ozono,  
8823 peróxido de hidrógeno y/o ácido peracético)

8824 e- Sanitización térmica a &gt; 65°C

8825

8826 **5.4. Producción de Agua Altamente Purificada**

8827

8828 **5.4.1** Cualquier técnica de purificación calificada apropiada o secuencia de técnica puede ser  
8829 usada para preparar HPW. Usualmente se utilizan los procesos de intercambio iónico,  
8830 ultrafiltración y/o osmosis reversa

8831

8832 **5.4.2** Las recomendaciones dadas en la sección 5.3 para PW son aplicables a HPW.

8833

8834 **5.5. Producción de Agua Para Inyectables**

8835

8836 **5.5.1.** La técnica de purificación para la producción de esta calidad de agua (WFI) preferida es  
8837 la destilación, considerada una de las técnicas más robusta basada en el cambio de fases, y en  
8838 algunos casos, con altas temperaturas de operación para el equipo del proceso.

8839

8840 **5.5.2** Como requerimiento de usuario al momento de diseñar un sistema de purificación se  
8841 debe tener en cuenta

8842 a- La calidad del agua de alimentación;

8843 b- La especificación requerida para la calidad y cantidad del agua;

8844 c- Tamaño óptimo del generador o generadores con control de variables para evitar ciclos de  
8845 inicio/parada demasiados frecuentes;

8846 d- Funciones para purga y descartes;

8847 e- Enfriamiento con ventilación para evitar ingreso de contaminación.

8848

8849 **5.5.3** Los requerimientos de usuario se complementan con los dados en la sección 5.3.2 para PW,  
8850 salvo que para este tipo de calidad de agua se requiere TOC en línea.

8851

8852 **6. Sistemas de Purificación, Almacenamiento y Distribución de agua**

8853

8854 Esta sección se aplica a los sistemas de agua de uso farmacéutico para agua purificada (PW), agua  
8855 altamente purificada (HPW) y agua para inyectables (WFI). La planta de almacenamiento y  
8856 distribución de agua debe trabajar conjuntamente con la planta de purificación para asegurar la  
8857 entrega consistente de agua en los puntos de uso, y asegurar una óptima operación del equipo  
8858 purificador de agua.

8859

8860 **6.1. General**

8861 **6.1.1** El almacenamiento y distribución se debe considerar como parte clave de todo el sistema,  
 8862 y debe ser diseñado para estar completamente integrado con los componentes del sistema de  
 8863 purificación de agua.

8864  
 8865 **6.1.2** Una vez que el agua haya sido purificada, puede ser usada directamente o, más  
 8866 frecuentemente, almacenada en un tanque de almacenamiento para su posterior distribución a los  
 8867 puntos de uso. El siguiente texto describe los requerimientos para los sistemas de  
 8868 almacenamiento, distribución y puntos de uso.

8869  
 8870 **6.1.3** Los sistemas de almacenamiento y distribución deben estar configurados a fin de prevenir  
 8871 la proliferación microbiana y la recontaminación del agua después de su tratamiento. Deben estar  
 8872 monitoreados, con una combinación de controles en línea y fuera de línea, para asegurar que se  
 8873 mantienen la especificación apropiada para el agua.

## 8874 **6.2. Materiales que entran en contacto con los sistemas de agua para uso farmacéutico**

8875 **6.2.1** Esta sección aplica a la generación de equipos para PW y WFI, y los sistemas asociados de  
 8876 almacenamiento y distribución.

8877  
 8878 **6.2.2** El material que entra en contacto con el agua de uso farmacéutico (WPU), incluyendo,  
 8879 tuberías, válvulas, griferías, sellos, diafragmas e instrumentos, deben ser seleccionados para  
 8880 satisfacer los siguientes objetivos:

8881 a- **Compatibilidad.** La compatibilidad e idoneidad de todos los materiales debe incluir todos  
 8882 los rangos de temperatura y químicos usados en y por el sistema en reposo (*at rest*), en  
 8883 operación y durante la sanitización.

8884 b- **Prevención de filtraciones.** Todos los materiales que entran en contacto con el WPU no  
 8885 deben permitir filtraciones en el rango de la temperatura de trabajo.

8886 c- **Resistencia a la corrosión.** PW y WFI son corrosivos.

8887  
 8888 **6.2.2.1** Para prevenir fallas y la contaminación del agua en el sistema, se debe seleccionar los  
 8889 materiales apropiados; el método de ensamble/uniones/juntas debe ser cuidadosamente  
 8890 controlado y todos los accesorios y componentes deben ser compatibles con las tuberías usadas.

8891  
 8892 **6.2.2.2.** Son aceptables para los sistemas de agua materiales plásticos y acero inoxidable con  
 8893 especificaciones sanitarias apropiadas. Debe documentarse las siguientes consideraciones:

8894 a- **Acabado Interno Liso.** Una vez que el agua ha sido purificada, es susceptible de  
 8895 contaminación microbiológica y el sistema está sujeto a la formación de *biofilms* cuando,  
 8896 principalmente, se emplea el sistema de almacenamiento y distribución en frío. Las  
 8897 superficies lisas internas ayudan a prevenir las rugosidades y grietas dentro del sistema de  
 8898 WPU. Frecuentemente las grietas son los sitios donde puede comenzar la corrosión. El  
 8900 acabado interno debe tener una rugosidad aritmética promedio no mayor de 0.8  
 8901 micrómetros (Ra). Cuando se utiliza acero inoxidable, pueden emplearse técnicas  
 8902 mecánicas y eléctricas de pulido. El pulido eléctrico mejora la resistencia del acero  
 8903 inoxidable a la corrosión.

8904 b- **Ensamblaje/Juntas/Uniones.** Los materiales seleccionados deben permitir la unión por  
 8905 soldadura y de manera controlada. El control del proceso debe incluir como mínimo la  
 8906 calificación del operador y su acreditación, los trabajos de prueba de las piezas, registro  
 8907 de todas las soldaduras y la inspección visual de una proporción definida de soldaduras  
 8908 (por ejemplo 100% soldaduras manuales o 10% soldaduras automáticas)

8909 c- **Diseño de bridas, uniones y válvulas.** Donde se usen bridas, uniones o válvulas, estas  
 8910 deben tener un diseño higiénico o sanitario. Se deben llevar a cabo revisiones periódicas  
 8911 programadas para asegurar el correcto sellado ensamblado y ajuste. Las conexiones con  
 8912 roscas deben evitarse.

8913



- 8914 d- **Documentación.** Todos los componentes del sistema deben estar completamente  
8915 documentados y respaldados por certificados de los materiales utilizados en original o copia  
8916 certificada.
- 8917 e- **Materiales.** Entre los materiales sanitarios más convenientes a utilizar en el sistema de  
8918 purificación, almacenamiento y distribución se incluye: acero inoxidable 316L (bajo  
8919 contenido de carbono), polipropileno, polivinilideno difluoruro (PVDF), y perfluoroalcoxi  
8920 (PFA). La elección debe tener en cuenta el método de santización a utilizar. Se pueden usar  
8921 otros materiales como polivinilcloruro no plastificado (uPVC) para los equipos de pre  
8922 tratamiento de agua tales como intercambiadores iónicos y ablandadores.
- 8923 f- Cuando se usa **acero inoxidable** el sistema debe ser pasivado después de la instalación  
8924 inicial o después de cualquier modificación significativa. Cuando se realice una pasivación  
8925 acelerada, el sistema primero debe limpiarse rigurosamente, y el proceso de pasivación  
8926 debe llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos claramente definidos y documentados.
- 8927 g- Cuando se usa **plásticos:** Ninguno de los materiales en contacto con WPU debe contener  
8928 químicos extraíbles por el agua. Los plásticos deben ser no-tóxicos y compatibles con todos  
8929 los químicos usados. Deben estar fabricados con materiales que al menos cumplan  
8930 estándares de grado alimenticio. Sus características químicas y biológicas deben cumplir  
8931 especificaciones farmacopeicas o recomendaciones utilizadas internacionalmente.
- 8932 h- Deben definirse límites operacionales para las áreas donde el agua posee un flujo reducido  
8933 y no se puede garantizar el flujo turbulento. Se debe determinar el flujo mínimo y los  
8934 cambios de volúmenes para garantizar el uso seguro del agua.

### 8935 6.3. Sanitización y control de biocarga

8936 **6.3.1** El equipo de tratamiento de agua y sistema de almacenamiento y distribución usados para  
8937 WPU deben poseer características tales que controlen la proliferación de microorganismos  
8938 durante su uso normal, así mismo permitir aplicación de técnicas de sanitización o esterilización  
8939 después de la intervención relacionada con mantenimiento o modificación. Las técnicas a emplear  
8940 se deben considerar durante el diseño del sistema y probar su eficacia durante las actividades de  
8941 calificación.

8942 **6.3.2** Los sistemas que operan y son mantenidos a temperaturas elevadas (por ejemplo  $> 65^{\circ}\text{C}$ )  
8943 son generalmente menos susceptibles a la contaminación microbiológica que los sistemas que son  
8944 mantenidos a temperaturas menores. Cuando se requiere disminuir la temperatura en los puntos  
8945 de uso deben tomarse precauciones especiales para prevenir el ingreso y la proliferación de los  
8946 contaminantes microbiológicos, (punto 6.4.3 del presente Anexo). Las medidas adoptadas deben  
8947 estar definidas.

### 8948 6.4. Requerimientos del tanque de almacenamiento

8949 **6.4.1 General:** El tanque de almacenamiento de agua usado en el sistema cumple un número de  
8950 propósitos importantes. El diseño y tamaño del tanque debe tener en consideración lo siguiente:

#### 8951 6.4.2 Capacidad

8952 **6.4.2.1** La capacidad del tanque de almacenamiento se debe determinar basándose en los  
8953 requerimientos siguientes:

- 8954 a- Es necesario poseer una capacidad intermedia entre la generación estacionaria del equipo  
8955 de tratamiento y la demanda potencialmente variable de los puntos de uso.
- 8956 b- El equipo de tratamiento de agua debe ser capaz de operar continuamente por periodos  
8957 significativos para evitar las ineficiencias y el estrés del equipo que puede ocurrir cuando  
8958 los ciclos de encendido y apagado son muy frecuentes.

- 8966 c- La capacidad debe ser suficiente para proveer una reserva temporal para casos de fallasen  
 8967 el equipo de tratamiento de agua o incapacidad de producir agua debido al ciclo de  
 8968 sanitización o regeneración. Para determinar el tamaño de tal capacidad de reserva, se debe  
 8969 considerar volumen de agua suficiente para completar el proceso de un lote, una sesión de  
 8970 trabajo, el retorno del agua para evitar estanqueidad u otro periodo lógico de demanda.  
 8971

#### 8972 **6.4.3 Consideraciones para el control de la contaminación.**

##### 8974 **6.4.3.1** Para el eficiente control de la contaminación se debe considerar lo siguiente:

- 8975 a- El espacio libre (de aire) del tanque de almacenamiento es un área de riesgo donde las  
 8976 gotas de agua pueden estar en contacto con el aire a temperaturas favorables para la  
 8977 proliferación de microorganismos. Debe considerarse el uso de un sistema de spray (*spray*  
 8978 *ball*) o dispositivos de distribución para humedecer las superficies durante su operación  
 8979 normal y durante la sanitización química o térmica.  
 8980 b- Los sistemas de spray dentro del tanque de almacenamiento deben configurarse de tal  
 8981 manera que eviten zonas muertas donde se pueda albergar contaminación microbiológica.  
 8982 c- Los filtros de venteo son colocados en los tanques de almacenamiento a fin de permitir la  
 8983 fluctuación del nivel de líquido interno. Los filtros deben retener bacterias, ser  
 8984 hidrofóbicos y estar configurados idealmente para realizar las pruebas de integridad *in-*  
 8985 *situ*. Las pruebas fuera de la línea también pueden realizarse. Se debe considerar el uso  
 8986 de filtros de venteo climatizados para almacenamiento a alta temperatura o en sistemas  
 8987 con sanitización térmica para prevenir la condensación en la matriz del filtro. La  
 8988 condensación podría obstruirlo y en consecuencia permitir el crecimiento bacteriano lo  
 8989 que incrementa el riesgo de contaminación del tanque de almacenamiento.  
 8990 d- Cuando los tanques de almacenamiento posean válvulas liberadoras de presión, discos de  
 8991 ruptura u otras válvulas de seguridad para protegerlos de una sobre presión, estos  
 8992 dispositivos deben tener un diseño sanitario. Los discos de ruptura de seguridad deben  
 8993 poseer indicadores de ruptura para prevenir pérdidas accidentales de integridad del  
 8994 sistema.

#### 8995 **6.5. Requerimientos de las tuberías para distribución de agua**

##### 8996 **6.5.1 General**

8997 La distribución de PW, HPW y WFI debe completarse usando un circuito de tuberías de  
 8998 recirculación continua. Se debe controlar la proliferación de contaminantes entre el tanque de  
 8999 almacenamiento y el circuito de distribución y retorno. Si esto no es posible se debe justificar el  
 9000 uso de un sistema de distribución sin recirculación.

9002 **6.5.1.1** No debe usarse filtros de retención en el circuito de distribución ni en la salida de los  
 9003 puntos de uso. Tales filtros probablemente ocultarían la contaminación del sistema.  
 9004

##### 9005 **6.5.2 Control de Temperatura e intercambiadores de calor.**

9006 **6.5.2.1** Cuando se empleen dentro del sistema intercambiadores de calor para calentar o enfriar el  
 9007 WPU, se deben tomar precauciones para prevenir que el calentamiento o el enfriamiento  
 9008 contaminen el agua. Los tipos de intercambiadores de calor más seguros son los de doble placa,  
 9009 tubería doble placa o carcasa y tubo. Se debe tener en cuenta la configuración de su armazón.  
 9010 Cuando no se usen estos, se debe garantizar el mantenimiento del servicio a menor presión que la  
 9011 del WPU. Se debe realizar monitoreo. Esto no es aceptable para sistemas de WFI.  
 9012

9013 **6.5.2.2** Donde se usen intercambiadores de calor, estos deben colocarse en circuitos o sub-  
 9014 circuitos de circulación continua dentro del sistema para evitar la presencia de agua detenida lo  
 9015 que es inaceptable.  
 9016

9017 **6.5.2.3** Cuando se reduce la temperatura debido al proceso, debe realizarse por el tiempo mínimo  
 9018 necesario. Durante la calificación del sistema se deben comprobar satisfactoriamente los ciclos  
 9019 de enfriamiento y su duración.

9020

### 9021 **6.5.3 Bombas de Circulación**

9022

9023 **6.5.3.1** Las bombas de circulación deben tener un diseño sanitario con sellos apropiados que  
 9024 prevengan la contaminación del sistema. Dónde se emplee bombas de reserva, éstas deben ser  
 9025 configuradas o manejadas de tal manera que eviten las zonas muertas dentro del sistema. Se debe  
 9026 considerar la prevención de la contaminación donde se utilizan sistemas de bombeo en paralelo,  
 9027 especialmente si hay agua estancada cuando no se está utilizando una de las bombas.

9028

### 9029 **6.5.4 Técnicas para el control de la biocontaminación**

9030

9031 **6.5.4.1** Los sistemas de purificación deben ser sanitizados utilizando procedimientos de  
 9032 sanitización térmica o química (producción y distribución). El procedimiento y las condiciones  
 9033 de realización (como tiempo y temperatura) deben ser adecuados.

9034

9035 **6.5.4.2** Las siguientes técnicas de control pueden ser usadas solas o más frecuentemente en  
 9036 combinación:

9037

9038 a- El mantenimiento de un flujo turbulento de circulación continua dentro del sistema de

9039 agua reduce la propensión a la formación de *biofilms*. El mantenimiento de la velocidad

9040 del diseño del sistema específico debe probarse durante la calificación del sistema y se

9041 debe monitorear el mantenimiento de su desempeño satisfactorio. Durante la operación

9042 del sistema de distribución, es improbable que las fluctuaciones a corto plazo en el flujo

9043 de velocidad causen problemas de contaminación, siempre que no ocurra un cese de flujo,

9044 flujo reverso o pérdida de presión.

9045 b- El diseño del sistema debe asegurar que las tuberías posean una longitud lo más corta

9046 posible.

9047 c- Para sistemas a temperatura ambiente, las tuberías deben estar aisladas de tuberías

9048 adyacentes calientes.

9049 d- En la instalación de las tuberías se debe minimizar la existencia de tramos muertos

9050 (*deadlegs*), como guía las ramificaciones a la válvula del punto de uso no deben exceder

9051 significativamente en longitud tres veces el diámetro interno de la línea central, ya que

9052 puede existir un estancamiento.

9053 e- Los indicadores de presión se deben separar del sistema por membranas.

9054 f- Se deben usar válvulas de diafragma sanitarias.

9055 g- Las tuberías deben estar “en pendiente descendente” de tal manera que permitan el

9056 drenaje.

9057 h- El crecimiento de microorganismos se puede inhibir con una, o con la combinación de

9058 las siguientes premisas:

9059 1- Fuentes de radiación ultravioleta instaladas en el sistema

9060 2- Mantenimiento del sistema a altas temperaturas mayor a 65°C (temperatura

9061 recomendada entre 70° – 80°C).

9062 3- Sanitización periódica del sistema usando agua caliente (temperatura

9063 recomendada mayor de 70° C)

9064 4- Esterilizando/Sanitizando el sistema periódicamente usando agua

9065 sobrecalentada o vapor limpio.

9066 5- Sanitización química de rutina usando ozono u otro agente químico apropiado.

9067 Cuando se use la sanitización química es esencial comprobar la completa

9068 remoción del agente químico antes de utilizar el agua. El Ozono puede

9069 removerse usando luz ultravioleta En este caso deberán incluir en la

9070 línea un medidor de ozono calibrado y con alarma en caso de presencia de  
 9071 ozono antes de su distribución

9072

9073

## 7. Consideraciones operacionales.

9074

9075

### 7.1. Inicio (*Start-up*) y Puesta en marcha (*commissioning*) de los sistemas de agua.

9076

9077

7.1.1 Para una validación exitosa de los sistemas de agua, es esencial una puesta en marcha (*commissioning*) correctamente definida y documentada. La puesta en marcha debe estar planeada y documentada de manera tal que el equipo, las instalaciones y sistemas asociados garanticen un ambiente seguro y funcional que cumple con los requerimientos de usuario y de diseño y que funciona de acuerdo a las expectativas.

9078

9079

9080

9081

9082

9083

7.1.2 La puesta en marcha debe incluir el ajuste de trabajo, los controles del *seteo* del sistema, la regulación y registro de desempeño de todos los parámetros del sistema.

9084

9085

9086

### 7.2. Calificación

9087

9088

7.2.1 Los sistemas de WPU, PW, HPW y WFI son considerados de impacto directo. Son sistemas de calidad crítica que deben ser calificados. La calificación debe cumplir con calificación de diseño (DQ, por sus siglas en inglés), calificación de instalación (IQ), calificación operacional (OQ) y calificación de desempeño (PQ) de una validación convencional.

9089

9090

9091

9092

9093

7.2.2 Este Anexo no define los requerimientos estándar para las fases convencionales de DQ, IQ y OQ de una validación, se concentra en el enfoque particular de PQ que deben aplicarse a los sistemas de agua para uso farmacéutico (WPU) para demostrar su desempeño consistente y confiable. Se debe emplear un enfoque de tres fases con el objetivo de demostrar la confiabilidad y robustez del sistema durante el periodo de tiempo prolongado.

9094

9095

9096

9097

9098

9099

7.2.2.1 Los controles realizados al agua potable deben estar incluidos en el programa de validación y realizarse además como parte del monitoreo de rutina. La especificación del agua potable se encuentra en el Código Alimentario Argentino (C.A.A.).

9100

9101

9102

**A-Fase 1-** (período de 2 a 4 semanas, muestreos diarios de todos los puntos de muestreo y uso). Durante este período, el sistema debe operar continuamente sin fallas o desviaciones en su desempeño. En esta etapa el agua no puede usarse para la fabricación de productos farmacéuticos. Debe considerarse:

9103

9104

9105

9106

- Realizar las pruebas químicas y microbiológicas de acuerdo con un plan definido.
- Muestrear el ingreso de suministro de agua diariamente para verificar su calidad.
- Muestrear después de cada fase del proceso de purificación, diariamente.
- Muestrear en cada punto de uso y otros puntos de muestreo definidos, diariamente.
- Establecer rangos apropiados de operación.
- Demostrar la producción y entrega del agua procesada en la cantidad y calidad requerida.
- Usar y perfeccionar los procedimientos (SOP's, por sus siglas en inglés) de operación, mantenimiento, sanitización e identificación/resolución de problemas.
- Verificar alertas provisionales y niveles de acción.
- Desarrollar y perfeccionar el procedimiento de fallos.

9107

9108

9109

9110

9111

9112

9113

9114

9115

9116

9117

9118

**B- Fase 2.** Se debe emplear un período adicional de 2 a 4 semanas para llevar a cabo un monitoreo intensivo mientras se aplican los SOP's modificados y verificados después de completar satisfactoriamente la fase 1. El esquema de muestreo debe ser generalmente el mismo que el de la fase 1. Durante esta fase se puede usar el agua para propósitos de fabricación ya que

9119

9120

9121

9122 la calificación de instalación, operación y la fase 1 demostraron calidad apropiada del agua. Su  
9123 uso debe ser aprobado por QA.

9124 El enfoque debe también:

- 9125 • Demostrar que la operación se mantiene dentro de los rangos establecidos; y
- 9126 • Demostrar que la producción y la entrega de agua concuerdan en cantidad y calidad cuando  
9127 el sistema es operado de acuerdo a los SOP's.

9128

9129 **C- Fase 3.** Generalmente la fase tres se realiza por un año después del término satisfactorio de  
9130 la fase 2. El agua se puede usar para propósitos de fabricación durante esta fase la cual tiene que  
9131 tener los siguientes objetivos:

- 9132 • Demostrar un desempeño confiable y duradero.
- 9133 • Asegurar la evaluación de las variaciones estacionales.

9134 Los lugares de muestreo, frecuencias de muestreo y pruebas deben reducirse a un patrón de rutina  
9135 normal basado en procedimientos establecidos dados en las fases 1 y 2.

9136

### 9137 **7.3. Sistema de monitoreo continuo**

9138

9139 **7.3.1** Después de completar la fase 3 del programa de calificación/validación para el sistema de  
9140 WPU, se debe emprender una revisión del sistema. Luego de esta revisión, basados en los  
9141 resultados de la fase 3, se debe establecer un plan de monitoreo de rutina.

9142 El monitoreo puede incluir una combinación de instrumentos en línea (con sistemas de alarmas  
9143 calificados), para el monitoreo de parámetros como flujo, presión, temperatura, conductividad y  
9144 carbono orgánico total; y los ensayos realizados por Control de Calidad en muestras fuera de la  
9145 línea para los atributos físicos, químicos y microbiológicos. Las muestras fuera de línea se  
9146 deben tomar de los puntos de uso y puntos específicos de muestreo. Las muestras en los puntos  
9147 de usos se deben obtener de la misma forma detallada en los procedimientos de producción.

9148

9149 **7.3.2** Se deben llevar a cabo ensayos para asegurar que se satisface con las exigencias de la  
9150 farmacopea seleccionada, estas pruebas deben incluir, según sea apropiado: determinación de la  
9151 conductividad, potencial de hidrógeno (pH), metales pesados, nitratos, carbono orgánico total,  
9152 recuento bacteriano total, presencia de patógenos específicos y endotoxinas. La cantidad de  
9153 muestra a tomar es de 100-300 ml. Siendo preferible el volumen máximo del rango. Cantidades  
9154 inferiores a 100 ml son inaceptables.

9155

9156 **7.3.3** Los datos obtenidos del monitoreo se deben someter a análisis de tendencias (las tendencias  
9157 normalmente deben encontrarse entre  $\pm 2$  sigma). Los límites de alerta y acción deben estar  
9158 justificados por los datos históricos.

9159

9160 **7.3.4** Cualquier tendencia que exceda con frecuencia el límite de alerta debe originar una  
9161 exhaustiva investigación de la causa raíz, seguida de medidas correctivas apropiadas.

9162

### 9163 **7.4. Mantenimiento de los sistemas de agua**

9164

9165 **7.4.1** Los sistemas de agua para uso farmacéutico deben mantenerse según un programa de  
9166 mantenimiento documentado y controlado. El programa debe incluir lo siguiente:

- 9167 • Frecuencia definida para los elementos del sistema.
- 9168 • Programa de calibración.
- 9169 • Procedimientos para tareas específicas.
- 9170 • Control de repuestos aprobados.
- 9171 • Establecimiento de instrucciones y planes de mantenimiento claros.
- 9172 • Revisión y aprobación de los sistemas para uso una vez terminado el trabajo.
- 9173 • Registro y revisión de problemas y fallas durante el mantenimiento.

9174

### 9175 **7.5. Revisión del sistema**

9176 **7.5.1** Los sistemas de agua para uso farmacéutico (PW, HPW y WFI) deben ser revisados en  
 9177 intervalos regulares apropiados. El equipo de revisión debe estar conformado por representantes  
 9178 de ingeniería, aseguramiento de calidad, operaciones y mantenimiento. La revisión debe  
 9179 considerar asuntos como:

- 9180 • Cambios realizados desde la última revisión.
- 9181 • Desempeño del sistema.
- 9182 • Confiabilidad.
- 9183 • Tendencias de calidad.
- 9184 • Fallas, ocurrencias
- 9185 • Investigaciones.
- 9186 • Resultados de monitoreo fuera de especificación.
- 9187 • Documentación actualizada de la instalación.
- 9188 • Bitácoras de registros (log *books*).
- 9189 • Estado del listado actual de procedimientos (SOP's).

9190 **7.5.2** Para sistemas nuevos o sistemas no confiables o inestables debe revisarse

- 9191 - Necesidad de una investigación
- 9192 - Medidas correctivas y preventivas
- 9193 - Calificación (DQ, FAT - controles en la fábrica, IQ, SAT - controles en el sitio, OQ, PQ) o
- 9194 verificación de los documentos generados en dichas calificaciones, monitoreo de las fases
- 9195 del sistema.

9196

9197

9198

## **8. Inspección de los sistemas de agua**

9199

9200

9201

9202

9203

9204

9205

**8.1** Por su criticidad, los sistemas de agua para uso farmacéutico (PW, HPW y WFI) se encuentran incluidos en el programa de inspección regulatoria. Los usuarios deben considerar incluir en las auditorías de rutina y auto inspección los sistemas de agua instalados. Este Anexo de buenas prácticas de fabricación puede usarse como base para la inspección.

9206

9207

9208

9209

9210

9211

9212

9213

9214

9215

9216

9217

9218

9219

9220

9221

9222

**8.2** La siguiente lista identifica los puntos y secuencia lógica para una inspección o auditoria de sistemas de agua (WPU):

- Diagramas o planos actualizados del sistema mostrando todos los equipos que lo constituye desde el ingreso de agua potable hasta los puntos de uso identificando los puntos de muestreo.
- Diagramas aprobados de las tuberías (por ejemplo ortográficos y/o isométricos);
- Plan de muestreo y monitoreo con descripción de todos los puntos de muestreo.
- Programa de capacitación o entrenamiento del personal para recolección de muestras y control de calidad.
- El establecimiento de alertas en el monitoreo y planes de acción.
- Resultados del monitoreo y evaluación de tendencias.
- Inspección de la última revisión anual del sistema.
- Revisión de cualquier cambio hecho en el sistema desde la última auditoría y supervisión de que el control de cambio ha sido implementado.
- Revisión del registro de desviaciones y sus investigaciones respectivas.
- Inspección general del sistema para verificar su estado y condición.
- Revisión del mantenimiento, fallas y registros de reparación.
- Verificación de la calibración y estandarización de los instrumentos críticos.

9223

9224

Para un sistema establecido, del que se ha demostrado estar bajo control, estos alcances resultarán suficientes.

9225

9226

Para sistemas nuevos o sistemas que muestren inestabilidad, se debe analizar además lo siguiente:

9227

9228

9229

- Calificación de instalación.
- Calificación de operación.
- Calificación de desempeño.

## ANEXO 8

**GESTIÓN DE RIESGOS PARA LA CALIDAD**  
*(en inglés Quality Risk Management -QRM)*

El Anexo VIII consta de un cuerpo principal y las siguientes secciones:

**Sección I** Posibles aplicaciones de la QRM**Sección II** Aplicación de la Metodología de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control en la Producción de Medicamentos**Sección III** Glosario**1. Introducción.**

Con la inclusión en los Capítulos de las partes A y B de la Guía de BPF, la gestión de los riesgos para la calidad (QRM) pasa a ser parte integral del sistema de calidad de los fabricantes.

Los métodos y las herramientas que disponen los fabricantes para la gestión de riesgos se deben corresponder a la directriz ICH Q9 u otras herramientas reconocidas a nivel internacional con directrices similares o superiores.

La importancia de los sistemas de calidad ha sido reconocida en la industria farmacéutica, y es evidente que la gestión de riesgos para la calidad, es un componente con un valor añadido en un sistema de calidad eficaz.

Comúnmente se entiende por riesgo, la combinación de la probabilidad de que ocurra un daño y la gravedad de dicho daño. Sin embargo, es difícil alcanzar una posición común entre las distintas partes interesadas en la aplicación de la gestión de riesgos para la calidad, debido a que cada una de estas partes puede detectar diferentes daños potenciales, establecer una probabilidad diferente de que ocurra cada daño y atribuir distinta gravedad a cada daño. En relación con los medicamentos, aunque hay varias partes interesadas, incluidos los pacientes, los médicos, la administración y la industria, debe considerarse de importancia primordial la protección del paciente mediante la gestión del riesgo para la calidad.

La fabricación y la utilización de medicamentos, incluidos sus componentes, entrañan necesariamente algún tipo de riesgo. El riesgo asociado a la calidad es solamente un componente del riesgo total. Es importante comprender que la calidad del producto se debe mantener a lo largo de toda la vida del mismo, de manera que los atributos que son importantes para la calidad del medicamento concuerden con aquellos usados en los ensayos clínicos.

Un enfoque eficaz de la QRM puede incrementar las garantías de una elevada calidad del medicamento destinado al paciente, proporcionando un medio proactivo para identificar y controlar posibles cuestiones relacionadas con la calidad durante el desarrollo y la fabricación. El uso de la QRM puede además facilitar la toma de decisiones si surge un problema de calidad. Una QRM eficaz puede facilitar la toma de mejores decisiones y más fundamentadas, proporciona a las autoridades más garantías sobre la capacidad de una compañía para tratar riesgos potenciales, y puede mejorar el alcance y el nivel de la supervisión directa por parte de las autoridades.

**Metodología para gestionar un riesgo.**

9283 La gestión de riesgos para la calidad proporciona un enfoque científico y práctico a la toma de  
 9284 decisiones. Proporciona métodos documentados, transparentes y reproducibles que son necesarios  
 9285 para llevar a cabo las etapas del proceso de QRM basándose en el conocimiento existente sobre  
 9286 la evaluación de la probabilidad, la gravedad y, en ocasiones, la capacidad de detección del riesgo.

9287  
 9288 Tradicionalmente, los riesgos para la calidad se han evaluado y gestionado de forma informal con  
 9289 distintos métodos (procedimientos empíricos y/o internos) en base a, por ejemplo, la recopilación  
 9290 de observaciones, las tendencias y otra información. Todo ello sigue proporcionando información  
 9291 útil que puede servir de apoyo para algunas cuestiones tales como la gestión de los reclamos,  
 9292 defectos de calidad, desviaciones y asignación de recursos.

9293  
 9294 La industria farmacéutica puede, además, evaluar y gestionar los riesgos utilizando herramientas  
 9295 de gestión del riesgo reconocidas y/o procedimientos internos (por ejemplo, procedimientos  
 9296 estándares de trabajo). A continuación se muestra una lista -no exhaustiva- de algunas de estas  
 9297 herramientas:

9298 - Métodos para la gestión básica de riesgos (diagramas de flujo, hojas de control...).

9299 - Análisis Modal de Fallos y Efectos (FMEA).

9300 - Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad (FMECA).

9301 - Análisis por Árbol de Fallos (FTA).

9302 - Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HACCP).

9303 - Análisis de Peligros de Operatividad (HAZOP).

9304 - Análisis Preliminar de Peligros (PHA).

9305 - Clasificación y filtración de los riesgos.

9306 - Herramientas estadísticas de apoyo.

9307

9308 Podría ser apropiado adaptar estas herramientas para utilizarlas en áreas específicas de la calidad  
 9309 de medicamentos y sustancias medicinales. Los métodos para la gestión de riesgos pueden  
 9310 utilizarse en combinación con las herramientas estadísticas (por ejemplo, evaluación de la  
 9311 probabilidad de un riesgo). Esta combinación proporciona una flexibilidad que facilita la  
 9312 aplicación de los principios para la QRM.

9313

9314 El grado de rigor y de detalle que se le dé a la QRM debe reflejar el conocimiento disponible y  
 9315 ser proporcional a la complejidad y/o criticidad del tema a tratar.

9316

9317 Algunas de las técnicas sencillas que comúnmente se utilizan para estructurar la gestión de  
 9318 riesgos mediante la organización de datos, facilitando la toma de decisiones son:

9319 • Diagramas de flujo

9320 • Listados de verificación

9321 • Diagramas de procesos

9322 • Diagramas de causa-efecto (también denominados diagramas de Ishikawa o diagramas de  
 9323 espina de pescado).

9324

## 9325 **SECCION I: POSIBLES APLICACIONES DE LA QRM**

9326 Con esta sección se pretende identificar los usos potenciales de los principios y de las  
 9327 herramientas de la QRM por parte de la industria. No obstante, la selección de herramientas



9328 concretas para la gestión de riesgos depende totalmente de los hechos y circunstancias  
9329 concretas.

9330

9331 **1. Gestión de riesgos para la calidad como parte de la gestión de calidad integrada.**

9332

9333

**Documentación**

9334

9335 **1.1** Revisar las interpretaciones y las aplicaciones actuales de los requisitos normativos.  
9336 Determinar la conveniencia y/o desarrollar el contenido de los POE's, directrices, etc.

9337

9338

**Formación y educación**

9339

9340 **1.2** Determinar la idoneidad de las capacitaciones iniciales y/o continuas en base a la formación,  
9341 experiencia y hábitos de trabajo del personal, y en base a una evaluación periódica de la formación  
9342 adquirida (por ejemplo, de su efectividad).

9343

9344 **1.3** Identificar la formación, experiencia, cualificaciones y capacidades físicas necesarias para  
9345 que el personal lleve a cabo operaciones de forma fiable y sin un impacto negativo sobre la calidad  
9346 del producto.

9347

9348

**Defectos de calidad**

9349

9350 **1.4** Proporcionar las bases para identificar, evaluar y comunicar el posible impacto sobre la  
9351 calidad en el caso de una sospecha de defecto de calidad, reclamo, tendencia, desviación,  
9352 investigación, resultado fuera de especificaciones, etc.

9353

9354 **1.5** Facilitar las comunicaciones sobre el riesgo y determinar la acción apropiada para abordar  
9355 defectos de producto significativos, en colaboración con las autoridades reguladoras (por  
9356 ejemplo, un retiro de producto del mercado).

9357

9358

**Auditoría/Inspección**

9359

9360 **1.6** Definir la frecuencia y el alcance de las auditorías, tanto internas como externas,  
9361 considerando factores tales como:

9362

9363

- a. Los requisitos legales existentes;
- b. El estado general de cumplimiento e historial de la compañía o instalaciones;
- c. La solidez de las actividades de gestión de riesgos para la calidad de la compañía;
- d. La complejidad de la instalación;
- e. La complejidad del proceso de fabricación;
- f. La complejidad del producto y su importancia terapéutica;
- g. El número e importancia de los defectos de calidad (por ejemplo, si se trata de unaretirada);
- h. Los resultados de auditorías/inspecciones previas;
- i. Los cambios importantes de los edificios, equipos, procesos, personal clave;
- j. La experiencia relativa a la fabricación del producto (por ejemplo, frecuencia, volumen, número de lotes);
- k. Los resultados de los ensayos realizados en los laboratorios oficiales de control.

9364

9365

9366

9367

9368

9369

9370

9371

9372

9373

9374

9375

9376

**Revisión periódica**

9377

9378 **1.7** Seleccionar, evaluar e interpretar los resultados relativos a las tendencias de los datos, como  
9379 parte de la revisión de la calidad del producto (RAP).

9380 **1.8** Interpretar los datos de seguimiento (por ejemplo, para respaldar una evaluación sobre la idoneidad de realizar una revalidación o algún cambio en el muestreo).

9381

9382

9383

### **Gestión de cambios / control de cambios**

9384

9385

**1.9** Gestionar los cambios en base al conocimiento y a la información acumulada a lo largo del desarrollo farmacéutico y durante la fabricación.

9386

9387

9388

**1.10** Evaluar el impacto de los cambios en la disponibilidad del producto final.

9389

9390

**1.11** Evaluar el impacto sobre la calidad del producto de los cambios en las instalaciones, equipos, materiales, procesos de fabricación o transferencias de técnicas.

9391

9392

9393

**1.12** Determinar con anterioridad a la implementación de un cambio que acciones son las apropiadas (por ejemplo: ensayos adicionales, (re)calificación, (re)validación o comunicación con las autoridades).

9394

9395

9396

### **Mejora continua**

9397

9398

**1.13** Facilitar una mejora continua de los procesos a lo largo del ciclo de vida del producto.

9399

9400

9401

## **2. Gestión de riesgos para la calidad de las instalaciones, equipos y servicios.**

9402

9403

### **Diseño de la instalación / equipos**

9404

9405

**2.1** Establecer las zonas apropiadas en el momento de diseñar los edificios y las instalaciones, por ejemplo:

9406

9407

9408

- a. flujo de material y de personal,
- b. minimizar la contaminación,
- c. medidas de control de plagas,
- d. prevención de contaminaciones cruzadas,
- e. equipos abiertos frente a equipos cerrados,
- f. salas limpias frente a tecnologías de aislamiento,
- g. instalaciones y equipos dedicados o separados.

9409

9410

9411

9412

9413

9414

9415

**2.2** Determinar qué materiales de contacto con el producto son los apropiados para los equipos y recipientes (por ejemplo, selección del grado del acero inoxidable, juntas, lubricantes).

9416

9417

9418

**2.3** Determinar qué servicios son los apropiados (por ejemplo, vapor, gases, fuente de energía, aire comprimido, calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC), agua).

9419

9420

9421

**2.4** Determinar qué tipo de mantenimiento preventivo es el apropiado para el equipo asociado (por ejemplo: inventario de las piezas de recambio necesarias).

9422

9423

9424

### **Aspectos sobre la higiene en las instalaciones**

9425

9426

**2.5** Proteger el producto de los peligros ambientales, entre los que se incluyen peligros químicos, microbiológicos y físicos (por ejemplo: determinar qué vestimenta y qué elementos de seguridad son los apropiados, entre otros temas relacionados a higiene).

9427

9428

9429

**2.6** Proteger el ambiente (por ejemplo: personal, posibilidades de una contaminación cruzada) de los peligros relacionados con la fabricación del producto.

9430

9431

9432 **Calificación de instalaciones/equipos/servicios**

9433

9434 **2.7** Determinar el ámbito y el grado de la calificación de las instalaciones, edificios y equipos de  
9435 producción y/o instrumentos de laboratorio (incluidos los métodos de calibración apropiados).

9436

9437 **Limpieza del equipo y control ambiental**

9438

9439 **2.8** Diferenciar los esfuerzos y las decisiones en base al uso al que va destinado (por ejemplo:  
9440 finalidad múltiple frente a finalidad única, lote frente a producción continua).

9441

9442 **2.9** Determinar cuáles deben ser los límites de la validación de limpiezas aceptables  
9443 (especificados).

9444

9445 **Calibración/mantenimiento preventivo**

9446

9447 **2.10** Establecer programas de calibración y mantenimiento apropiados.

9448

9449 **Sistemas informáticos y equipos informáticos controlados**

9450

9451 **2.11** Seleccionar el diseño del software y del hardware informático (por ejemplo: modular,  
9452 estructurado, tolerancia a los defectos).

9453

9454 Determinar el alcance de la validación, por ejemplo:

9455

a. identificación de los parámetros críticos de la ejecución,

9456

b. selección de los requisitos y del diseño,

9457

c. revisión de código,

9458

d. alcance del análisis y de los métodos de ensayo,

9459

e. fiabilidad de los registros electrónicos y de las firmas.

9460

9461 **3. Gestión de riesgos para la calidad como parte de la gestión de materiales.**

9462

9463 **Valoración y evaluación de los proveedores y fabricantes contratados**

9464

9465 **3.1** Proporcionar una evaluación exhaustiva de los proveedores y de los fabricantes contratados  
9466 (por ejemplo: auditoria, acuerdos de calidad con los proveedores).

9467

9468 **Materiales de partida**

9469

9470 **3.2** Evaluar las diferencias y los posibles riesgos de calidad asociados con la variabilidad de los  
9471 materiales de partida (por ejemplo: antigüedad, ruta de síntesis).

9472

9473 **Utilización de los materiales**

9474

9475 **3.3** Determinar si es apropiado utilizar productos intermedios en cuarentena (por ejemplo: en  
9476 una etapa productiva posterior).

9477

9478 **3.4** Determinar si resulta apropiado realizar un reprocesado, un retrabajo, una utilización de los  
9479 productos devueltos.

9480

9481 **Almacenamiento, logística y condiciones de distribución**

9482

9483 **3.5** Evaluar si las medidas tomadas para asegurar el mantenimiento de unas condiciones de  
9484 almacenamiento y de transporte son apropiadas (por ejemplo: temperatura, humedad, diseño de  
9485 los contenedores).

9486 **3.6** Determinar el efecto de las discrepancias en las condiciones de almacenamiento o transporte  
9487 sobre la calidad del producto (por ejemplo: gestión de la cadena de frío).

9488  
9489 **3.7** Disposición de infraestructura apropiada (por ejemplo: capacidad para asegurar unas  
9490 condiciones de envío apropiadas, almacenamiento provisional, manipulación de materiales  
9491 peligrosos y sustancias controladas, despacho de mercancías).

9492  
9493 **3.8** Asegurar la disponibilidad de los productos farmacéuticos (por ejemplo: clasificación de los  
9494 riesgos de la cadena de suministro).

9495  
9496 **4. Gestión de riesgos para la calidad como parte de la producción.**

9497  
9498 **Validación**

9499  
9500 **4.1** Identificar el alcance y extensión de las actividades de verificación, calificación y validación  
9501 (por ejemplo: métodos analíticos, procesos, equipos y métodos de limpieza).

9502  
9503 **4.2** Determinar la extensión de las actividades de seguimiento (por ejemplo: muestreo,  
9504 monitoreo y re-validación).

9505  
9506 **4.3** Distinguir entre las etapas del proceso críticas y no críticas, para facilitar el diseño de un  
9507 estudio de validación

9508  
9509 **Muestreo y ensayos durante el proceso**

9510  
9511 **4.4** Evaluar la frecuencia y extensión de los ensayos de control realizados durante el proceso (por  
9512 ejemplo: justificar una reducción del número de ensayos en condiciones en las que se demuestre  
9513 que existe un control).

9514  
9515 **4.5** Evaluar y justificar la utilización de tecnologías analíticas de proceso (PAT) junto con la  
9516 liberación paramétrica y a tiempo real.

9517  
9518 **Planificación de la producción**

9519  
9520 **4.6** Determinar si la planificación de la producción es apropiada (por ejemplo: secuencias de  
9521 procesos de producción dedicados, por campañas y concurrentes).

9522  
9523 **5. Gestión de los riesgos para la calidad como parte del control de laboratorio y de los estudios**  
9524 **de estabilidad.**

9525  
9526 **Resultados fuera de especificaciones**

9527  
9528 **5.1** Durante la investigación de los resultados de fuera de especificaciones, identificar las causas  
9529 raíces potenciales y las acciones correctivas a llevar a cabo.

9530  
9531 **Periodo de reanálisis / fecha de caducidad**

9532  
9533 **5.2** Evaluar si el almacenamiento y el análisis de intermedios, excipientes y materiales de partida  
9534 son adecuados.

9535  
9536 **6. Gestión de riesgos para la calidad como parte del acondicionamiento y del etiquetado.**

9537  
9538 **Diseño del acondicionamiento**

9539 **6.1** Diseñar el material de acondicionamiento secundario de forma que éste proteja el producto  
 9540 en el material de acondicionamiento primario (por ejemplo: asegurar la autenticidad del producto,  
 9541 la legibilidad de la etiqueta).

9542  
 9543 **Selección del sistema de cierre**

9544  
 9545 **6.2** Determinar los parámetros críticos del sistema de cierre del envase.

9546  
 9547 **Control del etiquetado**

9548  
 9549 **6.3** Diseñar los procedimientos de control del etiquetado, basándose en la posibilidad de que se  
 9550 produzcan equivocaciones que afecten a las etiquetas de diferentes productos, e incluso, a distintas  
 9551 versiones de la misma etiqueta

9552  
 9553 **SECCIÓN II - APLICACIÓN DE LA METODOLOGÍA DE ANÁLISIS DE PELIGROS**  
 9554 **Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL EN LA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS**

9555  
 9556 **1. INTRODUCCION**

9557  
 9558 Los procedimientos (entre los que se incluyen las BPF), atienden las condiciones de operación y  
 9559 proveen las bases para el sistema HACCP.

9560  
 9561 El HACCP puede ser utilizado para identificar y gestionar los riesgos asociados a peligros físicos,  
 9562 químicos y biológicos (incluida la contaminación microbiana) El HACCP es más útil cuando el  
 9563 conocimiento del proceso y del producto es lo suficientemente amplio como para basar en él la  
 9564 identificación de los puntos críticos de control. El resultado del HACCP es la información sobre  
 9565 la gestión de riesgos que facilita el control de los puntos críticos no solo en el proceso de  
 9566 fabricación, sino en otras fases del ciclo de vida del producto.

9567  
 9568 Además, el HACCP puede extender este concepto, incluyendo un análisis de las variables críticas  
 9569 de la calidad al igual que una valoración de los peligros que afectan la seguridad de los  
 9570 trabajadores y peligros de contaminación del medio ambiente directamente relacionado a los  
 9571 procesos concernientes (en particular en sistemas abiertos).

9572  
 9573 Las BPF para productos farmacéuticos requieren tanto la validación de los procesos críticos como  
 9574 de los cambios en los procesos de manufactura que pueden afectar la calidad del producto final.  
 9575 La experiencia muestra que muchos procesos de manufactura contienen etapas que son críticas  
 9576 desde el punto de vista de la variación en la calidad final.

9577  
 9578 El HACCP es una herramienta para valorar peligros y establecer sistemas de control centrados en  
 9579 la prevención, en lugar de confiar en acciones correctivas basadas en el control final del producto.  
 9580 Todo sistema HACCP es capaz de adaptarse a cambios, tales como avances en diseño de equipos  
 9581 y procesos productivos u otros desarrollos tecnológicos.

9582  
 9583 **2. PRINCIPIOS**

9584  
 9585 El sistema HACCP se basa en siete principios. Para la aplicación de estos principios, se  
 9586 recomienda desarrollarlos en 14 etapas, las cuales son propuestas en la sección 5.

9587  
 9588 Algunas etapas están relacionadas con principios específicos, mientras que otras sirven como una  
 9589 introducción a los conceptos.

9590  
 9591 Los siete principios son:

- 9592 1. Realizar un Análisis de Peligros
- 9593 2. Determinar los Puntos Críticos de Control
- 9594 3. Establecer los parámetros y límites críticos
- 9595 4. Establecer un sistema de monitoreo de los PCC
- 9596 5. Establecer las acciones correctivas a realizar cuando el monitoreo indique que un PCC no está  
9597 bajo control.
- 9598 6. Establecer documentación concerniente a todos los procesos y conservar los registros  
9599 apropiados a esos principios y su aplicación.
- 9600 7. Establecer procedimientos para verificar que el sistema HACCP se ha aplicado  
9601 efectivamente.

### 3. REQUISITOS PREVIOS PARA LA APLICACION DEL SISTEMA HACCP

9602

9603 **3.1** Los siguientes lineamientos deberían ser utilizados en la aplicación del sistema HACCP:

- 9604 • Antes que el sistema HACCP sea aplicado a un determinado sector, este sector debe estar  
9605 operando de acuerdo con los principios de las BPF.
- 9606 • Es necesario un grupo interdisciplinario de la calidad para implementar un sistema HACCP.
- 9607 • El HACCP debe ser aplicado a cada etapa específica separadamente.
- 9608 • Los PCC deben ser identificados para una aplicación específica por ejemplo utilizando un  
9609 árbol de decisión.
- 9610 • La implementación del HACCP debe ser revisada y necesariamente cambiada cuando se  
9611 realice alguna modificación en el producto, proceso o etapa.
- 9612 • En la implementación del HACCP es necesario tomar en cuenta la naturaleza y el tamaño de la  
9613 operación.
- 9614 • El formato de cada plan HACCP puede variar, pero deben ser preferentemente específicos para  
9615 cada producto, proceso u operación en particular. Los planes HACCP generales pueden servir  
9616 como guías útiles en el desarrollo de planes específicos para productos o procesos; sin embargo,  
9617 es esencial que las condiciones únicas dentro de cada uno de ellos sean consideradas durante el  
9618 desarrollo de todos los componentes del plan HACCP.

### 4. ENTRENAMIENTO Y CAPACITACION

9619

9620 **4.1** Para la efectiva implementación de un plan HACCP, se debe capacitar al personal en lo que  
9621 respecta los principios y aplicación del HACCP.

9622

9623 **4.2** En el desarrollo del entrenamiento específico para sustentar un plan HACCP, las  
9624 instrucciones de trabajo y los procedimientos deben formularse por escrito para definir las tareas  
9625 del personal operativo destinado a cada PCC. Los encargados de monitorear cada PCC deben  
9626 recibir entrenamiento específico.

9627

9628 **4.3** La capacitación, información y entrenamiento debe ser provista sobre el control de peligros  
9629 en todas las etapas de producción y abastecimiento.

9630

9631

9632

9633

9634

9635

9636

9637

9638

9639

9640

9641 **4.4** El personal debe comprender que el HACCP está implementado, y que el informarse es  
 9642 necesario para que este funcione de manera adecuada, y también que los materiales y  
 9643 equipamientos necesarios deben ser provistos para el control de los PCC.

9644  
 9645 **4.5** Todo el entrenamiento y capacitación del personal que interviene en el plan HACCP debe ser  
 9646 registrado.

9647  
 9648 **5. APLICACION**

9649  
 9650 **5.1** Principio: La aplicación de los principios del HACCP debe consistir de las siguientes etapas,  
 9651 como una secuencia lógica para la aplicación del sistema HACCP.

9652  
 9653 **5.2** Definir el alcance del Plan HACCP. Se debe definir el alcance del plan HACCP y debe  
 9654 describir los segmentos de la producción involucrados e identificar las clases de peligros a ser  
 9655 tratados.

9656  
 9657 **5.3** Ensamblar un equipo HACCP. La elaboración de productos farmacéuticos debe asegurar que  
 9658 el conocimiento y la experiencia de productos específicos estén disponibles para el desarrollo de  
 9659 un efectivo plan HACCP. Esto puede ser alcanzado de mejor manera mediante la elección de un  
 9660 equipo multidisciplinario. Los miembros del equipo deberían provenir de todas las áreas  
 9661 relevantes, como ser investigación y desarrollo, producción, control de calidad, aseguramiento de  
 9662 calidad, microbiología, ingeniería y distribución u otras. Los miembros del equipo deben tener  
 9663 conocimientos específicos y experiencia relacionada a los productos y los procesos. En las áreas  
 9664 donde no se cuenta con experiencia, pueden ser incorporados asesores externos. Los miembros  
 9665 del equipo deben ser capaces de:

- 9666 (i) Realizar un análisis de peligros  
 9667 (ii) Identificar los peligros potenciales  
 9668 (iii) Identificar los peligros que deben ser controlados  
 9669 (iv) Recomendar controles y límites críticos  
 9670 (v) Diseñar procedimientos de monitoreo y verificación  
 9671 (vi) Establecer las acciones correctivas apropiadas cuando ocurra una desviación  
 9672 (vii) Verificar el plan HACCP

9673  
 9674  
 9675 **5.4** Describir los productos y procesos. Se debe realizar una descripción total del producto y de  
 9676 los procesos involucrados, incluyendo información relevante relacionada con la calidad como ser,  
 9677 la composición, propiedades físico - químicas, estructura, pH, temperaturas, métodos de limpieza,  
 9678 tratamientos bacteriológicos o bacteriostáticos (por ejemplo esterilización por calor), secado,  
 9679 mezclado, combinación de fases, acondicionamiento y condiciones de almacenamiento. El  
 9680 método de distribución y transporte también debe ser descripto, especialmente cuando los  
 9681 productos son termolábiles.

9682  
 9683 **5.5** Identificar de la intención de uso. La intención de uso debe estar basada en la expectativa de  
 9684 uso por parte del consumidor final. Deben ser considerados casos específicos como ser grupos  
 9685 vulnerables, por ejemplo, pacientes geriátricos, pacientes pediátricos e inmunosuprimidos.

9686  
 9687 **5.6** Construir un diagrama de flujo. El diagrama de flujo debe ser construido por el equipo  
 9688 HACCP, y debe cubrir todas las operaciones y decisiones del proceso. Cuando el sistema HACCP  
 9689 es aplicado a una etapa específica, se deben considerar la etapa anterior y la posterior a esta  
 9690 operación. Un diagrama de flechas y cuadros puede ser suficientemente descriptivo.

9691 **5.7** Confirmar el diagrama de flujo. El equipo HACCP debe confirmar el diagrama de flujo en  
 9692 comparación con las operaciones de producción durante todos los estadios y tiempos de  
 9693 operación. Las modificaciones al diagrama de flujo deben ser realizadas cuando sea apropiado, lo  
 9694 cual debe quedar registrado.

9695  
 9696 **5.8** Realizar un listado de todos los peligros potenciales asociados a cada etapa, realizar un  
 9697 análisis de riesgos y considerar alguna medida de control para los peligros identificados.  
 9698 (Principio 1). Cuando se realiza el análisis de riesgo, los peligros relacionados con la seguridad  
 9699 deben ser distinguidos de los peligros concernientes a la calidad.

9700  
 9701 **5.8.1** El equipo HACCP debe listar todos los peligros que pueden ser razonablemente esperados  
 9702 a ocurrir en cada etapa considerada de la elaboración, control, depósito y distribución.  
 9703

9704 **5.8.2** Se debe realizar un análisis de peligro para identificar que, para los peligros de cada  
 9705 naturaleza, se elimine o reduzca su riesgo a un nivel aceptable. Se requiere un minucioso análisis  
 9706 de peligros para asegurar un efectivo punto de control. Se recomienda dos etapas para el análisis  
 9707 de peligros.  
 9708

9709 (a) Durante la primera etapa el equipo debería revisar los materiales, actividades, equipamiento,  
 9710 acondicionamiento, distribución e intención de uso del producto. Debe ser diseñada una lista de  
 9711 los potenciales peligros (biológicos, químicos y físicos) que pueden ser introducidos,  
 9712 incrementados o controlados en cada etapa.  
 9713

9714 Cuando sea posible, lo siguiente debe ser incluido en el análisis de peligros:

- 9715 - La probable ocurrencia de peligros y la severidad de sus efectos adversos a la salud
- 9716 - La evaluación cualitativa/cuantitativa de la presencia de los peligros
- 9717 - La supervivencia o multiplicación de microorganismos de preocupación
- 9718 - La producción o persistencia en drogas de toxinas, químicos o agentes físicos
- 9719 - Las condiciones principales para lo anteriormente dicho
- 9720
- 9721

9722 (b) Durante la segunda etapa, debe realizarse una evaluación de los riesgos, donde deben ser  
 9723 estimada la severidad de los peligros potenciales y la probabilidad de su ocurrencia. El equipo  
 9724 debe luego decidir que peligros potenciales deben ser tratados en el plan HACCP, y que medidas  
 9725 de control pueden ser aplicadas, si existe, para cada peligro. Más de una medida de control puede  
 9726 ser requerida para controlar un peligro específico y más de un peligro puede ser controlado  
 9727 mediante una medida de control específica. Deben ser considerados, como mínimo, peligros  
 9728 potenciales en relación a:

- 9729 - Materiales e ingredientes
- 9730 - Características físicas y composición del producto
- 9731 - Procedimientos productivos
- 9732 - Instalaciones
- 9733 - Equipamiento
- 9734 - Acondicionamiento
- 9735 - Sanitización e higiene
- 9736 - Personal
- 9737 - Riesgos de explosión
- 9738 - Confusión



9739 **5.9** Determinar los Puntos Críticos de Control. (Principio 2). Se deben determinar los Puntos de  
9740 Control que sean Críticos para cada etapa, proceso o segmento de la línea productiva considerada.  
9741 Un PCC en el sistema HACCP puede ser más fácilmente determinado mediante el uso de un árbol  
9742 de decisiones, que facilita un abordaje lógico. El modo que un árbol de decisiones es usado podría  
9743 depender de la operación involucrada, por ejemplo, producción, acondicionamiento,  
9744 almacenamiento o distribución. Se debe dar entrenamiento en el uso del árbol de decisiones. Si  
9745 un peligro fue identificado en una etapa donde el control es necesario para la seguridad, y la  
9746 medida de control no existe en esta etapa, o en alguna otra, el producto o el proceso debe ser  
9747 modificado en esta etapa, o en una etapa anterior o posterior, incluyendo en tal una medida de  
9748 control.

9749  
9750 **5.10** Establecer los parámetros y límites críticos para cada PCC. (Principio 3). Los límites críticos  
9751 deben ser especificados y verificados para cada punto crítico de control. Más de un límite crítico  
9752 puede, algunas veces, ser establecido para una etapa en particular. Con frecuencia el criterio  
9753 utilizado incluye mediciones de temperatura, tiempo, nivel de humedad, pH, y parámetros  
9754 sensoriales tales como apariencia y textura. Los límites críticos deben estar basados  
9755 científicamente.

9756  
9757 **5.11** Establecer un sistema de monitoreo para cada PCC. (Principio 4). El monitoreo es el proceso  
9758 de mediciones u observaciones de un PCC relativo a sus límites críticos. El monitoreo debe estar  
9759 establecido y ser registrado.

9760  
9761 **5.11.1** El procedimiento de monitoreo utilizado debe ser capaz de detectar una pérdida de control  
9762 de un PCC, y esta información debe estar disponible en tiempo para realizar ajustes, para asegurar  
9763 el control del proceso y prevenir violaciones a los límites críticos. Cuando sea posible, se debe  
9764 realizar modificaciones del proceso, cuando los resultados del monitoreo indican una tendencia  
9765 hacia la pérdida de control de un PCC. Estos ajustes deben ser realizados antes que ocurra la  
9766 desviación.

9767  
9768 **5.11.2** Los datos derivados del monitoreo deben ser evaluados por una persona asignada, y con  
9769 el conocimiento y autoridad suficiente para llevar a cabo acciones correctivas cuando lo indique.

9770  
9771 **5.11.3** Si el monitoreo es discontinuo, la cantidad o la frecuencia de las mediciones deben ser las  
9772 suficientes para garantizar que el PCC está bajo control. Muchos procesos de monitoreo para PCC  
9773 podrían necesitar ser realizados rápidamente porque ellos se relacionan a procesos en línea y éstos  
9774 no podrían ser largos ensayos analíticos. Por esta razón, mediciones físicas y químicas son  
9775 frecuentemente preferidas a ensayos microbiológicos porque ellas pueden ser realizadas  
9776 rápidamente y pueden frecuentemente dar idea del estado microbiológico del producto.

9777  
9778 **5.11.4** El personal que realiza el monitoreo de PCC y las medidas de control, deben ser parte del  
9779 área o departamento producción (por ej. supervisores de línea, personal de mantenimiento) y,  
9780 cuando sea apropiado, personal de control de calidad. Ellos deben ser entrenados en procesos de  
9781 monitoreo.

9782  
9783 **5.11.5** Cuando se utilice un monitoreo continuo, se debe establecer su frecuencia de registro y la  
9784 recolección de datos debe realizarse de manera estadística o por un sistema de muestreo.

9785  
9786 **5.11.6** Todos los registros y documentos asociados con el monitoreo de PCC deben ser firmados  
9787 y fechados mediante la(s) persona(s) que lleva a cabo el monitoreo y revisados por el responsable  
9788 correspondiente.

9789  
9790 **5.12** Establecer acciones correctivas (Principio 5). Se deben desarrollar acciones correctivas  
9791 específicas para cada PCC para ser implementadas cuando ocurre una desviación de los límites  
9792 críticos.

9793 **5.12.1** Las acciones correctivas deben asegurar que el PCC vuelva a estar bajo control. Las  
 9794 acciones correctivas deben incluir, al menos, lo siguiente:

- 9795  
 9796 (a) Determinación y corrección de la causa del incumplimiento;  
 9797 (b) Determinación del destino del producto fuera de límites;  
 9798 (c) Registro de la(s) acción(es) correctiva(s) que ha(n) sido tomada(s);  
 9799

9800 **5.12.2** Las acciones correctivas específicas deben estar definidas por adelantado para cada PCC  
 9801 y estar incluidas en el plan de HACCP. Como mínimo, el plan HACCP debe especificar: que se  
 9802 debe hacer cuando ocurre una desviación, quien es responsable de ejecutar las acciones  
 9803 correctivas, y que el registro de las acciones tomadas sea guardado y mantenido. Se les debe  
 9804 asignar la responsabilidad de la aplicación de acciones correctivas a los individuos que tienen una  
 9805 comprensión cuidadosa del proceso, del producto y del plan de HACCP.  
 9806

9807 **5.12.3** Los procedimientos de la disposición del producto y las desviaciones deben ser  
 9808 documentadas en los registros del plan HACCP.  
 9809

9810 **5.13** Establecer un sistema de registro y documentación (Principio 6). Se debe establecer un  
 9811 sistema de registro y documentación eficiente y adecuado, lo cual es esencial para la aplicación  
 9812 de un sistema HACCP, y debe ser apropiado para la naturaleza y magnitud de la operación.  
 9813

9814 Se debe documentar, como mínimo, las siguientes actividades:

- 9815  
 9816 • Análisis de Riesgos;  
 9817 • Determinación de los PCC;  
 9818 • Plan HACCP;  
 9819 • Determinación de los límites críticos;  
 9820

9821 Se debe registrar, como mínimo, las siguientes actividades:

- 9822  
 9823 • Monitoreo de los PCC;  
 9824 • Etapas procesadas;  
 9825 • Peligros asociados;  
 9826 • Límites críticos;  
 9827 • Procedimientos y listados de verificación;  
 9828 • Desviaciones;  
 9829 • Acciones correctivas asociadas;  
 9830 • Modificaciones al sistema HACCP.  
 9831

9832 **5.14** Revisar el plan HACCP. Se debe realizar una revisión inicial del plan de HACCP para  
 9833 determinar si se han sido identificados todos los peligros y, si el plan HACCP se ejecuta  
 9834 correctamente, estos peligros deben ser controlados con eficacia.  
 9835

9836 **5.15** Establecer los procedimientos de verificación (Principio 7). Se debe establecer  
 9837 procedimientos para verificar que el sistema HACCP implementado es efectivo.  
 9838

9839 **5.15.1** Se pueden utilizar, para determinar si el sistema de HACCP está trabajando  
 9840 correctamente, los métodos de verificación y auditoría, procedimientos y ensayos, incluyendo el

9841 muestreo aleatorio y su análisis. La frecuencia de la verificación debe ser suficiente para  
 9842 confirmar el funcionamiento apropiado del sistema HACCP. Ejemplos de las actividades de la  
 9843 verificación incluyen:

- 9844 • Revisión del sistema de HACCP y de sus registros;
- 9845 • Revisión de desviaciones y las disposiciones del producto;
- 9846 • Confirmación que los PCCs son mantenidos bajo control.

9847  
 9848  
 9849 **5.15.2** La revisión de la información para verificar el plan de HACCP debe incluir:

9850 (a) Estudios científicos;

9851  
 9852 (b) Observaciones, mediciones y evaluaciones en planta. Por ejemplo, para la verificación del  
 9853 proceso de esterilización térmica por calor húmedo de inyectables estériles, debe incluir la  
 9854 justificación científica de una destrucción apropiada de los microorganismos patógenos y que los  
 9855 estudios de los tiempos de calentamiento, presión y temperaturas, son necesarios para confirmar  
 9856 que las condiciones de esterilización aseguren que la carga **completa** esté mantenida a la  
 9857 temperatura requerida por el tiempo requerido.

9858  
 9859 **5.15.3** Las verificaciones posteriores se deben realizar y documentar por el equipo HACCP. Las  
 9860 verificaciones deben hacerse cuando hay un fallo inexplicable del sistema, cuando ocurre un  
 9861 cambio significativo en el producto, proceso o acondicionamiento, o cuando se reconocen nuevos  
 9862 peligros.

9863  
 9864 **5.15.4** Se debe realizar una evaluación comprensiva periódica del sistema por una parte imparcial  
 9865 o terceros independientes del plan HACCP. Esto debe incluir una evaluación técnica del análisis  
 9866 de peligro y de cada elemento del plan HACCP, así como una revisión en el sitio de todos los  
 9867 diagramas flujo y los registros apropiados de las operaciones del plan. Esta verificación  
 9868 comprensiva es independiente de los otros procedimientos de verificación y se debe realizar para  
 9869 asegurar que el plan HACCP da como resultado el control de los todos los peligros.

9870  
 9871 **5.15.5** Si los resultados de la verificación comprensiva identifican deficiencias, el equipo  
 9872 HACCP debe modificar el plan HACCP como sea necesario.

9873  
 9874 **5.15.6** Los individuos que realicen la verificación deben tener un criterio técnico apropiado para  
 9875 realizar esta función. En lo posible, la verificación debe incluir acciones para confirmar la eficacia  
 9876 de todos los elementos del plan HACCP.

9877

## 9878 **SECCION III- GLOSARIO**

### 9879 **ACCIÓN CORRECTIVA**

9880 Cualquier acción a ser tomada cuando los resultados del monitoreo de un PCC indican una  
 9881 pérdida de control o tendencia inadecuada.

9882

### 9883 **ACEPTACIÓN DEL RIESGO**

9884 Establecimiento de un nivel de riesgo aceptable.

9885

### 9886 **ANÁLISIS DE RIESGOS**

9887 En el contexto del presente Anexo, estimación del riesgo asociado con los peligros  
 9888 identificados.

9889

### 9890 **CAPACIDAD DE DETECCIÓN**

9891 Capacidad de descubrir o determinar la existencia, presencia o circunstancias de un peligro.

- 9892 **CICLO DE VIDA DE UN PRODUCTO**  
 9893 Todas las fases de la vida de un producto, desde el desarrollo inicial pasando por su  
 9894 comercialización hasta el cese del producto.  
 9895
- 9896 **COMUNICACIÓN DEL RIESGO**  
 9897 Intercambio de información relativa al riesgo y a la gestión del riesgo entre quienes toman las  
 9898 decisiones y otras partes.  
 9899
- 9900 **CONTROL DEL RIESGO**  
 9901 Acción para reducir un riesgo a nivel aceptable implementando las decisiones de la gestión del  
 9902 riesgo.  
 9903
- 9904 **DAÑO**  
 9905 Perjuicio para la salud, incluido el perjuicio que pueda derivarse de la pérdida de calidad de un  
 9906 producto o de su disponibilidad.  
 9907
- 9908 **DESVIACIÓN**  
 9909 El no cumplimiento de un límite crítico.  
 9910
- 9911 **EVALUACIÓN DEL RIESGO**  
 9912 Comparación del riesgo estimado con los criterios de riesgos establecidos, utilizando una escala  
 9913 cuantitativa o cualitativa, para determinar la importancia del riesgo.  
 9914
- 9915 **GESTIÓN DEL RIESGO**  
 9916 Aplicación sistemática de políticas, procedimientos y prácticas de gestión de calidad para la  
 9917 valoración, control, comunicación y revisión de riesgos.  
 9918
- 9919 **GESTIÓN DE RIESGOS PARA LA CALIDAD**  
 9920 Proceso sistemático para la valoración, control, comunicación y revisión de los riesgos  
 9921 asociados a la calidad de un producto (por ejemplo medicamentos) a lo largo de su ciclo de vida.  
 9922
- 9923 **GRAVEDAD**  
 9924 Ponderación de un daño de acuerdo a las posibles consecuencias  
 9925
- 9926 **IDENTIFICACIÓN DEL RIESGO**  
 9927 Utilización sistemática de la información para identificar fuentes potenciales de daño (peligros)  
 9928 referentes al riesgo en cuestión o a la descripción del problema.  
 9929
- 9930 **PARTE INTERESADA**  
 9931 Individuo, grupo u organización afectada, que puede estar afectada o que crea que pueda estar  
 9932 afectada por un riesgo. Las personas que toman las decisiones también pueden ser partes.  
 9933 Para esta directriz, las partes más importantes son el paciente, el profesional de la salud, la  
 9934 autoridad reguladora y la industria.  
 9935
- 9936 **PELIGRO**  
 9937 Cualquier circunstancia en la producción, control y distribución de un producto que por ejemplo  
 9938 por un desvío crítico de la calidad, puede causar un efecto adverso para la Salud.  
 9939
- 9940 **PERSONA(S) QUE TOMA(N) LAS DECISIONES**  
 9941 Persona(s) con la competencia y autoridad necesarias para tomar las decisiones convenientes y  
 9942 oportunas en la gestión de los riesgos para la calidad.  
 9943
- 9944 **PUNTO CRÍTICO DE CONTROL**

9945 Variable crítica a la cual se puede aplicar el control y que es esencial su monitoreo para prevenir  
9946 o eliminar un peligro que puede afectar la calidad del producto o reducir el riesgo a un nivel  
9947 aceptable.

9948

9949 **REDUCCIÓN DEL RIESGO**

9950 Acciones realizadas para reducir tanto la probabilidad de que un peligro suceda como la  
9951 gravedad de ese daño.

9952

9953 **REVISIÓN DEL RIESGO**

9954 Revisión o control de los resultados del proceso de gestión del riesgo, teniendo en cuenta, si  
9955 procede, el conocimiento nuevo y la experiencia sobre este riesgo.

9956

9957 **RIESGO**

9958 Combinación de la probabilidad de que un daño suceda y la gravedad de dicho daño

9959

9960 **SISTEMA DE CALIDAD**

9961 Es la suma de todos los aspectos de un sistema que implanta la política de calidad y garantiza  
9962 que se cumplen los objetivos de calidad.

9963

9964 **TENDENCIA**

9965 Término que se refiere al comportamiento de los valores de una variable registrada en un tiempo  
9966 determinado. Es simplemente la dirección o el rumbo.

9967

9968 **VALORACIÓN DEL RIESGO**

9969 Consiste en la identificación de los peligros y en el análisis y evaluación de los riesgos asociados  
9970 con la exposición a dichos peligros.

9971

9972 **VERIFICACIÓN**

9973 La aplicación de métodos, ensayos, controles y otras aplicaciones, además del monitoreo, para  
9974 determinar el cumplimiento del Plan HACCP

## ANEXO 9

9975  
9976  
9977  
9978 **SISTEMA DE TRATAMIENTO DE AIRE PARA AREAS DE FABRICACION DE**  
9979 **PRODUCTOS NO ESTÉRILES**  
9980

9981 **1.- INTRODUCCIÓN**  
9982

9983 El Sistema de tratamiento de aire (en inglés *Heating, ventilation and air-conditioning -HVAC*)  
9984 tiene un rol importante para asegurar la calidad de los productos farmacéuticos manufacturados.  
9985 Un diseño adecuado también provee condiciones de trabajo confortables para los operarios y  
9986 protección para el medio ambiente. La prevención de la contaminación y de la contaminación  
9987 cruzada debe ser esencial dentro de los requerimientos de usuario para un adecuado diseño del  
9988 sistema HVAC.  
9989

9990 El diseño de un sistema HVAC se relaciona estrechamente con la estructura y acabado de los  
9991 edificios y ambos impactan en la funcionalidad de la instalación. Los materiales utilizados en la  
9992 construcción de las áreas, la ubicación de las esclusas, pasajes, puertas y áreas no productivas  
9993 pueden afectar la presión de las áreas, la cascada de diferencial de presión y el control de la  
9994 contaminación y de la contaminación cruzada. En vista de estos aspectos críticos el diseño de un  
9995 sistema HVAC debe llevarse a cabo en forma conjunta con la etapa de diseño de la planta  
9996 farmacéutica.  
9997

9998 La ventilación, la temperatura y humedad relativa deben asegurar la ausencia de efectos adversos  
9999 sobre la calidad de los productos farmacéuticos durante la fabricación y su almacenamiento, como  
10000 así también en el funcionamiento de los equipos.  
10001

10002 Este Anexo se aplica a sistemas para fabricación de formas farmacéuticas no estériles incluyendo  
10003 sólidos, líquidos y semisólidos. Aunque podría aplicarse a otras formas farmacéuticas.  
10004

10005 **2. OBJETIVO GENERAL**  
10006

10007 El objetivo de este Anexo se focaliza en los requerimientos de diseño y fabricación del sistema  
10008 HVAC para las empresas que elaboran formas farmacéuticas sólidas, líquidas, semisólidas  
10009 incluyendo a productos biológicos, herbarios y etapas finales de obtención de ingredientes  
10010 farmacéuticos activos- IFA's, todas ellas no estériles.  
10011

10011 Las formas farmacéuticas no estériles incluyen:

- 10012 • Productos con baja actividad acuosa (menos susceptibles a la contaminación  
10013 microbiológica) por ejemplo comprimidos, polvos para suspensión extemporánea.
- 10014 • Productos con alta actividad acuosa (más susceptibles a la contaminación microbiológica)  
10015 por ejemplo líquidos, gotas, cremas.

10016 Para sistemas HVAC aplicados a la fabricación de productos farmacéuticos estériles (Anexo I)  
10017 y productos críticos existen otros requerimientos adicionales.  
10018

10019 Pueden existir otros requerimientos para el diseño de un sistema HVAC no incluidos en este  
10020 Anexo, ya que es casi imposible describir las necesidades para cada una de las empresas abocadas  
10021 a la fabricación de productos medicinales.  
10022

10023 **3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**  
10024

10025 **3.1** La protección de los productos, del personal y del medio ambiente son tres objetivos  
10026 principales que deben ser considerados para el correcto diseño del sistema HVAC.

10027 **3.2** El fabricante debe conocer el tipo de productos que intenta elaborar antes de diseñar el sistema  
 10028 HVAC. *(Una empresa que intenta elaborar multi productos tendrá que incluir parámetros de*  
 10029 *diseño más exigentes, con respecto al control de la contaminación cruzada, comparada con una*  
 10030 *empresa que intenta elaborar un solo producto).*

10031  
 10032 **3.3** El riesgo terapéutico y la susceptibilidad de degradación de los productos debe ser evaluado  
 10033 para definir los requerimientos ambientales de fabricación. El Análisis de riesgo debe aplicarse  
 10034 desde la etapa del requerimiento de usuario hasta la validación del sistema HVAC. Los protocolos  
 10035 de validación deben estar referidos y justificados en base al análisis de riesgo realizado.

10036  
 10037 **4. INSTALACIONES**

10038  
 10039 **4.1** La selección de los materiales de construcción y acabado tienen un impacto en el grado de  
 10040 limpieza de las áreas y sobre el desempeño del sistema HVAC. Los materiales seleccionados para  
 10041 el acabado no deben desprender polvo ni liberar partículas que impacten en el grado de limpieza  
 10042 del área. No deben ser absorbentes y deben permitir la fácil limpieza. Para reducir la acumulación  
 10043 de polvo y facilitar la limpieza debe existir un mínimo de ángulos, estantes, armarios y equipos  
 10044 dentro del área.

10045  
 10046 **4.2.** La eficiencia del sistema de tratamiento de aire y los niveles de limpieza de las áreas (grados)  
 10047 están directamente relacionados con:

10048  
 10049 **4.2.1.** Existencia de esclusas de personal, de materiales y/o pasos de materiales, áreas de  
 10050 vestuarios y pasillos de circulación interna con un flujo de movimientos que eviten o limiten la  
 10051 contaminación cruzada y la transferencia de aire entre áreas clasificadas de diferentes grados de  
 10052 limpieza. Deben tener inyección y extracción de aire tratado de corresponder.

10053  
 10054 **4.2.2.** Exclusas, vestuarios y pasajes deben estar diseñados para garantizar la cascada de presión  
 10055 entre éstos y las áreas con las que se comunican.

10056  
 10057 **4.2.3.** Flujo de personal y materiales: Tanto el personal como los materiales no deben moverse  
 10058 desde zonas de alto grado de limpieza a zonas de menor grado y regresar a las primeras. En caso  
 10059 de ocurrir deben contar con procedimientos de cambio de vestimenta y descontaminación  
 10060 validados.

10061  
 10062 **4.2.4.** La última etapa del vestuario debe ser del mismo grado que el área a la que se accede.

10063  
 10064 **4.2.5.** Para evitar fugas de aire y pérdida de diferencial de presión las puertas deben estar  
 10065 debidamente instaladas y selladas. El diseño del sistema HVAC debe contemplar la pérdida de  
 10066 aire que normalmente ocurre a través de puertas correctamente instaladas. El diseño de las mismas  
 10067 debe evitar la existencia de huecos (bocallaves) y picaportes no sanitarios de modo de permitir  
 10068 una limpieza adecuada. El mantenimiento de las puertas es un factor crítico en el control de  
 10069 presión del área *(una puerta mal ajustada puede comprometer severamente el diferencial de*  
 10070 *presión).*

10071  
 10072 **4.2.6** La apertura de las puertas debe realizarse hacia el área de mayor presión, de modo que  
 10073 facilite su cierre. Se permiten excepciones en caso de puertas de emergencia o contra incendios.  
 10074 En este caso las aperturas deben estar controladas y su uso registrado.

10075  
 10076 **4.2.7.** Las puertas de las esclusas o pasos no deben abrirse simultáneamente. Debe existir un  
 10077 sistema de interbloqueo y/ o un sistema de alarma visual o auditivo para prevenir la apertura de  
 10078 más de una puerta al mismo tiempo o que una de ellas permanezca abierta por un tiempo  
 10079 prolongado. Se debe realizar un análisis de riesgo para determinar cuáles son las puertas críticas  
 10080 que deben estar interbloqueadas.

10081 **4.3.** Deben existir diferenciales de presión para separar áreas con diferentes niveles de limpieza  
 10082 y para prevenir la contaminación cruzada. Los diferenciales pueden ser negativos o positivos  
 10083 dependiendo del diseño y formas farmacéuticas a elaborar.

10084 *Los diferenciales de presión pueden ser mayores o menores dependiendo del diseño específico y*  
 10085 *las operaciones. El propósito del diferencial de presión es enfatizar la separación entre áreas de*  
 10086 *diferentes niveles de limpieza y proveer contención para la prevención de la contaminación*  
 10087 *cruzada. Donde no existen diferencias en los niveles de limpieza y no existe un potencial riesgo*  
 10088 *de contaminación cruzada un diferencial de presión igual a 0 (cero) puede ser aplicado.*

## 10090 **5. DISEÑO DEL SISTEMA HVAC Y SUS COMPONENTES**

### 10092 **5.1. General**

10094 **5.1.1.** El grado de limpieza de las áreas destinadas a sólidos no estériles incluyendo esclusas,  
 10095 pasos, vestuarios y pasillos de circulación interna debe cumplir como mínimo Clase o Grado D  
 10096 (ISO 8, según ISO 14644-1) en reposo, para partículas no viables de 0.5µm y 5µm. Para partículas  
 10097 viables ver Tabla 1.

10099 **5.1.1.1.** El grado de limpieza de las áreas destinadas a líquidos y semisólidos no estériles  
 10100 incluyendo esclusas, pasos, vestuarios y pasillos de circulación interna debe cumplir como  
 10101 mínimo Grado D en reposo ó Grado C para productos susceptibles, en ambos casos para partículas  
 10102 no viables de 0.5µm y 5µm.

10103 Para partículas viables ver **Tabla 1**.

10104 **Tabla 1:** Calidad microbiológica de áreas de fabricación de productos no estériles

| Área  | Límites en operación  |  | Límites en reposo<br>ufc/m <sup>3</sup> | Frecuencia de monitoreo |
|---|---|--|---|-------------------------|
|   | Límite alerta <sup>(3)</sup><br>ufc/m <sup>3</sup> <sup>(2)</sup> | Límite acción <sup>(3)</sup><br>ufc/m <sup>3</sup> |   |                         |
| Fabricación de f.f. <sup>(1)</sup> semisólidas y líquidas | 200   | 300  | 100                                     | semanal                 |
| Fabricación de f.f. de sólidos                            | 300   | 400  | 200                                     | mensual                 |

10106 <sup>(1)</sup> formas farmacéuticas

10107 <sup>(2)</sup> unidades formadoras de colonias por m<sup>3</sup>

10108 <sup>(3)</sup> Valores orientativos. De acuerdo a las actividades del área, y a los productos manipulados la  
 10109 empresa deberá establecer sus propios límites, basados en un análisis de riesgo y en los estudios  
 10110 de tendencia.

10112 **5.1.2.** La selección del grado de limpieza de las áreas se debe basar en un análisis de riesgo  
 10113 evaluando, entre otros criterios, la susceptibilidad del producto a la contaminación microbiana,  
 10114 la vía de administración y la calidad microbiológica según Disposición ANMAT N° 7667/2010  
 10115 o sus modificaciones y según Farmacopea Argentina edición vigente. Una vez definido el grado  
 10116 de las áreas y las condiciones ambientales se debe realizar la calificación correspondiente.

10118 **5.1.3.** Deben estar instalados los sistemas de monitoreo de las condiciones ambientales y  
 10119 diferenciales de presión, ya sean automáticos o manuales, debidamente calificados y/o calibrados.  
 10120 La frecuencia del monitoreo debe estar definida de manera tal que se puedan realizarlos estudios  
 10121 de tendencia en operación y en reposo. Deben estar definidas y planificadas las actividades de  
 10122 mantenimiento preventivo.



10123 *Los parámetros críticos a monitorear pueden incluir temperatura, humedad relativa, diferencial*  
 10124 *de presión, caudal de inyección de aire, etc.*

10125

10126 **5.1.4.** El sistema de monitoreo debe estar preferentemente conectado a una alarma (visual o  
 10127 sonora), seteada con los rangos de los parámetros críticos (máximos y mínimos), que permita  
 10128 detectar cualquier fuera de especificación (OOS). *La falla en el caudal de aire, ya sea inyectado,*  
 10129 *de retorno o de extracción localizada de polvos, pueden causar un desbalance del sistema*  
 10130 *resultando, por ejemplo, en una alteración de las cascadas de presión o un flujo de aire inverso,*  
 10131 *incrementando el riesgo de contaminación.*

10132

10133 **5.1.5.** Debe existir un procedimiento con las acciones a seguir por el personal en caso de que se  
 10134 accione el sistema de alarma (por ejemplo parar la producción, cerrar los contenedores con  
 10135 producto expuesto, trasladar los productos, etc.). En caso de OOS se debe realizar un análisis de  
 10136 riesgo e implementar un plan de CAPAs.

10137

10138 **5.1.6.** En la matriz del análisis de riesgo del funcionamiento del sistema HVAC se debe incluir la  
 10139 evaluación de un monitoreo de los componentes de las unidades manejadoras de aire- UMA (por  
 10140 ejemplo alarmas para caudal, diferencial de presión de los filtros que las componen, paradas  
 10141 automáticas) ya que una falla del sistema HVAC puede causar presiones positivas o negativas  
 10142 excesivas resultando en un daño estructural de los componentes de la UMA. Se debe evaluar el  
 10143 riesgo del encendido, apagado y de reducción del gasto energético de las UMAs relacionándolo  
 10144 con los requerimientos de grado de limpieza de las áreas y de los productos procesados en ellas.  
 10145 (Ver 9.3.18.)

10146

10147 **5.1.7.** Los equipos de tratamiento de aire (UMAs) y los sistemas de extracción de aire y polvos  
 10148 deben instalarse de manera tal que se encuentren cercanos a las áreas que asisten (aumentando así  
 10149 su eficiencia). Las actividades relacionadas con el mantenimiento de los mismos deben realizarse  
 10150 fuera de las áreas de manufactura.

10151

## 10152 **5.2. Distribución de aire**

10153 *De acuerdo a la naturaleza de los activos manejados y las formas farmacéuticas a elaborar puede*  
 10154 *requerirse trabajar con flujos laminares verticales, horizontales o en áreas con flujo turbulento.*

10155 **5.2.1.** En caso que en las áreas productivas no posean esclusas de personal y/o de materiales que  
 10156 permitan garantizar un diferencial de presión entre el área en donde el producto está expuesto y  
 10157 su entorno, la ubicación de los puntos de inyección y de retorno (rejillas) debe estar diseñada  
 10158 de tal manera que garantice la disminución del riesgo de contaminación o contaminación cruzadas  
 10159 de productos y personal.

10160

10161 **5.2.2.** La ubicación de las rejillas de inyección y de retorno o extracción de aire deben proveer  
 10162 una efectiva ventilación del área. Preferentemente las rejillas de retorno o extracción deben  
 10163 situarse en la parte inferior de las paredes. Sin embargo cuando esto no es posible y se encuentran  
 10164 ubicadas en el techo (lateralmente a las de inyección) las renovaciones de aire deben ser mayores  
 10165 para alcanzar la condición requerida de limpieza del área. Las rejillas inferiores de extracción son  
 10166 ideales para suprimir polvo (por ejemplo elaboración de sólidos) pero no son esenciales donde el  
 10167 polvo no es liberado (por ejemplo elaboración de líquidos).

10168

10169 **5.2.3.** Existen dos sistemas básicos para el tratamiento de aire de las áreas productivas: un sistema  
 10170 con recirculación y un sistema 100% aire fresco. Para ambos sistemas se debe realizar un análisis  
 10171 de riesgo para determinar la eficiencia de los filtros (EN rating EN 779 y 1822: 2009), la necesidad  
 10172 de colocar filtros en los ductos de retorno/extracción teniendo en cuenta las características del  
 10173 producto, su criticidad y la carga de polvo generada en el ambiente de trabajo. Cuando se trabaja  
 10174 con aire recirculado además debe calcularse mediante el análisis de riesgo el porcentaje de  
 10175 recirculación adecuado.

10176 **5.2.4** Para productos críticos es necesario utilizar filtros de alta eficiencia (HEPA) para la  
 10177 inyección y el retorno o extracción. Estos filtros pueden estar ubicados en la UMA (en forma  
 10178 distal) o en el área (en forma terminal). En determinados casos son preferibles los filtros  
 10179 terminales ya que pueden ayudar a prevenir la contaminación cruzada entre áreas cuando existe  
 10180 una condición de falla de la ventilación.

10181  
 10182 **5.2.5.** Si en el ambiente laboral existen solventes o vapores inflamables no debe trabajarse con  
 10183 aire recirculado, se debe trabajar con 100% de aire renovado. Si el aire ambiental contiene  
 10184 partículas de polvo altamente tóxicas la recirculación de aire del área a la UMA solo puede  
 10185 realizarse si está avalada por un análisis de riesgo que demuestre que se han tomado las medidas  
 10186 de protección adecuadas y precauciones especiales (por ejemplo triple filtración por HEPAs)

10187  
 10188 **5.2.6.** Las ruedas de recuperación de energía (entre una UMA de inyección y una de extracción,  
 10189 sistema de 100% aire renovado) utilizadas en empresas multi producto no deben convertirse en  
 10190 una fuente posible de contaminación cruzada, por lo que deben estar sujetas a un análisis de riesgo  
 10191 para determinar si existe la posibilidad de contaminación durante su funcionamiento.

10192  
 10193 **5.2.7.** En áreas productivas mono producto y en áreas en las cuales no se genera polvo, la  
 10194 contaminación cruzada no es posible o se reduce a su mínima expresión, el uso de filtros HEPAs  
 10195 queda sujeto al grado de limpieza requerido para las áreas.

10196

### 10197 **5.3 Componentes adicionales del sistema HVAC**

10198

10199 **5.3.1.** De acuerdo a la naturaleza y sensibilidad de los insumos manipulados en las áreas puede  
 10200 requerirse control de humedad. El dispositivo de control debe estar incluido en la unidad de  
 10201 tratamiento de aire. Colocar dichos dispositivos en el área productiva no es aceptable ya que puede  
 10202 ser una fuente de contaminación o contaminación cruzada, a menos que se demuestre lo contrario  
 10203 mediante un adecuado análisis de riesgo.

10204

10205 **5.3.2.** Dependiendo de la ubicación y condiciones climáticas de la región en donde se localiza la  
 10206 empresa, pueden requerirse por ejemplo:

- 10207 a. Bobinas para precalentar el aire que ingresa a la UMA en caso de climas muy fríos.
- 10208 b. Dispositivos de calor (calentadores) para control de la humedad.
- 10209 c. Instrumentos de control automático de volumen de aire.
- 10210 d. Atenuadores sonoros.
- 10211 e. Eliminador de nieve para prevenir su ingreso a la UMA, para evitar el bloqueo del  
 10212 flujo de aire.
- 10213 f. Eliminador de polvo en regiones muy secas o áridas.
- 10214 g. Eliminador de humedad en áreas muy lluviosas.
- 10215 h. Bobinas de enfriado del aire en climas muy calientes o muy húmedos.
- 10216 i. Drenaje del condensado en la UMA.

10217 Todos los componentes necesarios para garantizar un ambiente limpio y controlado de trabajo  
 10218 según los requerimientos de usuario deben estar incluidos en los diagramas de las UMA's y estar  
 10219 sujetos a un Programa de mantenimiento preventivo y correctivo.

10220

## 10221 **6. PROTECCIÓN**

10222

### 10223 **6.1. Productos y personal**

10224

10225 **6.1.1.** Las áreas de manufactura de productos medicinales, en las cuales los materiales de partida,  
 10226 intermedios y productos, utensilios, materiales de acondicionamiento primario y equipamiento  
 10227 están expuestos al ambiente, deben estar definidas como áreas/zonas limpias, áreas controladas  
 10228 o segregadas.

10229 **6.1.2.** Lograr un grado particular de limpieza en un área depende de un número de criterios  
 10230 incluidos durante el diseño y en las distintas etapas de la calificación. Solamente un balance  
 10231 adecuado entre los diferentes criterios permite alcanzar un eficiente grado de limpieza en el área.  
 10232

10233 **6.1.3.** Algunos criterios que afectan el grado de limpieza de las áreas y que deben considerarse  
 10234 son:

- 10235 a. estructura y acabado del área;
- 10236 b. control de polvo y contaminantes;
- 10237 c. filtración del aire;
- 10238 d. renovación/cambios de aire;
- 10239 e. flujo de aire y direccionalidad;
- 10240 f. capacidad de recuperación;
- 10241 g. presión del área;
- 10242 h. localización de las rejillas de inyección, retorno y extracción de aire;
- 10243 i. temperatura;
- 10244 j. humedad relativa;
- 10245 k. flujo de materiales;
- 10246 l. flujo de personal;
- 10247 m. procedimientos de vestimenta;
- 10248 n. movimiento de equipos;
- 10249 o. proceso de manufactura (sistemas abiertos o cerrados);
- 10250 p. condiciones ambientales externas;
- 10251 q. ocupación;
- 10252 r. tipos de producto;
- 10253 s. métodos de limpieza (POEs de limpieza).

10254 **6.1.4.** El tipo de filtros utilizados y los recambios de aire deben estar definidos para cumplir con  
 10255 la clase de área requerida.  
 10256

10257 **6.1.5.** Los cambios de aire o renovaciones deben estar basados en un análisis de riesgo  
 10258 considerando varios parámetros críticos teniendo como criterio primario el grado o clase  
 10259 requerida del área.  
 10260

10261 **6.1.6.** Los cambios de aire varían normalmente entre 6 a 20 renovaciones/hora. Se determinan  
 10262 considerando:  
 10263

- 10264 a. la condición de limpieza requerida del área: si dicha condición es en reposo o en  
 10265 actividad;
- 10266 b. las características del producto (por ejemplo olor, higroscópico, etc.);
- 10267 c. la calidad y filtración del aire inyectado;
- 10268 d. partículas generadas en el proceso de fabricación;
- 10269 e. partículas generadas por los operarios;
- 10270 f. configuración del área y de las ubicaciones de las rejillas de inyección/retorno y de las de  
 10271 extracción;
- 10272 g. suficiente caudal de aire para lograr el efecto de contención y limpieza del área;
- 10273 h. suficiente caudal de aire para controlar la carga de calor durante la operación;
- 10274 i. suficiente caudal de aire para lograr el balance con el caudal de extracción;
- 10275 j. suficiente caudal de aire para mantener la presión requerida.  
 10276

10277 **6.1.7.** La clasificación de las áreas (determinar la clase o grado del área) debe realizarse antes de  
 10278 la instalación de los equipos (*as built*), en reposo (condición donde la instalación está completa,  
 10279 y el equipamiento de producción ha sido instalado y está operando, pero no está presente el  
 10280 personal) y en operación (condición donde la instalación está funcionando en el modo operativo  
 10281 definido y el número de personal especificado está presente).  
 10282

10283 **6.1.8.** Teniendo en cuenta el tamaño de los equipos y que las áreas a veces se terminan de  
10284 construir una vez instalado el equipamiento, la condición *as built* no siempre puede realizarse.

10285  
10286 **6.1.9.** En las áreas destinadas a la elaboración de sólidos, debido al polvo generado por la  
10287 manipulación de los materiales de partida, la clasificación debería realizarse en reposo.

10288  
10289 **6.1.10.** La cantidad de personal y la ubicación de las posiciones de trabajo para cada área debe  
10290 estar incluida en un procedimiento operativo estándar y ser respetada y registrada al momento  
10291 de realizar la calificación en operación. Para evaluar el buen funcionamiento a través del tiempo  
10292 del sistema HVAC, no es posible comparar resultados obtenidos sin registrar las condiciones en  
10293 que dichas clasificaciones se realizaron.

10294  
10295 **6.1.11.** Se debe efectuar un análisis de riesgo para determinar las áreas que están sujetas a un  
10296 ensayo de recuperación. La recuperación se realiza para determinar el tiempo en que la instalación  
10297 es capaz de retornar al nivel especificado de limpieza, temperatura, humedad, límites microbianos,  
10298 presión, etc. El test de recuperación debe demostrar una reducción en la concentración de  
10299 partículas por un factor de 100 en un tiempo determinado. (ISO 14644-3 B.12). El tiempo para  
10300 la recuperación debe ser el más breve posible. Se requiere la realización del ensayo de  
10301 recuperación para determinar, además, el tiempo en recuperar la condición especificada del área  
10302 luego de un corte de energía eléctrica o por falla en el sistema de tratamiento de aire. *(En algunas*  
10303 *instancias es imposible incrementar el número de partículas para determinar una reducción en*  
10304 *un factor de 100, (por ejemplo para Clase 8) ya que la concentración mayor de partículas*  
10305 *necesarias puede dañar al contador utilizado. En este caso puede utilizarse el método incluido*  
10306 *en ISO 14644-3 B.12.3.2).*

10307  
10308 **6.1.12.** El nivel de protección y limpieza del área debe determinarse de acuerdo a los productos  
10309 a elaborar, al proceso usado y la susceptibilidad de los productos a la degradación. Las partículas  
10310 generadas y el grado de filtración son parámetros críticos para determinar el nivel de protección  
10311 requerido. Ver **Tabla 2**.

10312  
10313 **6.1.13.** Los contaminantes en el área deben ser diluidos por renovaciones de aire apropiadas o por  
10314 utilización de rejillas que generen flujos turbulentos, con difusores por inducción, de placas  
10315 perforadas o rotacionales o por estaciones de trabajo con perforaciones inferiores que garantizan  
10316 no solo la adecuada eliminación de los contaminantes sino también la protección de los  
10317 operadores. (Ver punto 6.2.8)

10318

## 10319 **6.2 Filtración y patrones de aire**

10320  
10321 **6.2.1.** El tipo de filtros requeridos depende de la calidad del aire suministrado al ambiente y del  
10322 retorno (si aplica) y también de la tasa de renovaciones de aire. En la **Tabla 3** se ejemplifican  
10323 niveles de filtración recomendados para diferentes niveles de protección en las áreas de  
10324 manufactura. El titular de una autorización de manufactura es responsable de utilizar los filtros  
10325 apropiados en sus áreas.

10326  
10327 **6.2.2.** Las clases de filtros siempre deben estar informadas de acuerdo a un Método de ensayo  
10328 estándar, ya que si solo se identifican con la eficiencia del filtro puede resultar en la selección del  
10329 filtro equivocado. *(Para un mismo filtro, diferentes métodos de ensayo pueden dar resultados de*  
10330 *eficiencia distintos para un tamaño de partículas específico).* Se debe utilizar la clasificación EN  
10331 779:2012 (para filtros G1 a F9) y EN 1822:2009 (E10 a H14) o ISO 1017 29463.

10332

**Tabla 2 Ejemplos de niveles de protección**

| <i>Nivel</i>   | <i>condición</i> | <i>Ejemplo de área</i>                                     |
|----------------|------------------|--|
| <b>Nivel 1</b> | General          | Área con gestión interna y mantenimiento normal sin riesgo |

10334

|                |            |  |
|----------------|------------|--|
|                |            | potencial de contaminación de productos por ejemplo almacenamiento /depósitos, almacenamiento de intermedios o graneles (cuando corresponda), acondicionamiento secundario.  |
| <b>Nivel 2</b> | Protegida  | Área en la cual se deben tomar acciones para proteger los materiales de partida o productos de una contaminación o degradación directa o indirecta, por ejemplo, lavado de utensilios o partes de equipos de productos no críticos, almacenamiento de intermedios o graneles, primera estación de cambio de vestimenta.                                |
| <b>Nivel 3</b> | Controlada | Área en la cual se definen condiciones ambientales específicas, controladas y monitoreadas para prevenir la contaminación o degradación de los materiales de partida o productos, por ejemplo donde productos, materiales de partida y componentes son expuestos al ambiente, zonas de lavado de equipos o partes de equipos en contacto con producto. |

10335

10336

**Tabla 3 Niveles de protección y filtración recomendada**

| <i>Nivel de protección</i> | <i>Filtración recomendada</i>  |
|----------------------------|--|
| <b>Nivel 1</b>             | Filtros primarios solamente (por ejemplo EN 779 G4).   |
| <b>Nivel 2</b>             | Áreas protegidas que operan con aire recirculado o aire 100% renovado<br>Filtros primarios y secundarios (por ejemplo EN 779 G4 + F8 o F9).  |
| <b>Nivel 3</b>             | Áreas de producción que operan con un porcentaje de aire recirculado, con potencial riesgo de contaminación cruzada: Filtros primarios más secundarios más terciarios (por ejemplo EN 779 G4 + F8 + EN 1822 H13).<br>Áreas con 100% de aire renovado, sin recirculación: por ejemplo Filtros G4 + F8 o F9 son aceptables, dependiendo de la criticidad del producto. |

10337

10338

10339

10340

10341

10342

10343

10344

10345

10346

10347

10348

10349

10350

10351

10352

10353

10354

10355

10356

10357

10358

10359

**6.2.3.** La selección de filtros por parte del elaborador se debe basar en las condiciones ambientales de contaminación y en los requerimientos de BPF según tipos de productos.

**6.2.4.** Una pre-filtración correcta extiende la vida útil de los filtros más costosos de mayor eficiencia

**6.2.5.** La direccionalidad del flujo de aire entre las áreas de manufactura o de acondicionamiento primario debe contribuir para prevenir la contaminación. Los flujos de aire deben estar planificados en conjunto con la ubicación de los operadores para minimizar la contaminación de los productos por el operador y también para proteger al operador de la inhalación de polvos.

**6.2.6.** La inyección y extracción de aire en las esclusas de personal y de materiales deben estar localizadas para que el flujo de aire se dirija desde el área más limpia hacia el área de menor grado de limpieza para garantizar el grado de limpieza entre las dos áreas adjuntas.

**6.2.7.** Los difusores de aire deben ser seleccionados considerando los requerimientos del área y la posición del equipamiento y de los operadores. Los difusores de alta inducción como los que se usan en aire acondicionados no deben ser utilizados en las áreas en donde se genera o libera polvo. Los difusores deben introducir el aire con la menor cantidad de inducción para maximizar el efecto de lavado del ambiente. En áreas en donde se libera gran cantidad de polvo, difusores de placas perforadas o de baja inducción rotacionales (*swirl diffusers*) con localización inferior de extracción o retorno deben utilizarse para reducir a un mínimo nivel el polvo liberado.

10360 **6.2.8.** El tipo de difusor usado para cada área deben ser seleccionados cuidadosamente  
 10361 considerando la dirección del flujo de aire y la cantidad de polvo liberado en operación. (Evitar  
 10362 el uso de difusores con clapetas móviles expuestas a la sala). Difusores de inducción y de rotación  
 10363 favorecen la dilución del aire en el área y se pueden usar cuando la liberación de polvos mínima.  
 10364 Si se utilizan en un área con alta liberación de polvo su uso puede mover el polvo en la corriente  
 10365 de aire y esparcirlo a todo el ambiente del área incrementando el peligro de contaminación del  
 10366 ambiente y de los operadores.

10367  
 10368 **6.3. Flujo unidireccional**

10369  
 10370 **6.3.1.** Cabina de protección con estaciones de trabajo con perforaciones inferiores o Unidades de  
 10371 Flujos unidireccionales (Flujos laminares -FL) se deben usar para áreas de pesada  
 10372 (fraccionamiento de materiales de partida) o áreas de muestreo para proveer protección a los  
 10373 productos y a los operadores. El área en donde se ubica la cabina o el FL debe tener una provisión  
 10374 de aire para mejorar la contención. La contención de polvo en un área de pesada debe demostrarse  
 10375 realizando un test de humo u otro test apropiado.

10376  
 10377 **6.3.2.** El muestreo de materiales de partida, acondicionamiento primario, intermedios, graneles  
 10378 y productos debe ser realizado en las mismas condiciones ambientales requeridas para las áreas  
 10379 de fabricación del producto.

10380  
 10381 **6.3.3.** En el área de pesada y fraccionamiento la cabina o el FL debe proveer estaciones de trabajo  
 10382 con perforaciones inferiores para contener el polvo y proteger al operador. El entorno del área  
 10383 debe cumplir con las mismas condiciones ambientales requeridas para las áreas de manufactura.

10384  
 10385 **6.3.4.** La velocidad del flujo unidireccional no debe afectar la sensibilidad de las balanzas en el  
 10386 área de pesadas aunque deben contener el polvo y proteger al operador. Por ello se prefiere utilizar  
 10387 el término de Cabinas de protección en lugar de Unidades de Flujo laminar (FL) para evitar la  
 10388 confusión de las requeridas para Grado A. Para prevenir el escape de polvo al ambiente es  
 10389 conveniente que exista una ligera corriente de aire desde el área lindante (entorno) hacia la zona  
 10390 protegida de la cabina. La cantidad de aire extraído desde la parte inferior de la cabina debe ser  
 10391 mayor que la cantidad de aire inyectada.

10392  
 10393 **6.3.5.** La ubicación del operador en relación a la fuente de liberación de polvo y el flujo de aire  
 10394 debe estar determinada para asegurar que el operador no se encuentra en la corriente de aire lo  
 10395 que puede conducir a una contaminación del producto manipulado y que evite una exposición del  
 10396 operador al polvo.

10397  
 10398 **6.3.6.** Una vez diseñada y calificada el área de pesadas, la configuración incluyendo la ubicación  
 10399 de operadores e insumos manipulados debe estar incluida en un POE. Cualquier cambio debe ser  
 10400 analizado utilizando un análisis de riesgo apropiado.

10401  
 10402 **6.3.7.** El elaborador debe seleccionar el uso de un flujo unidireccional vertical u horizontal para  
 10403 garantizar la mejor protección acorde con una actividad en particular. La selección debe estar  
 10404 sustentada con un análisis de riesgo.

10405  
 10406 **6.3.8.** Las rejillas de retorno o extracción en el área o en las cabinas de pesada o de muestreo  
 10407 deben ser preferentemente del tipo de rejillas perforadas que permiten una fácil limpieza. Los  
 10408 filtros de aire del retorno/extracción pueden estar instalados en forma distal o terminal.

10409  
 10410 **6.3.9.** Los Procedimientos de mantenimiento y limpieza de filtros y ductos deben estar  
 10411 redactados en lenguaje claro para asegurar un constante flujo de aire. Se deben llevar registros  
 10412 de las actividades.

10413 **6.4. Infiltración**

10414

10415 **6.4.1.** La infiltración o ingreso de aire no filtrado en áreas de manufactura no debe ser una fuente  
10416 de contaminación.

10417

10418 **6.4.2.** La estructura edilicia de la planta elaboradora debe ser mantenida a una presión positiva  
10419 con respecto al exterior, para limitar el ingreso de contaminantes. Si debe ser mantenida a una  
10420 presión relativa negativa en relación a la presión relativa ambiente se deben adoptar medidas  
10421 especiales (BPF –parte A, punto 5.21).

10422

10423 **6.4.3.** La ubicación de las áreas con presión negativa deben ser cuidadosamente diseñadas en  
10424 relación a las áreas que la rodean y se debe asegurar que la estructura del edificio esté bien cerrada,  
10425 sellada o contenida.

10426

10427 **6.4.4.** Las zonas negativas deben estar encapsuladas por las áreas con suplemento de aire filtrado  
10428 que las rodean para que solo aire filtrado ingrese en las zonas controladas.

10429

10430 **6.5. Contaminación cruzada y contaminación**

10431

10432 **6.5.1.** Cuando se elaboran diferentes productos, al mismo tiempo, en diferentes áreas  
10433 productivas, se deben tomar medidas para garantizar que el polvo generado no se traslade de un  
10434 área a la otra.

10435

10436 **6.5.2.** La dirección del flujo de aire y el sistema de cascada de diferencial de presión entre áreas  
10437 deben garantizar que no exista posibilidad de contaminación cruzada. La cascada de diferencial  
10438 de presión debe ser tal que el flujo de aire se dirija desde el pasillo limpio hacia el área de  
10439 manufactura, resultando una contención de polvo segura.

10440

10441 **6.5.3.** Para áreas donde el polvo es liberado, el pasillo debe ser mantenido a una presión más alta  
10442 que el área y más alta que la presión atmosférica (por ejemplo: diseño de instalaciones con presión  
10443 negativa para la manufactura de productos críticos,)

10444

10445 **6.5.4.** La contención debe alcanzarse aplicando el concepto de presión diferencial (alta presión  
10446 diferencial, bajo flujo de aire) o el concepto de desplazamiento (baja presión diferencial, alto flujo  
10447 de aire) o utilizando barreras físicas con esclusas de personal y materiales. El concepto de  
10448 desplazamiento no puede ser aplicado en áreas que requieren segregación.

10449

10450 **6.5.5.** La cascada de presión debe ser establecida individualmente para cada línea productiva (o  
10451 instalación) en relación a los productos que se elaboran y el nivel de protección requerido. El  
10452 régimen de cascada de presión y la dirección del flujo de aire debe ser apropiado para los  
10453 productos y procesos usados y deben proveer protección ambiental y del operador.

10454

10455 **6.5.6.** Para limitar la entrada o la salida de aire se debe asegurar que los techos, paredes, ajustes  
10456 de puertas y accesorios de iluminación se encuentren debidamente sellados

10457

10458 **6.6. Concepto de Diferencial de presión** (alto diferencial de presión, bajo flujo de aire)

10459 *El concepto de diferencia de presión debe ser usado en forma conjunta con otras técnicas o*  
10460 *conceptos de contención como por ejemplo esclusas de doble puerta.*

10461

10462 **6.6.1.** El diferencial de presión entre un área limpia hacia otra adyacente menos limpia se genera  
10463 por el balance entre la cantidad del aire inyectado y del aire extraído, dando como resultado un  
10464 gradiente de presión. Las fugas a través de los bordes de las puertas como resultado de la  
10465 diferencia de presión son aceptables, siempre que se garantice que el área con polvo expuesto  
10466 quede contenida.

10467 **6.6.2.** El diferencial de presión debe ser de magnitud suficiente para asegurar la contención y la  
10468 prevención de un flujo reverso, pero no tan alta para crear problemas de turbulencia.  
10469

10470 **6.6.3.** En la consideración del diferencial de presión entre áreas adyacentes se debe tener en  
10471 cuenta las variaciones transitorias como por ejemplo un sistema de extracción localizada.  
10472

10473 **6.6.4.** Para lograr el objetivo de contención se debe establecer un diferencial de presión entre  
10474 zonas adyacentes de 15Pa. Diferenciales de presión entre 5 a 20 Pa pueden ser aceptados aunque  
10475 debe garantizarse que con la diferencia de presión demasiado baja con tolerancias en los extremos  
10476 opuestos, no se pueda producir una inversión de flujo. Por ejemplo para un área con tolerancia de  
10477 presión especificada de  $\pm 3$  Pa, debe evaluarse las tolerancias especificadas para las áreas  
10478 adyacentes que operan a mayor o menor presión, de manera que los límites inferiores o superiores  
10479 no se superpongan. Es importante seleccionar presiones y tolerancias tal que no pueda generarse  
10480 un flujo reverso o quedar anulada la direccionalidad del flujo de aire. Además es importante  
10481 especificar si los límites de tolerancia están establecidos para la presión absoluta del área o para  
10482 diferencial de presión entre áreas.  
10483

10484 **6.6.5.** El diferencial de presión entre áreas adyacentes debe ser considerado en un análisis de  
10485 riesgo como parámetro o punto crítico de control. El límite para el diferencial de presión entre  
10486 áreas adyacentes debe ser tal que no exista riesgo de superposición en el rango aceptable de  
10487 operación. Por ejemplo 5 a 15 Pa en un área y de 15 a 30 Pa en el área adyacente, puede resultar  
10488 en una falla de cascada de presión si la primera área trabaja en el límite máximo de tolerancia y  
10489 la segunda en el límite mínimo.  
10490

10491 **6.6.6.** El control y monitoreo de la presión se debe realizar utilizando instrumentos o sistemas  
10492 calibrados y calificados. El cumplimiento con las especificaciones debe estar regularmente  
10493 verificado y los resultados registrados. Los instrumentos para el control de la presión deben  
10494 estar conectados a un sistema de alarma seteada de acuerdo a los niveles de tolerancia resultantes  
10495 del análisis de riesgo aplicado.  
10496

10497 **6.6.7.** Debe existir un procedimiento operativo con la descripción, calificación y límites de  
10498 tolerancia definidos para el sistema de control, asociados a los procedimientos de Control de  
10499 cambios y análisis de riesgo en caso que las condiciones se modifiquen (Manual de Operación y  
10500 Mantenimiento (MOM), ver punto 9.3-Calificación).  
10501

10502 **6.6.8.** En áreas controladas con esclusas que actúan como sumideros o tapones/burbujas, un  
10503 diferencial de presión bajo puede ser aceptable.  
10504

10505 **6.6.9.** Las esclusas son importantes para el mantenimiento de los diferentes regímenes de  
10506 diferencial de presión y para limitar la posibilidad de contaminación cruzada.  
10507

10508 **6.6.10.** Las esclusas pueden estar diseñadas con diferentes regímenes de diferencial de presión  
10509 por lo que actúan como áreas de cascada de presión, sumidero o tapón/burbuja.  
10510

- 10511 a. *cascada de presión:* mayor presión en un área adyacente de un lado y menor presión en el  
10512 área adyacente del otro lado.  
10513 b. *sumidero:* menor presión dentro de la esclusa y mayor presión en áreas adyacentes de  
10514 ambos lados.  
10515 c. *tapón o burbuja:* mayor presión dentro de la esclusa y menor presión en áreas adyacentes  
10516 de ambos lados.  
10517

10518 **6.6.12.** Las puertas deben abrir hacia el lado de mayor presión, para que la presión del área a la  
10519 que asisten, favorezca el cierre de la puerta la cual debe además estar provista con cierre  
10520 automático. Si las puertas debieran abrirse hacia el lado de baja presión, un sistema de cierre



10521 automático debe asegurar que la puerta se mantenga cerrada y que el empuje debido al  
10522 diferencial de presión no permita que la misma permanezca abierta. (Ver 4.2.6 y 4.2.7)

10523

10524 **6.6.13.** Se debe hacer una evaluación de riesgos para determinar si los sistemas de extracción de  
10525 polvo deben estar enclavados a los sistemas de tratamiento de aire del área. La falta de  
10526 enclavamiento podría dar lugar a desequilibrios en la presión en cascada.

10527

10528 **6.6.14.** En cada área debe existir una indicación de la presión establecida con sus límites de alerta  
10529 y acción, para poder verificar el correcto funcionamiento del sistema de aire. Deben estar  
10530 instalados, en el pasillo de circulación central, manómetros calibrados para medir los diferenciales  
10531 de presión entre áreas o las presiones de las áreas. Los valores deben registrarse para cada  
10532 operación a realizar y deben verificarse con frecuencia programada como parte del mantenimiento  
10533 preventivo de áreas. La verificación del cero de los instrumentos debe realizarse con frecuencia  
10534 determinada y la puesta a cero debe estar protegida para evitar manipulaciones no autorizadas.

10535

10536 **6.6.15.** Los medidores de presión, análogos o digitales, deben tener una escala graduada que  
10537 permitan la lectura con una precisión adecuada. Los límites del rango de funcionamiento, pueden  
10538 estar marcados con un código de color en el medidor, para facilitar la lectura y su interpretación.  
10539 Cualquier fuera de especificación (OOS) debe ser fácilmente identificable. Debe existir un  
10540 procedimiento que describa como proceder en caso de un OOS.

10541

10542 **6.6.17.** De acuerdo a la criticidad de las áreas y productos que se elaboran, los sectores que actúan  
10543 como pasaje o tránsito de materiales pueden separar también dos diferentes zonas o áreas. Estos  
10544 sectores pueden ser dinámicos o pasivos. Los pasajes dinámicos deben tener inyección de aire o  
10545 extracción actuando como sectores tapón, sumidero o cascada. Se debe realizar un análisis de  
10546 riesgo para determinar qué sectores deben ser dinámicos.

10547

## 10548 **6.7. Concepto barrera física**

10549

10550 **6.7.1.** De corresponder por la criticidad de los materiales, para evitar la contaminación cruzada  
10551 entre dos zonas, o la contaminación ambiental en un mismo sector, se deben utilizar sistemas  
10552 cerrados de fabricación o sistemas de transferencia de materiales por presión o vacío.

10553

## 10554 **6.8. Temperatura y Humedad relativa**

10555

10556 **6.8.1.** De corresponder, la temperatura y/o la humedad relativa deben ser controladas y  
10557 monitoreadas, para asegurar el cumplimiento de los requerimientos de materiales y productos y  
10558 proveer un ambiente confortable para los operadores.

10559

10560 **6.8.2.** Deben establecerse límites máximos y mínimos de temperatura y humedad relativa  
10561 apropiados para cada área de manufactura. Se deben establecer límites de alerta y acción.

10562

10563 **6.8.3.** Los límites máximos y mínimos de ambos parámetros no deben ser tan estrechos que  
10564 puedan dificultar su cumplimiento o incrementar el costo de una instalación innecesaria.

10565

10566 **6.8.4.** Las áreas en las cuales se requiere trabajar con baja humedad relativa, deben estar  
10567 diseñadas con paredes y techos bien sellados y separadas de un área adyacente con mayor  
10568 humedad por medio de esclusas con tratamiento de aire adecuado.

10569

10570 **6.8.5.** En caso de áreas donde se requiere mantener una determinada humedad (por ejemplo  
10571 instalaciones ubicadas en climas extremadamente secos o extremadamente húmedos), los  
10572 sistemas de humidificación o deshumidificación deben ser componentes del sistema de  
10573 tratamiento de aire.

10574 **6.8.6.** Los humidificadores deben evitarse por ser una posible fuente de contaminación (por  
 10575 ejemplo crecimiento microbiológico). Cuando se requiere humidificar el ambiente laboral puede  
 10576 ser necesario ingresar en la corriente de aire tratado una inyección de vapor limpio. En el caso  
 10577 de requerir incrementar la humedad se debe realizar una evaluación del riesgo de contaminación  
 10578 del producto para determinar si debe utilizarse agua purificada o vapor limpio.

10579  
 10580 **6.8.7.** Los sistemas de humidificación deben tener drenaje, el condensado no debe acumularse en  
 10581 el sistema HVAC.

10582  
 10583 **6.8.8.** Sistemas de humidificación, como por ejemplo por evaporación, atomización o *spray* de  
 10584 agua en forma de niebla, no son aceptables por su potencial riesgo de contaminación microbiana.

10585  
 10586 **6.8.9.** El material de los ductos cercanos al sistema humidificador no debe agregar  
 10587 contaminantes al aire que no podrán ser removidos por los filtros finales del sistema HVAC.

10588  
 10589 **6.8.10.** Los filtros de aire no deben estar ubicados inmediatamente después del humidificador  
 10590 (aguas abajo), la humedad en los filtros puede generar crecimiento bacteriano.

10591  
 10592 **6.8.11.** Las superficies frías deben estar aisladas para prevenir condensación dentro del área  
 10593 limpia o en los componentes del sistema HVAC.

10594  
 10595 **6.8.12.** El uso de secadores con silica gel o cloruro de litio cumple requerimientos de BPF ya que  
 10596 está demostrado que no son fuentes de contaminación.

10597  
 10598 **6.8.13.** Cuando se especifica un rango aceptable de humedad relativa debe también estar definido  
 10599 el rango de temperatura.

## 10600 **7. CONTROL DE POLVO**

10601  
 10602  
 10603 **7.1.** Los contaminantes como polvo o vapor deben ser eliminados en el punto en donde se  
 10604 generan. Se debe utilizar un sistema de extracción localizada. El sistema HVAC no es apto como  
 10605 mecanismo primario de control de polvo.

10606  
 10607 **7.2.** La extracción en el punto de uso puede ser realizada con un dispositivo fijo (campana de  
 10608 captura) con alta velocidad de extracción o con un brazo articulado móvil o fijo con boquillas.  
 10609 Deben estar diseñados y posicionados en los puntos críticos de generación para prevenir la  
 10610 contaminación por diseminación de polvo en el ambiente. (*Si se observa polvo sobre la superficie*  
 10611 *de equipos, piso o paredes es indicación de que el sistema seleccionado de extracción no es*  
 10612 *efectivo*).

10613  
 10614 **7.3.** El sistema de extracción debe poseer la suficiente velocidad de transferencia para asegurar  
 10615 que el polvo no queda retenido en el interior de los ductos. Se deben planificar revisiones  
 10616 periódicas de funcionamiento para asegurar que el polvo ha sido eliminado de los ductos.

10617  
 10618 **7.4.** La velocidad requerida de transferencia debe estar determinada evaluando por ejemplo la  
 10619 densidad del polvo liberado. (*Generalmente, a mayor densidad mayor velocidad de transferencia,*  
 10620 *dicha velocidad oscila entre 15-20m/s.*)

10621  
 10622 **7.5.** Generalmente un punto de extracción no es suficiente para capturar todos los  
 10623 contaminantes, debe proveerse un flujo de aire direccional para asistir a la remoción completa de  
 10624 polvo y/o vapores de las áreas.

10625  
 10626 **7.6.** En un área que opera con flujo turbulento el aire filtrado debe ser introducido por difusores  
 10627 ubicados en el techo y cercanos a las puertas de entrada al área y la extracción/retorno ubicada

10628 en la parte inferior más lejana del ingreso al área, para garantizar el efecto de lavado (*flushing*)  
10629 Este efecto debe ser verificado por medio de un análisis de visualización con humo.

10630

10631

7.7. Deben ser utilizados pasos adicionales tal como manipular productos en sistemas cerrados como aisladores, cuando se manejan productos críticos.

10632

10633

10634

## 8. PROTECCION DEL MEDIO AMBIENTE

10635

10636

### 8.1. General

10637

10638

8.1.1. Este Anexo no pretende ser una guía para la protección del medio ambiente y la descarga de aire a la atmosfera. El aire descargado al medio ambiente debe cumplir los requerimientos de las regulaciones nacionales relacionadas.

10639

10640

10641

10642

8.1.2. Los sistemas para extracción de gases, vapores, polvos y efluentes deben diseñarse, instalarse y operarse, de tal manera, que no se conviertan en una posible fuente de contaminación y contaminación cruzada. Deben tomarse precauciones para determinar la ubicación de los puntos de ingreso de aire al sistema HVAC y los puntos de descarga de la extracción.

10643

10644

10645

10646

10647

### 8.2. Partículas de Polvos en el aire descargado

10648

10649

8.2.1. Los puntos de descarga de aire al ambiente de los equipos y áreas, como del secador de lecho fluido, recubrimiento de comprimidos, y de los sistemas de extracción, tienen carga importante de polvo por lo que deben estar equipados con filtros para prevenir la contaminación ambiental.

10650

10651

10652

10653

10654

8.2.2. Si se trata de polvos generados por productos no críticos, los filtros finales en los puntos de descarga deben ser al menos clase F9de acuerdo a la norma EN 779. Para productos críticos se requiere una filtración final adicional con filtros H13.

10655

10656

10657

10658

8.2.3. Cuando se utilizan equipos para la aspiración localizada de polvos con limpieza por pulsos de aire comprimido a contracorriente, deben estar equipados con filtros cartucho que permitan la inyección de aire comprimido y deben ser capaces de continuar la operación sin interrumpir el flujo de aire.

10659

10660

10661

10662

10663

8.2.4. Los colectores de polvo alternativos (tales como aquellos que operan con agitación mecánica que requiere que el ventilador se apague cuando se activa la vibración) pueden usarse si se demuestra que no representan un riesgo de contaminación cruzada. No debe existir interrupción de aire durante una producción ya que la pérdida de flujo de aire podría alterar la cascada de presión.

10664

10665

10666

10667

10668

10669

8.2.5. Cuando se requiere un flujo de aire continuo, para prevenir fluctuaciones en la presión del área, los colectores con agitación o vibración mecánica no deben ser usados, excepto que la presión del área se controle automáticamente.

10670

10671

10672

10673

8.2.6. Si se utilizan depuradores húmedos, el polvo escurrido debe ser removido de una manera segura como por ejemplo por un sistema de drenaje o por remoción de los residuos por empresa contratada debidamente autorizada.

10674

10675

10676

10677

8.2.7. La calidad del aire eliminado debe ser determinada para verificar la eficiencia de la filtración para todos los tipos de polvos generados en las áreas.

10678

10679

10680

### 8.3. Remoción de vapores y gases

10681 **8.3.1.** Los vapores deben ser extraídos en los puntos de generación. Cuando se selecciona un  
 10682 sistema de extracción de vapores residuales, la densidad del vapor debe ser tenida en cuenta. Si  
 10683 el vapor es más liviano que el aire, las rejillas de extracción deben ubicarse en un nivel elevado  
 10684 y de ser posible también a un nivel bajo.

10685  
 10686 **8.3.2.** Los vapores y gases pueden ser removidos por medio de un sistema húmedo o por medio  
 10687 de tratamiento químico en seco.

10688  
 10689 **8.3.3.** Los lavadores húmedos requieren agregados de varios químicos para el agua de manera  
 10690 de incrementar la eficiencia de adsorción. Se debe describir detalladamente el proceso y registrar  
 10691 cada agregado realizado.

10692  
 10693 **8.3.4.** Los dispositivos para realizar un tratamiento químico en seco deben incluir filtros de  
 10694 carbono activado o medios de adsorción granular. Estos deben estar especificados y controlados  
 10695 con un tratamiento de efluente apropiado.

10696  
 10697 **8.3.5.** El tipo y la cantidad de vapor a ser removido debe conocerse para proveer el medio filtrante  
 10698 apropiado incluyendo su volumen.

## 10699 **9. PUESTA EN MARCHA (*COMMISSIONING*), CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN**

### 10700 **9.1. General**

10701  
 10702 **9.1.1.** El sistema HVAC tiene un papel preponderante en la protección de los productos, personal  
 10703 y medio ambiente.

10704  
 10705 **9.1.2.** Los componentes, subsistemas y parámetros, parámetros críticos y no críticos, deben estar  
 10706 determinados.

### 10707 **9.2. Puesta en Marcha (*Commissioning*)**

10708  
 10709 **9.2.1.** Los objetivos de la puesta en marcha de un determinado sistema HVAC (*Commissioning*)  
 10710 debe involucrar todos los componentes, balance, ajustes y controles de todo el sistema para  
 10711 asegurar que cumpla con los requerimientos de usuario y la capacidad especificada por el  
 10712 proveedor. El plan de puesta en marcha debe comenzar desde las primeras etapas del proyecto,  
 10713 de manera que la documentación correspondiente pueda integrarse con los procedimientos de  
 10714 calificación y verificación.

10715  
 10716 **9.2.2.** Se deben especificar límites de tolerancia aceptables para todos los parámetros del sistema.  
 10717 Estas tolerancias deben estar especificadas en los requerimientos de usuario antes de la instalación  
 10718 del sistema.

10719  
 10720 **9.2.3.** Todos los parámetros medidos deben estar en el rango de tolerancias especificadas.

10721  
 10722 **9.2.4.** Los registros de instalación del sistema deben proveer evidencia de la capacidad del  
 10723 sistema.

10724  
 10725 **9.2.5.** Los registros de instalación deben incluir ítems como mediciones de flujos de aire, flujo de  
 10726 agua, sistema de presiones, amperajes requeridos, etc. Todos estos ítems deben incluirse en el  
 10727 Manual de Operación y Mantenimiento (MOM).

10728  
 10729 **9.2.6.** El MOM debe contener la siguiente información:  
 10730 a. descripción del sistema;  
 10731 b. instrucciones operativas;  
 10732 c. solución de problemas;

10733

10734

10735

- 10736 d. instrucciones de mantenimiento;  
 10737 e. listado de proveedores de servicios y equipamiento relacionados  
 10738 f. listado de las piezas que componen el sistema;  
 10739 g. capacidad de los equipos;  
 10740 h. manual del proveedor;  
 10741 i. operación del sistema de Control;  
 10742 j. diagramas eléctricos;  
 10743 k. diagramas o esquemas del sistema HVAC instalado;  
 10744 l. registros de mantenimiento.

10745 *Nota: para los puntos e, h y j puede indicarse en el MOM la referencia donde la información se*  
 10746 *encuentra.*

10747  
 10748 **9.2.7.** El MOM, diagramas esquemáticos, protocolos y reportes deben ser mantenidos y deben  
 10749 referenciarse al procedimiento de Control de Cambios para cualquier modificación o  
 10750 actualización futura del sistema HVAC. Cualquier cambio del sistema debe evaluarse realizando  
 10751 un análisis de riesgo.

10752  
 10753 **9.2.8.** Se debe entrenar al personal después de la instalación del sistema incluyendo como llevar  
 10754 a cabo la operación y el mantenimiento.

### 10755 **9.3. Calificación**

10756  
 10757  
 10758 **9.3.1.** Se debe calificar el sistema HVAC usando un análisis de riesgo. Los conceptos básicos de  
 10759 la calificación deben estar incluidos en un protocolo de calificación que incluya todas las unidades  
 10760 manejadoras de aire que conforman un determinado sistema de tratamiento para cada línea de  
 10761 manufactura.

10762  
 10763 **9.3.2.** La calificación del sistema HVAC debe estar incluida en el Plan Maestro de Validación  
 10764 (PMV).

10765  
 10766 **9.3.3.** El PMV debe definir la naturaleza y extensión de la calificación y hacer referencia a los  
 10767 protocolos a ser utilizados incluyendo controles y desafíos, cambios y recalificación.

10768  
 10769 **9.3.4.** Las etapas de la calificación incluyen calificación de diseño (DQ), instalación (IQ)  
 10770 operación (OQ) y funcionamiento (PQ). También puede incluir registro de FAT (controles  
 10771 realizados en el proveedor del sistema) y SAT (controles realizados en el sitio)

10772  
 10773 **9.3.5.** Los parámetros críticos y no críticos del sistema HVAC, subsistemas y todos sus  
 10774 componentes deben estar determinados por medio de un análisis de riesgo.

10775  
 10776 **9.3.6.** Cualquier parámetro que pueda afectar la calidad de los productos medicinales debe ser  
 10777 considerado como parámetro crítico.

10778  
 10779 **9.3.7.** Todos los parámetros críticos deben estar incluidos en el proceso de calificación. Los  
 10780 sistemas y componentes no críticos deben estar sujetos a una verificación y no necesariamente  
 10781 requieren una calificación completa.

10782 *(Un enfoque real debe diferenciar entre parámetros críticos y no críticos de los sistemas y sus*  
 10783 *componentes para evitar realizar un proceso de calificación y validación innecesariamente*  
 10784 *complejo. Por ejemplo:*

- 10785 • *La humedad en un área donde el producto está expuesto debe ser considerada como*  
 10786 *parámetro crítico cuando el producto a ser manufacturado es sensible a la humedad. Los*  
 10787 *sensores y el sistema de monitoreo de la humedad por lo tanto deben estar calibrados y*  
 10788 *calificados. Los componentes del sistema HVAC tales como sistema de transferencia de calor,*  
 10789 *dsecadores químicos o humidificadores, no requieren OQ, solo mantenimiento programado.*

10790 • *Si la clasificación de un área es un parámetro crítico, las renovaciones horarias y la*  
 10791 *eficiencia de los filtros de aire (HEPA) deben ser considerados parámetros críticos por lo que*  
 10792 *requieren calificación. Los componentes como ventiladores que generan el flujo de aire, y los*  
 10793 *filtros primarios y secundarios son considerados componentes no críticos por lo que no*  
 10794 *requieren OQ, solo mantenimiento y recambios programados.)*  
 10795

10796 **9.3.8.** El procedimiento de Control de Cambios debe aplicarse cuando se programan cambios en  
 10797 el sistema HVAC, sus componentes y controles que pueden afectar a los parámetros críticos.  
 10798

10799 **9.3.9.** La condición de diseño, rangos operacionales normales y límites de alerta y acción deben  
 10800 estar definidos y coincidir con la realidad de las áreas de manufactura y del sistema HVAC. Los  
 10801 límites de alerta deben estar basados en la capacidad del sistema.  
 10802

10803 **9.3.10.** Todos los parámetros deben estar dentro del rango establecido en DQ durante el proceso  
 10804 de OQ. Las condiciones durante un proceso normal de elaboración pueden estar fuera del rango  
 10805 (límite de alerta o acción) pero los parámetros deben permanecer en el rango operacional. Ver  
 10806 **Figura 1**  
 10807

10808 **9.3.11.** Los resultados fuera de especificación (OOS) (desviaciones del límite de alerta o acción)  
 10809 deben registrarse y formar parte de la documentación de lote y su impacto debe ser investigado.  
 10810 Tales incidentes deben ser manejados de acuerdo al procedimiento de desvíos.  
 10811

10812 **9.3.12.** Las acciones a llevarse a cabo en caso que se alcancen los límites de alerta o acción deben  
 10813 estar incluidas en el SOP correspondiente.  
 10814

10815 **9.3.13.** Los rangos operacionales y sus límites de alerta y acción deben ser establecidos  
 10816 considerando si los parámetros están relacionados entre sí. Por ejemplo un rango estrecho de  
 10817 humedad relativa no es aceptable si el rango de temperaturas es amplio, ya que cambios en la  
 10818 temperatura automáticamente varían la humedad relativa.  
 10819

10820 **9.3.14.** Algunos de los parámetros críticos de un sistema HVAC que deben ser calificados se  
 10821 encuentran en el siguiente listado, siempre aplicados a un área determinada:

- 10822 a. temperatura;
- 10823 b. humedad relativa;
- 10824 c. caudal de aire inyectado en cada difusor;
- 10825 d. caudal de aire de retorno o de extracción;
- 10826 e. renovaciones de aire;
- 10827 f. presión del área (presión diferencial);
- 10828 g. sentido de Flujo de aire;
- 10829 h. velocidad del flujo unidireccional;
- 10830 i. sistema de contención para velocidades;
- 10831 j. test de Penetración y hermeticidad en filtros HEPA;
- 10832 k. recuento de partículas;
- 10833 l. tiempo de recuperación;
- 10834 m. test de pérdida de ductos;
- 10835 n. materiales de construcción;
- 10836 o. recuentos microbiológicos de aire y superficies;
- 10837 p. sistema de eliminación del polvo;
- 10838 q. sistema de alerta y alarma, de corresponder.

10839  
 10840 **9.3.15.** El tiempo máximo entre los controles realizados y la recalificación debe estar definido.  
 10841 El tipo de instalaciones y el nivel de protección de los productos fabricados deben ser  
 10842 determinantes para fijar dicho tiempo.

10843 **9.3.16.** El tiempo para realizar una recalificación completa para productos no estériles como así  
 10844 también para mapeos térmicos de depósitos debe ser fijado por el titular de la autorización de  
 10845 fabricación conforme a un análisis de riesgo.

10846  
 10847 **9.3.17.** Cualquier cambio en el sistema HVAC debe ser manejado de acuerdo al procedimiento  
 10848 de Control de Cambios y la recalificación debe ser considerada. Un análisis de riesgo debe  
 10849 fundamentar si los cambios afectan el funcionamiento (PQ) del sistema. Se debe justificar  
 10850 racionalmente si la recalificación no se lleva a cabo.

10851  
 10852 **9.3.18.** En caso de considerar reducir el gasto energético, como por ejemplo reducción del flujo  
 10853 de aire durante las horas en las cuales las áreas no están operativas, deben existir procedimientos,  
 10854 los cuales deben incluir precauciones a tomar para asegurar que el sistema mantiene las  
 10855 condiciones ambientales dentro de los rangos operativos prefijados.

10856  
 10857 **9.3.18.1.** Las precauciones adoptadas deben estar fundamentadas con un análisis de riesgo para  
 10858 asegurar que no existe un impacto negativo en la clasificación de las áreas ni en la calidad de los  
 10859 productos. Se deben realizar controles durante la calificación para asegurar que no se produce un  
 10860 flujo reverso, pérdida de cascada de presión, excursiones de temperatura, humedad, etc.

10861  
 10862 **9.3.19.** Se deben incluir otros documentos adicionales a los correspondientes a la calificación  
 10863 como esquemas o diagramas de: flujo de aire, cascada de presión, zonificación, ubicación de las  
 10864 rejillas de inyección /retorno/ extracción, identificación de áreas según clasificación, flujo de  
 10865 materiales, de personal y rutas de desechos productivos, etc. Todos ellos deben coincidir con el  
 10866 diseño de áreas aprobado y deben estar sujetos a revisión frente a cambios.

10867  
 10868 **10. Mantenimiento**

10869  
 10870 **10.1.** Los registros de mantenimiento, los procedimientos relacionados y el manual MOM deben  
 10871 asegurar que la empresa tiene control sobre el sistema de HVAC. Deben estar disponibles los  
 10872 procedimientos, programas y registros de mantenimiento preventivo los que deben detallar todos  
 10873 los componentes y sistemas HVAC. El tiempo de mantenimiento de los registros debe definirse  
 10874 considerando que los mismos serán requeridos ante cualquier defecto de calidad de los productos  
 10875 manufacturados.

10876  
 10877 **10.2.** El personal de mantenimiento debe recibir la capacitación relacionada y los registros deben  
 10878 ser mantenidos.

10879  
 10880 **10.3.** Los filtros HEPAs deben ser cambiados por un especialista o persona cualificada y luego  
 10881 de instalados se debe realizar un control de hermeticidad.

10882  
 10883 **10.4.** Cualquier actividad de mantenimiento debe ser analizada para determinar su impacto en la  
 10884 calidad de los productos y la posible contaminación.

10885  
 10886 **10.5.** Las actividades de mantenimiento deben estar normalmente programadas para su  
 10887 realización fuera del horario de producción y cualquier paralización del sistema debe ser  
 10888 registrada y evaluada para determinar la necesidad de una recalificación del área como resultado  
 10889 de la interrupción del servicio.

10890  
 10891 **11. Procedimiento de controles para la calificación**

10892  
 10893 **11.1.** Se deben seguir los requerimientos de ISO 14644 -3 aunque para recuentos de partículas  
 10894 se debe considerar:

10895 **11.1.1.** El certificado debe describir bajo qué condiciones se realizaron los ensayos en reposo o  
 10896 en operación. La condición de operación debe estar claramente definida para cada área incluyendo  
 10897 número de personas presentes, ubicaciones del personal, condiciones de operación de los equipos.  
 10898

10899 **11.1.2.** El número de puntos de muestreo debe estar basado en la superficie del área según Tabla  
 10900 A1 en ISO 14644-1: 2015. La ubicación de los puntos de muestreo debe ser establecida para que  
 10901 sea representativa teniendo en cuenta el grado de limpieza del área a clasificar, la posición de  
 10902 los equipos y del personal (de corresponder) y el sistema de flujo de aire.  
 10903

10904 **11.1.3.** Además de determinar el número de puntos de muestreo basados en la superficie del área  
 10905 limpia, un análisis de riesgo debería determinar si son requeridos más sitios de muestreo teniendo  
 10906 en cuenta el diseño del área (flujos de aire, ubicación de rejillas de inyección, retorno o extracción,  
 10907 puntos muertos, ubicación de equipos, etc.)  
 10908

10909 **11.1.4.** El esquema o diagrama del área con la ubicación de los puntos de muestreo debe incluirse  
 10910 en la documentación de calificación así como la ubicación del personal presente y este esquema  
 10911 debe ser respetado en las futuras calificaciones con el propósito de comparar resultados y evaluar  
 10912 funcionamiento del sistema HVAC a través del tiempo.  
 10913

## 10914 **12. GLOSARIO**

10915 Las definiciones recogidas a continuación se aplican a las palabras según se utilizan en este  
 10916 Anexo, pero pueden tener sentidos diferentes en otros contextos.  
 10917

10918 **Aire extraído:** Aire eliminado de un espacio ya sea por retorno de aire o extracción. Retorno de  
 10919 aire implica que retorna a la unidad manejadora de aire (UMA) y extracción implica que se ventea  
 10920 a la atmósfera.  
 10921

10922 **Área controlada - clasificada:** una zona o área con parámetros ambientales específicos,  
 10923 condiciones y procedimientos definidos, controlada y monitoreada para prevenir la degradación  
 10924 la contaminación cruzada de los productos.  
 10925

10926 **Área controlada - no clasificada:** una zona o área con algunas condiciones ambientales  
 10927 controladas (por ejemplo temperatura) pero que no posee requerimiento de clasificación de  
 10928 limpieza.  
 10929

10930 **Área limpia:** un área o zona con un definido nivel de control ambiental para partículas no viables  
 10931 y viables, construida y usada de manera tal que se asegure la reducción de introducción,  
 10932 generación y retención de contaminantes en la misma.  
 10933

10934 **As built:** Condición donde la instalación está completa con todos los servicios conectados y  
 10935 funcionando pero sin equipos, materiales y personal presentes.  
 10936

10937 **Atributo de calidad crítico:** una propiedad o característica física, química, biológica o  
 10938 microbiológica que debe cumplir con un apropiado límite o rango o distribución para asegurar la  
 10939 calidad deseada del producto.  
 10940

10941 **Cabinas de protección:** una campana o cámara con filtros HEPA típicamente usada con  
 10942 propósitos de muestreo o pesada en orden de proveer contención y protección a los operarios.  
 10943

10944 **Calificación:** Acción documentada por la que se comprueba que un área, sistema o equipo  
 10945 funciona correctamente y produce realmente los resultados previstos. El término calificación se  
 10946 amplía a veces para incluir el concepto de validación.



10947 **Calificación de diseño:** documento para controlar que la documentación de planificación y las  
 10948 especificaciones técnicas de diseño cumplen con los procesos, actividades de manufactura, buenas  
 10949 prácticas de manufactura y requerimientos regulatorios.

10950  
 10951 **Calificación de instalación:** es una verificación documentada que las áreas, sistemas, servicios  
 10952 y equipos han sido diseñados e instalados cumpliendo con las especificaciones aprobadas.

10953  
 10954 **Calificación de operación:** evidencia documentada de la verificación de que un equipo opera  
 10955 cumpliendo las especificaciones de diseño en un rango de operación normal y funciona dentro del  
 10956 rango de operación esperado.

10957  
 10958 **Calificación de funcionamiento:** evidencia documentada de la verificación que un proceso y /o  
 10959 de procesos relacionados a un sistema funcionan dentro del rango operativo esperado.

10960  
 10961 **Cambios o renovaciones de aire /hora:** el volumen de aire inyectado en un área en m<sup>3</sup>/hr,  
 10962 dividido por el volumen del área en m<sup>3</sup>.

10963  
 10964 **Clase de área o grado de área:** área con un requerimiento de limpieza específico determinado  
 10965 por la cantidad de partículas viables y no viables presentes.

10966  
 10967 **Condición de diseño:** una condición relacionada a un rango específico o exactitud de una variable  
 10968 controlada usada por el diseñador como una base para determinar los requerimientos de  
 10969 funcionamiento de un sistema de ingeniería.

10970  
 10971 **Contaminación:** una introducción indeseada de impurezas de naturaleza química o  
 10972 microbiológica o de sustancias extrañas en o dentro de un material de partida o intermedio durante  
 10973 la producción, muestreo, acondicionamiento o reacondicionamiento, almacenamiento o  
 10974 transporte.

10975  
 10976 **Contaminación cruzada:** Contaminación de un material de partida, producto intermedio, granel  
 10977 o terminado con otro material de partida o producto durante el proceso de fabricación.

10978  
 10979 **Contención:** un proceso o sistema para contener el producto, polvo o contaminantes en una  
 10980 determinada zona o área previniendo su escape a otra zona o área.

10981  
 10982 **Control de Cambios:** Un sistema formal por medio del cual un grupo de profesionales calificados  
 10983 y representativos de una empresa revisan los cambios actuales o propuestos que pueden afectar  
 10984 un estado validado. El objetivo es determinar la necesidad de tomar acciones para asegurar que  
 10985 el sistema mantiene su estado validado.

10986  
 10987 **Esclusa:** un espacio delimitado con dos o más puertas, el cual se ubica entre dos o más áreas con  
 10988 diferentes clases o grados de limpieza con el propósito de controlar el flujo de aire, entre las  
 10989 áreas, cuando es necesario ingresar o egresar de las mismas. Una esclusa puede estar diseñada  
 10990 para personas o para materiales.

10991  
 10992 **En reposo:** Condición donde la instalación está completa con servicios y equipos instalados pero  
 10993 sin personal presente.

10994  
 10995 **Filtro HEPA:** Filtros de alta eficiencia capaces de capturar al menos 99,97% de las partículas  
 10996 que pasan a través de ellos que tengan un tamaño superior a los 0.3 micrómetros

10997  
 10998 **Flujo turbulento:** Es un flujo no unidireccional de la distribución de aire que se introduce en un  
 10999 área controlada y que se mezcla con el aire del área por medio de inducción.

- 11000 **Flujo unidireccional:** Es un flujo de aire direccionado sobre una sección de un área limpia con  
 11001 velocidad constante y aproximadamente en líneas de corrientes paralelas  
 11002
- 11003 **Infiltración:** es el ingreso de aire de una zona externa dentro de un área controlada.  
 11004
- 11005 **ISO 14644:** set de estándares para la clasificación y control de ambientes limpios desarrollado  
 11006 por *International Standards Organization* (ISO) Los estándares se encuentran separados en  
 11007 diferentes partes. En este Anexo se incluye la última revisión (2015) para la clasificación de las  
 11008 áreas.  
 11009
- 11010 **Parámetro o componente crítico:** un parámetro de proceso (por ejemplo temperatura, humedad  
 11011 relativa) que puede afectar la calidad del producto o un componente que puede tener un impacto  
 11012 directo en la calidad del producto.  
 11013
- 11014 **Parámetro o componente no crítico** un parámetro de proceso o componente de un sistema que  
 11015 durante la operación, contacto, control, alarma o falla no tendrá impacto en la calidad del  
 11016 producto.  
 11017
- 11018 **Parámetro crítico de proceso:** es un parámetro de proceso que tiene un impacto directo en los  
 11019 atributos de calidad del producto  
 11020
- 11021 **Pasajes o pasos de materiales:** Un área con dos o más puertas para el pasaje de equipos  
 11022 materiales o productos. Puede ser un paso sin tratamiento de aire (pasivo) o con tratamiento  
 11023 (dinámico).  
 11024
- 11025 **Plan Maestro de Validación:** Es un documento de alto nivel el cual establece el paraguas marco  
 11026 de los planes de validación para todos los procesos de la empresa y que se utiliza para que el  
 11027 equipo responsable pueda llevar a cabo la programación de las actividades teniendo en tiempo y  
 11028 forma los recursos necesarios.  
 11029
- 11030 **Presión diferencial:** La diferencia de presión entre dos puntos como ser la presión de un espacio  
 11031 definido y un punto de referencia independiente o entre dos espacios definidos.  
 11032
- 11033 **Procedimiento Operativo Estándar (POE)** En ingles *SOP (standard operating procedure)*.  
 11034 Documento escrito y autorizado que contiene instrucciones de las operaciones que deben  
 11035 realizarse, las precauciones que deben tomarse y las medidas que deben aplicarse relacionadas  
 11036 directa o indirectamente con la fabricación de un medicamento (por ejemplo operación de  
 11037 equipos, mantenimiento y limpieza, validación, control ambiental, muestreo e inspección).  
 11038 Ciertos POEs pueden ser usados para complementar las especificaciones maestras del producto  
 11039 y la documentación de producción del lote.  
 11040
- 11041 **Productos críticos**
- 11042 Producto de Alto riesgo: cualquier producto crítico que puede ocasionar un riesgo en la salud aun  
 11043 en bajos niveles. Productos que son altamente susceptibles a la contaminación (microbiológica o  
 11044 química) durante el proceso de manufactura, incluyendo su estabilidad. Se entenderá como  
 11045 Producto crítico aquel que cumple cualquiera de los siguientes criterios:  
 11046 1. Estrecha ventana terapéutica  
 11047 2. Alta toxicidad  
 11048 3. Productos estériles llenado aséptico  
 11049 4. Productos biológicos /Biotecnológicos  
 11050 5. Procesos de manufactura complejos: aquellos que pequeñas desviaciones en los parámetros  
 11051 de control pueden resultar en un producto no uniforme o fuera de especificación Por ejemplo:  
 11052 mezcla o granulación de formas farmacéuticas sólidas con concentración muy baja de activo.

11053 **Puesta en marcha - Commissioning:** es un proceso documentado de verificación que los  
 11054 equipos, sistemas están instalados de acuerdo a las especificaciones o requerimientos, poniendo  
 11055 el equipo en servicio activo y verificando su correcto funcionamiento. La puesta en marcha o  
 11056 *commissioning* se lleva a cabo al final del proyecto de construcción/instalación pero antes de la  
 11057 calificación o validación.

11058  
 11059 **Recuperación:** test realizado para determinar si la instalación es capaz de retornar a un  
 11060 especificado grado o nivel de limpieza en un tiempo finito luego de ser desafiada o expuesta a  
 11061 una fuente de aire con carga de partículas conocida.

11062  
 11063 **Resultado fuera de especificación (OOS- Out of specification).** En relación al sistema HVAC se  
 11064 refiere a cualquier condición ambiental fuera de los límites establecidos por ejemplo valor fuera  
 11065 del límite de alerta o de acción.

11066  
 11067 **Sistema cerrado:** Un sistema en el cual el producto o material no está expuesto al ambiente del  
 11068 área de manufactura.

11069  
 11070 **Sistema de impacto directo:** Un sistema del cual se espera tenga un impacto directo en la calidad  
 11071 de un producto. Este sistema debe estar diseñado y puesto en marcha siguiendo lineamientos de  
 11072 buenas prácticas de ingeniería y en adición estar sujeto a prácticas de calificación.

11073  
 11074 **Sistema de impacto indirecto:** Un sistema del cual se espera que no tenga un impacto directo en  
 11075 la calidad de un producto. Este sistema debe estar diseñado y puesto en marcha siguiendo  
 11076 lineamientos de buenas prácticas de ingeniería solamente.

11077  
 11078 **Unidad manejadora de aire (UMA):** un equipo integrado por uno o varios sets de filtros que  
 11079 provee aire filtrado con un movimiento requerido dentro de una instalación.

11080  
 11081 **Validación:** Obtención de pruebas, de acuerdo a las Buenas Prácticas de Fabricación, de que  
 11082 cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema produce en realidad el  
 11083 resultado previsto (véase también calificación).

11084  
 11085 **Ver Figura 1 para las siguientes definiciones:**

11086  
 11087 **Criterio de aceptación:** término mensurable bajo el cual el resultado de un control es  
 11088 considerado aceptable.

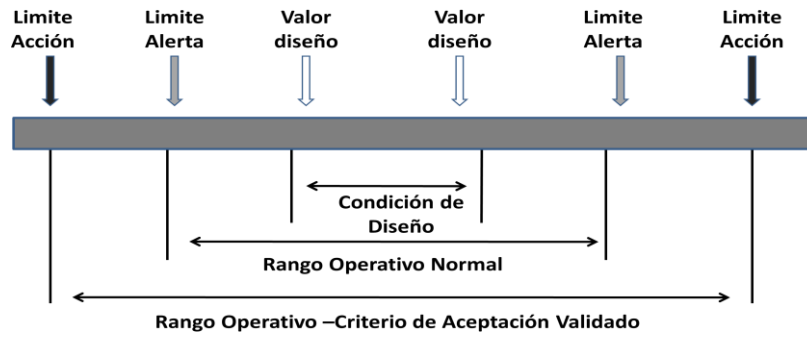
11089  
 11090 **Límite de acción:** el límite de acción es el valor máximo de un criterio de aceptación de un  
 11091 parámetro crítico. Resultados fuera de este límite requieren acciones específicas e investigación.

11092  
 11093 **Límite de alerta** el límite de alerta es alcanzado cuando el valor máximo del rango normal de  
 11094 operación de un parámetro crítico se ha excedido indicando que puede ser necesario tomar  
 11095 medidas para evitar que el límite de acción sea alcanzado.

11096  
 11097 **Rango operativo normal:** Es un rango que el usuario selecciona como valores aceptables de un  
 11098 parámetro durante la operación normal. Este rango debe estar dentro del rango de operación.

11099  
 11100 **Rango de operación u operativo:** Es un rango de un parámetro crítico validado que asegura que  
 11101 se cumple con los requerimientos relacionados con calidad y seguridad del producto durante la  
 11102 manufactura.

11103  
 11104 **Figura 1: Rangos de operación del sistema HVAC**



11105

11106  
11107  
11108  
11109  
11110  
11111

## ANEXO 10

### USO DE LAS RADIACIONES IONIZANTES EN LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS

#### Introducción

11112  
11113  
11114  
11115  
11116  
11117  
11118

La radiación ionizante puede utilizarse durante el proceso de fabricación con varios fines, entre los que se incluyen: la reducción de la carga biológica, la esterilización de los materiales de partida, los materiales de acondicionamiento, o de los medicamentos termolábiles cuya autorización de comercialización así lo especifique.

Hay dos tipos de procesos de irradiación: irradiación gamma a partir de una fuente radiactiva e irradiación por electrones de alta energía (radiación beta) procedente de un acelerador.

11119  
11120  
11121  
11122  
11123  
11124  
11125

**a.- Radiación gamma:** se pueden emplear dos modos de procesado diferentes:

- i) Por lotes: el producto se coloca en puntos fijos alrededor de la fuente de radiación y no puede ser cargado o descargado mientras está expuesto a la fuente de radiación
- ii) En continuo: un sistema automático transporta los productos a la celda de radiación, los hace pasar por un trayecto definido exponiéndolos a la fuente de radiación a una velocidad adecuada, y los saca de la celda.

11126  
11127  
11128  
11129  
11130

**b.- Irradiación por electrones:** el producto es transportado por delante de un haz continuo o pulsátil de electrones de alta energía (radiación beta) que barre hacia atrás y hacia adelante el recorrido por el que pasa el producto.

#### Responsabilidades

11131  
11132  
11133  
11134  
11135  
11136  
11137  
11138  
11139  
11140  
11141  
11142  
11143

**1.** El tratamiento por irradiación puede ser realizado por el fabricante de medicamentos o en una instalación de irradiación contratada (un "fabricante por contrato"), debiendo poseer ambos una autorización de fabricación adecuada.

**2.** El fabricante de medicamentos es responsable de la calidad del producto, incluyendo también que la irradiación alcance su objetivo. El responsable de la instalación de irradiación contratada debe garantizar que el contenedor para irradiación (es decir aquel en el que los productos se irradian) recibe la dosis de radiación exigida por el fabricante.

**3.** La autorización de comercialización del producto debe indicar claramente la dosis exigida, los límites justificados con la validación del método a aplicar.

#### Dosimetría

11144  
11145  
11146  
11147  
11148  
11149  
11150  
11151  
11152  
11153  
11154  
11155  
11156  
11157

**4.** La dosimetría se define como la medición de la dosis absorbida mediante el uso de dosímetros. Es esencial comprender y usar correctamente la técnica para la validación, puesta enservicio y control del proceso.

**5.** La calibración de cada lote de dosímetros de rutina debe ser trazable a un patrón nacional o internacional. Se determinará, justificará y cumplirá el período de validez de la calibración.

**6.** Para establecer la curva de calibración de los dosímetros de rutina y para medir los cambios en su absorbancia tras la irradiación se debe utilizar, normalmente, el mismo instrumento. Si se utiliza un instrumento diferente, se debe determinar la absorbancia absoluta de cada instrumento.

**7.** Según el tipo de dosímetro utilizado, se debe tener en cuenta las posibles causas de falta de precisión, como los cambios en el contenido de humedad, en la temperatura, el tiempo transcurrido entre la irradiación y la medición y la velocidad de irradiación.

11158 8. Tanto la longitud de onda del instrumento usado para la medición del cambio en la absorbancia  
 11159 de los dosímetros, como el instrumento utilizado para medir su densidad, deben someterse a  
 11160 controles regulares de calibración, a intervalos establecidos según la estabilidad, la finalidad y el  
 11161 uso.

11162  
 11163 **Validación del proceso**

11164 9. La validación es aquella acción que demuestra que el proceso, es decir, la aplicación al  
 11165 producto de la dosis absorbida prevista, conseguirá los resultados esperados. En este Anexo sobre  
 11166 "uso de radiaciones ionizantes en la fabricación de medicamentos" se describen de forma más  
 11167 completa los requisitos de validación.

11168  
 11169 10. En la validación se debe incluir un mapeo de dosis para determinar la distribución de la dosis  
 11170 absorbida dentro del contenedor de irradiación cuando está lleno con el producto con un patrón  
 11171 de carga definido.

11172  
 11173 11. La especificación del proceso de irradiación debe incluir al menos los siguientes aspectos:

- 11174 a) los detalles del envasado del producto,  
 11175 b) los patrones de carga del producto dentro del contenedor para irradiación. Se debe tener  
 11176 un cuidado especial cuando se permita la mezcla de productos en un contenedor de  
 11177 irradiación, de que no haya una menor irradiación de un producto denso o de que éste  
 11178 no interfiera con la irradiación de otros productos. Siempre que el patrón de carga  
 11179 incluya una mezcla de productos, se debe especificar y validar.  
 11180 c) el patrón de carga de los contenedores de irradiación alrededor de la fuente (en el  
 11181 procesado por lotes) o el trayecto por la celda (modo en continuo);  
 11182 d) los límites máximo y mínimo de dosis absorbida por el producto (y la dosimetría de  
 11183 rutina asociada);  
 11184 e) límites máximo y mínimo de dosis absorbida en el contenedor para irradiación y  
 11185 dosimetría de rutina asociada para controlar esta dosis absorbida;  
 11186 f) otros parámetros del proceso, como la velocidad de irradiación, tiempo máximo de  
 11187 exposición, número de exposiciones, etc.

11188 Cuando la irradiación se realice por contrato, debe formar parte de este contrato al menos las  
 11189 partes (d) y (e) de la especificación del proceso de irradiación.

11190  
 11191 **Puesta en servicio de la planta**  
 11192 **General**

11193 12. La puesta en servicio es la actividad por la que se comprueba y documenta que la planta de  
 11194 irradiación funciona de forma homogénea dentro de los límites predeterminados cuando se maneje  
 11195 de acuerdo con las especificaciones del proceso. En el contexto de este Anexo, se entiende por  
 11196 límites predeterminados las dosis previstas máxima y mínima que son absorbidas por el  
 11197 contenedor. No debe existir la posibilidad de que el funcionamiento de la planta se modifique y  
 11198 aplique una dosis al contenedor fuera de estos límites, sin que el operador de la planta tenga  
 11199 conocimiento de ello.

11200  
 11201 13. La puesta en servicio debe incluir los elementos siguientes:

- 11202 a) diseño  
 11203 b) mapeo de dosis  
 11204 c) documentación

11205 d) requisitos de una nueva puesta en servicio

11206

11207 **Irradiadores Gamma**

11208 **Diseño**

11209 **14.** La dosis absorbida por una parte determinada de un contenedor de irradiación en un punto  
11210 dado del irradiador depende principalmente de los factores siguientes:

11211 a) la actividad y geometría de la fuente de radiación

11212 b) la distancia de la fuente de radiación al contenedor;

11213 c) la duración de la irradiación controlada por el temporizador o la velocidad de la cinta  
11214 transportadora;

11215 d) la composición y densidad del material, incluidos otros productos, situados entre la  
11216 fuente y la parte del contenedor de que se trata

11217

11218 **15.** La dosis absorbida total depende además del recorrido de los contenedores a través de un  
11219 irradiador en continuo o del patrón de carga en un irradiador por lotes, así como del número de  
11220 ciclos de exposición

11221

11222 **16.** En un irradiador en continuo con un trayecto fijo, o un irradiador por lotes con un patrón de  
11223 carga fijo, y con una potencia de fuente y tipo de producto determinados, el parámetro clave de  
11224 la instalación controlado por el operador es la velocidad del transportador o el temporizador.

11225

11226 **Mapeo de dosis**

11227 **17.** En el procedimiento de elaboración de un mapeo de dosis, el irradiador debe estar completo  
11228 de contenedores de irradiación que contengan productos simulados o un producto representativo  
11229 que tenga una densidad homogénea. Se deben colocar dosímetros distribuidos por toda la carga  
11230 de, al menos, tres contenedores de irradiación cargados que pasen por el irradiador, rodeados de  
11231 contenedores similares o productos simulados. Si el producto no está empaquetado  
11232 uniformemente, se colocarán dosímetros en un número mayor de contenedores.

11233

11234 **18.** La colocación de los dosímetros depende del tamaño del contenedor para irradiación. Por  
11235 ejemplo, en contenedores hasta un tamaño máximo de 1 x 1 x 0,5m, puede resultar adecuado  
11236 distribuir los dosímetros siguiendo una cuadrícula tridimensional de 20 cm de lado por todo el  
11237 contenedor, incluyendo las superficies exteriores. Si, a partir de los datos de una irradiación previa  
11238 con el mismo aparato, se conocen las posiciones previstas de la dosis máxima y mínima, pueden  
11239 eliminarse algunos dosímetros de las regiones de dosis media y sustituirlos para formar una rejilla  
11240 de 10 cm de lado en las regiones de las dosis extremas.

11241

11242 **19.** Los resultados de este procedimiento darán las dosis absorbidas mínimas y máximas en el  
11243 producto y sobre la superficie del contenedor para unos parámetros de la instalación, densidad del  
11244 producto y patrón de carga dados.

11245

11246 **20.** Idealmente se deben usar dosímetros de referencia para realizar mapeos de dosis debido a su  
11247 mayor precisión. Los dosímetros de rutina son aceptables, pero se aconseja colocar junto a ellos  
11248 los dosímetros de referencia en las posiciones de dosis máxima y mínima esperadas y en la  
11249 posición de monitorización rutinaria en cada uno de los contenedores de irradiación. Los valores  
11250 observados de dosis deben tener asociada una incertidumbre aleatoria que puede estimarse a partir  
11251 de las variaciones en las mediciones repetidas.

11252 **21.** La dosis mínima observada, medida por los dosímetros de rutina, necesaria para garantizar  
 11253 que todos los contenedores de irradiación reciben la dosis mínima requerida, se debe establecer  
 11254 en base a la variabilidad aleatoria de los dosímetros de rutina utilizados.

11255  
 11256 **22.** Se deben mantener constantes los parámetros del irradiador, controlándolos y registrando sus  
 11257 datos durante la realización del mapeo de dosis. Se deben conservar los registros, junto con los  
 11258 resultados de la dosimetría y otros datos que se hayan producido.

## 11259 **Irradiadores de haz de electrones**

### 11260 **Diseño**

11261 **23.** La dosis absorbida recibida por una parte determinada de un producto irradiado depende  
 11262 principalmente de los factores siguientes:

- 11263 a) las características del haz de radiación, que son: energía del electrón, corriente media  
 11264 del haz, ancho del barrido y uniformidad de barrido
- 11265 b) la velocidad de la cinta transportadora
- 11266 c) la composición y la densidad del producto
- 11267 d) la composición, la densidad y el grosor del material entre la ventana de salida y la  
 11268 parte del producto de que se trate;
- 11269 e) la distancia de la ventana de salida al contenedor.

11270  
 11271 **24.** Los parámetros clave controlados por el operador son las características del haz y la  
 11272 velocidad de la cinta transportadora.

### 11273 **Mapeo de dosis**

11274 **25.** Para elaborar un mapeo de dosis, se deben colocar dosímetros entre capas de hojas  
 11275 absorbentes homogéneas que actúen como producto simulado, o entre capas de productos  
 11276 representativos de densidad uniforme, de manera que puedan hacerse al menos diez mediciones  
 11277 dentro del alcance máximo de los electrones. Se debe observar también lo dispuesto en los puntos  
 11278 18 a 21 de este Anexo.

11279 **26.** Se deben mantener constantes los parámetros del irradiador, controlándolos y registrándolos  
 11280 durante la elaboración del mapeo de dosis. Se deben conservar los registros, junto con los  
 11281 resultados de la dosimetría y cualquier otro dato generado.

### 11282 **Nueva puesta en servicio (Reanudación del servicio)**

11283 **27.** La puesta en servicio se debe repetir si hay un cambio en el proceso o en el irradiador, que  
 11284 pueda afectar a la distribución de dosis en el contenedor para irradiación (p. ej. cambio de las  
 11285 barras radiactivas). El alcance de la nueva puesta en servicio dependerá de lo importante que haya  
 11286 sido el cambio en el irradiador o de la carga que haya tenido lugar. En caso de duda, se debe  
 11287 proceder una nueva prueba de puesta en servicio.

### 11288 **Instalaciones**

11289 **28.** Las instalaciones deben estar diseñadas y funcionando de forma que separen los  
 11290 contenedores irradiados de los no irradiados para evitar la mezcla de productos. En el caso de que  
 11291 los materiales se manejen dentro de contenedores para irradiación cerrados, puede no ser  
 11292 necesario separar los productos farmacéuticos de los no farmacéuticos con tal de que no haya  
 11293 riesgo de que estos últimos contaminen a los anteriores. Se debe excluir toda posibilidad de  
 11294 contaminación de los productos por los radionucleídos de la fuente.

### 11295 **Procesado**



11296 **29.** Los contenedores de irradiación se deben cargar de acuerdo con los patrones de carga  
11297 especificados y establecidos durante la validación.  
11298

11299 **30.** Durante el proceso, se debe controlar la dosis de radiación administrada a los contenedores  
11300 para irradiación utilizando procedimientos de dosimetría validados. La relación entre esta dosis  
11301 y la dosis absorbida por el producto dentro del contenedor debe haber sido establecida durante  
11302 el proceso de validación y la puesta en servicio de la instalación.  
11303

11304 **31.** Se deben usar indicadores de irradiación como una ayuda para diferenciar los contenedores  
11305 irradiados de los que no lo están. Los indicadores no deben utilizarse como único medio de  
11306 diferenciación o como una señal de que el proceso ha sido satisfactorio.  
11307

11308 **32.** Sólo se podrán procesar contenedores con cargas diferentes, dentro de la celda de irradiación  
11309 cuando sea conocido, por ensayos de puesta en servicio u otras evidencias, que la dosis de  
11310 radiación recibida por cada uno de los contenedores se mantiene dentro de los límites  
11311 especificados.  
11312

11313 **33.** Cuando la dosis requerida de radiación, por el diseño del proceso, se administre durante más  
11314 de una exposición o paso por la instalación, esto se debe hacer con el acuerdo del titular de la  
11315 autorización de comercialización y dentro de un período de tiempo previamente determinado. Las  
11316 interrupciones no planificadas durante la irradiación se deben notificar al titular de la autorización  
11317 de comercialización si estas prolongan al proceso de irradiación más allá del período acordado  
11318 previamente.  
11319

11320 **34.** Los productos no irradiados deben estar en todo momento separados de los productos  
11321 irradiados. Entre los métodos que pueden utilizarse para ello, se incluyen el uso de indicadores  
11322 de radiación (31.) y el diseño adecuado de las instalaciones (28.).  
11323

#### 11324 **Irradiadores Gamma**

11325  
11326 **35.** En el modo de procesado en continuo, los dosímetros se deben colocar de forma que al  
11327 menos dos de ellos estén expuestos a la irradiación en todo momento.  
11328

11329 **36.** En el modo de procesado por lotes, deben estar expuestos al menos dos dosímetros en las  
11330 posiciones de la carga que reciben la dosis mínima.

11331 **37.** En el modo de tratamiento en continuo, debe haber una indicación fiable de la posición  
11332 correcta relativa de la fuente y un sistema de seguridad mediante enclavamiento entre la posición  
11333 de la fuente y el movimiento de la cinta transportadora. La velocidad del transportador se debe  
11334 controlar y registrar de forma continua.  
11335

11336 **38.** En el caso de tratamiento por lotes, se debe controlar y registrar el movimiento de la fuente y  
11337 los tiempos de exposición de cada lote.  
11338

11339 **39.** Para suministrar una dosis deseada determinada, el temporizador o la velocidad del  
11340 transportador requiere un ajuste en función de la disminución o aumento de la energía de la fuente.  
11341 Se debe registrar y cumplir el período de validez de los ajustes del temporizador y/o de la  
11342 velocidad.  
11343

#### 11344 **Irradiadores de haz de electrones**

11345 **40.** Se debe colocar un dosímetro en cada contenedor.

11346 **41.** Debe existir un registro continuo de la corriente media del haz, energía de los electrones,  
11347 ancho de barrido y velocidad del transportador. Estas variables, aparte la velocidad del

11348 transportador, deben mantenerse dentro de los límites definidos establecidos durante la prueba  
11349 de puesta en servicio, dado que es posible que sufran cambios instantáneos.

#### 11350 **Documentación**

11351 **42.** Se debe cotejar entre sí y con la documentación asociada el número de los contenedores  
11352 recibidos, irradiados y entregados. Cualquier discrepancia debe ser informada y ésta debe  
11353 solucionarse antes de la liberación del producto.

11354  
11355 **43.** El operador de la planta de irradiación debe certificar por escrito el rango de dosis recibidas  
11356 por cada contenedor irradiado dentro de un lote o entrega.

11357 **44.** Los registros del proceso y de control de cada lote de irradiación se deben controlar y firmar  
11358 por la persona responsable designada al efecto y deben conservarse. Debe existir un acuerdo sobre  
11359 el método y lugar de archivo entre el responsable de la instalación y el titular de la autorización  
11360 de comercialización.

11361 **45.** La documentación relacionada con la validación y puesta en servicio de la instalación se debe  
11362 guardar durante un año después de la fecha de caducidad del último producto procesado en la  
11363 instalación.

#### 11364 **Control de Calidad**

11365 **46.** El control físico químico se debe realizar sobre muestras irradiadas y no deberá existir fuera  
11366 de tendencias con respecto a los valores estadísticos de las especificaciones de calidad del  
11367 producto terminado.

11368  
11369 **47.** El control microbiológico es responsabilidad del fabricante del medicamento. Puede incluir  
11370 control ambiental allí donde se fabrique el producto y control del producto antes y después de la  
11371 irradiación según se especifique en la autorización de comercialización.

11372

## ANEXO 11

11373 **ENSAYOS DE LIBERACIÓN EN TIEMPO REAL Y LIBERACIÓN PARAMÉTRICA**11374 **1. PRINCIPIO**

11375

11376

11377

11378

11379

11380

11381

11382

11383

11384

11385

11386

11387

**1.1.** Los medicamentos deben cumplir con sus especificaciones aprobadas. En cumplimiento de las BPF, en general, se los puede liberar al mercado con la realización de un conjunto completo de pruebas en los ingredientes farmacéuticos activos y/o productos terminados, según lo especifique la autorización de comercialización o la autorización del ensayo clínico correspondiente. En situaciones específicas, cuando se lo autorice y sobre la base del conocimiento del producto y de la comprensión del proceso, para la liberación del lote se puede usar la información obtenida durante el proceso de fabricación en vez de los ensayos en el producto final. Toda actividad independiente necesaria para esta modalidad de liberación de lotes debe estar comprendida en el Sistema de Calidad Farmacéutico.

**2. ALCANCE**

11388

11389

11390

11391

11392

11393

11394

11395

**2.1.** Este documento tiene por objeto describir los requisitos para la aplicación de los ensayos de liberación en tiempo real - RTRT (siglas en inglés de Real Time Release Testing) y la liberación paramétrica, mediante los cuales, el control de los parámetros críticos y los atributos de los materiales pertinentes se autorizan como una alternativa a los ensayos en el producto final de ingredientes farmacéuticos activos y/o productos terminados. Un objetivo específico de este lineamiento es incorporar la aplicación de los RTRT a cualquier etapa del proceso de fabricación y a cualquier tipo de producto terminado o sustancia activa, incluyendo los productos intermedios

**3. ENSAYO DE LIBERACIÓN EN TIEMPO REAL - RTRT**

11396

11397

11398

11399

11400

11401

11402

11403

11404

**3.1.** De acuerdo con la modalidad RTRT, una combinación de monitoreos y controles en proceso, cuando se la autoriza, puede reemplazar los ensayos en los productos finales como parte de la decisión de liberación de lotes. Es necesaria la interacción con todas las autoridades reguladoras pertinentes antes de y durante el proceso de evaluación que antecede a la aprobación regulatoria. El grado de interacción dependerá del grado de complejidad del procedimiento de control de los RTRT aplicado en la planta.

11405

11406

11407

**3.2.** En el diseño de la estrategia de los RTRT, como mínimo, se deben establecer y cumplir los siguientes criterios:

11408

11409

11410

11411

11412

11413

11414

11415

11416

11417

11418

- (i) La medición y el control en tiempo real de los atributos de los materiales en proceso y los procesos paramétricos pertinentes deben ser indicadores precisos de los atributos de los correspondientes productos terminados.
- (ii) La combinación válida de atributos de materiales y controles de procesos pertinentes evaluados para reemplazar los atributos de producto terminado se debe establecer mediante evidencia científica sobre la base del conocimiento del material, producto y proceso.
- (iii) Las mediciones combinadas del proceso (parámetros del proceso y atributos de los materiales) y cualquier otro dato analítico generado durante el proceso de elaboración deben proporcionar una base sólida para los RTRT y la decisión de liberación de lote.

11419

11420

11421

**3.3.** El sistema de calidad farmacéutico debe integrar y controlar la estrategia para los RTRT. Se debe incluir o hacer referencia a información de lo siguiente:

11422

11423

11424

11425

- Gestión del riesgo para la calidad, con la inclusión de una evaluación de riesgo del proceso completo, de conformidad con los principios descritos en el Capítulo 1 de la Parte A y el Capítulo 2 de la Parte B.

- 11426 - Programa de control de cambios.  
 11427  
 11428 - Estrategia de control.  
 11429  
 11430 - Programa de capacitación del personal específico.  
 11431  
 11432 - Políticas de calificación y validación.  
 11433  
 11434 - Sistemas de desvíos y CAPA.  
 11435  
 11436 - Procedimiento de contingencia en caso de falla de un sensor o equipamiento.  
 11437  
 11438 - Programa de revisión/reevaluación periódica para medir la efectividad del plan de RTRT para  
 11439 la garantía continua de la calidad de los productos.  
 11440  
 11441  
 11442 **3.4.** De acuerdo con los principios descriptos en el Capítulo 1 de la Parte A, el Capítulo 13 de la  
 11443 Parte B y el Anexo 5, el programa de control de cambios constituye una parte importante del  
 11444 enfoque de los ensayos de liberación en tiempo real. Cualquier cambio que pudiera tener un  
 11445 impacto en la fabricación y los ensayos de los productos; o, el status de validación de las  
 11446 instalaciones, los sistemas, el equipamiento, los métodos o procesos analíticos se debe evaluar en  
 11447 función del riesgo para la calidad del producto y el impacto en la reproducibilidad del proceso de  
 11448 fabricación. Tras la implementación de cambios, se debe realizar una evaluación para comprobar  
 11449 que no exista un impacto no buscado ni perjudicial para la calidad del producto.  
 11450  
 11451 **3.5.** Se debe diseñar una estrategia de control no sólo para monitorear el proceso, sino también  
 11452 para mantener un estado de control y asegurar que se fabricará uniformemente un producto de la  
 11453 calidad necesaria. La estrategia de control debe describir y justificar la selección de los controles  
 11454 en proceso, los atributos de los materiales y los parámetros de los procesos que exigen un  
 11455 monitoreo de rutina; y, se deben fundar en la comprensión del producto, de la formulación y del  
 11456 proceso. La estrategia de control es dinámica y puede cambiar durante la vida útil del producto  
 11457 para lo que puede necesitar un enfoque de gestión del riesgo para la calidad y de gestión del  
 11458 conocimiento. Asimismo, la estrategia de control debe describir el plan de muestreo y los criterios  
 11459 de aceptación/rechazo.  
 11460  
 11461 **3.6.** El personal debe recibir capacitación específica en las tecnologías, los principios y los  
 11462 procedimientos de RTRT. El personal clave debe demostrar experiencia, conocimiento y  
 11463 comprensión adecuados de los productos y procesos. Una implementación exitosa de los RTRT  
 11464 exige la participación de un equipo transversal multidisciplinario con la experiencia pertinente en  
 11465 cuestiones específicas como ingeniería, analítica, modelos químico-métricos o estadísticas.  
 11466  
 11467 **3.7.** Las políticas de validación y calificación constituyen aspectos importantes de la estrategia  
 11468 de RTRT, en particular, en lo que refiere a métodos analíticos avanzados. Se debe prestar especial  
 11469 atención a la calificación, validación y gestión de los métodos en la línea y dentro de la línea,  
 11470 cuando la sonda de muestreo se coloque en el equipamiento de fabricación.  
 11471  
 11472 **3.8.** Todo desvío o falla del proceso se debe investigar exhaustivamente y se le debe dar  
 11473 seguimiento apropiado a toda tendencia adversa que indique un cambio en el estado de control.  
 11474  
 11475 **3.9.** El aprendizaje continuo a través de la recolección de datos y el análisis en el ciclo de vida de  
 11476 un producto es importante y debe ser parte del sistema de calidad farmacéutico. Con el avance de  
 11477 la tecnología, se pueden observar ciertas tendencias de datos, propias de un proceso actualmente  
 11478 aceptable. Los fabricantes deben evaluar los datos científicamente en consulta con las autoridades  
 11479 reguladoras, de corresponder, para definir cómo o si esas tendencias indican oportunidades para  
 11480 mejorar la calidad/uniformidad.  
 11481

11482 **3.10.** Una vez aprobado el uso de RTRT, se deberá utilizar este enfoque rutinariamente para la  
11483 liberación de lotes. En el caso de que los resultados de RTRT fallen o indiquen una tendencia a  
11484 la falla, no se podrá reemplazar por ensayos en el producto final. Todas las fallas se deben  
11485 investigar exhaustivamente y se las debe tener en cuenta en la decisión de liberación de lote según  
11486 los resultados de dichas investigaciones; además, deben cumplir con lo establecido en la  
11487 autorización de comercialización y los requisitos de las BPF. Las tendencias deben tener un  
11488 seguimiento apropiado.

11489  
11490 **3.11.** Los atributos (por ej. uniformidad de contenido) que se contralan indirectamente a través de  
11491 los RTRT aprobados deben figurar en los certificados de análisis de los lotes. Se debe mencionar  
11492 el método aprobado para realizar ensayos en el producto final y los resultados se deben exhibir  
11493 con la leyenda: 'cumple si se lo analiza' con una nota al pie que mencione: 'controlado por ensayos  
11494 de liberación en tiempo real'.  
11495

#### 11496 **4. LIBERACIÓN PARAMÉTRICA Y ESTERILIZACIÓN**

11497  
11498  
11499 **4.1.** Esta sección proporciona lineamientos sobre la liberación paramétrica, que se define como  
11500 la liberación de un lote de producto con esterilización terminal sobre la base de una revisión de  
11501 parámetros de control de procesos críticos y no en la realización de ensayos de esterilidad en los  
11502 productos finales.  
11503

11504 **4.2.** Un ensayo de esterilidad en un producto final tiene capacidad limitada para detectar  
11505 contaminación, ya que utiliza sólo un pequeño número de muestras en relación con el tamaño de  
11506 lote general; además, los medios de cultivo sólo pueden estimular el crecimiento de algunos  
11507 microorganismos, pero no de todos. Por lo tanto, el ensayo de esterilidad en un producto final  
11508 sólo proporciona la oportunidad de detectar fallas mayores en el sistema de aseguramiento de la  
11509 esterilidad (es decir, una falla que deriva en la contaminación de un gran número de unidades de  
11510 producto y/o que conduce a la contaminación causada por microorganismos específicos cuya  
11511 proliferación es sustentada por el medio determinado). Por el contrario, los datos prevenientes de  
11512 los controles en-proceso (por ej. la carga biológica del producto antes de la esterilización o el  
11513 monitoreo ambiental) y de los parámetros de esterilización pertinentes pueden proporcionar  
11514 información más precisa y relevante para dar sustento al aseguramiento de la esterilidad del  
11515 producto.  
11516

11517 **4.3.** La liberación paramétrica solamente se puede aplicar a productos esterilizados en su envase  
11518 final mediante calor húmedo, calor seco o radiación ionizante (liberación dosimétrica).  
11519

11520 **4.4.** Para utilizar este enfoque, el fabricante debe tener un historial de cumplimiento de BPF  
11521 aceptable y un programa de aseguramiento de la esterilidad robusto que demuestre un control de  
11522 proceso constante y la comprensión del proceso.  
11523

11524 **4.5.** Se debe documentar el programa de aseguramiento de la calidad que debe incluir, al menos:  
11525 la identificación y el monitoreo de los parámetros de los procesos críticos, el desarrollo y la  
11526 validación del ciclo del esterilizador, la validación de la integridad del contenedor/envase, el  
11527 control de la carga biológica, el programa de monitoreo ambiental, el plan de segregación de  
11528 productos, el equipamiento, el programa de calificación y diseño de los servicios y las  
11529 instalaciones, el programa de calibración y mantenimiento, el programa de control de cambios y  
11530 la capacitación del personal. También debe incorporar un enfoque de gestión del riesgo para la  
11531 calidad.  
11532

11533 **4.6.** La gestión del riesgo es un requisito esencial para la liberación paramétrica y se debe enfocar

11534 en mitigar los factores que aumentan el riesgo de falla para alcanzar y mantener la esterilidad en  
11535 cada unidad del lote. Si se considera un nuevo producto o proceso para la liberación paramétrica,  
11536 se debe realizar una evaluación del riesgo durante el desarrollo del proceso que incluya una  
11537 evaluación de los datos de producción de productos existentes, si corresponde. Si se considera un  
11538 producto o proceso existente, la evaluación del riesgo debe incluir una evaluación de todo historial  
11539 de datos generados.

11540  
11541 **4.7.** El personal que realiza el proceso de liberación paramétrica debe tener experiencia en las  
11542 siguientes áreas: microbiología, aseguramiento de la esterilidad, ingeniería, producción y  
11543 esterilización. Se deben documentar las calificaciones, la experiencia, la competencia y la  
11544 capacitación de todo el personal que participa en la liberación paramétrica.

11545  
11546 **4.8.** Se debe registrar en el sistema de control de cambios todo cambio propuesto que pueda  
11547 influir en el aseguramiento de la esterilidad y lo debe revisar personal apropiadamente calificado  
11548 y con experiencia en el aseguramiento de la esterilidad.

11549  
11550 **4.9.** Se debe desarrollar un programa de monitoreo de carga biológica pre-esterilización para el  
11551 producto y sus componentes a los efectos de sustentar la liberación paramétrica. La carga  
11552 biológica se debe controlar en cada lote. Los puntos de muestreo de las unidades llenadas antes  
11553 de la esterilización se deben posicionar en función de las condiciones del peor caso y deben ser  
11554 representativos del lote. Se debe identificar todo organismo hallado durante el ensayo de la carga  
11555 biológica para confirmar que no sean formadores de esporas, que pueden ser más resistentes al  
11556 proceso de esterilización.

11557  
11558 **4.10.** Se debe minimizar la carga biológica del producto mediante el diseño apropiado del entorno  
11559 de fabricación y el proceso a través de:

11560  
11561 - Un buen diseño del equipamiento y de las instalaciones que permitan la limpieza, desinfección  
11562 y sanitización efectivas.

11563  
11564 - La disponibilidad de procedimientos detallados y efectivos para limpiar, desinfectar y sanitizar.

11565  
11566 - El uso de filtros microbianos retentivos, cuando sea posible.

11567  
11568 - La disponibilidad de prácticas y procedimientos operativos que promuevan la higiene del  
11569 personal y apliquen el control de vestimenta apropiado.

11570  
11571 - Especificaciones microbiológicas apropiadas para las materias primas, los productos  
11572 intermedios y los auxiliares de proceso (por ej. gases).

11573  
11574 **4.11.** En el caso de productos acuosos o microbiológicamente inestables, se debe definir el lapso  
11575 entre la disolución de materiales de partida, la filtración del líquido del producto y la  
11576 esterilización, a fin de minimizar el desarrollo de la carga biológica y un aumento de endotoxinas  
11577 (si corresponde).

11578  
11579 **Proceso de esterilización**

11580  
11581 **4.12.** Las actividades de calificación y validación son críticas para asegurar que el equipamiento  
11582 de esterilización puede cumplir uniformemente los parámetros operativos del ciclo y que los  
11583 dispositivos de monitoreo verifican el proceso de esterilización.

11584 Se deben planificar y justificar la recalificación periódica de los equipos y la revalidación de los  
 11585 procesos, de conformidad con los requisitos de los Anexos 1 y 5 de la Guía de Buenas Prácticas  
 11586 de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos de Uso Humano  
 11587 establecida por la ANMAT.

11588  
 11589 **4.13.** La medición apropiada de los parámetros de procesos críticos durante la esterilización es un  
 11590 requisito crítico en un programa de liberación paramétrica. Se deben especificar los estándares  
 11591 usados para los dispositivos de medición de procesos y la calibración debe ser acorde a estándares  
 11592 nacionales o internacionales.

11593  
 11594 **4.14.** Se deben establecer, definir y someter a reevaluaciones periódicas los parámetros de  
 11595 procesos críticos. Se deben establecer rangos operativos sobre la base del proceso de  
 11596 esterilización, la capacidad del proceso, los límites de tolerancia de calibración y la criticidad del  
 11597 parámetro.

11598  
 11599 **4.15.** El monitoreo de rutina del esterilizador debe demostrar que en cada ciclo alcanza las  
 11600 condiciones validadas necesarias para lograr el proceso especificado. Se deben monitorear  
 11601 específicamente los procesos críticos durante la fase de esterilización.

11602  
 11603 **4.16.** El registro de esterilización debe incluir todos los parámetros de procesos críticos. Se debe  
 11604 comprobar el cumplimiento de la especificación de los registros de esterilización mediante, al  
 11605 menos, dos sistemas independientes. Estos sistemas pueden constar de dos personas o un sistema  
 11606 informático validado más una persona.

11607  
 11608 **4.17.** Una vez que la autoridad reguladora ha aprobado la liberación paramétrica, la decisión de  
 11609 liberar o rechazar un lote se debe fundar en las especificaciones aprobadas y la revisión de los  
 11610 datos del control de los procesos críticos. Antes de liberar los productos para la comercialización,  
 11611 se deben registrar, evaluar y aprobar las verificaciones de rutina del esterilizador, los cambios, los  
 11612 desvíos, las actividades de mantenimiento no planificadas y las planificadas de rutina. Que un  
 11613 producto terminado pase el ensayo de esterilidad no anula la falta de cumplimiento de la  
 11614 especificación para la liberación paramétrica.

11615

11616

11617

## 5. GLOSARIO

11618

11619

### **ESTRATEGIA DE CONTROL**

11620 Conjunto de controles planificados, originados en la comprensión vigente del producto y proceso  
 11621 que asegura el desempeño del proceso y la calidad del producto. Los controles pueden incluir  
 11622 parámetros y atributos relacionados con el ingrediente farmacéutico activo y los materiales y  
 11623 componentes del medicamento, las condiciones operativas de las instalaciones y el equipamiento,  
 11624 los controles en proceso, las especificaciones del producto terminado, y los métodos asociados y  
 11625 la frecuencia del monitoreo y control.

11626

11627

### **PARÁMETRO DE PROCESO CRÍTICO**

11628 Parámetro del proceso cuya variabilidad influye en un atributo de calidad crítico y, por tanto, se  
 11629 debe monitorear o controlar para asegurar que el proceso produce la calidad deseada [ICH Q8  
 11630 (R2)].

11631

11632

### **ATRIBUTO DE CALIDAD CRÍTICO**

11633 Propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que debe encontrarse dentro  
 11634 de un límite, un rango o en una distribución apropiados para asegurar la calidad deseada del  
 11635 producto.

11636  
11637  
11638  
11639  
11640  
11641  
11642  
11643  
11644  
11645  
11646  
11647  
11648  
11649  
11650  
11651  
11652

**LIBERACIÓN PARAMÉTRICA**

Forma de RTRT. La liberación paramétrica para los productos con esterilización terminal se basa en la revisión de la documentación del monitoreo del proceso (por ej. temperatura, presión, tiempo de esterilización terminal) y no en ensayos de un atributo específico sobre una muestra (ICH Q8 Q&A).

**ENSAYO DE LIBERACIÓN EN TIEMPO REAL - RTRT** (siglas en inglés de *Real Time Release Testing*)

Capacidad de evaluar y asegurar la calidad de un producto en proceso o final a través de datos que incluyen, en general, una combinación válida de atributos de materiales y controles de proceso medidos. (ICH Q8)

**ESTADO DE CONTROL**

Condición en la que el conjunto de controles proporciona la garantía constante del desempeño continuo del proceso y de la calidad del producto. (ICH Q10)



11653  
11654  
11655  
11656  
11657  
11658  
11659  
11660  
11661  
11662  
11663  
11664  
11665  
11666  
11667  
11668  
11669  
11670  
11671  
11672  
11673  
11674  
11675  
11676  
11677  
11678  
11679  
11680  
11681  
11682  
11683  
11684  
11685  
11686  
11687  
11688  
11689  
11690  
11691  
11692  
11693  
11694  
11695  
11696  
11697  
11698  
11699  
11700  
11701  
11702  
11703  
11704  
11705

## ANEXO 12

### FABRICACIÓN DE LÍQUIDOS Y SEMISÓLIDOS

#### Principio

Los líquidos y semisólidos pueden ser especialmente susceptibles a la contaminación microbiana y de otro tipo durante la fabricación. Por ello deben tomarse medidas especiales para evitar cualquier contaminación.

#### Instalaciones y equipos

1. Se recomienda utilizar sistemas cerrados de fabricación y transferencia a fin de proteger el producto de la contaminación. Las zonas de producción en las que se encuentran expuestos los productos o envases limpios abiertos se ventilarán de forma efectiva con aire filtrado. En este caso el grado de limpieza de las áreas destinadas a la elaboración de líquidos no estériles incluyendo esclusas, pasos, vestuarios y pasillos de circulación interna debe cumplir como mínimo Clase o Grado D (ISO 8, según ISO 14644-1) y para productos susceptibles Grado C, en reposo, para partículas no viables de 0.5µm y 5µm. La selección del grado de limpieza de las áreas se debe basar en un análisis de riesgo evaluando, entre otros criterios, la susceptibilidad y criticidad del producto a la contaminación microbiana, la vía de administración y la calidad microbiológica según Disposición ANMAT N° 7667/2010 o sus modificaciones (Ver Anexo IX).

2. Los tanques, recipientes, ductos y bombas deben estar diseñados e instalados de forma que puedan limpiarse fácilmente, secarse y desinfectarse si es necesario. En especial, el diseño de los equipos debe incluir un mínimo de espacios muertos o de sitios en los que puedan acumularse los residuos y así evitar la proliferación microbiana.

3. Se debe evitar, siempre que sea posible, el uso de recipientes y accesorios de vidrio. El acero inoxidable de alta calidad es muchas veces el material de elección para aquellas partes que están en contacto con el producto.

#### Producción

4. Se debe especificar y controlar la calidad química y microbiológica del agua usada en la producción, prestando atención al mantenimiento de los sistemas de agua a fin de evitar el riesgo de proliferación microbiana. Se deben llevar registros. (Anexo VII)

5. Los materiales recibidos a granel en camiones cisterna, deberán ser muestreados e identificados antes de ser transferidos a tanques de almacenamiento.

6. Cuando se transfieran materiales por medio de ductos/tuberías se deben extremar los cuidados a fin de garantizar que se dirigen a su destino correcto.

7. No debe haber, en las zonas donde se encuentren expuestos productos o recipientes limpios, materiales que puedan desprender fibras u otros contaminantes, como el cartón o los pallets de madera.

8. Se debe asegurar el mantenimiento de la homogeneidad de las mezclas, suspensiones, etc. en los tanques de almacenamiento o durante el llenado. Los procesos de mezcla y llenado deben estar validados. Se debe prestar especial atención al comienzo de un proceso de llenado, después de las paradas, y al final del proceso a fin de garantizar que se mantiene la homogeneidad.

11706 9. El periodo máximo y las condiciones de almacenamiento cuando el producto a granel no se  
11707 acondicione inmediatamente, debe estar validado.

11708

11709 **Control de Calidad**

11710

11711 10. Se deben realizar los controles microbiológicos según la Disposición ANMAT N° 7667/10 o  
11712 la que en el futuro la reemplace, de acuerdo a la indicación de uso sobre todos los lotes elaborados.  
11713 Los controles fisicoquímicos deben respetar el capítulo 6 de Parte A de la Guía de BPF.

## ANEXO 13

**FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS EN AEROSOL PRESURIZADO CON  
DOSIFICADOR, PARA INHALACIÓN**

11714  
11715  
11716  
11717  
11718  
11719  
11720  
11721  
11722  
11723  
11724  
11725  
11726  
11727  
11728  
11729  
11730  
11731  
11732  
11733  
11734  
11735  
11736  
11737  
11738  
  
11739  
11740  
11741  
11742  
11743  
11744  
11745  
11746  
11747  
11748  
11749  
11750  
11751  
11752  
11753  
11754  
11755  
11756  
11757  
11758  
11759  
11760  
11761  
11762  
11763  
11764  
11765  
11766

**Principio**

La fabricación de medicamentos en aerosoles presurizados para inhalación con válvulas dosificadoras exige algunas precauciones especiales debido a la naturaleza particular de esta forma farmacéutica. Debe hacerse en condiciones que reduzcan al mínimo la contaminación microbiana y por partículas. Tiene también una importancia especial la calidad de los componentes de la válvula y, en el caso de suspensiones, la uniformidad.

**General**

1. Actualmente hay entre otros, dos métodos comunes de fabricación y llenado, que son los siguientes:

a) **Sistema de llenado a presión:** en una fase, se hace una suspensión/solución del principio activo en el excipiente (cosolvente y propelente) a temperatura ambiente. Se ajusta la válvula al envase y se inyecta la preparación a través de la válvula. En dos fases, se hace una solución/suspensión en el cosolvente. Se dosifica en el envase y se ajusta la válvula. Se inyecta el propelente a través de la válvula.

b) **Sistema de llenado en frío:** Se suspende/disuelve el principio activo en el excipiente (cosolvente y propelente) a baja temperatura. Se dosifica la preparación y se fija la válvula.

**Instalaciones y equipos**

2. La fabricación y el llenado deben realizarse, en la medida de lo posible, en un sistema cerrado. El área debe cumplir los requisitos de al menos grado D según ISO 14644.

3. Cuando se encuentren expuestos los productos o componentes limpios y éstos sean susceptibles de contaminación, se debe suministrar a la zona aire filtrado. Para las áreas se debe cumplir al menos grado C según ISO 14644. El ingreso se realizará mediante esclusas de aire, del mismo grado que el área a la que se ingresa.

4. El control de humedad y temperatura de las áreas es de gran importancia por lo que debe monitorearse en forma continua. Debe existir un sistema de alarma sobre todo para la humedad.

**Producción y control de calidad**

5. Las válvulas dosificadoras de los aerosoles son un dispositivo de ingeniería más complejo que la mayoría de los componentes farmacéuticos. Las especificaciones, la toma de muestras y los ensayos deben tener esta consideración presente. Es de especial importancia la auditoría del sistema de garantía de calidad del fabricante de la válvula.

6. Todos los fluidos (por ejemplo, propelentes líquidos o gaseosos) se deben filtrar para eliminar las partículas de un tamaño superior a 0,2  $\mu$ . Es recomendable una filtración adicional, cuando sea posible, inmediatamente antes del llenado.

7. Los recipientes y las válvulas deben limpiarse utilizando un procedimiento validado adecuado al uso del producto a fin de garantizar la ausencia de cualquier contaminante como los adyuvantes del proceso de fabricación (p.ej. lubricantes) o contaminantes microbiológicos indebidos. Tras la limpieza, se deben mantener las válvulas en recipientes cerrados y limpios y

- 11767 se deben tomar precauciones para no introducir contaminación durante el manejo subsiguiente,  
11768 por ejemplo, a la hora de tomar muestras. Los recipientes deben ingresar a la línea de llenado en  
11769 condiciones apropiadas de limpieza, o se deben limpiar en la línea inmediatamente antes del  
11770 llenado.
- 11771
- 11772 **8.** Se deben tomar precauciones para garantizar la uniformidad de las suspensiones en el punto de  
11773 llenado durante todo el proceso de llenado.
- 11774
- 11775 **9.** Cuando se utilice un proceso de llenado en dos fases, es necesario garantizar que ambas fases  
11776 tienen el peso correcto para conseguir la composición adecuada. A este fin, es conveniente  
11777 controlar el 100% del peso en cada etapa.
- 11778
- 11779 **10.** Los controles después del llenado deben garantizar la ausencia de fugas indebidas. Todo  
11780 ensayo de fugas se debe realizar de forma que se evite la contaminación microbiana y la humedad  
11781 residual.

11782

**ANEXO 14**

11783

**GASES MEDICINALES****PRINCIPIO**

11785

11786

11787

11788

11789

11790

11791

Los gases que cumplen la definición de medicamento según la Resolución (MS) N°1130/00 y la que en el futuro la reemplace (en adelante, Gases Medicinales) están sujetos a los requisitos de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) solicitados en esta directiva, incluyendo los requisitos de autorización de fabricación. En este sentido, el presente Anexo trata de la fabricación de sustancias activas de los gases y de la fabricación del gas medicinal.

11792

11793

11794

11795

En cada expediente de autorización de comercialización debe definirse claramente la fabricación de la sustancia activa y la del medicamento. En general, los pasos de la producción y la purificación del gas forman parte de la fabricación de las sustancias activas.

11796

11797

11798

11799

A partir del primer almacenamiento del gas para uso medicinal (Tanque estático del elaborador), comienza la fase farmacéutica. La fabricación de la sustancia activa del gas debe cumplir los requisitos básicos de la Parte B de esta guía, junto con las partes relevantes de este Anexo y con otros Anexos aplicables de la misma.

11800

11801

11802

11803

11804

La fabricación de los gases medicinales debe cumplir los requisitos básicos de la Resolución (MS) N°1130/00 y la que en el futuro la reemplace, la Parte A de la presente guía, junto con las partes relevantes de este Anexo y con otros Anexos aplicables de la guía.

11805

11806

11807

11808

11809

11810

En casos excepcionales de procesos continuos en los cuales no es posible el almacenamiento intermedio del gas entre la fabricación de la sustancia activa y la fabricación del medicamento, el conjunto del proceso (desde los materiales de partida de la sustancia activa hasta el medicamento terminado) debe considerarse perteneciente al ámbito farmacéutico. Este aspecto debe quedar expresado claramente en el expediente de autorización de comercialización.

11811

11812

11813

11814

Este Anexo no cubre la fabricación y manejo de gases medicinales en hospitales, como así tampoco comprende el llenado de termos en el domicilio del paciente. Sin embargo, las partes relevantes de este Anexo se pueden usar como recomendación para estas actividades.

11815

11816

**FABRICACIÓN DE LAS SUSTANCIAS ACTIVAS DE GASES**

11817

11818

11819

11820

Las sustancias activas de gases pueden prepararse por síntesis química (tamiz molecular) u obtenerse de fuentes naturales (aire), tras una etapa de purificación (como por ejemplo, en una planta de separación de aire).

11821

11822

11823

**1.** Los procesos correspondientes a estos dos métodos de fabricación de sustancias activas de gases medicinales deben cumplir con la Parte B de los requisitos básicos.  
No obstante:

11824

11825

11826

11827

11828

11829

**1.1.** Los requisitos relativos a materiales de partida de sustancias activas (Capítulo 7 de la Parte B de la guía de BPF) no son aplicables a la producción de sustancias activas de gases mediante separación de aire. Sin embargo, el fabricante debe asegurar que la calidad del aire ambiental es adecuada para el proceso establecido y que cualquier cambio en la calidad del aire ambiental no afecta a la calidad de la sustancia activa del gas.

11830

11831

11832

**1.2.** Los requisitos relativos a los estudios de estabilidad en curso (Capítulo 11.5 de la Parte B de la guía de BPF) que se utilizan para confirmar las condiciones de almacenamiento y las fechas de caducidad/re-análisis (Capítulo 11.6 de la Parte B de la guía de BPF), no son

11833 aplicables cuando los estudios iniciales de estabilidad se hayan reemplazado por datos  
 11834 bibliográficos sólidos y consistentes que confirmen las condiciones de almacenamiento y las  
 11835 fechas de caducidad.

11836

11837 **1.3.** Los requerimientos relativos a las muestras de referencia/retención (Capítulo 11.7 de la Parte  
 11838 B de la guía de BPF) no son aplicables a las sustancias activas, salvo que se especifique lo  
 11839 contrario.

11840

11841 **2.** La producción de la sustancia activa del gas a través de un proceso continuo (por ejemplo,  
 11842 separación de aire) debe controlarse continuamente para garantizar la calidad. Los registros de  
 11843 este monitoreo deben conservarse de manera que permitan la evaluación de tendencias.

11844

11845 **3.** Los trasvases y distribución de sustancias activas de gas a granel deben cumplir con los  
 11846 mismos requisitos que se establecen posteriormente para los gases medicinales (secciones 17 a  
 11847 19 de este Anexo)

11848

11849 **3.1** El llenado de sustancias activas de gases en cilindros o en recipientes criogénicos móviles debe  
 11850 cumplir con los mismos requisitos que se establecen posteriormente para los gases medicinales en  
 11851 las secciones 20 a 37 de este Anexo, con lo normado en la Resolución (MS) N°1130/00 y la que en  
 11852 el futuro la reemplace, así como con el Capítulo 9 de la Parte B.

11853

## 11854 **FABRICACIÓN DE GASES MEDICINALES**

11855

11856 La fabricación de gases medicinales se lleva a cabo, generalmente, en circuitos cerrados. Por ello,  
 11857 la contaminación ambiental del producto por el entorno es mínima. Sin embargo, los riesgos de  
 11858 contaminación (o contaminación cruzada con otros gases) pueden aparecer, en particular debido  
 11859 a la reutilización de los recipientes.

11860

11861 **4.** Los requisitos aplicables a los cilindros y termos deben aplicarse también a las baterías de  
 11862 cilindros.

11863

### 11864 **Personal**

11865

11866 **5.** Todo el personal implicado en la fabricación y comercialización de los gases medicinales  
 11867 recibirá una formación específica sobre las exigencias de las BPF aplicables a los gases  
 11868 medicinales y será consciente de los aspectos de importancia crítica y de los riesgos potenciales  
 11869 de estos medicamentos para los pacientes. Los programas de formación deben de incluir a los  
 11870 conductores de los camiones cisterna.

11871

11872 **6.** El personal contratado que pudiera influir en la calidad del gas medicinal (por ejemplo, el  
 11873 personal a cargo del mantenimiento de cilindros o válvulas) debe ser entrenado adecuadamente.

11874

### 11875 **Instalaciones y equipos**

11876

#### 11877 *Instalaciones*

11878

11879 **7.** Los cilindros y recipientes criogénicos móviles (termos hospitalarios y/o domiciliarios) deben  
 11880 analizarse, acondicionarse, llenarse y almacenarse en zonas separadas de los gases no medicinales  
 11881 y no se producirá ningún intercambio de cilindros y/o recipientes criogénicos móviles entre ambas  
 11882 zonas. No obstante, podría ser aceptable, analizar, acondicionar, llenar y almacenar otros gases  
 11883 en las mismas áreas, siempre y cuando éstos cumplan como mínimo con las especificaciones para  
 11884 gases medicinales o superiores, y que las operaciones de fabricación se realicen de acuerdo con  
 11885 los estándares de las BPF.

11886 **8.** Las instalaciones proporcionarán espacio suficiente para las operaciones de producción,  
 11887 control y almacenamiento de forma que se evite el riesgo de mezcla.  
 11888 Las instalaciones se diseñarán para proporcionar:

11889 **8.1.** Áreas físicamente separadas para los diferentes gases.  
 11890

11891 **8.2.** Identificación y segregación claras de los cilindros/recipientes criogénicos móviles en  
 11892 distintos estados del proceso (p. ej. «vacío», «lleno», «en cuarentena», «aprobado»,  
 11893 «rechazado»).

11894 **8.2.1.** El método utilizado para conseguir estos diferentes niveles de segregación dependerá de  
 11895 la naturaleza, magnitud y complejidad de toda la operación en su conjunto, pero se podrán usar  
 11896 marcas en el suelo, separaciones físicas, letreros, etiquetas, u otros medios adecuados.  
 11897

11898 **9.** Los cilindros/recipientes criogénicos domiciliarios y/u hospitalarios vacíos, después de una  
 11900 clasificación o mantenimiento, y los cilindros/recipientes criogénicos domiciliarios y/o  
 11901 hospitalarios llenos, deben almacenarse protegidos de las condiciones meteorológicas adversas  
 11902 y de manera que se asegure su distribución en estado limpio.  
 11903

11904 **10.** Se deben asegurar las condiciones específicas de almacenamiento requeridas por la  
 11905 autorización de comercialización (por ejemplo, en el caso de mezclas de gases donde ocurre  
 11906 separación de fase a temperaturas por debajo de cero).  
 11907

11908 *Equipos*  
 11909

11910 **11.** Los equipos deben diseñarse de manera de garantizar que se introduce el gas correcto en el  
 11911 recipiente adecuado. No deberá haber interconexiones entre conducciones por las que circulen  
 11912 gases diferentes. Si se necesitaran interconexiones entre conducciones (por ejemplo, equipos de  
 11913 llenado de mezclas), la calificación debe asegurar que no hay riesgo de contaminación cruzada  
 11914 entre diferentes gases. Además, las válvulas distribuidoras (o “*manifolds*”) estarán provistas de  
 11915 conexiones específicas. Dichas conexiones pueden estar reguladas por normativas nacionales o  
 11916 internacionales. Debe controlarse cuidadosamente el uso de conexiones que cumplan diferentes  
 11917 normas en el mismo lugar de llenado, así como el uso de adaptadores que se necesitan en ciertas  
 11918 situaciones para acoplar los sistemas específicos de conexión de llenado.  
 11919

11920 **12.** Sólo es aceptable un sistema común de suministro de gas desde un reservorio conteniendo  
 11921 gas medicinal a válvulas distribuidoras de gas medicinal y no medicinal, si hay un método  
 11922 adecuado de prevención del retorno desde una línea de gas no medicinal a una línea de gas  
 11923 medicinal.  
 11924

11925 **13.** Las válvulas distribuidoras de llenado deben dedicarse a un único gas medicinal o a una  
 11926 mezcla determinada de gases medicinales (ej. Aire sintético). En casos excepcionales, los gases  
 11927 de llenado usados con otros fines médicos en válvulas distribuidoras dedicadas a gases  
 11928 medicinales pueden ser aceptables si se justifica y realiza bajo control. En estos casos, la calidad  
 11929 del gas no medicinal debe ser al menos igual a la calidad requerida al gas medicinal o superior y  
 11930 los estándares de las BPF deben mantenerse. El llenado se realizará por campañas.  
 11931

11932 **14.** Para evitar la eventual contaminación por fisura de cañerías (equipos) se deberán realizar  
 11933 pruebas periódicas de estanqueidad en las líneas de abastecimiento.  
 11934

11935 **15.** Las operaciones de reparación y/o mantenimiento (incluyendo la limpieza y el purgado) de  
 11936 los equipos, no deben afectar negativamente a la calidad del gas medicinal. En concreto, deberán  
 11937 contar con procedimientos que describan las medidas a tomar después de las reparaciones y/o de  
 11938 las operaciones de mantenimiento que supongan un peligro para la integridad del sistema.  
 11939 Específicamente, antes de la liberación del producto para ser usado debe  
 11940

11941 demostrarse que éste está libre de toda contaminación que pudiera afectar negativamente a la  
 11942 calidad del producto terminado. Se considera una buena práctica que, en el caso de cilindros, el  
 11943 reparado y/o mantenido sea el elegido para el análisis de lote. Deben mantenerse registros.  
 11944

### 11945 Documentación

11946  
 11947 **16.** Los datos incluidos en los registros de cada lote de cilindros/recipientes criogénicos móviles,  
 11948 tienen que garantizar, que puedan seguirse todos los aspectos significativos de las operaciones de  
 11949 llenado (trazabilidad), correspondientes a cada envase lleno. Según corresponda, deberá indicarse  
 11950 lo siguiente:

- 11951 (a) denominación del producto
- 11952 (b) número de lote
- 11953 (c) fecha y hora de la operación de llenado
- 11954 (d) identificación de los operarios en cada etapa significativa (por ejemplo, liberación de
- 11955 línea, recepción de envase, preparación de envases para el llenado, llenado, etc.)
- 11956 (e) referencia(s) al lote(s) de gas(es) usado(s) para el llenado, según sección 20, incluyendo
- 11957 el estado
- 11958 (f) equipo/s utilizado/s (por ejemplo, N° de rampa de llenado)
- 11959 (g) cantidad de cilindros /recipientes criogénicos móviles antes del llenado, incluyendo las
- 11960 referencias individuales de identificación, el volumen y presión de llenado
- 11961 (h) operaciones efectuadas previas al llenado (ver sección 30)
- 11962 (i) parámetros clave que son necesarios para garantizar el llenado correcto en condiciones
- 11963 normales (por ejemplo, tabla de presión y temperatura)
- 11964 (j) resultados de las comprobaciones apropiadas para garantizar que los cilindros
- 11965 /recipientes criogénicos móviles se han llenado
- 11966 (k) una muestra de la etiqueta del lote
- 11967 (l) verificación por parte del Supervisor y/o Jefe de Producción, con firma y fecha
- 11968 (m) las especificaciones del producto terminado y los resultados de los ensayos de control
- 11969 de calidad (incluyendo la referencia al estado de calibración del equipo/s analítico/s
- 11970 utilizados)
- 11971 (n) cantidad de cilindros / recipientes criogénicos móviles rechazados, con las referencias
- 11972 individuales de identificación y las razones del rechazo
- 11973 (o) detalles sobre cualquier problema o suceso inusual (desvío) y autorización firmada de
- 11974 cualquier desviación de las instrucciones de llenado, y
- 11975 (p) aprobación por la persona calificada, con firma y fecha
- 11976

11977 **17.** Deben mantenerse registros de cada lote de gas que está destinado a distribuirse mediante  
 11978 cisternas móviles. Estos registros incluirán, según sea apropiado, lo siguiente (los puntos a  
 11979 registrar pueden variar dependiendo de la legislación local):

- 11980 (a) denominación del producto
- 11981 (b) número de lote
- 11982 (c) referencias de identificación del reservorio (cisterna móvil) en el que el lote se certifica
- 11983 (d) fecha y hora de las operaciones de llenado
- 11984 (e) identificación de la persona(s) que realiza(n) el llenado del reservorio (cisterna estática)



- 11985 (f)referencia del proveedor de la cisterna móvil, referencia al tipo de gas, según sea  
 11986 aplicable
- 11987 (g) detalles relevantes acerca de la operación de llenado
- 11988 (h) verificación por parte del Supervisor y/o Jefe de Producción, con firma y fecha.
- 11989 (i) las especificaciones del producto terminado y los resultados de los ensayos de control de  
 11990 calidad (incluyendo la referencia al estado de calibración del equipo/s analítico/s)
- 11991 (j) detalles sobre cualquier problema o suceso inusual (desvío) y autorización firmada de  
 11992 cualquier desviación de las instrucciones de llenado y,
- 11993 (k) Aprobación por la persona calificada, con firma y fecha.

11994  
 11995 **Producción**

11996  
 11997 *Trasvases y suministros de gases criogénicos y licuados.*

11998  
 11999 **18.** Los trasvases de gases criogénicos o licuados desde el almacenamiento primario, incluyendo  
 12000 los controles antes del trasvase, deben hacerse de acuerdo con procedimientos escritos diseñados  
 12001 para evitar la posible contaminación. Las líneas de trasvase deben estar equipadas con válvulas  
 12002 anti-retorno u otro tipo de alternativas adecuadas. Las conexiones flexibles, mangueras de  
 12003 conexión y conectores deben purgarse con el gas correspondiente, antes de su uso.

12004  
 12005 **19.** Las mangueras de trasvase usadas para llenar los reservorios y las cisternas deben equiparse  
 12006 con conexiones específicas por producto. Los adaptadores, que permitan la conexión de envases  
 12007 y cisternas no dedicados a los mismos gases, deberán acondicionarse y controlarse  
 12008 adecuadamente.

12009  
 12010 **20.** Podrá añadirse un gas a una cisterna estática que contenga ese mismo gas de la misma calidad  
 12011 definida, siempre y cuando se analice una muestra para asegurar que la calidad del gas  
 12012 suministrado es aceptable. La muestra deberá tomarse del gas suministrado previo al llenado y  
 12013 del envase receptor después del trasvase.

12014  
 12015 *Llenado y etiquetado de cilindros y recipientes criogénicos móviles*

12016  
 12017 **21.** Antes del llenado de cilindros y recipientes criogénicos móviles, deberá determinarse un  
 12018 número de lote(s) de producto que deberá ser controlado de acuerdo con las especificaciones y  
 12019 aprobarlo para el llenado.

12020  
 12021 **22.** En el caso de procesos continuos, deberán establecerse controles en proceso adecuados para  
 12022 garantizar que el gas cumple con las especificaciones.

12023  
 12024 **23.** Los cilindros, los recipientes criogénicos móviles y las válvulas deben cumplir las  
 12025 especificaciones técnicas apropiadas y cualquier requisito pertinente de la autorización de  
 12026 comercialización. Deberán dedicarse a un único gas medicinal o a una mezcla determinada de  
 12027 gases medicinales.

12028  
 12029 **24.** Los envases deberán ser pintados del color correspondiente de acuerdo al código de colores  
 12030 establecido por las normas vigentes. Se deberá verificar que cada envase sea del color apropiado  
 12031 y esté correctamente rotulado y pintado. Deberán estar equipados preferentemente con válvulas  
 12032 de presión residual con mecanismos anti-retorno, con el fin de proporcionar una protección  
 12033 adecuada frente a la contaminación.

- 12034 **25.** Los cilindros, los recipientes criogénicos móviles y las válvulas deben comprobarse antes de  
 12035 su utilización en producción, y deben mantenerse adecuadamente. Cuando se usen dispositivos  
 12036 médicos, el mantenimiento debe realizarse de acuerdo a las instrucciones del fabricante del  
 12037 producto médico.  
 12038
- 12039 **26.** Las operaciones de control y mantenimiento no deben afectar la calidad y la seguridad del  
 12040 gas medicinal. El agua utilizada para realizar la prueba de presión hidrostática (prueba hidráulica  
 12041 <PH>) en los cilindros, deberá ser al menos de calidad potable.  
 12042
- 12043 **27.** Como parte de las operaciones de control y mantenimiento, los cilindros deben someterse a  
 12044 una inspección visual interna antes de ajustar la válvula, asegurándose que no están contaminados  
 12045 con agua u otros contaminantes.  
 12046 Esto deberá realizarse:
- 12047 (a) Cuando sean nuevas y se pongan inicialmente en servicio de gas medicinal  
 12048 (b) Después de una prueba reglamentaria de PH o prueba equivalente en la que se retire la  
 12049 válvula  
 12050 (c) Siempre que la válvula se sustituya.  
 12051
- 12052 **27.1.** Después del ajuste, la válvula debe mantenerse cerrada para prevenir que entre cualquier  
 12053 contaminación en el cilindro. Si hay alguna duda sobre el estado interno del cilindro, la válvula  
 12054 debe retirarse e inspeccionarse internamente el mismo para garantizar que no se haya  
 12055 contaminado. Todo lo antedicho deberá quedar debidamente registrado.  
 12056
- 12057 **28.** Las operaciones de mantenimiento y reparación de los cilindros, recipientes criogénicos  
 12058 móviles y válvulas, son responsabilidad del fabricante del gas medicinal. Si estas operaciones se  
 12059 contratan, sólo deberán llevarse a cabo por terceros autorizados por la Autoridad Oficial  
 12060 competente, y se establecerán acuerdos técnicos en los contratos. Los terceristas deben ser  
 12061 auditados por el contratante para asegurar que se mantienen los niveles adecuados de calidad.  
 12062
- 12063 **29.** Deberá existir un sistema que asegure la trazabilidad de los cilindros, de los recipientes  
 12064 criogénicos móviles y de las válvulas. En especial aquellos que se adquieren por importación.  
 12065
- 12066 **30.** Los análisis a realizar antes del llenado incluirán:
- 12067 (a) en el caso de cilindros, un análisis, realizado de acuerdo a un procedimiento escrito  
 12068 definido, para asegurar que hay una presión residual positiva en cada cilindro:
- 12069 (i) Si el cilindro está equipado con una válvula de presión residual, cuando no haya señal  
 12070 indicando que hay presión residual positiva, debe comprobarse el correcto funcionamiento  
 12071 de la válvula y si la válvula demuestra no estar funcionando correctamente, el cilindro  
 12072 deberá enviarse a mantenimiento,
- 12073 (ii) Si el cilindro no está equipado con una válvula de presión residual, cuando no haya  
 12074 presión residual positiva, el cilindro debe separarse para tomar medidas adicionales, con  
 12075 el fin de asegurar que no está contaminado con agua o con otros contaminantes (aceite o  
 12076 grasa); las medidas adicionales pueden consistir en la inspección visual interna seguida de  
 12077 una limpieza, según un método validado
- 12078 (b) una verificación para asegurar que se han retirado todas las etiquetas de lotes anteriores  
 12079 (c) una verificación de que cualquier etiqueta de producto dañada se ha retirado o  
 12080 reemplazado  
 12081 (d) una inspección visual externa de cada cilindro, recipiente criogénico móvil o válvula para  
 12082 descartar abolladuras, soldaduras (quemaduras por arco), residuos, otros daños y  
 12083 contaminación con aceite o grasa; deberán limpiarse si es necesario;

- 12084 (e) una verificación de cada conexión de salida, del cilindro o del recipiente criogénico móvil,  
12085 para determinar si es del tipo adecuado al gas medicinal de que se trate
- 12086 (f) la verificación de la fecha de la próxima prueba a realizar en la válvula (en el caso de  
12087 válvulas que necesiten comprobación periódica)
- 12088 (g) una verificación de los cilindros o recipientes criogénicos móviles para asegurar que se  
12089 han realizado cualquiera de las pruebas requeridas a nivel de normativa nacional o  
12090 internacional (por ejemplo, PH o equivalente, para cilindros) y que son vigentes, y
- 12091 (h) Comprobación de que cada cilindro o recipiente criogénico móvil lleva su código de color,  
12092 tal y como se especifica en su autorización de comercialización (código de color de acuerdo  
12093 con la normativa vigente).  
12094

12095 **31.** Se debe definir un número de lote para cada operación de llenado. En el caso de fabricación  
12096 continua, el n° de lote de producto terminado deberá establecer dicha correspondencia con  
12097 registros relevantes que aseguren su trazabilidad.  
12098

12099 **32.** Los cilindros que se hayan devuelto para ser rellenados, deben prepararse cuidadosamente  
12100 de manera que se minimice el riesgo de contaminación, de acuerdo con los procedimientos  
12101 definidos en la autorización de comercialización. Estos procedimientos, incluidas las operaciones  
12102 de barrido y/o purga, deben validarse.  
12103

12104 **33.** Los recipientes criogénicos móviles que hayan sido devueltos para ser rellenados, deben  
12105 prepararse cuidadosamente de manera que se minimice el riesgo de contaminación, de acuerdo  
12106 con los procedimientos definidos en la autorización de comercialización. En particular, los  
12107 recipientes móviles sin presión residual deben prepararse usando un método validado.  
12108

12109 **34.** Deben realizarse las pruebas apropiadas para asegurar que cada cilindro y/o recipiente  
12110 criogénico móvil se ha llenado adecuadamente.  
12111

12112 **35.** Después del llenado, las válvulas de los cilindros deben cubrirse con elementos que protejan  
12113 la salida del gas de la contaminación. Los cilindros y los recipientes criogénicos móviles deben  
12114 llevar precintos de inviolabilidad. (termocontraíble o equivalente).  
12115

12116 **36.** Antes de incorporar el precinto de inviolabilidad (termocontraíble o equivalente), debe  
12117 hacerse el ensayo adecuado de fugas de cada cilindro y/o recipiente criogénico lleno. El método  
12118 de prueba no debe introducir ningún contaminante en la salida de la válvula y, si es aplicable,  
12119 debe realizarse después de que se tome cualquier muestra de calidad.  
12120

12121 **37.** Cada cilindro o recipiente criogénico móvil debe etiquetarse. El número de lote y la fecha de  
12122 vencimiento pueden estar en una etiqueta aparte.  
12123

12124 **38.** En el caso de los gases medicinales producidos por la mezcla de dos o más gases diferentes  
12125 (en línea antes del llenado o directamente en los cilindros), se debe validar el proceso de mezcla  
12126 para asegurar que los gases se mezclan adecuadamente en cada cilindro y que la mezcla es  
12127 homogénea.  
12128

### 12129 **Control de Calidad**

12130 **39.** Cada lote de gas medicinal (cilindros, recipientes criogénicos móviles o estáticos) debe  
12131 analizarse y aprobarse de acuerdo con los requisitos de la autorización de comercialización, que  
12132 deberá estar en concordancia con la Farmacopea Argentina vigente o con especificaciones de  
12133 Farmacopeas Internacionales.  
12134

12135 **40.** Salvo que por la autorización de comercialización se requieran otras disposiciones, el plan  
 12136 de muestreo y análisis que se realice debe cumplir, en el caso de los cilindros con los siguientes  
 12137 requisitos:

12138 (a) Si se trata de un solo gas medicinal envasado por medio de una válvula distribuidora  
 12139 múltiple, se comprobará identidad, pureza e impurezas al menos en un cilindro de cada lote.

12140 (b) Si se trata de un gas medicinal producido por la mezcla de dos o más gases diferentes en  
 12141 un cilindro, desde la misma válvula distribuidora múltiple, se comprobará la identidad se  
 12142 cuantificará cada uno de los gases componentes de la mezcla así como el tenor de sus  
 12143 impurezas. Para los excipientes, si hay alguno, la identidad puede comprobarse en un solo  
 12144 cilindro, de cada ciclo de llenado por válvula distribuidora múltiple (o por ciclo ininterrumpido  
 12145 de llenado, en el caso de cilindros que se llenan uno a uno).

12146 (c) Los gases premezclados deben seguir los mismos principios que los gases individuales,  
 12147 cuando se realiza el análisis continuo en línea, de la mezcla a llenar. Cuando no hay análisis  
 12148 continuo en línea de la mezcla a llenar, los gases premezclados deben seguir los mismos  
 12149 principios que los gases medicinales producidos por mezcla de gases, en los cilindros.

12151 **41.** Salvo que en la autorización de comercialización se requieran disposiciones diferentes, el  
 12152 análisis final de los recipientes criogénicos móviles deberá incluir una prueba de identidad, pureza  
 12153 e impurezas en cada recipiente.

12155 **42.** Salvo que se especifique lo contrario, no se requieren muestras de referencia y retención.

12157 **43.** La empresa titular podrá sustituir los estudios de estabilidad, por datos bibliográficos sólidos  
 12158 y consistentes que confirmen las condiciones de almacenamiento y las fechas de caducidad.

#### 12160 **Transporte de gases envasados**

12161 **44.** Los cilindros llenos y los recipientes criogénicos hospitalarios y/o domiciliarios deben  
 12162 protegerse durante el transporte, para que, en particular, se suministren a los usuarios en un estado  
 12163 de limpieza compatible con el entorno en el que van a ser utilizados.

#### 12167 **GLOSARIO**

12169 **Batería:** Conjunto de cilindros, que se mantienen juntos mediante una estructura, se vinculan  
 12170 entre sí y que se Intercomunican por una válvula distribuidora (“*manifold*”), se transportan y usan  
 12171 como una unidad.

12173 **Cilindro o tubo:** Recipiente cilíndrico metálico sin costura destinado a contener gases  
 12174 comprimidos, licuados o disueltos, provisto de un dispositivo para regular la salida espontánea de  
 12175 gas a presión atmosférica y a temperatura ambiente.

12177 **Cisterna móvil:** contenedor o recipiente aislado térmicamente fijado a un vehículo para el  
 12178 transporte de un gas licuado o un gas criogénico.

12180 **Gas:** todo producto constituido por uno o más componentes que es completamente gaseoso, a  
 12181 una presión de 1,013 bares y a una temperatura de + 20°C, o que, tiene una presión de vapor que  
 12182 excede los 3 bares a una temperatura de + 50°C.

12184 **Gas comprimido:** Gas que acondicionado bajo presión se almacena totalmente gaseoso a  
 12185 cualquier temperatura por encima de -50°C.

- 12186 **Gas licuado:** líquido en equilibrio con su vapor que una vez envasado, es parcialmente líquido  
12187 a una temperatura por encima de -50°C.  
12188
- 12189 **Gas Medicinal:** Todo producto constituido por uno o más componentes gaseosos destinado a  
12190 entrar en contacto directo con el organismo humano, de concentración y tenor de impurezas  
12191 conocido y acotado de acuerdo a especificaciones. Los gases medicinales, actuando  
12192 principalmente por medios farmacológicos, inmunológicos, o metabólicos, presentan  
12193 propiedades de prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias. Se  
12194 consideran gases medicinales los utilizados en terapia de inhalación, anestesia, diagnóstico "in  
12195 vivo" o para conservar o transportar órganos, tejidos y células destinados a la práctica médica.  
12196
- 12197 **Líquido criogénico:** El gas, que se licua a presión de 1,013 bares y a una temperatura por  
12198 debajo de -150°C.  
12199
- 12200 **Reservorio criogénico domiciliario de oxígeno:** Recipiente criogénico móvil diseñado para  
12201 mantener oxígeno líquido y administrarlo como oxígeno gaseoso ó utilizarlo para  
12202 reabastecimiento de un reservorio de oxígeno líquido portátil (mochila) en el domicilio del  
12203 paciente.  
12204
- 12205 **Reservorio criogénico hospitalario:** Recipiente aislado térmicamente que permite ser  
12206 transportado, diseñado para mantener su contenido de gas licuado o líquido criogénico.  
12207
- 12208 **Revisión periódica/Prueba Hidráulica (PH):** Es la verificación en cumplimiento de las normas  
12209 reconocidas que se le realiza a un cilindro metálico con el fin de asegurar que se encuentra en  
12210 condiciones de utilización según sus condiciones de diseño y construcción. Este proceso incluye  
12211 el test de prueba hidráulica.  
12212
- 12213 **Sustancia activa gaseosa:** Cualquier gas destinado a ser la sustancia activa de un medicamento.
- 12214 **Tanque estático:** Recipiente estático aislado térmicamente diseñado para contener un gas  
12215 licuado o un líquido criogénico.  
12216
- 12217 **Vacío:** Acción de extraer el gas residual de un cilindro y/o línea de llenado mediante un sistema  
12218 de vacío a un valor de presión absoluta inferior a 150 mbar (equivalentes a un grado de vacío de  
12219 25 pulgadas de mercurio)  
12220
- 12221 **Válvula:** Dispositivo que permite la correcta apertura y cierre de un recipiente.  
12222
- 12223 **Válvula anti-retorno:** Válvula que asegura el flujo del gas en una única dirección  
12224  
12225
- 12225 **Venteo:** Acción de despresurizar un cilindro o línea de llenado hasta la presión atmosférica.

## ANEXO 15

## FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS HERBARIOS

12226  
12227  
12228  
12229  
12230

**Principio.**

12231  
12232  
12233  
12234  
12235

Debido a la naturaleza compleja y variable de los medicamentos a base de plantas - Medicamentos Herbarios - el control de los materiales de partida, el almacenamiento y el procesado son operaciones que presentan una particular importancia en la fabricación de dichos medicamentos.

12236  
12237  
12238  
12239  
12240  
12241  
12242  
12243

El “material de partida” en la fabricación de los medicamentos herbarios puede ser una droga vegetal o un preparado vegetal. La materia prima vegetal deberá ser de la calidad adecuada, y deberán proporcionarse los datos que avalen esa calidad al fabricante de la droga vegetal, el preparado vegetal / medicamento herbario. Para garantizar una calidad reproducible del material vegetal se debe disponer de información detallada sobre su producción agrícola. Tanto la selección de semillas, como las condiciones de cultivo y de cosecha, representan aspectos importantes de la calidad de la materia prima vegetal que pueden influir en la consistencia del producto terminado.

12244  
12245  
12246

Este Anexo es de aplicación a todos los materiales de partida drogas vegetales o preparados vegetales y a los requerimientos de BPF para la elaboración de medicamentos herbarios que deberán cumplir la Parte A de BPF y las consideraciones particulares de este Anexo.

12247  
12248  
12249

**Tabla - Aplicación de BPF en medicamentos herbarios según las etapas de su fabricación (señaladas en gris claro).**

| Actividad   | Buenas Prácticas Agrícolas | Parte B Guía BPF† | Parte A Guía BPF† |
|---|----------------------------|-------------------|-------------------|
| Cultivo, recolección y cosecha de plantas, algas, hongos y líquenes, y recolección de exudados.   |                            |                   |                   |
| Corte y secado de plantas, algas, hongos, líquenes y exudados.*   |                            |                   |                   |
| Prensado de las plantas y destilación. **   |                            |                   |                   |
| Corte fino, procesamiento de exudados, extracción de las drogas vegetales, fraccionamiento, purificación, concentración o fermentación de drogas vegetales. |                            |                   |                   |
| Procesados posteriores para obtener una forma farmacéutica (incluyendo el   |                            |                   |                   |

12250

|                                     |  |  |  |
|-------------------------------------|--|--|--|
| acondicionamiento del medicamento). |  |  |  |
|-------------------------------------|--|--|--|

- 12251 Notas explicativas.
- 12252 *La clasificación conforme a las BPF (Buenas Prácticas de Fabricación) de un material vegetal*
- 12253 *dependerá del uso que dé el titular de la autorización de fabricación a dicho material. El material*
- 12254 *puede ser clasificado como materia prima vegetal, producto intermedio o producto terminado.*
- 12255 *Es responsabilidad del fabricante del medicamento garantizar que se aplica la clasificación*
- 12256 *adecuada de las BPF.*
- 12257 *\*Los fabricantes deberán garantizar que estos pasos se lleven a cabo de acuerdo con lo*
- 12258 *establecido en la autorización de comercialización/registro. Para aquellos pasos iniciales que*
- 12259 *tengan lugar sobre el terreno, la certificación del origen, tipo de cosecha, declaración de*
- 12260 *químicos usados, lugar y época de recolección debe estar provista por el proveedor del material*
- 12261 *de partida. De corresponder la certificación de Buenas Prácticas de Agricultura para los*
- 12262 *materiales de partida deberán ser solicitadas. Las BPF son de aplicación para los sucesivos pasos*
- 12263 *de corte y secado.*
- 12264 *\*\* Si fuera necesario, las actividades de prensado de plantas y la destilación podrán formar parte*
- 12265 *integral de la cosecha para mantener la calidad del producto dentro de las especificaciones*
- 12266 *aprobadas. Dichas actividades se podrán llevar a cabo sobre el terreno. Estas circunstancias*
- 12267 *serán en todo caso excepcionales y deberán justificarse en la documentación de autorización de*
- 12268 *comercialización / registro pertinente. En cuanto a las actividades llevadas a cabo sobre el*
- 12269 *terreno deberá garantizarse la existencia de documentación, control y validación apropiados*
- 12270 *conforme con los principios de las BPF. Las autoridades reguladoras podrán llevar a cabo*
- 12271 *inspecciones de BPF de estas actividades con el fin de evaluar su cumplimiento.*
- 12272 **Instalaciones y equipos**
- 12273 **Áreas de almacenamiento**
- 12274 **1.** Las drogas vegetales deberán almacenarse en áreas separadas. El área de almacenamiento
- 12275 deberá estar equipada de manera que esté protegido frente a la entrada de insectos y otros
- 12276 animales, especialmente roedores. Se adoptarán medidas efectivas para prevenir la diseminación
- 12277 de dichos animales y microorganismos que hayan podido ser recogidos al mismo tiempo que la
- 12278 droga vegetal durante su cosecha, para prevenir la fermentación o el crecimiento de moho y para
- 12279 prevenir la contaminación cruzada. Deberán usarse áreas cerradas diferentes para la cuarentena
- 12280 de sustancias vegetales entrantes y para las sustancias vegetales aprobadas.
- 12281 **2.** El área de almacenamiento estará bien ventilado y los recipientes se situarán de forma que
- 12282 permitan la libre circulación de aire.
- 12283 **3.** Se prestará especial atención a la limpieza y buen mantenimiento de las áreas de
- 12284 almacenamiento, en particular cuando se produzca polvo.
- 12285 **4.** El almacenamiento de drogas vegetales y preparados vegetales puede requerir condiciones
- 12286 especiales de humedad, temperatura o de protección frente a la luz. Se proporcionarán y vigilarán
- 12287 estas condiciones.
- 12288 **Área de producción**

12289 5. Se tomarán precauciones específicas durante el muestreo, la pesada, la mezcla y las  
 12290 operaciones de procesado de las drogas vegetales y preparados vegetales siempre que se produzca  
 12291 polvo, para facilitar la limpieza y evitar la contaminación cruzada, como por ejemplo, extracción  
 12292 del polvo, instalaciones dedicadas, entre otros.

12293 **Equipos**

12294  
 12295 6. Los equipos, los materiales empleados en las filtraciones y todos los instrumentos utilizados  
 12296 en el proceso de fabricación deberán ser compatibles con el solvente de extracción, con el fin de  
 12297 prevenir la liberación o la absorción no deseada de sustancias que puedan afectar al producto.

12298 **Documentación**

12299  
 12300 **Especificaciones de los materiales de partida.**

12301  
 12302 7. Los fabricantes de medicamentos herbarios deberán asegurar que sólo emplean materiales de  
 12303 partida vegetales fabricados de acuerdo con las BPF y con la autorización de comercialización.

12304 7.1 Deberá estar disponible la documentación relativa a las auditorías a los proveedores de  
 12305 materiales de partida vegetales llevadas a cabo por los fabricantes del medicamento a base de  
 12306 plantas. Los registros de las auditorías de las sustancias activas son fundamentales para garantizar  
 12307 la calidad de las materias primas vegetales. El fabricante deberá asegurar que los proveedores de  
 12308 drogas/preparados vegetales cumplen las con las especificaciones oficialmente aceptadas a nivel  
 12309 nacional o internacional.

12310 8. Para cumplir las exigencias referentes a las especificaciones, que se encuentran descritas en los  
 12311 requisitos básicos de la Guía, la documentación sobre drogas/preparados vegetales deberá incluir:

12312 a) nombre científico botánico de acuerdo al sistema binomial (género, especie,  
 12313 subespecie/variedad y autor, p. ej. *Linnaeus*); cuando se considere apropiado deberá  
 12314 proporcionarse otra información relevante como el nombre de la variedad cultivada y el  
 12315 quimiotipo;

12316 b) detalles sobre la fuente de la que procede la planta (país o región de origen y, cuando  
 12317 proceda, cultivo, momento de la cosecha, procedimientos de recolección, posibles  
 12318 plaguicidas utilizados, posible contaminación radiactiva, entre otras);

12319 c) qué parte/s de la planta es/son utilizada/s;

12320 d) cuando se utilice una planta seca, se especificará el sistema de secado;

12321 e) descripción de las sustancias vegetales, con su examen macroscópico y/o microscópico;

12322 f) pruebas de identificación adecuadas que incluyan, cuando sea apropiado, pruebas de  
 12323 identificación de constituyentes con actividad terapéutica conocida o de marcadores;

12324 g) contenido en agua de las sustancias vegetales, determinado de conformidad con la  
 12325 Farmacopea Argentina o Farmacopeas reconocidas;



- 12329 h) ensayo de valoración, cuando sea adecuado, de los constituyentes que tengan una  
12330 actividad terapéutica conocida o de los marcadores;  
12331  
12332 i) en el caso de sustancias vegetales susceptibles de ser adulteradas/sustituidas se requerirán  
12333 pruebas específicas distintivas. Se deberá disponer de un espécimen auténtico de  
12334 referencia con fines de identificación;  
12335  
12336 j) los métodos adecuados para determinar la posible contaminación con plaguicidas y los  
12337 límites aceptados, de conformidad con los métodos de Farmacopea Argentina o  
12338 Farmacopeas reconocidas o, en su defecto, con un método validado apropiado, a menos  
12339 que se justifique de otro modo;
- 12340 k) ensayos para determinar la contaminación fúngica y/o microbiana, incluyendo  
12341 aflatoxinas, otras micotoxinas, infestaciones por plagas y límites aceptados, cuando sea  
12342 adecuado; ensayos de metales tóxicos y de posibles contaminantes y adulterantes, cuando  
12343 proceda;
- 12344 l) ensayos para materiales extraños, cuando proceda;
- 12345  
12346 m) cualquier otro ensayo adicional de acuerdo a la monografía general sobre materia prima  
12347 vegetal de la Farmacopea Argentina o Farmacopea reconocida o a la monografía  
12348 específica de la sustancia vegetal, cuando corresponda.

12349 **8.1** Se deberá documentar cualquier tratamiento utilizado para reducir la contaminación fúngica/  
12350 microbiana u otro tipo de infestación. Las especificaciones y los procedimientos deberán estar  
12351 disponibles e incluirán detalles del proceso, ensayos y límites de residuos.

12352 **8.2** Los lotes de materias primas provenientes de diferentes zonas geográficas pueden ser  
12353 mezclados para ser utilizado como material de partida, siempre y cuando se demuestre que la  
12354 mezcla será homogénea microscópicamente, macroscópicamente y que el intervalo de  
12355 concentración de los componentes activos o marcadores se corresponden a los valores  
12356 internacionalmente aceptados para esa materia prima vegetal. Este procedimiento debe estar  
12357 documentado.

### 12358 **Instrucciones de elaboración**

12359  
12360 **9.** Las instrucciones de elaboración describirán las diferentes operaciones llevadas a cabo en la  
12361 droga vegetal, tales como la limpieza, secado, prensado y tamizado e incluirán el tiempo y las  
12362 temperaturas de secado, así como los métodos utilizados para controlar el tamaño de corte o  
12363 tamaño de las partículas.

12364 **10.** En particular, deberán existir instrucciones escritas y registros que aseguren que cada  
12365 recipiente de drogas vegetales se examina cuidadosamente para detectar cualquier  
12366 adulteración/sustitución o la presencia de materias extrañas, como piezas de metal o vidrio, partes  
12367 o excrementos animales, piedras, arena, entre otros, o raíces o signos de descomposición.

12368 **11.** Las instrucciones de elaboración deberán describir la seguridad del tamizado u otros métodos  
12369 para retirar materiales extraños y los procedimientos para la limpieza/selección del material  
12370 vegetal antes del almacenamiento de la droga vegetal aprobada o antes del inicio de la fabricación.

12371 **12.** Respecto a la producción de un preparado vegetal, las instrucciones incluirán detalles sobre  
 12372 el solvente, el tiempo y la temperatura de extracción, detalles de todas las etapas de concentración  
 12373 y métodos utilizados.

12374 **Control de calidad**

12375 **Toma de muestras**

12376 **13.** Debido al hecho de que las drogas vegetales son heterogéneas por naturaleza, la toma de  
 12377 muestras tendrá que hacerse con especial cuidado por personal cualificado y con una particular  
 12378 experiencia para ello. Cada lote se identificará con su propia documentación.

12379 **14.** Deberán tomarse muestras de referencia del material vegetal, especialmente en aquellos casos  
 12380 en los que la droga vegetal no está descrita en la Farmacopea Argentina o en otra Farmacopea  
 12381 reconocida. Si se emplean polvos, se requerirán muestras del material vegetal sin moler.

12382 **15.** El personal de control de calidad deberá contar con experiencia en drogas vegetales,  
 12383 preparados vegetales y/o medicamentos herbarios, en particular, de forma que pueda realizar las  
 12384 pruebas de identificación y reconocer adulteraciones, presencia de crecimiento micótico,  
 12385 infestaciones, falta de uniformidad dentro de una misma entrega de material sin procesar, entre  
 12386 otros.

12387 **16.** La identidad y calidad de las drogas vegetales, preparados vegetales y medicamentos  
 12388 herbarios se determinará conforme a la Guía de Buenas Prácticas de Fabricación vigente, relativa  
 12389 a la calidad y especificaciones de los medicamentos herbarios y medicamentos tradicionales  
 12390 herbarios y, cuando proceda, conforme a las monografías específicas en la Farmacopea Argentina  
 12391 o Farmacopeas reconocidas.

12392 **16.1** Para cumplir las exigencias referentes a las especificaciones, que se encuentran descritas en  
 12393 los requisitos básicos de la Guía, la documentación sobre productos terminados deberá incluir:

12394 a) ensayos para determinar la contaminación fúngica y/o microbiana, incluyendo  
 12395 aflatoxinas, otras micotoxinas, cuando sea adecuado; ensayos de metales tóxicos y de  
 12396 posibles contaminantes y adulterantes, cuando proceda;

12397 b) la determinación cualitativa / cuantitativa de los ingredientes activos. Si se conoce la  
 12398 actividad terapéutica de los componentes, éstos deben especificarse y determinarse.  
 12399 Cuando esto no es posible, las especificaciones deben estar basadas en la determinación  
 12400 de los marcadores por medio de métodos espectrofotométricos, perfiles cromatográficos  
 12401 u otros ensayos.

12402 c) si el producto terminado contiene varias materias primas vegetales y la determinación de  
 12403 los componentes activos individuales no es posible, puede ser determinado el contenido  
 12404 combinado de varios componentes activos. Debe justificarse la necesidad de tal  
 12405 procedimiento.  
 12406

12407 n) uniformidad de peso, desintegración, dureza, friabilidad (para comprimidos y cápsulas),  
 12408 viscosidad (para fluidos), humedad (en caso de formas farmacéuticas sólidas),  
 12409 características organolépticas y/o cualquier otro ensayo adicional de acuerdo a la  
 12410 monografía general sobre medicamento herbario de Farmacopea reconocida, cuando

12411 corresponda.

12412

12413

12414

### **Calificación y validación**

12415

12416

**17.** La calificación de equipamiento crítico, la validación de procesos y el control de cambios son particularmente importantes en la producción de medicamentos herbarios, de los cuales a menudo no se conocen los constituyentes responsables de la actividad terapéutica. En este caso, la homogeneidad del proceso de producción asegura constancia de calidad, eficacia y seguridad de lote a lote.

12417

12418

12419

12420

12421

12422

**18.** Los procedimientos operativos estándar deben especificar los pasos y factores críticos de los procesos (por ejemplo tiempo de extracción, temperatura y pureza de los solventes) y los criterios de aceptación así como el tipo de validación realizada (por ejemplo prospectiva o concurrente - Anexo 5) y el número de lotes involucrados.

12423

12424

12425

12426

12427

**19.** Se debe establecer un sistema de Control de Cambios para evaluar el efecto potencial de cualquier cambio en la calidad de las drogas vegetales particularmente en el contenido de ingredientes activos. Los controles adicionales y los estudios de validación realizados deben científicamente demostrar que el proceso continúa validado.

12428

12429

12430

12431

### **GLOSARIO**

12432

12433

#### **CONSTITUYENTES CON ACTIVIDAD TERAPÉUTICA CONOCIDA**

12434

Sustancias químicamente definidas o grupo de sustancias químicamente caracterizadas (ej: alcaloides, flavonoides u otros) de las cuales se considera que son responsables, total o parcialmente de la actividad terapéutica de drogas vegetales, preparados de drogas vegetales o medicamento herbario.

12435

12436

12437

12438

#### **DROGA VEGETAL**

12439

Plantas enteras y/o sus partes, fragmentadas o trozadas, no procesadas, secas o frescas, empleadas con fines medicinales. También se incluyen exudados (gomas, resinas, mucílago, látex y ceras) que no hayan sido sometidas a un tratamiento específico. La droga vegetal se define por la parte usada y el nombre científico de la especie (género, especie y sigla del/los autor/es), incluyendo familia y variedad cuando corresponda. A los fines del registro, las algas, hongos y líquenes serán considerados drogas vegetales.

12440

12441

12442

12443

12444

12445

12446

#### **EXCIPIENTES DE CORRECCIÓN**

12447

Son excipientes utilizados para estandarizar la droga vegetal o el preparado de droga vegetal, en forma exclusiva.

12448

12449

#### **MARCADOR**

12450

Componente químicamente definido o grupo de constituyentes químicamente caracterizados que forman parte de la droga vegetal o del preparado de droga vegetal o del medicamento herbario, seleccionado/s como referencia en el control de calidad, independientemente de si posee/n actividad terapéutica o no. Si en la materia prima vegetal se conocen constituyentes con actividad terapéutica, éstos serán los marcadores de elección.

12451

12452

12453

12454

12455

#### **MATERIALES DE PARTIDA VEGETAL**

12456

Droga vegetal o preparado de droga vegetal.

12457

#### **MEDICAMENTO HERBARIO**

12458

Medicamento que contiene como ingrediente activo una o más drogas vegetales, o uno o más preparados de drogas vegetales, o una o más drogas vegetales en combinación con uno o más

12459

12460 preparados de drogas vegetales, a los fines de la prevención y el tratamiento de enfermedades  
12461 físicas, el alivio de los síntomas de las enfermedades y la modificación o regulación beneficiosa  
12462 del organismo.

12463

12464 **PREPARADO DE DROGA VEGETAL**

12465 Preparaciones obtenidas sometiendo las drogas vegetales a tratamientos tales como molienda,  
12466 extracción, destilación, prensado, fraccionamiento, purificación, concentración o fermentación  
12467 (polvos de drogas vegetales, extractos, aceites fijos o esenciales, jugos y exudados procesados).

12468 **PRINCIPIO ACTIVO**

12469 Sustancias químicamente definidas o grupo de sustancias químicamente caracterizadas (ej:  
12470 alcaloides, flavonoides u otros), de las cuales se considera que son responsables, total o  
12471 parcialmente de la actividad terapéutica de drogas vegetales, preparados de drogas vegetales o  
12472 medicamentos herbarios.

12473

12474 **RELACION DROGA VEGETAL: PREPARADO DE DROGA VEGETAL (RDP)**

12475 Expresión que relaciona la cantidad de droga vegetal empleada en la manufactura de un preparado  
12476 de droga vegetal y la cantidad final obtenida de preparado de droga vegetal. El número declarado  
12477 en primer lugar, especificado en un intervalo, define la cantidad de droga vegetal usada: el número  
12478 declarado luego de los dos puntos, corresponde a la cantidad final obtenida de preparado de droga  
12479 vegetal.

## ANEXO 16

**NORMAS PARA LA IDENTIFICACIÓN Y ROTULADO DE ENVASES  
(Drogas de uso anestesiológico, terapia intensiva y emergencia hospitalaria; Soluciones  
electrolíticas de pequeño volumen; Soluciones parenterales de gran volumen)**

**1. INTRODUCCIÓN**

**1.1 Principio:** Considerando que la falta de identificación por color de envases de drogas de uso anestesiológico, terapia intensiva y emergencia hospitalaria, soluciones parenterales de gran volumen y soluciones electrolíticas de pequeño volumen constituyen un potencial peligro para la vida del paciente, es indispensable establecer un sistema que contribuya a la correcta identificación, de los envases primarios, por grupo de acción.

**1.2** El objetivo del presente Anexo es disminuir el riesgo durante los procedimientos de aplicación de los productos.

**1.3** Todos los envases deben estar rotulados según lo indicado en las BPF y en la Normativa Nacional vigente al respecto.

**2. IDENTIFICACION DE ENVASES DE USO ANESTESIOLOGICO, TERAPIA INTENSIVA Y EMERGENCIA HOSPITALARIA**

**2.1** Deberán cumplir con las Disposiciones vigentes relacionadas.

**2.2** Todos los envases de las drogas referentes al tema deben estar identificados con bandas horizontales que cubrirán, al menos, hasta 300° de la circunferencia del envase.

**2.3** Dichas bandas deben estar ubicadas una en el extremo superior y otra en el inferior, situando la leyenda entre las mismas.

**2.4** Las bandas anchas medirán 2 milímetros o más y las finas medirán un milímetro. Los intervalos entre ambos tamaños de banda no serán menores a un milímetro.

**2.5** Según la clasificación terapéutica de las drogas, la leyenda y las bandas de los rótulos de los envases deben ser identificados según los colores incluidos en la Tabla I.

**2.6** Cualquier otro medicamento que deba estar presente en el quirófano durante el acto quirúrgico (medicamento de quirófano) que contenga una droga que produzca una acción terapéutica diferente a las indicadas en el ítem anterior (antibióticos, otros anestésicos locales, agentes hipotensores, Furosemida, etc.) y que puedan ser identificados con código de colores, estos no podrán ser aplicados en forma de bandas.

**2.7** Si en el futuro surgieran nuevas drogas de uso anestesiológico, éstas se ubicarán en el grupo correspondiente con el color asignado en este Anexo.

**2.8** En todos los envases de las drogas referidas al tema, el rótulo debe ocupar al menos el 90% de la altura del cuerpo de la ampolla y aproximadamente 300° de la circunferencia del envase. Además, la leyenda correspondiente al nombre genérico y concentración de la droga, debe ocupar el 50% de la superficie del rótulo.

12531  
12532  
12533  
12534  
12535  
12536

**2.9** En los envases primarios de color ámbar, el nombre genérico y concentración deben resaltarse con letra condensada *bold/extrabold*.

**Tabla I:** Codificación de colores por familia de fármacos utilizados en anestesia, terapia intensiva y emergencia hospitalaria

| CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA |                | FÁRMACOS INCLUIDOS  | COLOR DE LEYENDA Y BANDAS    | BANDAS SUPERIORES E INFERIORES GRUESAS | BANDAS COMPLEMENTARIAS (grosor y ubicación) | OTRO                                   |
|---------------------------|----------------|---|------------------------------|--|---|--|
| PRINCIPAL                 | CON ASOCIACIÓN |   |                              |  |   |  |
| Inductores anestésicos    |                | Etomidato,<br>Ketamina clorhidrato,<br>Midazolam,<br>Propanidid,<br>Propofol,<br>Tiopental sódico | Amarillo<br>Pantone®<br>109C | SI                                     |   |  |
| Tranquilizantes           |                | Diazepam<br>Lorazepam   | Violeta<br>Pantone®<br>2562C | SI                                     |   |  |
| Antipsicóticos            |                | Clorpromazina<br>Haloperidol<br>Levomepromazina<br>Prometazina                                    | Gris<br>Pantone®<br>423C     | SI                                     |   |  |
| Relajantes musculares     |                | Atracurio<br>Pancuronio<br>Succinilcolina<br>Vecuronio  | Verde<br>Pantone®<br>363C    | SI                                     |   | Calavera verde con dos tibias cruzadas |
| Analgésicos               |                | Fentanilo<br>Meperidina<br>Morfina<br>Nalbufina<br>Remifentanilo                                  |                              | SI                                     |   |  |

12537

|                                   |                                   |  |                             |    |                 |  |
|-----------------------------------|-----------------------------------|--|-----------------------------|----|-----------------|--|
| opioides                          | Analgésicos no esteroides (AINES) | Dextropropoxifeno + Dipirona<br>Dextropropoxifeno + Ibuprofeno   | Celeste<br>Pantone®<br>297C | SI | Fina Superior   |  |
|                                   | Antipsicóticos                    | Fentanilo + Droperidol   |                             | SI | Gruesa Superior |  |
| Analgésicos no esteroides (AINES) |                                   | Diclofenac<br>Dipirona<br>Ibuprofeno<br>Indometacina<br>Ketorolac<br>Lisina Clonixinato  | Verde<br>Pantone®<br>375C   | SI |                 |  |
| Cardiovasculares                  |                                   | Adrenalina<br>Dobutamina<br>Dopamina<br>Efedrina<br>Etilefrina<br>Fenilefrina<br>Isoproterenol<br>Metaraminol<br>Nitroglicerina<br>Nitroprusiato de sodio<br>Noradrenalina | Rojo<br>Pantone®<br>485C    | SI |                 |  |
| Antagonistas                      |                                   | Flumazenil<br>Naloxona<br>Neostigmina<br>Protamina   | Naranja<br>Pantone®<br>151C | SI |                 |  |
|                                   |                                   | Lidocaína<br>Bupivacaína<br>Mepivacaína<br>Ropivacaína   |                             | SI |                 |  |

|                     |               |   |                           |    |                    |                                       |
|---------------------|---------------|---|---------------------------|----|--------------------|---------------------------------------|
| Anestésicos locales | Epinefrina    | Lidocaína con Epinefrina<br>Carticaína con Epinefrina | Azul<br>Pantone®<br>2935C | SI | Fina<br>Superior   |                                       |
|                     | Dextrosa 7,5% | Bupivacaína Hiperbárica                               |                           | SI | Gruesa<br>Superior |                                       |
| Anticolinérgicos    |               | Atropina<br>Glicopirrolato                            | Blanco                    | SI |                    |                                       |
| Otros               |               | Clonidina<br>Dexmedetomidina                          | Verde<br>Pantone®<br>372C | SI |                    |                                       |
|                     |               | Procaína 50%  | Rojo<br>Pantone®<br>711C  | SI |                    | Calavera roja con dos tibias cruzadas |

12539  
1254012541  
12542  
12543

### 3. IDENTIFICACIÓN POR COLORES DE SOLUCIONES PARENTERALES DE PEQUEÑO VOLUMEN

12544  
12545  
12546  
12547  
12548

**3.1** Los envases de las soluciones parenterales de pequeño volumen deben identificarse conforme a la Disposición ANMAT N° 8278/2011 o sus actualizaciones.

**3.2** Los envases de los productos deben estar identificados con los siguientes colores:

| Ingrediente Farmacéutico Activo - API | Color del Rótulo | Color Pantone®         |
|---------------------------------------|------------------|------------------------|
| Agua para inyectables                 | Naranja          | 165C                   |
| Cloruro de Sodio 20%                  | Negro            | <i>Process black C</i> |
| Gluconato de Calcio                   | Verde            | 356C                   |
| Solución Fisiológica                  | Azul             | 294C                   |
| Solución Glucosada 25%                | Violeta          | 238C                   |
| Cloruro de Potasio                    | Rojo             | 185C                   |
| Sulfato de Magnesio                   | Marrón           | 470C                   |

12549  
12550  
12551  
12552  
12553  
12554

### 4. REQUERIMIENTOS PARA EL ROTULADO DE SOLUCIONES PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN

En la práctica médico-asistencial se ha observado que el problema del rotulado de la Soluciones Parenterales de Gran Volumen (SPGV) está asociado a un alto porcentaje de errores, por



12555 confusión en su selección, por similitud de rótulos y sus envases, por la ausencia de una  
12556 información crítica en forma jerarquizada y/o destacada ó por el desorden visual derivado del  
12557 diseño que puede dificultar su lectura e información.

12558  
12559 El propósito principal del rotulado en las SPGV es la identificación clara e inequívoca de los  
12560 productos para el uso seguro al momento de su administración.

12561  
12562 Por lo tanto, se establecen los lineamientos para el diseño de los rótulos de SPGV en recipientes  
12563 de 100 ml o más, complementarios de los requisitos generales para rótulos de la Disposición  
12564 ANMAT N° 1149/97, Anexo I - punto 8.1, y de FA vigente, según se describe a continuación:

12565  
12566 **PARTE A) LINEAMIENTOS GENERALES PARA EL DISEÑO DE RÓTULOS DE SPGV**  
12567 **- SU SEGURIDAD EN LA IDENTIFICACIÓN Y USO.**

12568  
12569 **A.1.** La información y ubicación de los datos característicos en el rótulo del envase primario de  
12570 las SPGV, deben cumplir con los siguientes criterios:

12571  
12572 **1.1.** El rótulo del envase primario de las SPGV debe ser legible e indeleble, respetando la altura  
12573 mínima de 1 mm de los caracteres impresos, permitiendo la impresión de los datos característicos  
12574 del producto y su fácil lectura.

12575 **A.1.2.** A los fines de la comprensión de la descripción de los datos característicos, se considera  
12576 borde superior de la cara frontal del envase primario a la correspondiente al ancho del eje (X),  
12577 próximo al asa de sustentación; y borde inferior de la cara, al ancho del eje (X) cercano a los sitios  
12578 de inserción de equipo de infusión y administración de medicamentos del recipiente.

12579 **A.1.3.** El rótulo del envase primario debe corresponder como mínimo, aproximadamente al 50%  
12580 del total del ancho (X) y al 50% del total del eje longitudinal (Y) de la cara frontal del envase  
12581 primario. Debe considerarse que los porcentajes de impresión sobre los ejes X e Y, se aplicarán  
12582 a los máximos posibles, resultando esperable que a menor volumen del envase, mayor sea la  
12583 superficie impresa del rótulo.

12584 **A.1.4.** Se sugiere preferentemente la incorporación de Leyendas de Seguridad o Bandas de  
12585 Seguridad, conforme a lo señalado en la parte B del presente Anexo. Las Leyendas de Seguridad  
12586 se incluirán a la izquierda o derecha de la superficie del rótulo con un ancho y alturatototal que  
12587 destaque la información crítica de la SPGV. El sentido del texto de esta banda será perpendicular  
12588 al texto del rótulo.

12589 **A.1.5.** Una escala graduada de volumen debe incorporarse al envase primario a los fines  
12590 de medir el volumen administrado. La escala graduada deberá ser grabada o impresa en  
12591 tinta legible e indeleble, según corresponda, y en el caso de contar con Leyenda de

12592 Seguridad debe ocupar el margen longitudinal opuesto a ésta. La escala deberá declarar  
12593 el volumen de menor a mayor en el sentido de lectura del envase, una vez colgado el  
12594 envase en el soporte.

12595 **A.1.6.** La posición del rótulo y la lectura de su texto será desde el borde superior al borde inferior  
12596 del envase, según lo descrito en el punto A.1.2. Se armonizará el texto del rótulo, de acuerdo a  
12597 las dimensiones del envase y conforme a los datos característicos de los sectores especificados,  
12598 destacando con una mayor superficie a las áreas que contienen la información crítica.

12599 El rótulo debe incluir y destacar la información que se describe a continuación, considerandola  
12600 altura total del eje (Y) del rótulo:

12601 **A.1.6.1 Nombre Genérico:** esta sección corresponde generalmente al área más cercana  
12602 al borde superior del envase.  
12603

12604 **A.1.6.2. Precauciones en su uso y administración:** debe destacarse la información que  
12605 incluya las precauciones específicas de uso de acuerdo a la composición de la SPGV,  
12606 las indicaciones y contraindicaciones cuando sea necesario, las condiciones de  
12607 almacenamiento y el texto “Mantener fuera del alcance de los niños”.  
12608

12609 **A.1.6.3. Composición** cuali/cuantitativa porcentual, contenido electrolítico (mEq/L –  
12610 mmol/L), Osmolaridad, pH y contenido calórico (Kcal/g – Kcal/L) según corresponda,  
12611 debe destacarse siguiendo lineamientos mencionados en el punto A.1.6.-  
12612

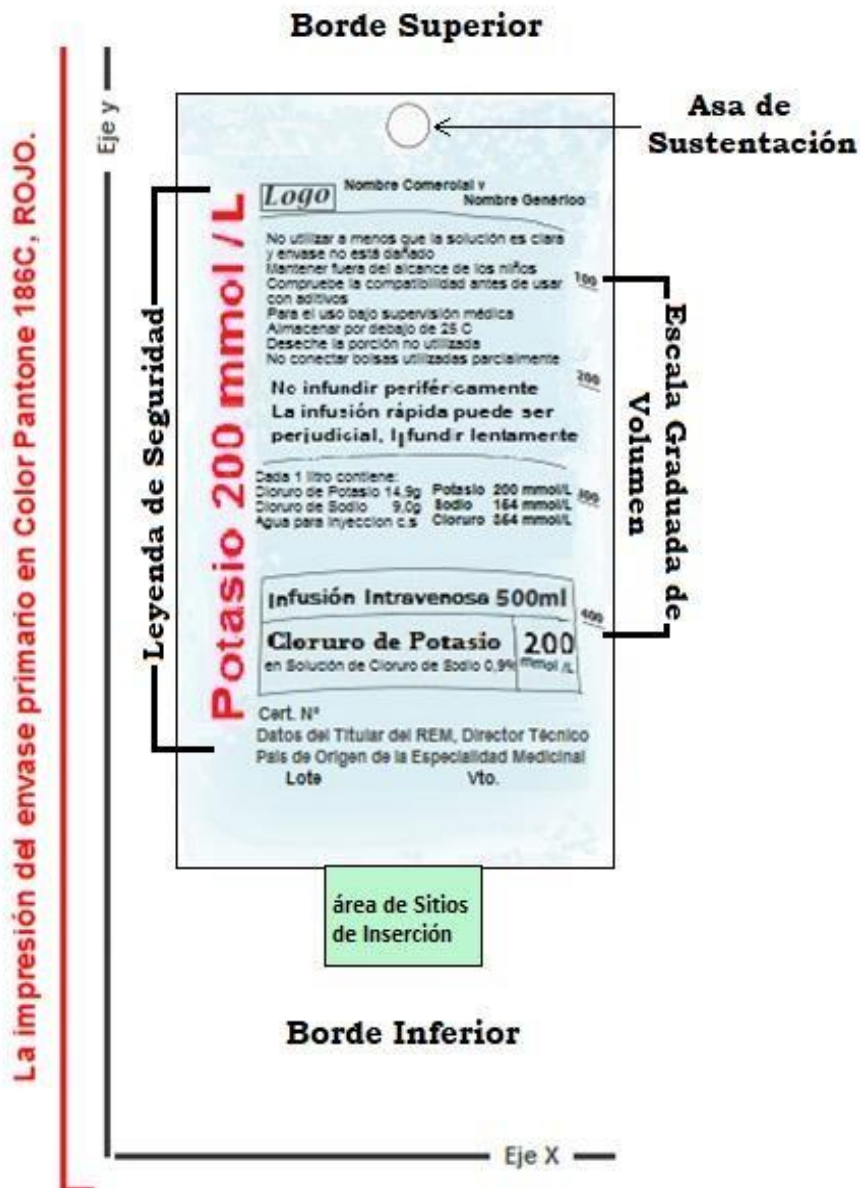
12613 **A.1.6.4. Vía de Administración y Volumen Nominal:** Es obligatorio que tanto la vía de  
12614 administración como la declaración del Volumen Nominal se destaquen visualmente y  
12615 ocupen la superficie necesaria siguiendo lineamientos mencionados en el punto A.1.6.  
12616 El tamaño de letra ocupará casi el total de la superficie del sector y será de carácter  
12617 condensado tipo *extra/ultra bold* o similar. Es aceptable también que el volumen nominal  
12618 se ubique a continuación de la inscripción de la vía de administración ó por debajo de la  
12619 misma.  
12620

12621 **A.1.6.5. Concentración de la solución de electrolitos y/o carbohidratos:** el texto debe  
12622 ajustarse a lo indicado en A.1.6, tomando la mayor superficie posible del ancho del rótulo.  
12623 El tipo de letra será muy destacada, condensado o *extra/ultra bold* o similar.  
12624

12625            **A.1.6.6.** Los datos del Titular del REM, Director Técnico, país de origen de la  
12626            Especialidad medicinal, codificado de fecha de vencimiento y número de lote, número de  
12627            Certificado en el REM y condición de Venta Bajo Receta se ubicarán de acuerdo a las  
12628            dimensiones del envase.

12629            **A.1.6.7.** El rótulo no deberá contener frases, textos ó grafismos ajenos a los datos  
12630            autorizados por esta Administración.  
12631



12634  
12635  
12636

12637



12639 **PARTE B) IDENTIFICACIÓN DE SPGV QUE INCLUYEN LEYENDAS DE**  
12640 **SEGURIDAD O BANDAS DE SEGURIDAD (Según corresponda)**

12641  
12642 **B.1- AGUA ESTÉRIL PARA INYECTABLES**: en envases  $\geq 100$  ml se debe declarar el uso  
12643 indicado en la Leyenda de Seguridad. Ejemplo: “DILUIR Y/O ISOTONIZAR ANTES DE USAR  
12644 SEGUN CRITERIO MÉDICO”. El tamaño de la letra ocupará casi el total de la superficie del  
12645 sector definido en el punto A.1.4. y será de carácter condensado o *extra/ultra bold*.

12646  
12647 **B.2- SOLUCIONES DE DEXTROSA  $\geq 20\%$  P/V**: En la Leyenda de Seguridad se debe declarar  
12648 el IFA y su concentración. Ejemplo: DEXTROSA 25%. El tamaño de la letra ocupará casi el total  
12649 de la superficie del sector definido en el punto A.1.4 y será de carácter condensado o *extra/ultra*  
12650 *bold*. Además del color normalizado y en lugar de la Leyenda de Seguridad, la Dextrosa al 10 %,  
12651 Dextrosa al 25 % , Dextrosa al 50 % y Dextrosa 70% podrán incluir en el borde inferior del rótulo,  
12652 respectivamente, una, dos, tres y cuatro Bandas de Seguridad de 2 mm de espesor.

12653  
12654 **B.3- SOLUCIONES QUE CONTENGAN POTASIO**: se debe declarar su concentración en la  
12655 Leyenda de Seguridad. Ejemplo: POTASIO 20 mmol/100 ml. El tamaño de la letra ocupará casi  
12656 el total de la superficie del sector definido en el punto A.1.4 y será de carácter condensado o *extra/*  
12657 *ultra bold*.

12658  
12659 **B.4- SOLUCIONES DE USO RESTRINGIDO**: se debe resaltar su uso en la Leyenda de  
12660 seguridad. Ejemplos: SOLO PARA IRRIGACIÓN QUIRÚRGICA o SOLO PARA DIÁLISIS  
12661 PERITONEAL. El tamaño de la letra ocupará casi el total de la superficie del sector definido en  
12662 el punto A.1.4 y será de carácter condensado o *extra/ultra bold*.

12663  
12664 **B.5- SOLUCIONES CONCENTRADAS**: el rótulo debe incluir en la Leyenda de Seguridad el  
12665 IFA y su concentración. Ejemplo: CLORURO DE SODIO 20%.

12666  
12667 **PARTE C) NORMALIZACIÓN DE LOS COLORES DE IDENTIFICACIÓN**

12668  
12669 **C.1-** Se establece la estandarización de color para la identificación de los datos característicos  
12670 de las SPGV, dispuestos en la Tabla II.

12671  
12672 **C.1.2.** Todo cambio en la tonalidad dispuesta a cada color de identificación, debe ser justificado  
12673 y autorizado por esta Administración Nacional.

12674 **C.1.3.** Los proyectos de rótulos a autorizar deben incluir la declaración del código de  
 12675 identificación según clasificación Pantone®, que se utilizará para la impresión del envase  
 12676 primario.

12677  
 12678  
 12679  
 12680  
 12681  
 12682

**TABLA II**

**NORMALIZACIÓN DE LOS COLORES DE IDENTIFICACIÓN E INCLUSIÓN DE  
 LA LEYENDA DE SEGURIDAD SEGÚN COMPOSICIÓN DE LA SPGV**

| <b>SOLUCIÓN<br/>PARENTERAL DE<br/>GRAN VOLUMEN</b>    | <b>COLOR DEL<br/>RÓTULO</b> | <b>COLOR<br/>PANTONE®</b> | <b>LEYENDA DE<br/>SEGURIDAD/BANDA<br/><br/>DE SEGURIDAD<br/>(Según corresponda)</b> |
|---|-----------------------------|---------------------------|---|
| Agua Estéril para<br>inyectables                      | COLOR<br>ANARANJADO         | 165C                      | SI<br><br>(B.1)   |
| Solución isotónica de<br>cloruro de sodio             | COLOR<br>AZUL               | 294C                      | NO  |
| Solución Hipertónica<br>de cloruro de sodio al<br>3%  | COLOR<br>NEGRO              | <i>PROCESS BLACK C</i>    | SI<br><br>(B.5)   |
| Solución Hipertónica<br>de cloruro de sodio al<br>20% | COLOR<br>NEGRO              | <i>PROCESS BLACK C</i>    | SI<br><br>(B.5)   |
| Solución de dextrosa<br>al 5% en agua                 | COLOR<br>PÚRPURA            | 234C                      | NO  |
| Solución de dextrosa<br>al 10% en agua                | COLOR<br>PÚRPURA            | 234C                      | SI o 1 Banda  |
| Solución de dextrosa                                  | COLOR                       | 234C                      | SI o 2 Bandas   |

12683



|   |                |      |                        |
|---|----------------|------|------------------------|
| al 25% en agua                                    | PÚRPURA        |      | (B.2)                  |
| Solución de dextrosa al 50% en agua               | COLOR PÚRPURA  | 234C | SI o 3 Bandas<br>(B.2) |
| Solución de dextrosa al 70% en agua               | COLOR PURPURA  | 234C | SI o 4 Bandas<br>(B.2) |
| Solución electrolítica balanceada                 | COLOR VERDE    | 112C | NO                     |
| Solución polielectrolítica isotónica              | COLOR AMARILLO | 109C | NO                     |
| Solución polielectrolítica con dextrosa al 2%     | COLOR ROSA     | 252C | NO                     |
| Solución de dextrosa al 5% en solución isotónica  | COLOR VIOLETA  | 267C | NO                     |
| Solución de dextrosa al 10% en solución isotónica | COLOR VIOLETA  | 267C | NO                     |
| Solución molar de cloruro de potasio              | COLOR ROJO     | 186C | SI<br>(B.3)            |
| Solución 2 molar de acetato de potasio            | COLOR ROJO     | 186C | SI<br>(B.3)            |
| Solución Ringer-Lactato                           | COLOR MARRON   | 476C | SI<br>(B.3)            |

|   |                  |                        |                    |
|---|------------------|------------------------|--------------------|
| Solución Ringer   | COLOR<br>NEGRO   | <i>PROCESS BLACK C</i> | SI<br><b>(B.3)</b> |
| Solución de manitol<br>al 15% en agua                           | COLOR<br>CELESTE | 3005 C                 | NO                 |
| Solución de<br>Bicarbonato de sodio<br>1 molar                  | COLOR<br>VERDE   | 323 C                  | SI<br><b>(B.4)</b> |
| Solución isotónica<br>de cloruro de sodio<br>para irrigación    | COLOR<br>AZUL    | 294C                   | SI<br><b>(B.4)</b> |
| Solución para diálisis<br>peritoneal con<br>dextrosa 2% en agua | COLOR<br>NEGRO   | <i>PROCESS BLACK C</i> | SI<br><b>(B.4)</b> |

12685

12686  
12687

## ANEXO 17

12688  
12689  
12690  
12691

### FABRICACION DE PRODUCTOS MEDICINALES DE ORIGEN BIOLOGICO

#### Alcance

12692  
12693  
12694  
12695  
12696  
12697  
12698  
12699  
12700  
12701  
12702  
12703

Los métodos empleados en la fabricación de sustancias biológicas activas y de medicamentos biológicos para uso humano son un factor crítico para configurar el control reglamentario adecuado.

Las sustancias biológicas activas y los medicamentos de origen biológico se pueden definir en gran medida haciendo referencia a su método de fabricación. Este Anexo proporciona los lineamientos aplicables a todo el rango de ingredientes farmacéuticos activos y medicamentos definidos como biológicos.

Este Anexo, debe considerarse complementario a los requerimientos generales de la norma de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos de uso humano de la presente disposición, resultando de cumplimiento obligatorio.

Este Anexo se encuentra dividido en dos partes principales:

12704  
12705  
12706  
12707  
12708  
12709

a) La parte A contiene lineamientos aplicables a la fabricación de ingredientes farmacéuticos activos y medicamentos de origen biológico, (desde el control de los lotes semilla y los bancos de células hasta las actividades productivas finales y los ensayos). Los mismos constituyen, como fuera expresado en el párrafo anterior, requerimientos específicos y complementarios a la “Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos de Uso Humano” de la presente disposición.

12710  
12711

b) La parte B establece lineamientos adicionales para determinados tipos de ingredientes farmacéuticos activos y medicamentos de origen biológico.

12712  
12713  
12714  
12715  
12716

Por tratarse de requerimientos complementarios específicos para este tipo de productos deberá tenerse en cuenta que, de existir una potencial contraposición entre un requerimiento general y uno específico, prevalecerá el requerimiento específico complementario.

12717  
12718

En el ámbito de este Anexo se consideran dos aspectos:

12719  
12720  
12721  
12722  
12723  
12724  
12725

Fase de fabricación. La norma primaria de referencia para las sustancias biológicas activas hasta el punto inmediatamente anterior a su esterilización es la Parte B “Requisitos básicos para Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA’s) usados como materiales de partida” de la presente norma. Para las fases subsiguientes de fabricación de los medicamentos biológicos, la referencia primaria es la Parte A “Requerimientos Básicos para la Fabricación, Importación/Exportación de Medicamentos” de la presente norma”.

12726  
12727

Tipo de producto. Este Anexo proporciona orientaciones sobre el rango completo de medicamentos definidos como biológicos.

12728  
12729  
12730  
12731  
12732  
12733  
12734  
12735

Ambos aspectos se muestran en la Tabla 1, debiendo considerar que la misma es de carácter ilustrativo no describiéndose el alcance preciso.

Resulta claro de la misma que, si bien el nivel de exigencia de las Buenas Prácticas de Fabricación va aumentando desde etapas iniciales de producción del ingrediente farmacéutico activo hasta las posteriores, los principios Buenas Prácticas de Fabricación, en todos los casos deben ser siempre respetados. La inclusión de algunas etapas tempranas de fabricación en el ámbito de aplicación del presente Anexo no implica que dichas etapas deban ser objeto de inspecciones rutinarias por parte de la ANMAT.

12736 Los antibióticos, si bien no están definidos o incluidos como productos biológicos, en aquellos  
12737 casos en los que en alguna etapa de la fabricación tenga lugar un proceso biológico deben usarse  
12738 los lineamientos de este Anexo.

12739 Los lineamientos para productos medicinales derivados del fraccionamiento de la sangre y plasma  
12740 humano se encuentran establecidos en su Anexo correspondiente de la presente norma, mientras  
12741 que para productos obtenidos de plantas no transgénicas los lineamientos se encuentran en el  
12742 Anexo específico de la norma general de Buenas Prácticas de Fabricación vigente.

12743 En ciertos casos resultan aplicables otras regulaciones para los materiales de partida de origen  
12744 biológico. A modo de ejemplo:

12745 (a) Tejidos y células utilizados para productos fabricados industrialmente. La donación, la  
12746 obtención, el análisis, el procesado, la conservación, el almacenamiento y la distribución de  
12747 tejidos y células humanas se encuentra cubierto por la normativa nacional vigente para dichos  
12748 procesos. Dichos tejidos y células cuando se conviertan en las sustancias biológicas activas de  
12749 diferentes de medicamentos biológicos (por ejemplo, medicamentos de terapias avanzadas), en  
12750 ese caso les serán de aplicación los Requerimientos Básicos para la Fabricación,  
12751 Importación/Exportación de Medicamentos y la legislación y reglamentación aplicable a  
12752 medicamentos.

12753 (b) Cuando la sangre o los componentes sanguíneos se utilicen como materias primas para los  
12754 medicamentos, la reglamentación nacional será la que provea los requerimientos técnicos para la  
12755 selección de donantes, la extracción/obtención, el análisis, procesamiento, almacenamiento y  
12756 distribución de la sangre y componentes sanguíneos y la aplicable a medicamentos.

12757 (c) La fabricación y el control de organismos genéticamente modificados deben cumplir con  
12758 los requisitos locales y nacionales. Deben establecerse y mantenerse medidas apropiadas de  
12759 confinamiento, así también como otras medidas preventivas en las instalaciones donde se  
12760 manejen microorganismos genéticamente modificados.

12761 Debe obtenerse asesoramiento conforme a la legislación nacional, para establecer y mantener el  
12762 nivel adecuado de seguridad biológica incluyendo medidas para prevenir la contaminación  
12763 cruzada. En ese sentido, dichas medidas no deben entrar en conflicto con los requisitos de las  
12764  
12765  
12766

| TABLA I  |   |   |   |  |                                   |
|--|---|---|---|--|-----------------------------------|
| Tipo y Naturaleza del material                 | Ejemplo   | PASOS PRODUCTIVOS AFECTADOS A LOS REQUERIMIENTOS DE BPM CONTENIDOS EN LA PRESENTE NORMA (EN GRIS) |   |  |                                   |
| Origen: animal o plantas no transgénicas       | Heparina, insulina, enzimas, proteínas, extractos alergénicos, medicamentos de terapia de avanzada, inmunoseros         | Colecta de planta, órgano, tejidos, fluidos   | Corte, mezcla y procesamiento inicial   | Aislamiento y purificación   | Formulación y llenado             |
| Virus/ bacteria, fermentación/ cultivo celular | Vacunas virales o bacterianas, enzimas, proteínas   | Establecimiento del MCB, WCB, MSL, WSL  | Cultivo celular y/o fermentación  | Inactivación (cuando resulte aplicable), aislamiento y purificación                      | Formulación, llenado              |
| Biotecnológico: fermentación / cultivo celular | Proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, vacunas de terapia génica (vectores virales y no virales, plásmidos) | Establecimiento del MCB, WCB, MSL, WSL  | Cultivo celular y/o fermentación  | Aislamiento, purificación y modificación   | Formulación, llenado              |
| Origen: animales transgénicos                  | Proteínas recombinantes, medicamentos de terapias de avanzada   | Banco transgénico maestro y de trabajo  | Corte, mezcla y procesamiento inicial   | Aislamiento, purificación y modificación   | Formulación, llenado              |
| Origen: plantas transgénicas                   | Proteínas recombinantes, vacunas, alérgenos   | Banco transgénico maestro y de trabajo  | Crecimiento y cosecha   | Extracción inicial, aislamiento, purificación y modificación                             | Formulación, llenado              |
| Origen: humano                                 | Enzimas, hormonas o proteínas derivadas de orina humana   | Colecta de fluidos  | Mezcla y/o procesamiento inicial  | Aislamiento y purificación   | Formulación, llenado              |
| Origen: humano y/o animal                      | Terapia génica: células modificadas genéticamente   | Donación, provisión y ensayo de los tejidos/células de partida                                    | Producción del vector, purificación y procesamiento de las células  | Modificación ex vivo de células, establecimientos del MCB, WCB o lote de célula primaria | Formulación, llenado              |
|  | Terapia con células somáticas   | Donación, provisión y ensayo de los tejidos/células de partida                                    | Establecimiento del MCB, WCB, lote de células primario o pool de células  | Aislamiento de células, cultivo, purificación, combinación con componentes no celulares  | Formulación, combinación, llenado |
|  | Productos obtenidos por ingeniería de tejidos   | Donación, provisión y ensayo de los tejidos/células de partida                                    | Procesamiento inicial, aislamiento y purificación, Establecimiento del MCB, WCB, lote de células primario o pool de células | Aislamiento de células, cultivo, purificación, combinación con componentes no celulares  | Formulación, combinación, llenado |

12793 Buenas Prácticas de Fabricación.

12794

12795

12796 **Principios**

12797

12798 La fabricación de sustancias biológicas activas y productos medicinales biológicos activos  
12799 implica ciertas consideraciones específicas que surgen de la naturaleza de los productos y de los  
12800 procesos. Las formas en que los productos medicinales biológicos se producen fabrican, controlan  
12801 y administran hacen necesarias algunas precauciones particulares.

12802 A diferencia de los medicamentos convencionales, fabricados mediante técnicas químicas y  
12803 físicas con un alto grado de consistencia, la fabricación de sustancias biológicas activas y  
12804 medicamentos biológicos implica procesos y materiales biológicos, tales como el cultivo de  
12805 células o la extracción de organismos vivos. Estos procesos biológicos pueden presentar una  
12806 variabilidad inherente, de manera que el rango y la naturaleza de los subproductos que se obtienen  
12807 también pueden ser variables. Como consecuencia, los principios de gestión de riesgos para la  
12808 calidad (del inglés Quality Risk Management, QRM) son especialmente importantes para esta  
12809 clase de materiales y deben aplicarse en el desarrollo de la estrategia de control a lo largo de las  
12810 diferentes etapas de todo el proceso de fabricación a fin de minimizar la variabilidad reducir la  
12811 oportunidad de contaminación y contaminación cruzada.

12812 Dado que los materiales y las condiciones de procesamiento utilizados en los procesos de cultivo  
12813 están diseñados para favorecer las condiciones para el crecimiento de células y microorganismos  
12814 específicos, esto proporciona la oportunidad de que crezcan los contaminantes microbianos  
12815 extraños.

12816 Además, muchos productos tienen una capacidad limitada para soportar un amplio rango de  
12817 técnicas de purificación particularmente aquellas destinadas a inactivar o eliminar contaminantes  
12818 virales adventicios. El diseño de los procesos, equipos, instalaciones, servicios, las condiciones  
12819 de preparación y adición de buffers y reactivos, el muestreo y la formación de los operarios son  
12820 puntos clave a tener en cuenta para minimizar el riesgo de contaminaciones.

12821 Las especificaciones relacionadas con los productos (tales como las contenidas en las monografías  
12822 de Farmacopea, la Autorizaciones de Comercialización (AC) y Autorizaciones de Ensayos  
12823 Clínicos (AEC)) determinarán cuando y en qué etapa las sustancias y materiales pueden tener un  
12824 nivel definido de carga microbiana o deben ser estériles. De manera similar, la fabricación debe  
12825 ser coherente con otras especificaciones establecidas en la AC o AEC (por ejemplo, número de  
12826 generaciones, duplicaciones, pasajes) entre el lote semilla o el banco de células).

12827 Para materiales biológicos que no pueden ser esterilizados (por ejemplo, por filtración), el proceso  
12828 debe llevarse a cabo asépticamente para minimizar la introducción de contaminantes.

12829 La aplicación de controles y el monitoreo ambiental adecuados y, cuando sea posible, la limpieza  
12830 in-situ y los sistemas de esterilización, junto con el uso de sistemas cerrados, puede reducir de  
12831 forma significativa el riesgo de contaminación accidental y de contaminaciones cruzadas.

12832 El control implica habitualmente técnicas analíticas biológicas, que normalmente presentan una  
12833 mayor variabilidad que las determinaciones fisicoquímicas. Por lo tanto, resulta crucial que el  
12834 proceso de fabricación sea robusto y los controles en proceso cobran una importancia particular  
12835 en la fabricación de sustancias biológicas activas y medicamentos biológicos.

12836 Los medicamentos biológicos que incorporan tejidos o células humanas, como algunos  
12837 Medicamentos de Terapias Avanzadas, deben cumplir los requerimientos nacionales para las  
12838 etapas de donación, obtención y análisis. La colecta y el análisis del material debe ser realizada  
12839 conforme a un sistema de calidad.

12840 Además, los requisitos de trazabilidad, notificación de reacciones adversas serias y eventos y  
12841 ciertos requisitos técnicos para la codificación, el procesado, la conservación, el almacenamiento  
12842 y la distribución de tejidos y células humana, son de aplicación desde el

12843 donante (mientras se mantenga la confidencialidad de este), hasta las fases aplicables a los centros  
 12844 de tejidos, y continuando hasta la institución donde el producto es usado, bajo la legislación sobre  
 12845 medicamentos.

12846 Las sustancias biológicas activas y los medicamentos biológicos deben cumplir la última versión  
 12847 de los lineamientos nacionales sobre la reducción del riesgo de transmisión de agentes de  
 12848 encefalopatía espongiforme animal (EET) a través de medicamentos humanos.

12849

## 12850 **Parte A - GUÍA GENERAL**

12851

12852

### **1. Personal**

12853 1.1 El personal (incluidos los encargados de la limpieza, el mantenimiento o el control de  
 12854 calidad) empleado en las áreas en las que se fabriquen y analicen sustancias biológicas activas y  
 12855 productos medicinales biológicos debe recibir formación específica y periódicamente formación  
 12856 continua, relativa a los productos que se fabrican y al tipo de trabajo que realizan, incluyendo  
 12857 cualquier medida específica de seguridad para la protección del producto, del personal y del medio  
 12858 ambiente.

12859 1.2 Debe tenerse en cuenta el estado de salud del personal para la seguridad del producto.  
 12860 Si fuera necesario, el personal relacionado con la producción, mantenimiento, análisis y cuidado  
 12861 de animales (e inspecciones) debería vacunarse con vacunas específicas adecuadas y ser  
 12862 sometidos a controles médicos regulares.

12863 1.3 Cualquier cambio en el estado de salud del personal, que pueda adversamente afectar  
 12864 la calidad del producto, debe ser apartado de actividades de producción y mantener los registros  
 12865 adecuados. La producción de la vacuna BCG y de los productos de la tuberculina debe estar  
 12866 restringida a personal que esté cuidadosamente monitorizado mediante controles regulares de su  
 12867 estado inmunológico o radiografías torácicas. El control del estado de salud del personal debese  
 12868 acorde con el riesgo, debiendo solicitarse consejo médico para el personal que trabaje con  
 12869 organismos peligrosos.

12870 1.4 Cuando sea necesario minimizar el riesgo de contaminación cruzada, se debe restringir  
 12871 el flujo de todo el personal (incluyendo control de calidad, mantenimiento y personal de limpieza)  
 12872 a efectos de minimizar el riesgo de contaminación cruzada, en base a los principios de la gestión  
 12873 de riesgos para la calidad (GRC).

12874 1.5 En general, el personal no debe pasar de zonas de exposición a microorganismos vivos,  
 12875 organismos modificados genéticamente, toxinas o animales, a zonas donde se manejen otros  
 12876 productos, productos inactivados u organismos diferentes. Si dicho tránsito fuera inevitable, las  
 12877 medidas de control de la contaminación deberán basarse en los principios de Gestión de Riesgos  
 12878 para la Calidad.

12879

### 12880 **2. Instalaciones y Equipos**

12881

12882 2.1 Como parte de la estrategia de control, el grado de control ambiental de partículas y  
 12883 contaminación microbiana de las instalaciones de fabricación debe adaptarse a la sustancia  
 12884 biológicamente activa, al intermedio o al producto final y a la etapa de fabricación, teniendo en  
 12885 cuenta el nivel de contaminación de los materiales de partida y los riesgos asociados al producto.  
 12886 El programa de monitoreo ambiental debe complementarse con la inclusión de métodos para la  
 12887 detección de la presencia de microorganismos específicos (es decir, organismos hospedadores,  
 12888 hongos, levaduras, anaerobios, etc.) cuando así lo indique el proceso de la gestión de riesgos para  
 12889 la calidad.

12890 2.2 Las instalaciones de fabricación y almacenamiento, los procesos y las clasificaciones  
 12891 ambientales deben diseñarse para prevenir la contaminación externa de los productos. La  
 12892 prevención de la contaminación es más apropiada que la detección y eliminación, aunque es  
 12893 probable que la contaminación se haga evidente durante procesos como la fermentación y el

- 12894 cultivo celular. Cuando los procesos no sean cerrados y, por lo tanto, existe exposición del  
 12895 producto al ambiente (por ejemplo, durante la adición de suplementos, medios, buffers, gases,  
 12896 manipulación durante la fabricación de medicamentos de terapia avanzada) deben establecerse  
 12897 medidas de control, incluyendo controles de ingeniería y ambientales, conformes a los principios  
 12898 de la gestión de riesgos para la calidad (GRC). Estos principios de GRC deben tener en cuenta los  
 12899 principios y requerimientos contenidos en el Anexo correspondiente a la norma general de Buenas  
 12900 Prácticas de Fabricación vigentes, al momento de seleccionar las cascadas de clasificación  
 12901 ambiental y los controles asociados.
- 12902 2.3 Deben usarse áreas de producción dedicadas para el manejo de células vivas capaces de  
 12903 persistir en el ambiente de fabricación, hasta su inactivación. Deben usarse áreas de producción  
 12904 dedicadas para la fabricación de organismos patógenos capaces de causar enfermedades humanas  
 12905 severas (es decir, nivel de bioseguridad 3 ó 4).
- 12906 2.4 Podrán aceptarse instalaciones multi-producto siempre que las siguientes consideraciones  
 12907 y medidas, o equivalentes (apropiadas a los tipos de productos implicados), sean parte de una  
 12908 estrategia efectiva de control para prevenir la contaminación cruzada utilizando principios de la  
 12909 gestión de riesgos para la calidad.
- 12910 (a) Conocimiento de las características clave de todas las células, organismos y cualquier  
 12911 agente adventicio (por ejemplo, patogenicidad, detectabilidad, persistencia,  
 12912 susceptibilidad a la inactivación) dentro de la misma instalación.
- 12913 (b) Cuando la producción consista en múltiples lotes de pequeño tamaño a partir de  
 12914 diferentes materiales de partida (por ejemplo, productos de origen celular), y se acepte  
 12915 la fabricación simultánea de dichos lotes, deben tenerse en cuenta para el desarrollo de  
 12916 la estrategia de control, factores como el estado de salud de los donantes y el riesgo de  
 12917 la pérdida total de producto de o para pacientes específicos.
- 12918 (c) Debe evitarse la entrada de organismos vivos y esporas en áreas y equipos no  
 12919 relacionados con el proceso mediante la definición de todas las rutas potencialmente  
 12920 contaminantes, y utilizando materiales de un solo uso, y medidas de ingeniería, como el  
 12921 uso de sistemas cerrados. Las medidas de control para la eliminación de organismos y  
 12922 esporas antes de la siguiente fabricación de otros productos deben tener en cuenta el  
 12923 sistema de aire (del inglés, heating, ventilation and air conditioning, HVAC). La limpieza  
 12924 y la descontaminación de organismos y esporas debe validarse.
- 12925 (d) Cuando los microorganismos tengan la capacidad de persistir en el ambiente de  
 12926 fabricación y se disponga de los métodos de detección adecuados, debe realizarse un  
 12927 control ambiental específico para el microorganismo implicado en la fabricación. El  
 12928 control se ha de realizar en las zonas adyacentes, durante la fabricación y después de la  
 12929 realización de la limpieza y la descontaminación. Debe ponerse especial atención al  
 12930 riesgo del uso de determinados equipos de monitorización (por ejemplo, para monitorizar  
 12931 partículas en el aire) en las áreas donde se manejen organismos vivos y/o  
 12932 esporoformadores.
- 12933 (e) Los productos, equipos, equipos auxiliares (por ejemplo, para validaciones y  
 12934 calibraciones) y los materiales desechables sólo deben trasladarse, o sacarse de las zonas,  
 12935 de forma tal que se evite la contaminación de otras zonas, otros productos y diferentes  
 12936 fases de la fabricación (por ejemplo, para prevenir la contaminación de productos  
 12937 inactivados o atenuados con productos no inactivados).
- 12938 (f) Fabricación en campaña, seguida de validación de limpieza y procedimientos de  
 12939 descontaminación.
- 12940 2.5 La necesidad de utilizar áreas dedicadas para la realización de las operaciones de acabado  
 12941 (secundarias) dependerá de todo lo dicho anteriormente, además de tener en cuenta otras  
 12942 consideraciones, como las necesidades específicas de los medicamentos biológicos, y las  
 12943 características de los demás productos, incluyendo los no biológicos, que se manejen en las  
 12944 mismas instalaciones. Otras medidas de control para estas operaciones secundarias pueden

12945 incluir la necesidad de establecer secuencias específicas para la adición de componentes, control  
 12946 de la velocidad de mezcla, tiempos y temperaturas, límite de exposición a la luz, y procedimientos  
 12947 de contención y limpieza en caso de derrames.

12948 2.6 Las medidas y procedimientos de contención necesarios (por ejemplo, de seguridad para  
 12949 los operarios y para el medioambiente) no deben ser incompatibles con aquellos para la seguridad  
 12950 y la calidad del producto.

12951 2.7 Las unidades de tratamiento del aire deben estar diseñadas, fabricadas y mantenidas de  
 12952 forma que se minimice el riesgo de contaminación cruzada entre las distintas áreas de producción  
 12953 y pueden necesitar ser específicas de un área. Debe considerarse, en base a los principios de la  
 12954 gestión de riesgos para la calidad, el uso de sistemas de aire de un solo paso.

12955 2.8 La fabricación de productos estériles debe realizarse en áreas de presión positiva, pero  
 12956 puede ser aceptable el uso de áreas específicas con presión negativa en el punto de exposición a  
 12957 patógenos, por razones de contención. En caso de usarse áreas de presión negativa, o cabinas de  
 12958 seguridad, para el procesado aséptico de materiales que entrañen un riesgo específico (por  
 12959 ejemplo, patógenos) dichas áreas deben estar rodeadas por zonas limpias de presión positiva de  
 12960 grado adecuado. Estas cascadas de presión deben estar claramente definidas y monitorizadas de  
 12961 forma continua, y contar con un sistema de alarmas adecuado.

12962 2.9 Los equipos utilizados en el manejo de células y organismos vivos, incluyendo los  
 12963 utilizados para el muestreo, deben estar diseñados para evitar cualquier contaminación durante  
 12964 el proceso.

12965 2.10 Los sistemas de contención primarios deben estar diseñados y ser revisados  
 12966 periódicamente para asegurar que previenen un escape de agentes biológicos en el entorno  
 12967 inmediato de trabajo.

12968 2.11 Siempre que sea posible, deben usarse los sistemas de “limpieza in-situ” y “vapor in situ”  
 12969 (“esterilización in-situ”). Las válvulas de los tanques de fermentación deben ser completamente  
 12970 esterilizables por vapor.

12971 2.12 Los filtros de venteo deben ser hidrófobos y estar validados para su vida útil prevista,  
 12972 realizando el test de integridad a intervalos adecuados, basados en los principios de la Gestión  
 12973 de Riesgos para la Calidad.

12974 2.13 Los sistemas de drenaje deben ser diseñados de forma que los efluentes puedan ser  
 12975 neutralizados o descontaminados de forma efectiva para minimizar el riesgo de contaminación  
 12976 cruzada. También deben cumplirse las regulaciones locales para minimizar el riesgo de  
 12977 contaminación del medioambiente exterior, según el riesgo asociado a la naturaleza biopeligrosa  
 12978 de las sustancias de desecho.

12979 2.14 Debido a la variabilidad de los productos o los procesos de fabricación biológicos, puede  
 12980 tener que medirse o pesarse las materias primas relevantes/críticas (tales como medios de cultivo  
 12981 o buffers) durante el proceso de producción. En estos casos, pueden mantenerse en la zona de  
 12982 producción por un periodo de tiempo determinado pequeños stocks de estas materias primas  
 12983 basándose en criterios definidos, tal como la duración de la fabricación del lote o de la campaña.  
 12984 Los materiales deben almacenarse adecuadamente.

12985

### 12986 3. Animales

12987

12988 3.1 En la fabricación de un gran número de medicamentos biológicos se utiliza un amplio  
 12989 rango de especies animales. Éstos se pueden dividir en dos grandes tipos de fuentes:

12990 (a) Grupos vivos, rebaños, manadas: ejemplos de vacunas contra la poliomielitis  
 12991 (monos), inmunoseros contra venenos de serpientes y tétanos (caballos, ovinos y  
 12992 caprinos), alérgenos (gatos), vacunas contra la rabia (conejos, ratones y hámsters),  
 12993 productos transgénicos (ganado caprino, bovino).



12994 (b) Tejidos y células animales derivados post mortem de células y tejidos y animales y  
 12995 de establecimientos como mataderos: por ejemplo, células xenogenicas de tejidos y  
 12996 células de animales, células sustentadoras para favorecer el crecimiento de algunos  
 12997 medicamentos de terapias avanzadas

12998 Además, también se pueden utilizar animales en el control de calidad en ensayos  
 12999 genéricos, ensayo de piretógenos o ensayos específicos de potencia, p.ej. Vacuna contra  
 13000 la tos ferina (ratones), piretógenos (conejos), o en la vacuna BCG (cobayos).

13001 3.2 Además del cumplimiento de las regulaciones sobre la encefalopatía esponjiforme  
 13002 transmisible, hay que monitorizar otros agentes adventicios relevantes (zoonosis, enfermedades  
 13003 de origen animal) mediante programas de salud continuos y registrados. Debe contarse con el  
 13004 asesoramiento de especialistas para definir estos programas. En caso de aparecer casos de  
 13005 enfermedad en animales de origen/donantes, éstos deben investigarse para determinar la  
 13006 idoneidad, así como la de los animales en contacto para continuar con su uso (en fabricación,  
 13007 como origen de materiales de partida y materias primas, en control de calidad y en ensayos de  
 13008 seguridad), las decisiones deben quedar documentadas. Debe existir un procedimiento de revisión  
 13009 retrospectiva que describa el proceso de toma de decisiones sobre la idoneidad de la sustancia  
 13010 activa o medicamento biológico en los que los materiales de partida o materias primas de origen  
 13011 animal se han utilizado o incorporado. El proceso para la toma de decisiones puede incluir el  
 13012 reanálisis de las muestras de retención de extracciones anteriores del mismo donante animal  
 13013 (cuando sea posible) para determinar cuál fue la última donación negativa. El tiempo de espera  
 13014 para los agentes terapéuticos usados en el tratamiento de los animales de origen  
 13015 /donantes tiene que estar documentado y usarse para determinar cuándo apartar del programa a  
 13016 dichos animales por periodos de tiempo definidos.

13017 3.3 Hay que poner especial atención en la prevención y monitoreo de infecciones en los  
 13018 animales de origen o donantes. Las medidas deben incluir la procedencia, instalaciones, cría de  
 13019 animales, procedimientos de bioseguridad, frecuencia de los análisis, control de animalarios y de  
 13020 la alimentación. Esto es de especial relevancia en los animales libres de patógenos específicos  
 13021 donde los requisitos de la monografía de la Farmacopea Europea tienen que cumplirse. También  
 13022 deben definirse el alojamiento y los programas de salud para otras categorías de animales (por  
 13023 ejemplo, manadas o rebaños sanos).

13024 3.4 Para todos los productos fabricados a partir de animales transgénicos, la trazabilidad debe  
 13025 mantenerse desde la fuente animal original a la creación del transgénico.

13026 3.5 Deben tenerse en cuenta los requisitos las leyes, reglamentos y disposiciones nacionales  
 13027 en relación a la protección de los animales usados para propósitos experimentales u otros  
 13028 científicos respecto a los requisitos de los alojamientos de animales, cuidados y cuarentena. Las  
 13029 áreas para albergar animales usados en la fabricación y control de sustancias biológicas activas  
 13030 y medicamentos biológicos deben separarse de las zonas de producción y control.

13031 3.6 Deben definirse, monitorizarse y registrarse criterios clave para diferentes especies de  
 13032 animales. Estos criterios pueden incluir edad, peso y estado de salud de los animales.

13033 3.7 Los animales, agentes biológicos y los ensayos realizados deben ser objeto de un sistema  
 13034 de identificación para prevenir cualquier riesgo de confusión y para controlar todos los peligros  
 13035 identificados.

13036

#### 13037 **4. Documentación**

13038

13039 4.1 Las especificaciones para materiales de partida de origen biológico y las materias primas  
 13040 pueden requerir documentación adicional sobre su fuente, el origen, cadena de distribución, el  
 13041 método de fabricación y los controles realizados, para asegurar un nivel adecuado de control,  
 13042 incluyendo su calidad microbiológica.

13043 4.2 Algunos tipos de productos pueden requerir una definición específica de qué materiales  
 13044 constituyen un lote, en particular las células somáticas en el contexto de los medicamentos de

13045 terapias avanzadas. Para las situaciones autólogas y las de los donantes compatibles, los productos  
13046 fabricados deben ser considerados como un lote.

13047 4.3 Cuando se usen donantes de células o tejidos humanos, se requiere una trazabilidad  
13048 completa de los materiales de partida y materias primas incluyendo todas aquellas sustancias que  
13049 entran en contacto con las células o los tejidos hasta la confirmación de la recepción de los  
13050 productos en el punto de uso, manteniendo la privacidad de los individuos y la confidencialidad  
13051 de la información relacionada con su estado de salud. Los registros de trazabilidad deben  
13052 conservarse durante 30 años a partir de la fecha de caducidad del medicamento. Debe tenerse  
13053 especial cuidado en el mantenimiento de la trazabilidad de los medicamentos para casos de uso  
13054 especial, como las células de donantes compatibles. Para los componentes de la sangre, cuando  
13055 sean utilizados como material de partida o como materias primas en el proceso productivo de  
13056 medicamentos deben cumplimentarse los requerimientos nacionales, incluyendo los relativos a  
13057 los requisitos de trazabilidad, notificación de reacciones adversas serias y eventos. Para  
13058 medicamentos de terapias de avanzada, los requisitos de trazabilidad para células humanas,  
13059 incluidas las células hematopoyéticas, deben ser cumplimentados. Las medidas necesarias para  
13060 asegurar la trazabilidad y el periodo de retención deben incorporarse en los acuerdos técnicos  
13061 entre las partes responsables.

13062

## 13063 5. Producción

13064

13065 5.1 Dada la variabilidad inherente a muchas sustancias biológicas activas y medicamentos  
13066 biológicos, en las revisiones de calidad del producto (del inglés Product Quality Review, PQR)  
13067 deberían reevaluarse los pasos para aumentar la robustez del proceso y por tanto reducir su  
13068 variabilidad y asegurar su reproducibilidad en las diferentes fases del ciclo de vida del producto  
13069 tales como el diseño del proceso.

13070 5.2 Dado que las condiciones, medios y reactivos de los cultivos están diseñados para  
13071 promover el crecimiento de células o microorganismos generalmente en estado axénico, debe  
13072 prestarse especial atención a la estrategia de control para asegurar que hay pasos robustos para  
13073 prevenir o minimizar la aparición de cargas microbianas no deseadas y metabolitos y endotoxinas  
13074 asociados. Para productos de terapias avanzadas de origen celular en los que los lotes de  
13075 producción suelen ser pequeños, el riesgo de contaminación cruzada entre preparados celulares  
13076 de diferentes donantes con diferentes estados de salud debe estar controlado mediante  
13077 especificaciones y procedimientos definidos.

13078

## 13079 6. Materiales de partida y materias primas

13080

13081 6.1 Debe definirse claramente la procedencia, origen e idoneidad de los materiales de partida  
13082 y materias primas biológicas (por ejemplo, crioprotectores, células sustentadoras, reactivos,  
13083 medios de cultivo, tampones, sueros, enzimas, citoquinas, factores de crecimiento). En los casos  
13084 en que los análisis requeridos sean largos, puede permitirse el procesado del material de partida  
13085 antes de que los resultados de los análisis estén disponibles, el riesgo de utilizar un material  
13086 potencialmente rechazado y su impacto potencial en otros lotes debe estar claramente explicado  
13087 y definido según los principios de la gestión de riesgos para la calidad. En estos casos, la liberación  
13088 del producto final quedará condicionada a los resultados satisfactorios de estos análisis. La  
13089 identificación de todos los materiales de partida debe ser conforme a los requisitos apropiados a  
13090 su fase de fabricación. Para medicamentos biológicos puede encontrarse información adicional  
13091 en la Parte A y Anexo correspondiente, y en la Parte B para sustancias biológicas.

13092 6.2 Debe evaluarse el riesgo de contaminación de los materiales de partida durante su paso  
13093 por la cadena de suministro, con especial énfasis en las encefalopatías espongiiformes  
13094 transmisibles. Deben también tenerse en cuenta los materiales que entran en contacto directo con  
13095 los equipos de fabricación o con el producto (como los medios que se utilizan en las

- 13096 pruebas de llenado con medios de cultivo y lubricantes que pueden entrar en contacto con el  
13097 producto).
- 13098 6.3 Dado que los riesgos de la introducción de contaminación y sus consecuencias en el  
13099 producto final son independientes de la fase de fabricación, el establecimiento de una estrategia  
13100 de control para proteger al producto y la preparación de soluciones, tampones y otros aditivos,  
13101 debe basarse en los principios y guías contenidos en las secciones pertinentes de la norma general  
13102 de Buenas Prácticas de Fabricación Vigentes. Adquieren una mayor importancia los controles de  
13103 calidad para los materiales de partida y las materias primas y para el proceso aséptico, en  
13104 particular para productos de origen celular, en los que generalmente no es posible la esterilización  
13105 terminal y la capacidad de eliminar subproductos microbianos es limitada. Cuando la Autorización  
13106 de Comercialización o la Autorización del Estudio de Farmacología Clínica prevean un tipo y un  
13107 nivel admisible de carga microbiana, por ejemplo, en la fase de sustancia activa, la estrategia de  
13108 control debe dirigirse a establecer los medios por los cuales se asegura que se mantiene dentro de  
13109 los límites especificados.
- 13110 6.4 Cuando se requiere la esterilización de los materiales de partida y las materias primas,  
13111 ésta debería realizarse por calor, siempre que sea posible. Si fuera necesario podrían utilizarse  
13112 otros métodos apropiados para la inactivación de materiales biológicos (por ejemplo, irradiación  
13113 y filtración).
- 13114 6.5 La reducción de la carga microbiana asociada a la obtención de células y tejidos vivos  
13115 puede necesitar el uso de otras medidas, tales como antibióticos, en fases tempranas de la  
13116 fabricación. Esta medida debe evitarse, pero si fuera necesario su uso debe justificarse y debe  
13117 eliminarse del proceso de fabricación en la fase especificada en la Autorización de  
13118 Comercialización o la Autorización del Estudio de Farmacología Clínica.
- 13119 6.6 En el caso de células y tejidos humanos usados como materiales de partida para  
13120 medicamentos biológicos:
- 13121 (a) Su obtención, donación y análisis debe cumplir la reglamentación vigente. Dichos  
13122 lugares de suministro deben contar con las autorizaciones adecuadas de la(s)  
13123 autoridad(es) nacional(es) competente(s) debiendo verificarse como parte de un sistema  
13124 de gestión de proveedores de materiales de partida.
- 13125 (b) Cuando las células o tejidos humanos sean importados de terceros países tienen que  
13126 cumplir estándares equivalentes nacionales en cuanto a calidad y equivalentes en  
13127 seguridad. Los requisitos de trazabilidad, la notificación de las reacciones y los efectos  
13128 adversos graves deberán cumplir la reglamentación nacional vigente.
- 13129 (c) Puede haber casos en los que el procesado de células y tejidos usados como materiales  
13130 de partida para medicamentos biológicos se lleve a cabo en centros de tejidos, por  
13131 ejemplo, para derivar bancos o líneas celulares tempranas antes del establecimiento de un  
13132 banco de células maestro.
- 13133 (d) Los tejidos y las células son liberados por la Persona Responsable en el centro de  
13134 tejidos antes de su envío al fabricante del medicamento, después de lo cual se le aplican  
13135 los controles habituales de materiales de partida de medicamentos. Los resultados de los  
13136 análisis de todos los tejidos y células suministrados por el centro de tejidos deben estar a  
13137 disposición del fabricante del medicamento. Dicha información tiene que usarse para  
13138 tomar decisiones acerca de la segregación del material y su almacenaje.
- 13139 En los casos en que sea necesario comenzar la fabricación antes de haber recibido los  
13140 resultados de los análisis del centro de tejidos, los tejidos y las células pueden enviarse  
13141 al fabricante del medicamento siempre que existan controles para prevenir la  
13142 contaminación cruzada con tejidos y células que ya han sido liberadas por la Persona  
13143 Responsable en el centro de tejidos.
- 13144 (e) El transporte de células y tejidos humanos al lugar de fabricación debe estar  
13145 controlado mediante un acuerdo escrito entre las partes responsables. Las plantas de

13146 fabricación deben contar con la evidencia documental de la adherencia al cumplimiento  
13147 de las condiciones de transporte y almacenamiento especificadas.

13148 (f) Debe mantenerse la continuidad de los requisitos de trazabilidad iniciados en el centro  
13149 de tejidos hasta el/ los receptor/es y viceversa, incluyendo los materiales en contacto con  
13150 otras células o tejidos.

13151 (g) Debe existir un acuerdo técnico entre las partes responsables (por ejemplo,  
13152 fabricantes, centros de tejidos, promotores, titulares de la autorización de  
13153 comercialización) que defina las responsabilidades de cada parte, incluida la Persona  
13154 Responsable.

13155 ***En relación a la terapia génica***

13156 (a) Para los productos constituidos por vectores virales, los materiales de partida son los  
13157 componentes a partir de los cuales se obtiene el vector viral, es decir, el virus de siembra  
13158 maestro o los plásmidos para la transfección de las células empaquetadoras y los bancos  
13159 de células maestro de la línea de células empaquetadoras.

13160 (b) Para los productos constituidos por plásmidos, vectores no virales y microorganismos  
13161 genéticamente modificados distintos a virus o vectores virales, los materiales de partida  
13162 son los componentes usados para generar las células productoras, es decir, los plásmidos,  
13163 las bacterias hospedadoras y el banco de células maestro de las células microbianas  
13164 recombinantes.

13165 (c) Para las células genéticamente modificadas, los materiales de partida son los  
13166 componentes usados en la obtención de las células genéticamente modificadas, es decir,  
13167 los materiales de partida usados en la fabricación de vectores y las preparaciones de  
13168 células humanas o animales.

13169 (d) Los principios de Buenas Prácticas Fabricación son aplicables desde el sistema de  
13170 banco utilizado hasta la fabricación del vector o plásmido usado en la transferencia  
13171 génica.

13172 6.7 Cuando se usen células humanas o animales como células sustentadoras en el proceso  
13173 de fabricación, deben existir controles apropiados sobre la obtención, análisis, transporte y  
13174 almacenamiento, incluyendo el control del cumplimiento con los requerimientos nacionales para  
13175 células humanas.

13176 **Lotes semilla y sistema de banco de células**

13177 6.8 Con objeto de prevenir desviaciones no deseadas de propiedades que puede originarse  
13178 debido a la repetición de subcultivos o generaciones múltiples, la fabricación de sustancias  
13179 biológicas activas y productos biológicos obtenidos por cultivos microbianos, cultivos celulares  
13180 o propagación en embriones y en animales debe basarse en un sistema de lotes de virus de siembra  
13181 maestro y de trabajo y/o sistemas de bancos de células. Dicho sistema puede no ser aplicable a  
13182 todos los tipos de medicamentos de terapia avanzada.

13183 6.9 El número de generaciones (duplicaciones, pases) entre el lote de siembra o banco de  
13184 células, la sustancia activa biológica y el producto terminado, debe ser coherente con las  
13185 especificaciones contenidas en la Autorización de Comercialización o en la Autorización del  
13186 Ensayo de Farmacología Clínica.

13187 6.10 Como parte de la gestión del ciclo de vida del producto, el establecimiento de lotes de  
13188 siembra y bancos de células, incluidas las generaciones del maestro y del de trabajo, debe  
13189 realizarse bajo circunstancias que sean adecuadas de forma demostrable. Esto debe incluir un  
13190 ambiente debidamente controlado para proteger el lote de siembra, el banco de células y el  
13191 personal que lo maneja. Durante el establecimiento del lote de siembra y el banco de células, no  
13192 debe manejarse de forma simultánea en la misma área o por las mismas personas ningún otro  
13193 material vivo o infeccioso (es decir, virus, líneas celulares o cepas celulares). En las etapas  
13194 anteriores a la generación de la siembra maestro o banco de células, en las que sólo se aplicarían

13195 los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación, la documentación que evidencie la  
 13196 trazabilidad debe estar disponible, incluyendo todo evento con impacto potencial en la seguridad  
 13197 del producto, relacionado con los componentes usados durante el desarrollo (por ejemplo,  
 13198 reactivos de origen biológico), desde la fuente inicial y el desarrollo genético, si aplica. Para las  
 13199 vacunas se aplicarán los requisitos contenidos en las monografías farmacopeicas correspondientes

13200 6.11 A continuación del establecimiento de los bancos de células maestro y de trabajo y los  
 13201 lotes de siembra maestro y de trabajo, deben seguirse los procedimientos de cuarentena y  
 13202 liberación. Esto debe incluir la adecuada caracterización y análisis de contaminantes. La  
 13203 idoneidad continua para su uso debe además demostrarse por la consistencia de las características  
 13204 y calidad de los lotes sucesivos de producto. Debe documentarse la evidencia de la estabilidad y  
 13205 la recuperación de las siembras y bancos, y los registros se deben guardar de forma que permitan  
 13206 un análisis de tendencias.

13207 6.12 Los lotes de siembra y bancos de células deben almacenarse y utilizarse de forma que se  
 13208 minimicen los riesgos de contaminación o alteración (por ejemplo, almacenados en fase de vapor  
 13209 de nitrógeno líquido en contenedores sellados). Las medidas de control para el almacenamiento  
 13210 de diferentes siembras y/o células en la misma zona o equipo deben prevenir mezclas y tener en  
 13211 cuenta la naturaleza infecciosa de los materiales para prevenir la contaminación cruzada.

13212 6.13 Los medicamentos a base de células se generan a menudo desde un stock de células  
 13213 obtenidas a partir de un número limitado de pases. A diferencia con el sistema de dos etapas,  
 13214 bancos de células maestro y de trabajo, el número de pases desde un stock de células está limitado  
 13215 por el número de alícuotas obtenidas después de la expansión y no cubre el ciclo de vida completo  
 13216 del producto. Los cambios en el stock de células deben cubrirse mediante un protocolo de  
 13217 validación.

13218 6.14 Los contenedores para el almacenamiento deben estar sellados, claramente etiquetados  
 13219 y conservados a la temperatura adecuada. Debe mantenerse un inventario de las existencias. La  
 13220 temperatura de almacenamiento debe registrarse de forma continua, y el nivel de nitrógeno  
 13221 líquido, cuando se use, debe monitorizarse. Las desviaciones respecto a los límites y las acciones  
 13222 correctivas y preventivas tomadas deben registrarse.

13223 6.15 Es deseable dividir los stocks, y almacenarlos en diferentes ubicaciones (siempre que sea  
 13224 posible), para minimizar el riesgo de pérdida total. Los controles en las distintas localizaciones  
 13225 deben aportar las garantías explicadas en los párrafos anteriores.

13226 6.16 Las condiciones de almacenamiento y manejo de las existencias deben gestionarse  
 13227 conforme a los mismos procedimientos y parámetros. Una vez que los recipientes salen del  
 13228 sistema de gestión de los lotes de siembra y bancos de células, no deben ser devueltos a su  
 13229 depósito de existencias.

13230

## 13231 **7. Principios de operación**

13232

13233 7.1 La gestión de cambios debe considerar, de forma periódica, el impacto sobre la calidad,  
 13234 seguridad y eficacia del producto final, incluidos los efectos acumulativos de los cambios (por  
 13235 ejemplo, en el proceso).

13236 7.2 Los parámetros críticos del proceso, u otros parámetros adicionales que afecten a la  
 13237 calidad del producto, tienen que estar identificados, validados, documentados y demostrar que  
 13238 se mantienen dentro de las especificaciones y requerimientos

13239 7.3 La estrategia de control para la entrada de materiales y artículos en las áreas de producción  
 13240 debe basarse en los principios de la Gestión de Riesgos para la Calidad para minimizar el riesgo  
 13241 de contaminación. En procesos asépticos, los artículos y materiales termoestables que entren en  
 13242 un área limpia o limpia/confinada, deben hacerlo preferentemente a través de un autoclave u  
 13243 horno de doble entrada. Los artículos y materiales termolábiles deben

- 13244 entrar a través de una esclusa con puertas enclavadas donde puedan someterse a procedimientos  
13245 efectivos de sanitización de superficies. Se acepta la esterilización de artículos y materiales en  
13246 otros lugares, siempre que estén provistos de múltiples envolturas, de acuerdo al número de pasos  
13247 hasta la entrada al área limpia, y que entren a través de una esclusa donde se tomen las  
13248 precauciones de sanitización de superficie adecuadas.
- 13249 7.4 Se debe demostrar que las propiedades de promoción del crecimiento de los medios de  
13250 cultivo son adecuadas al uso al que están destinadas. Si es posible, los medios se esterilizarán in-  
13251 situ. Cuando sea posible, deben utilizarse filtros de esterilización en línea para la adición rutinaria  
13252 de gases, medios, ácidos o alcalinos, agentes anti-espumantes, etc. a los fermentadores.
- 13253 7.5 La adición de materiales o cultivos a los fermentadores y a otros recipientes y la toma de  
13254 muestras se llevarán a cabo en condiciones cuidadosamente controladas para prevenir la  
13255 contaminación. Deberá asegurarse la conexión correcta de los recipientes entre sí cuando se hagan  
13256 adiciones o tomas de muestras.
- 13257 7.6 Puede ser necesaria la monitorización continua de algunos procesos de producción (Ej.  
13258 fermentación), los datos resultantes deben formar parte del expediente del lote. Cuando se utilice  
13259 el cultivo continuo, debe prestarse especial atención a los requisitos de control de calidad que da  
13260 lugar este tipo de método de producción.
- 13261 7.7 La centrifugación y la mezcla de productos pueden dar lugar a la formación de aerosol,  
13262 resultando necesario confinar estas actividades para minimizar la contaminación cruzada.
- 13263 7.8 Los derrames accidentales, especialmente de organismos vivos, se tratarán de forma  
13264 rápida y segura. Debe disponerse de medidas de descontaminación validadas para cada organismo  
13265 o grupo de organismos relacionados. Cuando estén implicadas diferentes cepas de una misma  
13266 especie bacteriana o virus muy similares, el proceso de descontaminación tendrá que validarse con  
13267 una cepa representativa, a menos que haya razones para creer que éstos pueden variar de forma  
13268 significativa en su resistencia al agente(s) implicado(s).
- 13269 7.9 Los materiales de producción y control, incluidos los documentos en papel, se  
13270 desinfectarán adecuadamente, o bien se transferirá la información por otros medios, en casos de  
13271 contaminación obvia como por derrames o aerosoles o si estuviera involucrado un organismo  
13272 potencialmente peligroso.
- 13273 7.10 Los métodos utilizados para esterilización, desinfección, eliminación o inactivación de  
13274 virus deben estar validados.
- 13275 7.11 En el caso de que se lleve a cabo durante la fabricación un proceso de inactivación o  
13276 eliminación de virus, se deberán tomar medidas para evitar el riesgo de recontaminación de  
13277 productos tratados con productos no tratados.
- 13278 7.12 Para los productos inactivados por la adición de un reactivo (ej. microorganismos en el  
13279 curso de fabricación de una vacuna) el proceso debe asegurar la inactivación completa del  
13280 organismo vivo. Además de la mezcla minuciosa de cultivos e inactivante, se prestará atención a  
13281 todas las superficies en contacto que estén expuestas al producto con cultivo vivo y, cuando  
13282 proceda, se transferirá a un segundo recipiente.
- 13283 7.13 En cromatografía se usa una amplia variedad de equipos. Se deben seguir los principios  
13284 de la Gestión de Riesgos para la Calidad para diseñar la estrategia de control de las matrices, los  
13285 equipos propios y asociados, cuando se utilizan en la producción en campañas y en ambientes  
13286 multi- producto. Se desaconseja la reutilización de la misma matriz en diferentes etapas del  
13287 proceso. Deben definirse los criterios de aceptación, las condiciones de trabajo, los métodos de  
13288 regeneración, el tiempo de vida y los métodos de sanitización o esterilización de las columnas.
- 13289 Cuando se utilicen equipos y materiales irradiados, se deberá consultar el Anexo correspondiente  
13290 de la norma general de Buenas Prácticas de Fabricación vigente para mayor información.

13291 Debe haber un sistema para asegurar la integridad y el cierre de los envases después del llenado  
 13292 cuando los productos finales o los productos intermedios representen un riesgo especial, debiendo  
 13293 existir procedimientos para abordar cualquier fuga o derrame. Las operaciones de llenado y  
 13294 acondicionado requieren de la disponibilidad de procedimientos in situ para mantener el producto  
 13295 dentro de los límites especificados, ej., tiempo y/o temperatura

13296 7.14 Las actividades de manipulación de viales que contienen agentes biológicos vivostienen  
 13297 que llevarse a cabo de forma que se prevenga la contaminación de otros productos o la  
 13298 introducción del agente vivo en el ambiente de trabajo o en el ambiente externo. Como parte de  
 13299 la gestión de riesgos se debe tener en cuenta la viabilidad de dichos organismos y su clasificación  
 13300 biológica.

13301 7.15 Se debe tener cuidado en la preparación, impresión, almacenamiento y aplicación de  
 13302 etiquetas, incluyendo cualquier texto específico en productos para pacientes específicos o  
 13303 indicando el uso de ingeniería genética del contenido en el acondicionamiento primario y  
 13304 secundario. En el caso de productos de terapias avanzadas de uso autólogo, debe estar indicado  
 13305 en el acondicionamiento secundario la identificación única del paciente y la declaración “solo  
 13306 para uso autólogo”, o si no hubiese acondicionamiento secundario, en el acondicionamiento  
 13307 primario

13308 7.16 Se debe verificar la compatibilidad de las etiquetas con temperaturas de almacenaje ultra  
 13309 bajas, cuando se apliquen esas temperaturas.

13310 7.17 Cuando la información del estado de salud del donante (humano o animal) esté disponible  
 13311 después de la obtención, y afecte a la calidad del producto, ésta debe tenerse en cuenta en los  
 13312 procedimientos de retiro.

13313

## 13314 **8. Control de calidad**

13315

13316 8.1 Los controles en proceso desempeñan un rol más importante para garantizar la  
 13317 consistencia de la calidad de las sustancias biológicas activas y los medicamentos biológicos que  
 13318 para los productos convencionales. Estos controles en proceso deben hacerse en la etapa adecuada  
 13319 de producción para controlar aquellas condiciones que son importantes para la calidad del  
 13320 producto final.

13321 8.2 Cuando los productos intermedios puedan almacenarse durante largos periodos de tiempo  
 13322 (días, semanas o periodos más largos), debe considerarse la inclusión en el programa de  
 13323 estabilidad *on-going* de los productos terminados fabricados con intermedios almacenados  
 13324 durante el periodo máximo.

13325 8.3 Ciertos tipos de células (ej. células autólogas usadas en medicamentos de terapias  
 13326 avanzadas), pueden estar disponibles en cantidades limitadas y, cuando esté permitido en la  
 13327 Autorización de Comercialización, se puede desarrollar y documentar una estrategia modificada  
 13328 de ensayo y conservación de muestras.

13329 8.4 Para medicamentos de terapias avanzadas basados en células, se deben llevar a cabo  
 13330 ensayos de esterilidad en cultivos de células o bancos de células libres de antibiótico para dejar  
 13331 evidencia de la ausencia de contaminación bacteriana y por hongos y para poder detectar  
 13332 organismos perjudiciales cuando proceda.

13333 8.5 Para medicamentos biológicos con un tiempo de vida corto, que para los propósitos de  
 13334 este Anexo se entendería un periodo de 14 días o menos, y que necesitan la certificación del lote  
 13335 antes de completar todos los ensayos de control de calidad del producto terminado (ej. ensayo de  
 13336 esterilidad), se tiene que establecer una estrategia adecuada de control. Esos controles deben estar  
 13337 basados en el profundo conocimiento del producto y del desarrollo del proceso y deben tener en  
 13338 cuenta los controles y propiedades de los materiales de partida y materias primas. Es esencial la  
 13339 descripción exacta y detallada de todo el proceso de liberación, incluida las responsabilidades de  
 13340 todo el personal involucrado en la evaluación de los datos de producción y

13341 datos analíticos. Tiene que haber un sistema de evaluación continua de la efectividad del sistema  
 13342 de garantía de calidad, incluyendo el mantenimiento de registros para permitir una evaluación de  
 13343 tendencias. Cuando no sea posible realizar los ensayos en el producto terminado debido a su corto  
 13344 periodo de vida, se deben considerar métodos alternativos de obtención de datos equivalentes (ej.  
 13345 métodos microbiológicos rápidos). El procedimiento de certificación y liberación de lotes se  
 13346 puede llevar a cabo en dos o más etapas antes y después de que los resultados de los ensayos  
 13347 analíticos de la finalización completa del proceso se encuentren disponibles:

13348 a) Evaluación por parte de la(s) persona(s) designada(s) de los registros de  
 13349 procesamiento del lote, los resultados de los controles ambientales (cuando estén  
 13350 disponibles) que deben cubrir las condiciones de producción, todos los desvíos que se  
 13351 hayan producido con respecto a los procedimientos normales y los resultados analíticos  
 13352 disponibles para su revisión en la preparación para la certificación inicial por parte de la  
 13353 Persona Responsable.

13354 b) Evaluación de los ensayos analíticos finales y de otra información disponible antes del  
 13355 despacho del producto para su certificación final por parte de la Persona Responsable.

13356 c) Debe disponerse de un procedimiento para describir las medidas que deben tomarse  
 13357 (incluida la coordinación con el personal clínico) cuando se obtienen resultados fuera de  
 13358 especificaciones. Estos hechos deben ser investigados minuciosamente y deben  
 13359 documentarse las medidas correctivas y preventivas tomadas para evitar la recurrencia.

13360 El procedimiento debe describir aquellas medidas adoptadas por la persona responsable si se han  
 13361 obtenido resultados insatisfactorios luego de haber sido despachado el producto.

13362

## 13363 **Parte B - LINEAMIENTOS ESPECÍFICOS APLICABLES A TIPOS DE PRODUCTOS** 13364 **SELECCIONADOS**

13365

### 13366 **B1. Productos procedentes de animales**

13367 Estos lineamientos aplican a los materiales de origen animal que incluyen materiales provenientes  
 13368 de establecimientos tales como mataderos. Dado que las cadenas de suministro pueden ser  
 13369 extensas y complejas, es necesario aplicar controles basados en los principios Gestión de Riesgos  
 13370 para la Calidad, véanse también los requisitos de las monografías de Farmacopea, incluyendo la  
 13371 necesidad de realizar ensayos específicos en etapas definidas.

13372 La documentación para demostrar la trazabilidad de la cadena de suministro y los roles claros de  
 13373 los participantes en la cadena de suministro, incluyendo normalmente un mapa de procesos  
 13374 suficientemente detallado, establecido y actualizado.

13375 1. Se debe disponer de programas de control de las enfermedades animales que puedan  
 13376 afectar a la salud humana. Las organizaciones deben tener en cuenta los informes  
 13377 procedentes de fuentes fidedignas sobre la prevalencia de las enfermedades a nivel  
 13378 nacional para la evaluación de los factores de riesgo y mitigación. Esas organizaciones  
 13379 incluyen la Organización Mundial de Salud Animal (OIE, Oficina Internacional de  
 13380 Epizootias). Esto debe complementarse con información sobre monitorización y  
 13381 programa(s) de control a nivel nacional y local, éstos últimos para incluir las fuentes (Ej.  
 13382 granjas o explotaciones intensivas) a partir de las que se obtienen los animales, y las  
 13383 medidas de control establecidas durante el transporte a los mataderos.

13384 2. Cuando se utilicen mataderos como fuente de tejidos de origen animal, se deberá  
 13385 demostrar que funcionan bajo normas estrictas de funcionamiento. Debe tenerse en  
 13386 cuenta los informes de organizaciones reguladoras nacionales que verifican el  
 13387 cumplimiento con los requerimientos de seguridad alimentaria y calidad y con la  
 13388 legislación de salud veterinaria de plantas.

13389 3. Las medidas de control para los materiales de partida y las materias primas en  
 13390 establecimientos tales como mataderos deben incluir elementos apropiados de un



13391 Sistema de Gestión de Calidad para asegurar un nivel satisfactorio de formación de  
 13392 operarios, trazabilidad de materiales, control y consistencia. Estas medidas pueden  
 13393 conseguirse con aplicación de normativas diferentes a las Buenas prácticas de  
 13394 fabricación, pero debe demostrarse que proporcionan niveles equivalentes de control.

13395 4. Se debe disponer de medidas de control para materiales de partida y materias primas para  
 13396 prevenir intervenciones que puedan afectar a la calidad de los materiales, o que al menos  
 13397 proporcionen evidencia de tales actividades, durante su paso a través de la cadena de  
 13398 fabricación y suministro. Esto incluye el movimiento de material entre los lugares de  
 13399 recogida inicial, la purificación parcial y final, los lugares de almacenamiento,  
 13400 concentradores y *brokers*. Deben registrarse los detalles de esos acuerdos dentro del  
 13401 sistema de trazabilidad, así como cualquier incidencia registrada, investigada, y las  
 13402 acciones tomadas.

13403 5. Se deben llevar a cabo auditorias periódicas de los proveedores de los materiales de  
 13404 partida y de materias primas para verificar el cumplimiento de los controles de los  
 13405 materiales en las diferentes etapas del proceso de fabricación. Las desviaciones se deben  
 13406 investigar de acuerdo con su importancia y se debe disponer de información completa de  
 13407 las mismas. Se deben establecer sistemas para asegurar que se llevan a cabo acciones  
 13408 correctivas y preventivas efectivas.

13409 6. Las células, tejidos y órganos destinados a ser usados para la fabricación de  
 13410 medicamentos celulares xenogénicos deben obtenerse sólo de animales que hayan sido  
 13411 alimentados en cautiverio (instalación con barrera) específicamente para este propósito  
 13412 y no deben utilizarse en ninguna circunstancia células, tejidos y órganos procedentes de  
 13413 animales salvajes o de mataderos. De modo similar, no deben emplearse tejidos de  
 13414 animales fundadores. Se debe monitorear y documentar el estado de salud de los  
 13415 animales.

13416 7. Para productos de terapia celular xenogénica se deben seguir los lineamientos apropiados  
 13417 en relación con la obtención y ensayos de células animales.

## 13419 **B2 Productos Alergenicos**

13420 Los materiales pueden ser fabricados mediante extracción a partir de fuentes naturales o fabricarse  
 13421 mediante tecnología de ADN recombinante.

13422 1. Las fuentes de materiales deben ser descritos con suficiente detalle para asegurar la  
 13423 consistencia en su suministro, Nombre común y científico, origen, naturaleza, límites de  
 13424 contaminación, método de recogida. Los derivados de animales deben provenir de fuentes  
 13425 saludables. Deben establecerse controles de bioseguridad apropiados para las colonias  
 13426 (por ejemplo, ácaros, animales) utilizadas para la extracción de alérgenos. Los productos  
 13427 alérgenicos deben almacenarse en condiciones definidas para minimizar el deterioro.

13428 2. Las etapas del proceso de productivo incluyendo el pretratamiento, la extracción,  
 13429 filtración, diálisis, concentración o liofilización deben describirse en detalle y estar  
 13430 validados

13431 3. Los procesos de modificación para fabricar extractos alérgenicos modificados (p.ej.  
 13432 Alergoides, conjugados) deben encontrarse descritos. Los intermedios en el procesode  
 13433 fabricación deben estar identificados y controlados.

13434 4. Las mezclas de extractos de alergenos deben ser preparadas a partir de extractos  
 13435 individuales provenientes de un único material de partida. Cada extracto individual debe  
 13436 ser considerado una sustancia biológica activa.

## 13438 **B3 Productos derivados de inmunosueros de origen animal**

- 13439  
13440  
13441  
13442  
13443  
13444
1. Debe tenerse especial cuidado en el control de antígenos de origen biológico para asegurar su calidad, consistencia y ausencia de agentes adventicios. La preparación de materiales usados para inmunizar las fuentes animales (ej. antígenos, transportadores de haptenos, adyuvantes, agentes estabilizadores) y el almacenamiento de esos materiales inmediatamente antes de la inmunización deben realizarse de acuerdo a procedimientos documentados
- 13445  
13446  
13447
2. Los calendarios de inmunización, test sanguíneo y extracción de sangre deben ajustarse a los aprobados en la en la Autorización del estudio de farmacología clínica o en la Autorización de comercialización
- 13448  
13449  
13450  
13451  
13452  
13453
3. Las condiciones de fabricación para la preparación de sub-fragmentos de anticuerpos (Ej. Fab or F(ab')<sub>2</sub>) y cualquier modificación adicional deben ser conformes con los parámetros validados y aprobados. Cuando dichos enzimas estén formados por varios componentes, se debe asegurar su consistencia.

#### B4 Vacunas

- 13454  
13455
1. Cuando se usen huevos, se debe asegurar el estado de salud de todas las fuentes animales utilizadas en su producción (animales libres de patógenos específicos o animales sanos).
- 13456  
13457
2. La integridad de los recipientes usados para el almacenamiento de producto intermedio y los tiempos de espera (del inglés "*holding times*") deben estar validados.
- 13458  
13459
3. Los envases que contienen producto inactivado no deben abrirse ni muestrearse en áreas que contengan agentes biológicos vivos.
- 13460  
13461  
13462
4. La secuencia de adición de ingredientes activos, adyuvantes y excipientes durante la formulación de un producto intermedio o un producto final debe ser conforme con las especificaciones.
- 13463  
13464  
13465  
13466  
13467  
13468  
13469
5. Cuando en los procesos de fabricación o control se usen organismos con un nivel superior de seguridad biológica (Ej. cepas de vacuna pandémica), se tienen que establecer medidas de confinamiento adecuadas. La aprobación de esas medidas se debe obtener de la (s) autoridad (es) nacional (es) apropiada (s) y los documentos de aprobación deben estar disponibles para su verificación.

#### B5 Productos recombinantes

- 13470  
13471  
13472  
13473  
13474  
13475  
13476
1. Las condiciones del proceso durante el crecimiento celular, la expresión de proteínas y la purificación se tienen que mantener dentro de los parámetros validados para asegurar un producto consistente con un rango definido de impurezas que esté dentro de la capacidad del proceso para reducirlo a niveles aceptables. El tipo de célula usada en la producción puede requerir tomar medidas adicionales para asegurar la ausencia de virus. Para producciones que impliquen múltiples cosechas, el periodo de cultivo continuo debe estar dentro de los límites especificados.
- 13477  
13478  
13479  
13480
2. El proceso de purificación para eliminar proteínas de células huésped, ácidos nucleicos, carbohidratos, virus y otras impurezas no deseadas, debe estar dentro de unos límites validados definidos.

#### B6 Anticuerpos Monoclonales

- 13482  
13483  
13484  
13485  
13486  
13487
1. Los anticuerpos monoclonales pueden fabricarse a partir de hibridomas murinos, hibridomas humanos o mediante tecnología de ADN recombinante. Las medidas de control apropiadas para las diferentes fuentes celulares (incluyendo las células sustentadoras si se usan) y para los materiales usados para establecer el hibridoma / línea celular deben encontrarse establecidos para asegurar la seguridad y calidad del producto. Debe comprobarse que estos se encuentran dentro de los límites aprobados.

13488 Debe darse especial importancia a la ausencia de virus. Cabe señalar que los datos  
 13489 procedentes de productos generados por la misma plataforma tecnológica de fabricación  
 13490 pueden ser aceptables para demostrar su idoneidad.

13491 2. Se debe verificar que los criterios que se controlan al final de un ciclo de producción y  
 13492 para la interrupción temprana del ciclo de producción, se encuentran dentro de los límites  
 13493 aprobados.

13494 3. Las condiciones de fabricación para la preparación de sub-fragmentos de anticuerpos (ej.  
 13495 Fab, F(ab')<sub>2</sub>, scFv) y cualquier modificación adicional (ej. radiomarcado, conjugación,  
 13496 enlaces químicos) deben estar de acuerdo con los parámetros validados.  
 13497

#### 13498 **B7 Productos obtenidos de animales transgénicos**

13499 La consistencia del material de partida de fuentes transgénicas sea probablemente más  
 13500 problemática de lo que normalmente es en el caso de fuentes biotecnológicas no transgénicas.  
 13501 Consecuentemente, existen más requisitos para demostrar la consistencia entre lotes de producto

13502 1. Puede utilizarse una gama de especies para producir medicamentos biológicos, que  
 13503 pueden expresarse en fluidos corporales (por ejemplo, leche) para su recolección y  
 13504 purificación. Los animales deben estar claramente identificados de forma unívoca y se  
 13505 debe disponer de medidas suplementarias en caso de pérdida del marcador principal.

13506 2. Las disposiciones para el alojamiento y cuidado de los animales deben estar definidas de  
 13507 forma que se minimice la exposición de los animales a agentes patógenos y zoonóticos.  
 13508 Se deben establecer medidas adecuadas para proteger el ambiente externo. Se debe  
 13509 establecer un programa de control de salud y todos los resultados deben estar  
 13510 documentados, debe investigarse cualquier incidencia y se debe determinar su impacto  
 13511 en la continuación del animal y en lotes previos de producto. Se deben tomar  
 13512 precauciones para asegurar que ningún producto terapéutico usado para tratar a los  
 13513 animales contamine el producto.

13514 3. La genealogía desde los animales fundadores a los animales de producción tiene que  
 13515 documentarse. Dado que una línea transgénica deriva de un único animal fundador  
 13516 modificado genéticamente los materiales procedentes de diferentes líneas transgénicas  
 13517 no deben mezclarse

13518 4. Las condiciones bajo las que el producto es recogido deben ser conformes a las descritas  
 13519 en la autorización de comercialización o en la autorización del estudio de farmacología  
 13520 clínica. El esquema de recogida y las condiciones bajo las que los animales pueden ser  
 13521 apartados de la producción deben llevarse a cabo según procedimientos y límites de  
 13522 aceptación aprobados.  
 13523

#### 13524 **B8 Productos obtenidos de plantas transgénicas**

13525 La consistencia de los materiales de partida procedentes de fuentes transgénicas es probablemente  
 13526 más problemática de lo que normalmente es en el caso de fuentes biotecnológicas no  
 13527 transgénicas. Consecuentemente, en todos los aspectos hay más requisitos para demostrar la  
 13528 consistencia entre lotes de producto.

13529 1. Pueden requerirse medidas adicionales a aquellas proporcionadas en la Parte A para  
 13530 prevenir la contaminación de los bancos transgénicos maestros y de los bancos  
 13531 transgénicos de trabajo por materiales externos de plantas y agentes adventicios  
 13532 relevantes. Se debe monitorear la estabilidad del gen dentro de un número de  
 13533 generaciones definido.

13534 2. Las plantas deben estar identificadas de forma clara y unívoca, y la presencia de rasgos  
 13535 clave de la planta, incluido el estado de salud, se debe verificar a intervalos definidos  
 13536 durante el periodo de cultivo para asegurar la consistencia del rendimiento entre cultivos.

- 13537  
13538  
13539  
13540  
13541  
13542  
13543
3. Se deben definir planes de seguridad para la protección de cultivos, siempre que sea posible, para minimizar la exposición a contaminación por agentes microbiológicos y contaminación cruzada con plantas no relacionadas. Se deben tomar medidas para prevenir la contaminación del producto con plaguicidas y fertilizantes. Se debe establecer un programa de monitorización y se deben documentar todos los resultados, se debe investigar cualquier incidencia y se debe determinar su impacto en la continuación del cultivo en el programa de producción.
- 13544  
13545  
13546  
13547
4. Se deben definir las condiciones bajo las cuales las plantas pueden ser retiradas de la producción. Se deben establecer límites de aceptación para materiales (ej.: proteínas del hospedador) que puedan interferir en el proceso de purificación. Se debe verificar que los resultados están dentro de los límites aprobados.
- 13548  
13549  
13550  
13551  
13552  
13553  
13554  
13555
5. Las condiciones ambientales (temperatura, lluvia) que puedan afectar a los atributos de calidad y al rendimiento de la proteína recombinante desde el momento de la siembra, durante el cultivo hasta la recolección y el almacenamiento provisional de los materiales recolectados, deberán ser documentadas. Se deberán tener en cuenta los principios incluidos en documentos guía tales como la guía internacional sobre “Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección para materiales de partida de origen vegetal” para establecer tales criterios.

### **B9 Productos de terapia génica (TG)**

13556  
13557  
13558  
13559  
13560  
13561

Existen varios tipos de medicamentos de Terapia Génica (aquellos que contienen secuencia(s) de ácidos nucleicos recombinantes u organismo(s) genéticamente modificados o virus y aquellos que contienen células modificadas genéticamente) y todos están dentro del alcance de esta sección. Para productos de Terapia Génica basados en células, pueden ser aplicables algunos aspectos de la sección B10 de la parte B del presente Anexo.

- 13562  
13563  
13564  
13565  
13566  
13567  
13568  
13569  
13570  
13571  
13572  
13573
1. Dado que las células utilizadas en la fabricación de productos de terapia génica se obtienen de seres humanos (autólogos o alogénicos) como de animales (xenogénicos), existe un riesgo potencial de contaminación por agentes adventicios. Se debe tener en cuenta de forma especial, la segregación de los materiales autólogos obtenidos a partir de donantes infectados. La robustez de las medidas de control y de ensayo para estos materiales de partida, crioprotectores, medios de cultivo, células y vectores, debe basarse en los principios de Gestión de Riesgo para la Calidad y estar en línea con la Autorización de comercialización o la Autorización del Estudio de Farmacología clínica. Las líneas celulares establecidas utilizadas para la producción de vectores virales y sus medidas de control y ensayo deben basarse de forma similar en los principios de Gestión de Riesgo para la Calidad. Los sistemas de lotes de semillas de virus y los sistemas de bancos de células deben utilizarse cuando proceda.
- 13574  
13575  
13576  
13577  
13578  
13579  
13580
2. Factores tales como la naturaleza del material genético, el tipo de vector (viral o no viral) y el tipo de células tienen una relación con el rango de impurezas potenciales, agentes adventicios y contaminación cruzada que deben tenerse en cuenta como parte del desarrollo de una estrategia global para minimizar el riesgo. Esta estrategia debe utilizarse como base para el diseño del proceso, equipos e instalaciones de fabricación y almacenamiento, procedimientos de limpieza y descontaminación, acondicionamiento, etiquetado y distribución.
- 13581  
13582  
13583  
13584  
13585  
13586
3. La fabricación y ensayo de los medicamentos de Terapia Génica plantea cuestiones específicas relativas a la seguridad y la calidad del producto final y cuestiones de seguridad para receptores y personal. Debe aplicarse un enfoque basado en el riesgo para el operario, el medio ambiente y la seguridad del paciente y debiendo implementarse controles basados en la clase de riesgo biológico deberán aplicarse medidas locales y, si procede, internacionales de seguridad.
- 13587  
13588
4. Los flujos de personal (incluido el personal de control de calidad y mantenimiento) y de materiales, incluyendo aquellos materiales para almacenamiento y ensayo (ej.

- 13589 materiales de partida, muestras en proceso y muestras de producto final y muestras del  
 13590 control ambiental) se deben controlar en base a los principios de Gestión de Riesgos para  
 13591 la Calidad, y cuando sea posible se utilizarán flujos unidireccionales. Esto debe tener en  
 13592 cuenta el movimiento entre áreas que contienen organismos genéticamente modificados  
 13593 diferentes y áreas que contienen organismos no modificados genéticamente.
- 13594 5. Cualquier método especial de limpieza y descontaminación que se requiera para el rango  
 13595 de organismos que están siendo manipulados, debe tenerse en cuenta en el diseño de las  
 13596 instalaciones y equipos. Siempre que sea posible, el programa de control ambiental debe  
 13597 complementarse con la inclusión de métodos para detectar la presencia de los organismos  
 13598 específicos que se están cultivando.
- 13599 6. Cuando se usen vectores de replicación limitada, se deben tomar medidas para prevenir  
 13600 la introducción de virus salvajes que pueden conducir a la formación de vectores  
 13601 recombinantes competentes para replicación.
- 13602 7. Se debe disponer de un plan de emergencia para tratar la liberación accidental de  
 13603 organismos viables. Este debe incluir métodos y procedimientos de contención,  
 13604 protección de operarios, limpieza, descontaminación y el retorno al uso de forma segura.  
 13605 Además, se debe hacer una evaluación del impacto en los productos intermedios y en  
 13606 cualquier otro producto en el área afectada.
- 13607 8. Las instalaciones para la fabricación de vectores virales deben estar separadas de otras  
 13608 áreas por medidas específicas. Se debe demostrar la efectividad de los criterios de  
 13609 separación. Siempre que sea posible se deben usar sistemas cerrados, las adiciones y  
 13610 trasvases de toma de muestras deben prevenir la liberación de material viral.
- 13611 9. No es aceptable la fabricación concurrente de diferentes vectores de terapia génica viral  
 13612 en la misma área. La producción concurrente de vectores no-virales en la misma área  
 13613 debe controlarse en base a los principios de Gestión de Riesgos para la Calidad. Debe  
 13614 demostrarse la efectividad de los procedimientos de cambio entre campañas.
- 13615 10. Debe estar disponible una descripción de la producción de vectores y células modificadas  
 13616 genéticamente, con suficiente detalle para asegurar la trazabilidad de los productos desde  
 13617 el material de partida (plásmidos, gen de interés y secuencias reguladoras, bancos  
 13618 celulares y stock de vectores virales o no virales) hasta el producto terminado.
- 13619 11. El transporte de productos que contienen o están compuestos de organismos  
 13620 genéticamente modificados debe ajustarse a la legislación adecuada.
- 13621 12. Las siguientes consideraciones aplican a la transferencia de genes ex-vivo a células  
 13622 receptoras:
- 13623 (a) Se deben llevar a cabo en instalaciones dedicadas a tales actividades donde existan  
 13624 medidas de contención adecuadas.
- 13625 (b) Se requieren medidas para minimizar la posibilidad de contaminación cruzada y  
 13626 mezclas entre células de diferentes pacientes, que deben incluir el uso de procedimientos  
 13627 de limpieza validados. El uso simultáneo de diferentes vectores virales debe ser objeto de  
 13628 control en base a los principios de Gestión de Riesgos para la Calidad. Algunos vectores  
 13629 virales (ej. Retro- o Lenti virus) no pueden usarse en el proceso de fabricación de células  
 13630 modificadas genéticamente hasta que hayan demostrado que están libres de vectores  
 13631 contaminantes con capacidad de replicación.
- 13632 (c) Se deben mantener los requisitos de trazabilidad. Debe haber una definición clara del  
 13633 lote, desde la fuente de células hasta el envase(s) de producto final.
- 13634 (d) Para productos que usan medios no biológicos para transferir el gen, se deben  
 13635 documentar y ensayar sus propiedades fisicoquímicas

13636 **B10 Productos para terapia a base de células somáticas y xenogénicas y productos obtenidos**  
 13637 **por ingeniería de tejidos**

13638 Para los productos basados en células genéticamente modificadas que no están clasificados como  
 13639 productos de Terapia Génica, pueden ser de aplicación algunos aspectos de la sección B9 de la  
 13640 Guía

13641 1. Se debe hacer uso, cuando estén disponibles, de sustancias adicionales autorizadas tales  
 13642 como productos celulares, bio-moléculas, bio-materiales, andamiajes, matrices  
 13643 (medicamentos registrados o productos médicos que han sido sometidos a través de  
 13644 procedimientos de evaluación de conformidad)

13645 2. Cuando se incorporen productos médicos, incluidos los productos médicos hechos a  
 13646 medida, como parte de los productos para terapia a base de células somáticas y  
 13647 xenogénicas y productos obtenidos por ingeniería de tejidos:

13648 (a) Deben existir acuerdos escritos entre el fabricante del medicamento y el fabricante del  
 13649 producto médico, que proporcione información suficiente sobre el producto médico para  
 13650 evitar la alteración de sus propiedades durante la fabricación del medicamento de terapia  
 13651 avanzada. Este debe incluir los requisitos para controlar los cambios propuestos para el  
 13652 producto médico.

13653 (b) El acuerdo técnico debe requerir también el intercambio de información sobre  
 13654 desviaciones en la fabricación del producto médico.

13655 3. Dado que las células somáticas se obtienen tanto de humanos (autólogas o alogénicas)  
 13656 como de animales (xenogénicas), hay un riesgo potencial de contaminación por agentes  
 13657 adventicios. Se deben aplicar consideraciones especiales a la segregación de los  
 13658 materiales autólogos obtenidos a partir de donantes infectados.

13659 Se debe asegurar la robustez de las medidas de control y de ensayo establecidas para estas  
 13660 fuentes materiales.

13661 4. La fabricación se llevará a cabo de manera aséptica cuando la esterilización del producto  
 13662 final no pueda realizarse usando métodos estándar como la filtración.

13663 5. Se debe prestar especial mucha atención a los requisitos específicos en cualquier etapa  
 13664 de criopreservación, p. ej. proporción del cambio de temperatura durante la congelación  
 13665 o descongelación. El tipo de cámara de almacenamiento, su colocación y el proceso de  
 13666 recuperación deben minimizar el riesgo de contaminación cruzada, mantener la calidad  
 13667 de los productos y facilitar su correcta recuperación.

13668 Deben establecerse procedimientos documentados para el manejo y almacenamiento  
 13669 seguro de los productos con marcadores serológicos positivos.

13670 6. Los ensayos de esterilidad deben llevarse a cabo en cultivos de células o bancos celulares  
 13671 libres de antibióticos para proporcionar evidencia de ausencia de contaminación  
 13672 bacteriana y fúngica y considerar la detección de organismos perjudiciales.

13673 7. Cuando sea adecuado, se debe disponer de un programa de control de estabilidad junto  
 13674 con muestras de retención y referencia en cantidad suficiente para permitir exámenes  
 13675 adicionales.

13676  
13677  
13678  
13679  
13680  
13681  
13682  
13683  
13684  
13685  
13686  
13687  
13688  
13689  
13690  
13691  
13692  
13693  
13694  
13695  
13696  
13697  
13698  
13699  
13700  
13701  
13702  
13703  
13704  
13705  
13706  
13707  
13708  
13709  
13710  
13711  
13712  
13713  
13714  
13715  
13716  
13717  
13718  
13719  
13720

## ANEXO 18

### FABRICACION DE MEDICAMENTOS DERIVADOS DE LA SANGRE O PLASMA HUMANOS

#### 1. Alcance

1.1 El presente Anexo aplica a los productos medicinales derivados de la sangre o plasma humano, fraccionados en o importados a nuestro país. Asimismo, aplica a los materiales de partida (plasma humano) utilizado para la producción de medicamentos hemoderivados. En consonancia con la legislación nacional, estos requerimientos aplican también para los derivados estables de la sangre o plasma humano (ej. Albúmina) incorporado a los productos médicos.

1.2 Este Anexo define los requerimientos de Buenas Prácticas de Fabricación específicos para la colecta, procesamientos, almacenamiento y transporte del plasma humano utilizado para fraccionamiento y para la producción de productos medicinales derivados de la sangre o plasma humano, e incluye disposiciones específicas para cuando el material de partida es importado de otros países y para programas de fraccionamiento por contrato para terceros países

1.3 El Anexo no aplica a componentes sanguíneos destinados a transfusión.

#### 2. Principios

2.1 Los productos medicinales biológicos derivados de sangre o plasma humanos o hemoderivados (y sus sustancias activas utilizadas como material de partida) deben cumplir con los principios y lineamientos de las Buenas Prácticas de Fabricación, así también como la autorización de comercialización correspondiente. Son considerados productos medicinales biológicos y los materiales de partida incluyen sustancias biológicas tales como células o fluidos (incluyendo sangre o plasma) de origen humano. Estos productos presentan ciertas características especiales dadas la naturaleza biológica de su material de partida. Así, por ejemplo, este material puede estar contaminado por agentes transmisores de enfermedades, especialmente virus. Por lo expuesto, la calidad y la seguridad de estos productos recae entonces en el control del material de partida y de su origen si también como de los procedimientos productivos subsecuentes, incluyendo el análisis, la eliminación y la inactivación de los virus.

2.2 En principio las sustancias activas utilizadas como material de partida para productos medicinales deben cumplir con los principios y lineamientos de Buenas Prácticas de Fabricación (ver 2.1) Para materiales de partida derivados de sangre o plasma humanos, los establecimientos de sangre involucrados en la colecta, preparación y análisis deben cumplir además los requerimientos y exigencias establecidos en la reglamentación nacional e internacional vigentes. La colecta, preparación y análisis deben ser realizadas de conformidad con un sistema de calidad adecuado y para el cual se han definido los estándares y especificaciones. Asimismo, deben aplicarse los requerimientos nacionales o internacionales sobre trazabilidad y notificaciones de reacciones adversas serias y eventos adversos serios desde el donante hasta el receptor. Adicionalmente deben considerarse las monografías de Farmacopea Argentina y otras internacionalmente reconocidas.

2.3 Los materiales de partida para la fabricación de productos medicinales derivados de la sangre o plasma humanos importados de terceros países y destinados a ser utilizados o distribuidos en la República Argentina deben cumplir la reglamentación nacional vigente

13721 2.4 En el caso de programas de fraccionamiento por contrato/convenio con terceros países, el  
 13722 material de partida importado de esos países debe cumplir los requisitos de calidad y seguridad  
 13723 para componentes sanguíneos nacionales o equivalentes. Las actividades conducidas dentro del  
 13724 país deben cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación vigentes. Deben considerarse además  
 13725 los estándares y especificaciones nacionales aplicables a sistemas de calidad para  
 13726 establecimientos de sangre, los requerimientos de trazabilidad, la notificación de reacciones  
 13727 adversas y eventos adversos, y los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud.

13728 2.5 Todas las fases posteriores a la colecta y análisis (p. ej. procesamiento -incluyendo la  
 13729 separación-; congelamiento; almacenamiento y transporte al fabricante) deben ser conducidas de  
 13730 conformidad con los principios de Buenas Prácticas de Fabricación. Normalmente estas  
 13731 actividades deben ser realizadas bajo la responsabilidad de una Persona Responsable en un  
 13732 establecimiento que cuente con la correspondiente habilitación /autorización de funcionamiento.

13733 Cuando algún paso específico de procesamiento relacionado con el plasma para fraccionamiento  
 13734 tenga lugar en un establecimiento de sangre, la designación específica de una Persona  
 13735 Responsable por parte de la planta de fraccionamiento puede no ser proporcionada, dada la  
 13736 existencia y responsabilidad de la Persona Responsable de dicho establecimiento. En esta  
 13737 situación especial debe garantizarse las responsabilidades legales de la Persona Responsable, la  
 13738 planta de fraccionamiento/fabricante debe establecer un contrato con el establecimiento de sangre  
 13739 en el que queden definidas las respectivas responsabilidades y los requisitos de forma detallada  
 13740 con el fin de garantizar su cumplimiento. La Persona Responsable del establecimiento de sangre  
 13741 y la Persona Responsable de la planta de fraccionamiento/fabricante deben participar en la  
 13742 elaboración de este contrato. La Persona Responsable de la planta de fraccionamiento debe  
 13743 asegurar que se llevan a cabo auditorías que confirmen que el establecimiento de sangre cumple  
 13744 el contrato.

13745 2.6 Los requisitos específicos para la documentación y otros acuerdos relativos a los  
 13746 materiales de partida de los medicamentos derivados de plasma estarán definidos en el Archivo  
 13747 Maestro de Plasma.

13748

### 13749 **3 Gestión de Calidad**

13750 3.1 La gestión de la calidad debe abarcar todas las etapas, desde la selección del donante en  
 13751 el establecimiento de sangre, hasta el suministro del producto terminado por parte de su  
 13752 fabricante. El establecimiento de sangre debe garantizar la trazabilidad de cada donación hasta el  
 13753 donante y hasta el suministro del plasma a la planta fraccionamiento mediante procedimientos de  
 13754 identificación, mantenimiento de registros y un sistema de etiquetado adecuado conforme a  
 13755 requerimientos nacionales e internacionales. El productor/fraccionador por su parte, deberá  
 13756 mantener la trazabilidad durante la producción y distribución del producto medicinal.

13757 3.2 La Sangre y el plasma utilizados como material de partida para la producción de  
 13758 productos medicinales debe ser colectados y procesados por establecimientos de sangre y  
 13759 analizados en laboratorios que apliquen sistemas de calidad, de conformidad con los estándares  
 13760 nacionales e internacionales. Los establecimientos de sangre deben encontrarse habilitados, y  
 13761 autorizados por las autoridades competentes nacionales. El fabricante debe notificar los  
 13762 programas de fraccionamiento por contrato en terceros países a la ANMAT.

13763 3.3 El plasma importado de terceros países, solo debe ser adquirido a proveedores aprobados.  
 13764 El nombre de estos debe estar incluidos en las especificaciones de los materiales de partida tal y  
 13765 como los define la planta de fraccionamiento/fabricante, y han de estar aceptados por la ANMAT  
 13766 y por la Persona Responsable de la planta de fraccionamiento de la Argentina. La certificación y  
 13767 la liberación del plasma (plasma para fraccionamiento) como material de partida se mencionan  
 13768 en la sección 6.8



13769 3.4 La calificación de los proveedores, incluidas las auditorías, debe ser realizada por la  
 13770 planta de fraccionamiento /fabricante del producto terminado incluyendo el laboratorio de análisis,  
 13771 conforme a procedimientos escritos. La recalificación de los proveedores debe hacerse a  
 13772 intervalos regulares mediante un enfoque basado en criterios de riesgo.

13773 3.5 La planta de fraccionamiento/fabricante del producto terminado debe establecer contratos  
 13774 por escrito con los establecimientos de sangre proveedores. Deben incluirse, al menos, los  
 13775 siguientes aspectos claves:

- 13776 - definición de las tareas y las respectivas responsabilidades;
- 13777 - requisitos del sistema de calidad y de la documentación;
- 13778 - criterios de selección de donantes y análisis;
- 13779 - requisitos para la separación de sangre en plasma y componentes sanguíneos;
- 13780 - congelamiento del plasma;
- 13781 - almacenamiento y transporte del plasma;
- 13782 - trazabilidad e información tras la donación/extracción (incluidos los efectos adversos).

13783 Los resultados de los ensayos de todas las unidades suministradas por el establecimiento de  
 13784 sangre deben estar a disposición de la planta de fraccionamiento/fabricante del medicamento.  
 13785 Adicionalmente, debe quedar definida en un contrato por escrito cualquier etapa de  
 13786 fraccionamiento que se subcontrate.

13787 3.6 Debe implantarse un sistema formal de control de cambios que permita planificar, evaluar  
 13788 y documentar cualquier cambio que pueda afectar la calidad o la seguridad de los productos, o su  
 13789 trazabilidad. Debe evaluarse el impacto potencial de los cambios propuestos. Debe determinarse  
 13790 la necesidad de realizar análisis y validaciones adicionales, en especial para las etapas de  
 13791 inactivación y eliminación viral.

13792 3.7 Debe existir una estrategia de seguridad adecuada que permita minimizar el riesgo de  
 13793 agentes infecciosos y agentes infecciosos emergentes. Esta estrategia se hará en base a una  
 13794 evaluación del riesgo que:

- 13795 - defina un tiempo de espera (tiempo de cuarentena interno) antes de procesar el plasma,  
 13796 p. ej. Para eliminar las unidades *look back*
- 13797 - considere todos los aspectos para la reducción de virus y/o análisis para detección de  
 13798 agentes infecciosos o derivados (subrogados)
- 13799 - considere la capacidad de reducción de virus, el tamaño del pool y otros aspectos  
 13800 relevantes del proceso de fabricación.

#### 13802 4. Trazabilidad y Medidas post-colecta

13803 4.1 Debe establecerse un sistema que permita la trazabilidad de cada donación, a partir del  
 13804 donante y de la donación hasta el lote del producto medicinal y viceversa.

13805 4.2 Deben estar definidas las responsabilidades para la trazabilidad del producto, no debiendo  
 13806 existir ninguna brecha en toda la cadena de trazabilidad:

- 13807 - desde el donante y la donación en el establecimiento de sangre a la planta de  
 13808 fraccionamiento (esto es responsabilidad de la Persona Responsable en el establecimiento  
 13809 de sangre)
- 13810 - desde la planta de fraccionamiento al fabricante del medicamento y a cualquier  
 13811 instalación secundaria, sea un fabricante de un medicamento o de un producto médico  
 13812 (esto es responsabilidad de la Persona Responsable)

13813 4.3 Los datos necesarios para la trazabilidad completa han de conservarse conforme a la  
 13814 reglamentación vigente.

13815 4.4 Los contratos entre los establecimientos de sangre (incluidos los laboratorios de análisis)  
 13816 y la planta de fraccionamiento/fabricante, deben garantizar que la trazabilidad y las medidas  
 13817 posteriores a la extracción abarcan toda la cadena, desde la colecta del plasma hasta todos los  
 13818 fabricantes responsables de la liberación de los productos finales.

13819 4.5 Los establecimientos de sangre deben notificar a la planta de fraccionamiento  
 13820 /fabricante cualquier evento que pueda afectar la calidad o seguridad del producto, incluyendo los  
 13821 eventos y las reacciones adversas serias y otra información relevante hallada tras la aceptación  
 13822 del donante o la liberación del plasma, p. ej. Información *look-back* (información posterior a la  
 13823 colecta).

13824 4.6 El procedimiento de notificación descrito en 4.5 también es de aplicación en el caso de  
 13825 que como resultado de una inspección a un establecimiento de sangre por parte de una autoridad  
 13826 competente se determine el retiro de una autorización/ certificado/ aprobación.

13827 4.7 La gestión de la información posterior a la colecta debe describirse en procedimientos  
 13828 operativos normalizados, teniendo en cuenta las obligaciones y los procedimientos para informar  
 13829 a las autoridades competentes. Las medidas posteriores a la colecta deben estar disponibles, de  
 13830 acuerdo a las recomendaciones nacionales o internacionales relevantes.

13831 Los establecimientos de sangre y las plantas de fraccionamiento/fabricación deben informarse  
 13832 entre ellas si, posterior a la colecta.

- 13833 - Se haya encontrado que un donante no cumplió con los criterios de salud para donantes
- 13834 - Una donación subsecuente de un donante previamente encontrado como negativo para  
 13835 marcadores virales es hallado positivo para un marcador viral
- 13836 - Se descubre que un ensayo para marcadores virales no ha sido conducido conforme a los  
 13837 procedimientos acordados
- 13838 - El donante ha desarrollado una enfermedad infecciosa causada por un agente  
 13839 potencialmente transmisible por un hemoderivado (HVB, HCV, HAV) y otros virus de  
 13840 hepatitis non-A, non-B, non-C, HIV-1 y 2, y otros agentes a la luz de los conocimientos  
 13841 actuales
- 13842 - El donante desarrolló enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD or vCJD);
- 13843 - El receptor de sangre o de un componente sanguíneo desarrolló una infección post  
 13844 transfusional que implica o puede ser trazada a un donante.

13845 En cualquiera de los casos anteriormente descritos, debe ser siempre conducida una reevaluación  
 13846 de la documentación del lote. La necesidad de retiro de un lote determinado debe ser  
 13847 cuidadosamente considerada, teniendo en cuenta criterios tales como el agente transmisible  
 13848 involucrado, el tamaño del pool, el periodo de tiempo entre la donación y la seroconversión y la  
 13849 naturaleza del producto y el método de producción.

13850

## 13851 **5 Instalaciones y Equipos**

13852

13853 5.1 Con el fin de minimizar la contaminación microbiológica o la introducción de material  
 13854 extraño al pool de plasma, el descongelamiento y el mezclado de las unidades de plasma debe  
 13855 hacerse en un área que cumpla, al menos, los requisitos del grado definido en la Buenas Prácticas  
 13856 de fabricación de medicamentos. Debe llevarse la ropa adecuada, incluidos máscara y guantes.

13857 Todas las demás manipulaciones durante el proceso productivo que sean abiertas se harán en las  
 13858 condiciones conforme a los requisitos que correspondan definidos en las Buenas prácticas de  
 13859 fabricación de medicamentos.

13860 5.2 El monitoreo ambiental debe ser realizado en forma regular, especialmente durante la  
 13861 “apertura” de los contenedores de plasma, y durante los procesos siguientes de descongelamiento  
 13862 y mezclado. Los límites de aceptación deben haber sido especificados.

13863 5.3 En la producción de los medicamentos derivados de plasma, deben ser implementados  
 13864 procesos adecuados para la inactivación o eliminación de virus, debiendo adoptarse medidas para  
 13865 evitar la contaminación cruzada entre los productos tratados y los no tratados. Deben ser utilizados  
 13866 instalaciones y equipos dedicados y distintos para las etapas de fabricación, anteriores y  
 13867 posteriores al tratamiento de inactivación viral.

13868 5.4 A fin de prevenir procesos productivos en riesgo de contaminación con virus durante los  
 13869 estudios de validación, los métodos de validación para la reducción viral no deben ser realizados  
 13870 en las instalaciones productivas. La validación ha de llevarse a cabo conforme a recomendaciones  
 13871 nacionales o internacionales vigentes.

13872

## 13873 **6. Producción**

13874

### 13875 ***Material de partida.***

13876 6.1 El material de partida debe cumplir los requisitos de todas las monografías relevantes de  
 13877 la Farmacopea Argentina o Farmacopeas internacionalmente reconocidas y las condiciones  
 13878 establecidas en la respectiva autorización de comercialización (incluyendo el Archivo Maestro de  
 13879 Plasma, de corresponder). Estos requerimientos deben estar definidos en el contrato escrito entre  
 13880 el establecimiento de sangre y la planta de fraccionamiento/fabricante y bajo control del sistema  
 13881 de calidad.

13882 6.2 El material de partida para programas de fraccionamiento por contrato en terceros países  
 13883 ha de cumplir los requisitos.

13884 6.3 Según el tipo de colecta (es decir, colecta de sangre o aféresis automatizada) son  
 13885 necesarios diferentes pasos de procesamiento. Todos los pasos de procesamiento (p. ej.  
 13886 centrifugación y/o separación, muestreo, etiquetado, congelamiento) deben encontrarse  
 13887 establecidos en procedimientos escritos.

13888 6.4 Debe evitarse cualquier mezcla o confusión entre las unidades o las muestras, así como  
 13889 cualquier contaminación (p. ej. al cortar los segmentos de los tubos o al sellar los recipientes)  
 13890 especialmente durante el etiquetado

13891 6.5 El congelamiento es un paso crítico para la recuperación de proteínas lábiles del plasma,  
 13892 como los factores de coagulación. Es por ello que, el congelamiento, debe realizarse tan pronto  
 13893 como sea posible tras la colecta siguiendo un método validado. (ver la monografía de Farmacopea  
 13894 Argentina para Plasma Humano para Fraccionamiento) y cuando resulte aplicable la monografía  
 13895 de Farmacopea Argentina para Pool de Plasma Humano y tratamiento de inactivación de virus u  
 13896 otra Farmacopea reconocida), siguiendo un método validado.

13897

13898 6.6 Se debe definir y registrar el almacenamiento y el transporte de la sangre o plasma en  
 13899 cualquier etapa de la cadena de transporte hasta la planta de fraccionamiento. Cualquier desvío  
 13900 de la temperatura definida ha de ser notificada a la planta de fraccionamiento. A tal efecto deben  
 13901 ser utilizados equipos calificados y procedimientos validados.

### 13902 ***Certificación/liberación del plasma para fraccionamiento como material de partida.***

13903 6.7 El plasma para fraccionamiento solo puede liberarse, es decir, de un estado de cuarentena  
 13904 mediante un sistema y un procedimiento que garanticen la calidad necesaria para la fabricación  
 13905 del producto terminado. Solo puede ser distribuido a la planta de fraccionamiento/fabricante luego  
 13906 que la Persona Responsable del establecimiento de sangre (o en el caso de sangre/plasma colectado  
 13907 en terceros países por una persona con responsabilidades y una calificación equivalentes)  
 13908 documente que el plasma para fraccionamiento cumple los requisitos y las especificaciones  
 13909 definidos en los respectivos contratos escritos y que todas las

- 13910 etapas se han llevado a cabo de acuerdo con los lineamientos de Buenas Prácticas de  
13911 Fabricación, cuando corresponda.
- 13912 6.8 Una vez ingresados a la planta de fraccionamiento, las unidades de plasma deben liberarse  
13913 para su fraccionamiento bajo la responsabilidad de la Persona Responsable. La persona  
13914 responsable debe confirmar que el plasma cumple los requisitos de todas las monografías  
13915 correspondientes y las condiciones establecidas en el expediente de autorización de  
13916 comercialización, (incluido el Archivo Maestro de Plasma, cuando corresponda) o, en caso de  
13917 plasma que vaya a ser utilizado en programas de fraccionamiento por contrato en terceros países.
- 13918 ***Procesamiento del plasma para fraccionamiento.***
- 13919 6.9 Los pasos utilizados en el proceso de fraccionamiento varían según el producto y el  
13920 fabricante, y suelen incluir varios procedimientos de fraccionamiento /purificación, algunos de  
13921 los cuales pueden contribuir a la inactivación y/o eliminación de potencial contaminación.
- 13922 6.10 Los requisitos de los procesos de mezclado, muestreo de pooles/mezclas y  
13923 fraccionamiento/purificación e inactivación/eliminación de los virus deben estar definidos y  
13924 seguirse estrictamente.
- 13925 6.11 Los métodos empleados en los procesos de inactivación viral deben llevarse a cabo  
13926 ajustándose estrictamente a procedimientos validados, cumpliendo con los métodos utilizados en  
13927 los estudios de validación viral. Los fallos en los procedimientos de inactivación viral deben  
13928 investigarse con detalle. Es sumamente importante ajustarse a los procesos de producción  
13929 validados ya que cualquier desviación de estos podría suponer un riesgo en la seguridad del  
13930 producto final. Debe haber procedimientos que tengan en cuenta el riesgo.
- 13931 6.12 Todo reproceso o retrabajo sólo puede ser realizado luego de haber llevado a cabo un  
13932 ejercicio de gestión de riesgos para la calidad y siguiendo los pasos del proceso tal y como están  
13933 definidos en la autorización de comercialización correspondiente.
- 13934 6.13 Debe existir un sistema que permita separar/distinguir de forma clara entre los productos  
13935 o intermedios que hayan estado sometidos a un proceso de reducción viral de los que no.
- 13936 6.14 Cuando se procese en una misma planta plasma/intermedios de orígenes distintos se hará  
13937 un riguroso análisis de gestión de riesgos (que tenga en cuenta posibles diferencias  
13938 epidemiológicas); y en función del resultado, se procederá a realizar una producción por campaña  
13939 que incluya una clara segregación y procedimientos definidos de limpieza validados. Los  
13940 requerimientos para esas medidas deben encontrarse basados en recomendaciones  
13941 internacionales.  
13942 El proceso de gestión de riesgos debe considerar si en los programas de fraccionamiento por  
13943 contrato de terceros países es necesario utilizar equipos dedicados.
- 13944 6.15 Cuando los productos intermedios vayan a almacenarse, debe definirse su periodo de  
13945 validez sobre la base a los datos de estabilidad.
- 13946 6.16 Tanto el almacenamiento como el transporte de productos intermedios y terminados en  
13947 cualquier etapa de la cadena de transporte debe estar especificado y quedar registrado. A tal  
13948 efecto, se han de emplear equipos calificados y procedimientos validados.
- 13949
- 13950 **7 Control de Calidad**

13951 7.1 Los requisitos analíticos de virus u otros agentes infecciosos han de considerarse a la luz  
 13952 del conocimiento emergente en agentes infecciosos y en función de la disponibilidad de métodos  
 13953 analíticos adecuados y validados.

13954 7.2 El primer pool homogéneo de plasma (p. ej. tras separar el crioprecipitado del pool de  
 13955 plasma) debe analizarse con un método analítico validado con la sensibilidad y especificidad  
 13956 adecuada, de acuerdo con las monografías correspondientes de la Farmacopea Argentina o  
 13957 Internacionalmente reconocida.

13958

## 13959 **8 Liberación de productos intermedios y terminados**

13960 8.1 Solo pueden liberarse aquellos lotes procedentes de pools de plasma analizados y  
 13961 encontrados negativos para marcadores virales/anticuerpos y que cumplan con las monografías  
 13962 correspondientes de la Farmacopea Argentina o Internacionalmente reconocidas, incluido  
 13963 cualquier valor límite de virus específicos, y con las especificaciones aprobadas (p. ej. Plasma  
 13964 Master File).

13965 8.2 La liberación de intermedios que vayan a ser sometidos a otros procesos internos o  
 13966 suministrados a otro sitio diferente y la liberación de productos terminados debe ser realizado por  
 13967 la Persona Responsable, de acuerdo con la autorización de comercialización aprobada.

13968 8.3 La liberación de productos intermedios y terminados utilizados en programas de  
 13969 fraccionamiento por contrato en terceros países debe realizarla por la Persona Responsable en  
 13970 base a las normas que haya acordado con el contratante y cumpliendo los requerimientos de  
 13971 Buenas Prácticas de Fabricación establecidos en la presente disposición.

13972 La aplicación del cumplimiento de las monografías de la Farmacopea Argentina para estos  
 13973 productos puede no ser un requerimiento obligatorio en la medida que estos productos no se  
 13974 comercialicen en el mercado argentino.

13975

## 13976 **9 Retención de muestras de pool de plasma**

13977 Un pool de plasma puede ser utilizado en la fabricación de más de un lote y/o producto.

13978

13979 Las muestras de retención de cada pool y sus correspondientes registros deben conservarse al  
 13980 menos durante un año tras de la fecha de vencimiento del producto terminado del pool, con el  
 13981 periodo de validez más largo.

13982

## 13983 **10 Eliminación de residuos**

13984 Debe haber procedimientos escritos para el almacenamiento y la eliminación segura y  
 13985 documentada de los residuos, de los productos desechables y de los rechazados (p. ej. unidades  
 13986 contaminadas, unidades de donantes infectados, y sangre, plasma, productos intermedios o  
 13987 terminados fuera del período de validez).

13988

## 13989 **GLOSARIO**

13990 **Sangre:** se entiende por sangre a la sangre total colectada de un solo donante (Humano) y  
 13991 procesada ya sea para transfusión o para la elaboración de productos derivados

13992 **Componente sanguíneo:** cualquiera de los componentes de la sangre (glóbulos rojos, glóbulos  
 13993 blancos, plaquetas y plasma) utilizados con fines terapéuticos, que pueden ser preparados  
 13994 mediante diversos métodos, utilizando metodologías convencionales de establecimientos de  
 13995 sangre (ej. Centrifugación, filtración, congelamiento).

- 13996 **Establecimiento de sangre:** entidad u organismo responsable que participa en cualquier aspecto  
 13997 de la colecta y verificación de la sangre humana o sus componentes, sea cual sea su destino y, de  
 13998 su procesamiento, almacenamiento y distribución (esto último cuando el destino sea la  
 13999 transfusión). Esta definición incluye a los servicios de sangre y centros de colecta de plasma.
- 14000 **Producto sanguíneo:** se entiende por producto sanguíneo cualquier producto terapéutico  
 14001 derivado de la sangre o plasma humanos
- 14002 **Fraccionamiento- Planta de fraccionamiento:** el fraccionamiento es el proceso de fabricación,  
 14003 realizado en una instalación (planta de fraccionamiento) mediante el cual, los componentes del  
 14004 plasma son separados/purificados por diversos métodos físicos y químicos, tales como, por  
 14005 ejemplo, precipitación o cromatografía.
- 14006 **Guías de Buenas prácticas de Fabricación de hemoderivados:** Los lineamientos de Buenas  
 14007 Prácticas de Fabricación establecen los estándares y especificaciones definidos para sistemas de  
 14008 calidad en establecimientos de sangre y plantas de fraccionamiento.
- 14009 **Medicamentos derivados de sangre o plasma humanos:** son productos medicinales obtenidos  
 14010 a partir de componentes sanguíneos, preparados industrialmente por establecimientos públicos o  
 14011 privados
- 14012 **Plasma para fraccionamiento:** es la parte líquida de la sangre humana que se obtiene tras la  
 14013 separación de los elementos celulares de la sangre colectada en un recipiente que contiene un  
 14014 anticoagulante, o separadas por filtración continua, o por centrifugación de sangre anticoagulada  
 14015 mediante procedimiento de aféresis; se encuentra destinado a la fabricación de medicamentos  
 14016 derivados de plasma, en particular albúmina, factores de coagulación e inmunoglobulinas de  
 14017 origen humano; estando especificado en monografía Plasma Humano para Fraccionamiento de  
 14018 Farmacopea Argentina u otra internacionalmente reconocida.
- 14019 **Archivo Maestro de Plasma (AMP) o Plasma Master File (PMF):** se entiende por Plasma  
 14020 Master File al documento independiente, separado del expediente de autorización de  
 14021 comercialización que contiene toda la información pormenorizada pertinente sobre las  
 14022 características relevantes del plasma humano utilizado como material de partida y/o materia prima  
 14023 para la fabricación de subfracciones o fracciones intermedias, excipientes y sustancias activas,  
 14024 que forman parte del plasma, de los medicamentos hemoderivados o productos médicos
- 14025 **Procesamiento:** procesamiento significa toda etapa en la preparación de un componente  
 14026 sanguíneo realizado entre la colecta de la sangre y el suministro de éste. Por ejemplo, la separación  
 14027 y congelamiento de los componentes sanguíneos. En este Anexo, el procesamiento refiere además  
 14028 a las operaciones realizadas en los establecimientos de sangre que son específicas y aplican al  
 14029 plasma destinado a fraccionamiento.
- 14030 **Persona Responsable:** Persona responsable por la seguridad de cada lote de Ingrediente  
 14031 farmacéutico activo biológico o del producto medicinal que ha sido producido y controlado en  
 14032 cumplimiento con la legislación vigente y de conformidad con las especificaciones y/o  
 14033 requerimientos de la autorización de comercialización. Es equivalente al término utilizado por la  
 14034 Unión Europea para Persona Calificada.
- 14035 **Persona responsable para establecimientos de sangre:** Persona responsable de asegurar que  
 14036 cada unidad de sangre o componente sanguíneo ha sido colectado y analizado, procesado,  
 14037 almacenado y distribuido en cumplimiento con la legislación vigente aplicable.
- 14038 **Programa de fraccionamiento por contrato/convenio con terceros países:** contrato de  
 14039 fraccionamiento en una planta de un fraccionador/fabricante establecida en la República  
 14040 Argentina, que utiliza material de partida procedente de terceros países y produce productos que  
 14041 no están destinados al mercado nacional.

14042  
 14043  
 14044  
 14045  
 14046  
 14047  
 14048  
 14049  
 14050  
 14051  
 14052  
 14053  
 14054  
 14055  
 14056  
 14057  
 14058  
 14059  
 14060  
 14061  
 14062  
 14063  
 14064  
 14065  
 14066  
 14067  
 14068  
 14069  
 14070  
 14071  
 14072  
 14073  
 14074  
 14075  
 14076  
 14077  
 14078  
 14079  
 14080  
 14081  
 14082  
 14083  
 14084  
 14085  
 14086  
 14087  
 14088  
 14089

## ANEXO 19

### FABRICACION DE RADIOFARMACOS

#### 1. Principio

La producción de radiofármacos debe ser conducida de conformidad con los principios generales de las buenas prácticas de fabricación de medicamentos. El presente Anexo tiene por finalidad abordar los requerimientos y prácticas específicas aplicables a la producción de radiofármacos, y por lo tanto complementa los requerimientos generales de buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

Nota i La preparación de radiofármacos realizada en radiofarmacias hospitalarias utilizando generadores y kits autorizados para su comercialización por la Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos no se encuentra alcanzada por estos requerimientos, excepto que el establecimiento e instalaciones se encuentren habilitada a nivel nacional

Nota ii La producción de radiofármacos debe cumplimentar con las regulaciones de radioprotección

Nota iii El presente Anexo aplica también a la producción de radiofármacos utilizados en ensayos clínicos

Nota iv El transporte de radiofármacos debe cumplimentar con la regulación establecida por la Autoridad Reguladora Nuclear de la República Argentina y con la correspondiente a requerimientos de radioprotección

Nota v Cuando sean utilizados prácticas o métodos no descriptos en el presente Anexo pero que resulten aceptables y capaces de cumplimentar los requerimientos de Aseguramiento de calidad para radiofármacos, deben ser validados y demostrar nivel de aseguramiento de calidad al menos equivalente a los establecidos en este Anexo.

#### 2. Introducción

2.1 La fabricación y manipulación de medicamentos radiofarmacéuticos constituyen operaciones que implican riesgos potenciales.

El nivel de riesgo resulta dependiente al tipo de radiación emitida, la energía de la radiación y del período de semidesintegración de los isótopos radiactivos utilizados. Por lo expuesto la elaboración de radiofármacos deben contemplar las precauciones relacionadas con la radioprotección, la prevención de contaminación cruzada y diseminación de contaminantes radiactivos y la eliminación de residuos radiactivos, establecidas en reglamentaciones nacionales e internacionales.

2.2 Debido al corto periodo de vida útil de ciertos radionucleidos, algunos radiofármacos deben ser liberados y administradas al paciente a poco de su elaboración, antes de que completen todos los ensayos de control de calidad. En estos casos, la descripción exacta y detallada del procedimiento total de liberación, incluyendo las responsabilidades del personal involucrado y la evaluación de la efectividad del Sistema de aseguramiento de calidad resulta fundamental.

2.3 El presente Anexo aplica a los procedimientos de fabricación utilizados por los productores industriales, centros/institutos de Medicina Nuclear y Centros de Tomografía de Emisión de Positrones para la producción y control de calidad de los siguientes tipos de productos:

- (a) Radiofármacos listos para su uso incluyendo los radiofármacos para uso en Tomografía por Emisión de Positrones (TEP)
- (b) Generadores de radionucleídos

- 14090 (c) Componentes no radiactivos ("kits fríos " o "juegos de reactivos") utilizados en la preparación  
 14091 de compuestos marcados con un componente radiactivo (generalmente el eluido de un generador  
 14092 de radionucleidos)  
 14093 (d) Precursores radiactivos para su uso en radiofármacos o utilizados en la radiomarcación de  
 14094 otras sustancias previo a su administración (por ejemplo, muestras de pacientes)  
 14095  
 14096

| <b>Tipo de manufactura</b>  | <b>No - BPF *</b>                                 | <b>Requerimientos de BPF generales incluyendo los anexos relevantes y el presente anexo</b> |                              |  |  |
|---|---|---|------------------------------|--|--|
| Radiofármacos listos para su uso incluyendo Radiofármacos para uso en TPE. Componentes no radiactivos Precursores radiactivos | <i>Producción realizada en Reactor/ Ciclotrón</i> | <i>Síntesis química</i>   | <i>Pasos de purificación</i> | <i>Procesamiento, formulación y envasado</i> | <i>Esterilización aséptica o esterilización terminal</i> |
| Generadores de radionucleidos   | <i>Producción en Reactor/ ciclotrón</i>           | <i>Proceso producto</i>   |                              |  |  |

14097 \* El Sistema de Target y transferencia desde el ciclotrón hasta el módulo de síntesis puede ser  
 14098 considerada el primer paso de producción del ingrediente farmacéutico activo.

14099 2.4 El productor del radiofármaco terminado debe describir y justificar los pasos de proceso  
 14100 productivo necesarios para la fabricación del ingrediente farmacéutico activo y del producto  
 14101 terminado declarando los requerimientos de BMP que aplican al/ a los proceso/s a las etapas de  
 14102 fabricación específicas.

14103 2.5 La producción /preparación de radiofármacos implica el cumplimiento de la regulación  
 14104 de radioprotección.

14105 2.6 Los radiofármacos destinados a la administración parenteral deben cumplir con los  
 14106 requerimientos específicos de medicamentos estériles, y, cuando proceda, con las condiciones  
 14107 asépticas de trabajo para su producción, descriptas en la presente disposición.

14108 2.7 Las especificaciones y los procedimientos de ensayos de control de calidad serán los  
 14109 comprendidos en Farmacopea Argentina o Farmacopeas internacionalmente reconocidas o en la  
 14110 autorización de comercialización.

#### 14111 Estudios de farmacología clínica

14112 2.8 Los radiofármacos destinados a su uso en estudios de farmacología clínica o como  
 14113 productos sujetos a investigación médica deben ser producidos conforme a las Buenas Prácticas  
 14114 de Fabricación establecidos en la presente disposición.



### 14115 **3. Aseguramiento de Calidad**

14116 3.1 El Aseguramiento de la calidad es de gran importancia en la producción de radiofármacos  
14117 debido a las características particulares, como lo son los pequeños volúmenes producidos y, en  
14118 determinados casos, la necesidad de administrar el producto antes de que todos los análisis se  
14119 hayan completado.

14120 3.2 Al igual que el resto de los productos farmacéuticos, los radiofármacos deben ser  
14121 correctamente protegidos contra la contaminación y contaminación cruzada. No obstante, debe  
14122 considerarse que tanto el ambiente como los operadores deben a su vez ser protegidos contra la  
14123 radiación. Esto implica claramente la importancia del rol del Sistema de aseguramiento de calidad  
14124 implementado.

14125 3.3 Resulta importante que los datos generados del monitoreo de las instalaciones y de los  
14126 procesos sean registrados con rigurosidad y evaluados como parte del proceso de liberación de  
14127 lotes.

14128 3.4 Los principios de calificación y validación deben aplicarse al proceso de manufactura de  
14129 radiofármacos. El alcance de la calificación y validación se ha de determinar en base a una gestión  
14130 de riesgos que combine las normas de buenas prácticas de fabricación y a los requerimientos de  
14131 protección radiológica

14132

### 14133 **4. Personal**

14134

14135 4.1 Todas las operaciones de producción deben ser conducidas bajo la responsabilidad del  
14136 personal con competencias adicionales de radioprotección. El personal involucrado en los  
14137 procesos productivos, control de calidad y liberación de lotes deben estar adecuadamente formado  
14138 en aspectos específicos de Sistema de gestión de calidad de los radiofármacos. La persona  
14139 Calificada debe tener la responsabilidad total para la liberación de los productos.

14140 4.2 Todo el personal (incluyendo aquellos vinculados con la limpieza y el mantenimiento)  
14141 que desarrollen actividades en áreas donde se manipulen y fabriquen productos radiactivos deben  
14142 recibir entrenamiento específico para este tipo de procedimientos y productos.

14143 4.3 Cuando las instalaciones productivas se encuentren vinculadas a instituciones de  
14144 investigación, el personal que desarrolle actividades de investigación debe encontrarse  
14145 adecuadamente formado en los requerimientos de buenas prácticas de fabricación y el responsable  
14146 del área de Aseguramiento de calidad debe revisar y aprobar las actividades de investigación de  
14147 forma tal de asegurar que las mismas no exponen a peligros al proceso de fabricación de  
14148 radiofármacos.

14149

### 14150 **5. Instalaciones y Equipos**

14151

14152 5.1 Los productos radioactivos han de fabricarse en áreas controladas (control ambiental y  
14153 radioactivo). Todas las etapas de la fabricación han de realizarse en instalaciones dedicadas a  
14154 radiofármacos con un sistema de contención.

14155 Las instalaciones deben estar localizadas, diseñadas, construidas y mantenidas conforme a las  
14156 operaciones que sean realizadas en las mismas.

14157 Las áreas donde sean manipulados materiales radiactivos deberán estar diseñadas teniendo en  
14158 consideración aspectos relacionados con la radioprotección, además de aquellos relativos a las  
14159 condiciones de limpieza y esterilidad, cuando corresponda.

14160 5.2 De acuerdo al riesgo radiológico las áreas se clasificarán en controladas, supervisadas y  
14161 de libre circulación debiendo estar definidos los requisitos de acceso. Los productos radiactivos  
14162 deben ser producidos en áreas controladas (ambiente y radiactividad). Todos los pasos de la  
14163 producción deben ser conducidos en instalaciones segregadas dedicadas a radiofármacos.

- 14164 Deben encontrarse establecidas e implementadas medidas para evitar la contaminación y la  
14165 contaminación cruzada procedente del personal, materiales, radionúclidos, entre otros. Deben ser  
14166 utilizados sistemas cerrados o equipos con contención cuando resulte necesario. Cuando sean  
14167 utilizados equipos abiertos, o cuando los equipos cerrados se abran, se adoptarán medidas de  
14168 precaución para minimizar el riesgo de contaminación. La evaluación del riesgo debe poder  
14169 demostrar que el nivel de limpieza ambiental propuesta es adecuado para el tipo de producto a ser  
14170 producido.
- 14171 5.3 El acceso a las áreas productivas se hará a través de los vestuarios y será restringido al  
14172 personal autorizado.
- 14173 5.4 Las estaciones de trabajo y su entorno deben ser monitoreados en cuanto a radiactividad,  
14174 y a la calidad microbiológica y de partículas de acuerdo con lo establecido durante la calificación  
14175 de desempeño.
- 14176 5.5 Deben existir programas de mantenimiento preventivo, calibración y calibración que  
14177 garanticen que todos los locales y equipos empleados en la fabricación de radiofármacos son  
14178 adecuados y están calificados. Estas actividades deben ser realizadas por personal competente y  
14179 se mantendrán los registros y anotaciones de estas.
- 14180 5.6 Deben adoptarse las precauciones necesarias para evitar contaminación radiactiva dentro  
14181 de las instalaciones. En ese sentido deben ponerse en marcha los controles pertinentes que  
14182 permitan detectar cualquier contaminación radiactiva, ya sea en forma directa mediante el uso de  
14183 detectores de radiación o indirectamente mediante muestreos de superficie rutinarios.
- 14184 5.7 Los equipos han de construirse de manera que las superficies en contacto con los  
14185 productos no reaccionen con los mismos, ni absorban o añadan sustancias, que puedan alterar la  
14186 calidad de los radiofármacos. Las áreas de producción y fraccionamiento deberán contar con  
14187 blindajes y visores blindados.
- 14188 5.8 El sistema de ventilación de las áreas productivas de radiofármacos debe cumplir con los  
14189 requerimientos para la prevención de contaminación de los productos y la exposición del personal  
14190 a la radiactividad.
- 14191 5.9 Los sistemas de aire, tanto el correspondiente a las áreas radiactivas como a las no  
14192 radiactivas, deben estar provistos de alarmas que permitan advertir al personal sobre posibles  
14193 fallas del sistema. La recirculación del aire extraído desde un área donde sean manipulados  
14194 productos radiactivos debe evitarse, excepto que se encuentre justificado adecuadamente. Las  
14195 salidas de aire deben estar diseñadas de forma tal de minimizar la contaminación ambiental por  
14196 partículas y gases radiactivo debiéndose adoptar medidas adecuadas para proteger las áreas  
14197 controladas de contaminación microbiana y de partículas. A fin de contener las partículas  
14198 radiactivas, puede ser necesario mantener una presión de aire menor en los lugares donde se  
14199 exponen los productos que en las zonas circundantes, lo cual puede conseguirse utilizando, por  
14200 ejemplo, tecnologías de barrera o esclusas que actúen como sumideros de presión. No obstante,  
14201 resulta necesario a su vez proteger siempre el producto de contaminación ambiental.
- 14202 5.10 Debe disponerse de sistemas específicos para la eliminación de efluentes radiactivos.  
14203 Estos sistemas deben ser efectivos y cuidadosamente mantenidos de manera de prevenir  
14204 contaminación o exposición del personal a residuos radiactivos tanto dentro como fuera de las  
14205 instalaciones. Deben tomarse las precauciones necesarias para evitar contaminación del sistema  
14206 de drenaje con efluentes radiactivos.
- 14207 5.11 Los equipos deben estar contruidos de forma tal que la superficie que entre en contacto  
14208 con el producto no sea reactiva, aditiva o absorbiva a fin de no alterar la calidad del radiofármaco
- 14209 5.12 Las autoclaves utilizadas dentro de las áreas productivas de radiofármacos deben estar  
14210 provistas de la protección adecuada a fin de minimizar la exposición de los operadores a la  
14211 radiación. Inmediatamente luego de su utilización, deberá verificarse la ausencia de

14212 contaminación en las mismas a fin de minimizar la posibilidad de contaminación cruzada por  
14213 radiactividad entre productos en los próximos ciclos de autoclavado.

14214

14215 ***Producción de productos estériles.***

14216

14217 5.13 Los radiofármacos estériles pueden dividirse en aquellos que son producidos en forma  
14218 aséptica y aquellos que requieren esterilización final. En cualquiera de los casos las instalaciones  
14219 deben ser mantenidos a un nivel adecuado de limpieza ambiental para el tipo de operación a ser  
14220 realizada. Para la producción de productos estériles, la zona de trabajo donde los productos y  
14221 envases se encuentren expuestos al ambiente deben cumplimentar con los requerimientos de  
14222 buenas prácticas de fabricación aplicables a la Producción de medicamentos estériles.

14223 5.14 Debe aplicarse la evaluación de riesgos para la producción de radiofármacos a fin de  
14224 determinar los diferenciales de presión adecuados, así como la dirección del flujo del aire y la  
14225 calidad del aire.

14226 5.15 En aquellos casos en los que sean utilizados sistemas cerrados y automatizados (síntesis  
14227 química, purificación, filtración esterilizante en línea) se considera adecuado un entorno grado C  
14228 (por ejemplo, una celda caliente). Las celdas calientes deben disponer de un nivel elevado de  
14229 limpieza del aire, con aire de alimentación filtrado, cuando se encuentren cerradas. Las  
14230 actividades de producción aséptica deben ser realizadas en áreas grado A.

14231 5.16 Previo al inicio del proceso productivo, el ensamblaje de equipamiento esterilizado y de  
14232 sus piezas (tubuladuras, filtros esterilizados, viales estériles cerrados y sellados para líneas de  
14233 transmisión de fluidos selladas) debe ser realizada en condiciones asépticas.

14234 5.17 Deberá disponerse de unidades de manejo de aire independientes para las áreas  
14235 radiactivas y áreas no radiactivas. El aire proveniente de las áreas donde hayan sido manipulados  
14236 materiales radiactivos deberá ser eliminado a través de filtros apropiados, verificando su  
14237 desempeño periódicamente.

14238 5.18 Las cañerías, válvulas y filtros de venteo deben estar diseñados de forma tal que permitan  
14239 la validación de limpieza y decontaminación.

14240 5.19 Los productos radiactivos deben ser almacenados, tratados, manipulados acondicionados  
14241 y controlados en locales separados destinados a tal fin.

14242

## 14243 **6. Documentación**

14244

14245 6.1 El Sistema de documentación deberá seguir los lineamientos generales contemplados en  
14246 la BPF de medicamentos. En ese sentido, todos los documentos relacionados con la producción  
14247 y control de radiofármacos deben ser elaborados, revisados, aprobados y distribuidos conforme  
14248 a procedimientos escritos

14249 6.2 Las especificaciones de todas las materias primas, material de rotulado y  
14250 acondicionamiento, intermedios críticos y producto terminado deben encontrarse establecidas y  
14251 documentadas. Asimismo, las especificaciones para todo otro material considerado crítico en la  
14252 fabricación, tales como elementos auxiliares de proceso, conexiones o equipos de filtración  
14253 esterilizante que pueda tener un impacto crítico sobre la calidad deben encontrarse establecidas.

14254 6.3 Deben encontrarse establecidos los criterios de aceptación para los radiofármacos  
14255 incluyendo los criterios de las especificaciones para su liberación y las especificaciones al final  
14256 del periodo de vida útil (tales como identidad química del isótopo, la concentración radiactiva,  
14257 pureza y actividad específica).

14258 6.4 Los registros de uso, limpieza, sanitización o esterilización y mantenimiento de los  
14259 equipos principales/críticos han de mostrar el nombre del producto y el número de lote

- 14260 correspondiente, según corresponda, y adicionalmente la fecha, hora y firma de la/s persona/s  
14261 responsables involucradas en esas operaciones.
- 14262 6.5 Los registros deben ser mantenidos al menos durante 3 (tres) años excepto que los  
14263 requisitos nacionales exijan otros periodos de tiempo.
- 14264 **7. Producción**  
14265
- 14266 7.1A fin de minimizar el riesgo de contaminación cruzada y mezcla, deben adoptarse todas o  
14267 algunas de las siguientes medidas:
- 14268 (a) Procesamiento y envasado en áreas segregadas  
14269 (b) Evitar la fabricación simultánea de más de un producto radiactivo en las mismas áreas de  
14270 trabajo (por ejemplo, células calientes, unidades LAF) a fin de disminuir el riesgo de  
14271 contaminación cruzada o mezcla, excepto que se encuentren efectivamente segregados.  
14272 (c) Transferencia de material a través de airlocks, extracción de aire, cambio de vestimenta y  
14273 lavado y descontaminación cuidadosa del equipamiento.  
14274 (d) Protección contra riesgos de contaminación por recirculación de aire no tratado o por  
14275 reingreso accidental de aire extraído.  
14276 (e) Utilización de sistemas cerrados de elaboración.  
14277 (f) Prevención de formación de aerosoles.  
14278 (g) Utilización de recipientes esterilizados.
- 14279
- 14280 7.2 Debe prestarse especial atención a los procesos de validación especialmente aquellos  
14281 vinculados con los sistemas informatizados que debe realizarse de conformidad con lo establecido  
14282 en la presente norma. La introducción de nuevos procesos de manufactura, debenser validados  
14283 prospectivamente.
- 14284 7.3 Los parámetros críticos deben estar identificados antes o durante la validación y deben  
14285 definirse los rangos necesarios para garantizar operaciones reproducibles
- 14286 7.4 En el caso de productos de llenado aséptico debe llevarse a cabo el ensayo de integridad  
14287 de membranas del filtro de membrana, teniendo en cuenta la necesidad de radioprotección y el  
14288 mantenimiento de la esterilidad del filtro
- 14289 7.5 Debido a la exposición a la radiación, se encuentra aceptado que el rotulado del envase  
14290 primario, se realice previo al proceso de fabricación. Los rótulos de los viales estériles vacíos y  
14291 cerrados pueden contener información parcial previo a su llenado, siempre que éste procedimiento  
14292 no comprometa la esterilidad o impida el control visual del vial llenado.
- 14293 7.6 Deberá disponerse de equipos y dispositivos específicos para la medición radiactiva como  
14294 así también de estándares de referencia. Para la medición de vida media muy corta deberá  
14295 contactarse con la Autoridad Nuclear competente para la calibración del equipamiento.
- 14296 7.7 La elaboración y control de equipos/kits reactivos deberá realizarse según las  
14297 recomendaciones generales de Buenas Prácticas de Fabricación aplicables a medicamentos  
14298 estériles.
- 14299 7.8 En caso de utilizar gas inerte para el llenado de los viales el mismo deberá ser filtrado a  
14300 fin de evitar la contaminación microbiana.
- 14301 7.9 El acondicionamiento y transporte de radiofármacos deberá ser realizado siguiendo las  
14302 normas vigentes en materia de radioprotección.

14303 **8. Control de calidad**  
14304

14305 8.1. Algunos radiofármacos que contienen radionucleídos de período de semidesintegración  
14306 demasiado corto, requieran poder ser distribuidos y utilizados en base a la evaluación de  
14307 documentación del lote antes que todos los ensayos de control de calidad químicos y  
14308 microbiológicos hayan concluido. En estos casos la liberación de los radiofármacos puede ser  
14309 llevada a cabo en dos o más etapas, antes y después de todos los controles analíticos Por lo  
14310 expuesto, la validación del proceso de elaboración empleado resulta crítica y la implementación  
14311 y cumplimiento de un Programa de Aseguramiento de la calidad esencial.

14312 En los casos antes citados deberá llevarse a cabo:

14313 a) Evaluación por parte del profesional designado de los registros de procesamiento  
14314 de lote, que tenga en cuenta las condiciones de producción así también como los controles  
14315 analíticos realizados, todo ello previo a permitir el transporte de los radiofármacos en el  
14316 estado de cuarentena a la instalación donde va a ser utilizado con fines médicos

14317 b) Evaluación de los resultados analíticos finales, asegurando que cualquier desvío  
14318 del procesamiento y de los procedimientos normalizados este documentado, justificado  
14319 y adecuadamente liberados según corresponda previo a la certificación documentada de  
14320 la Persona Calificada. Cuando un resultado de ensayo no se encuentre disponible previo  
14321 al uso del producto, la Persona Calificada lo certificará de forma condicionada previo a  
14322 su uso y, una vez que se obtengan los resultados de todos los ensayos, certificará el  
14323 producto finalmente.

14324

14325 8.2 Para aquellos radiofármacos destinados a ser utilizados a corto plazo, el periodo de  
14326 validez en relación al período de validez del componente radiactivo que lo compone ha de estar  
14327 declarado.

14328 8.3 Los radiofármacos que contengan radionucleidos con periodo de semidesintegración  
14329 prolongado deben ser analizados de forma tal de demostrar que cumplen con los criterios de  
14330 aceptación relevantes previo a su liberación y certificación por parte del Profesional responsable.

14331 8.4 Previo a la realización de los ensayos, las muestras pueden almacenarse para permitir el  
14332 decaimiento suficiente de su radiactividad. Todos los ensayos, deben ser realizados lo antes  
14333 posible.

14334 8.5 Debe establecerse el procedimiento escrito detallando que describa la evaluación de los  
14335 datos de producción y de análisis que deberán considerarse antes de la liberación y despacho del  
14336 lote del radiofármaco.

14337 8.6 Aquellos productos que sean detectados fuera de los límites de aceptación deben ser  
14338 rechazados. Si el material es reprocesado, debe seguirse procedimientos escritos previamente  
14339 establecidos y la justificación perfectamente descrita. Dichos procedimientos deben incluir  
14340 expresamente que el producto debe cumplir los criterios de aceptación previo a su liberación. Los  
14341 productos devueltos no pueden ser reprocesados y deben ser almacenados como residuos  
14342 radiactivos.

14343 8.7 Debe disponerse de un procedimiento específico que describa las medidas adoptadas por  
14344 la Persona Calificada en el caso de que, una vez despachado el producto y antes de la caducidad  
14345 de mismo, los resultados obtenidos en los ensayos resulten no satisfactorios (fuera de  
14346 especificación) Estos eventos deben ser investigados de forma tal de poder adoptar las acciones  
14347 correctivas y preventivas con el fin de evitar que se repitan estas situaciones. Este proceso debe  
14348 encontrarse perfectamente documentado. La información debe ser remitida a la profesional  
14349 responsable de los aspectos clínicos, de ser necesario. Para facilitar este objetivo, debe encontrarse  
14350 implementado un sistema de trazabilidad específico para radiofármacos.

14351 8.8 Debe encontrarse establecido un sistema que permita verificar la calidad de los  
14352 materiales de partida. La aprobación de los proveedores debe incluir una evaluación  
14353 que garantice de forma adecuada que el material cumple sistemáticamente y forma  
14354 consistente las especificaciones. Los materiales de partida, los materiales de  
14355 acondicionamiento y los insumos auxiliares de proceso críticos deben ser adquiridos a  
14356 proveedores aprobados.

14357

14358 **9. Rotulado**

14359

14360 9.1 Todos los productos deben encontrarse claramente identificados mediante  
14361 rótulos los que deben permanecer en sus envases respectivos durante todas las etapas  
14362 productivas y condiciones de almacenamiento.

14363

14364 **10. Muestras de Referencia y Retención**

14365

14366 10.1 Deben mantenerse muestras suficientes de cada lote del producto formulado a  
14367 granel por al menos seis meses luego de la fecha de vencimiento del producto  
14368 terminado a no ser que se encuentre justificado conforme a gestión de riesgos.

14369 10.2 Las muestras de materiales de partidas empleados en la fabricación, que no  
14370 sean solventes, gases ni agua deben conservarse al menos durante dos años tras la  
14371 liberación del producto. Este período puede ser menor si el período de estabilidad del  
14372 material es inferior y si así lo indica la especificación pertinente.

14373 10.3 Se podrán acordar con la autoridad competente otras condiciones para el  
14374 muestreo y retención de materiales de partida y productos elaborados en forma  
14375 individual o en pequeñas cantidades o cuando su almacenamiento pueda generar  
14376 problemas especiales.

14377

14378 **11. Distribución**

14379

14380 Es posible que los radiofármacos terminados puedan ser distribuidos bajo condiciones  
14381 controladas antes de que se disponga de todos los ensayos pertinentes. No obstante, la  
14382 administración del producto en el centro receptor no podrá realizarse hasta que no se  
14383 hayan recibido estos resultados, sean satisfactorios y sean valorados por una persona  
14384 designada al efecto.

14385

14386 **GLOSARIO**

14387 **Preparación:** reconstitución y radiomarcación de equipos/ kits reactivos fríos con el  
14388 radionucleído obtenido de un generador de radionucleídos o con precursores  
14389 radiactivos dentro de la radiofarmacia hospitalaria. Los equipos/kits reactivos,  
14390 generadores de radionucleídos y radionucleídos precursores debe contar con la  
14391 autorización de comercialización emitida por la autoridad sanitaria.

14392 **Fabricación:** producción, control de calidad, liberación y dispensación de los  
14393 radiofármacos a partir del ingrediente farmacéutico activo y los materiales de partida.

14394 **Celda caliente:** estación de trabajo blindada protegida para la fabricación y  
14395 manipulación de materiales radiactivos. Las celdas calientes no están diseñadas  
14396 necesariamente como aisladores.

14397

14398

14399