

1 **GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS DE USO**  
2 **HUMANO**  
3

4 **Parte I - Requerimientos básicos para la manufactura de medicamentos**

5 **Parte II - Requisitos básicos para Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA's) usados como**  
6 **materiales de partida"**

7 **Anexos**

8 **Anexo 1 Certificación por una persona cualificada y liberación de lotes**

9 **Anexo 2 Toma de muestras de material de partida y acondicionamiento**

10 **Anexo 3 Muestras de referencia y Muestras de retención**

11 **Anexo 4 Patrones de referencia -Estándares para Ensayos Físico – Químicos**

12 **Anexo 5 Calificación y Validación**

13 **Anexo 6 Sistemas Informáticos**

14 **Anexo 7 Agua para uso farmacéutico**

15 **Anexo 8 Gestión de Riesgos para la Calidad**

16 **Anexo 9 Fabricación de Medicamentos Estériles**

17 **Anexo 10 Uso de Radiación ionizante en la fabricación de medicamentos**

18 **Anexo 11 Liberación Paramétrica**

19 **Anexo 12 Fabricación de Líquidos y Semisólidos**

20 **Anexo 13 Fabricación de Medicamentos en aerosol presurizado para inhalación**

21 **Anexo 14 Fabricación de Gases medicinales**

22 **Anexo 15 Fabricación de Medicamentos Herbarios**

23 **Anexo 16 Normas para la identificación por colores de envases de drogas de uso**  
24 **anestesiológico y de soluciones parenterales de gran y soluciones electrolíticas de**  
25 **pequeño volumen**

26  
27 **Anexo 17 Sistema de tratamiento de aire para áreas de productos no estériles**

28

29

30

31

32

## Guía de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos de Uso Humano

## PARTE I

## REQUERIMIENTOS BÁSICOS PARA LA MANUFACTURA DE MEDICAMENTOS

33	
34	
35	
36	
37	
38	<b>Capítulo 1 Sistema de Calidad Farmacéutico</b>
39	
40	
41	<b>Capítulo 2 Personal</b>
42	
43	
44	<b>Capítulo 3 Locales y Equipos</b>
45	
46	
47	
48	<b>Capítulo 4 Documentación</b>
49	
50	
51	<b>Capítulo 5 Producción</b>
52	
53	
54	<b>Capítulo 6 Control de Calidad</b>
55	
56	
57	<b>Capítulo 7 Actividades contratadas</b>
58	
59	
60	<b>Capítulo 8 Reclamos, defectos de calidad y Retiros de productos</b>
61	
62	
63	<b>Capítulo 9 Auto inspección</b>
64	
65	
66	<b>Capítulo 10 Glosario</b>
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	

## 82 **Capítulo 1**

83

### 84 **Sistema de Calidad Farmacéutico**

#### 85 **Principio**

86 El titular de una autorización de fabricación debe elaborar medicamentos garantizando que son  
87 adecuados para el uso al que están destinados, que cumplen con los requisitos de la autorización de  
88 comercialización y que no suponen ningún riesgo para los pacientes a causa de una inadecuada  
89 seguridad, calidad o eficacia. Alcanzar este objetivo de calidad es responsabilidad de la alta dirección  
90 y requiere de la participación y del compromiso tanto del personal de distintos departamentos y  
91 niveles dentro de la compañía, como de los proveedores y distribuidores. Para conseguir este objetivo  
92 de calidad debe existir un Sistema de Calidad Farmacéutico diseñado de forma lógica y correctamente  
93 implementado, que incorpore las Buenas Prácticas de Fabricación y la Gestión de Riesgos para la  
94 Calidad. Debe estar totalmente documentado y debe controlarse su eficacia.

95 Todas las partes que integran el sistema de calidad han de estar adecuadamente dotadas de personal  
96 competente, así como de instalaciones, locales y equipos adecuados. El titular de la autorización de  
97 fabricación así como la(s) persona(s) cualificada(s) tienen responsabilidades legales adicionales.

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

101

#### 102 **Sistema de Calidad Farmacéutico**

103 **1.1** La Gestión de Calidad es un concepto muy amplio que engloba todo aquello que, de forma  
104 individual o colectiva, puede afectar a la calidad de un producto. Representa el conjunto de medidas  
105 adoptadas con el objeto de garantizar que los medicamentos son de la calidad requerida para el uso al  
106 que están destinados. La Gestión de Calidad incorpora, por lo tanto, las Buenas Prácticas de  
107 Fabricación (BPF).

108

109 **1.2** Las BPF aplican a todos los estadios de la vida del producto, desde la fabricación del medicamento  
110 en fase de investigación, la transferencia de tecnología, su fabricación comercial, hasta la  
111 discontinuación del medicamento. El Sistema de Calidad Farmacéutico puede extenderse al periodo de  
112 desarrollo farmacéutico, como se describe en la ICH Q10 (*International Council for Harmonisation*),  
113 que aunque opcional, favorece la innovación y la mejora continua, y fortalece la unión entre el  
114 desarrollo farmacéutico y las actividades de fabricación.

115

116 **1.3** En el desarrollo de un nuevo Sistema de Calidad Farmacéutico o en la modificación de uno ya  
117 existente debe tenerse en cuenta el tamaño y la complejidad de las actividades de la compañía. El  
118 diseño del sistema debe incorporar principios de la gestión de riesgos adecuados, incluyendo el uso de  
119 las herramientas apropiadas. Aunque algunos aspectos del sistema de calidad puedan ser de ámbito  
120 corporativo y otros específicos de la planta, la efectividad del sistema debe ser demostrada  
121 normalmente a este último nivel.

122

123 **1.4** Un Sistema de Calidad Farmacéutico apropiado para la fabricación de medicamentos debe  
124 garantizar que:

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

128 (ii) el conocimiento del producto y del proceso se gestiona a través de todos los estadios de la vida  
129 del producto;

- 130 (iii) los medicamentos se diseñan y desarrollan teniendo en cuenta los requisitos de las BPF;
- 131 (iv) las operaciones de producción y control se describen claramente y adoptan las BPF y Buena  
132 prácticas de control de calidad (BPL).
- 133 (v) las responsabilidades de la alta dirección se especifican claramente;
- 134 (vi) se toman las medidas necesarias para que la fabricación, suministro, utilización de materiales  
135 de partida y de acondicionamiento; la selección y seguimiento de los proveedores sean  
136 correctos, y se verifique que cada entrega proviene de la cadena de suministro aprobada;
- 137 (vii) existen procedimientos para asegurar la gestión de las actividades subcontratadas;
- 138 (viii) mediante el desarrollo y uso de sistemas efectivos de monitorización y control se establece y  
139 mantiene un estado de control de la ejecución del proceso y la calidad del producto;
- 140 (ix) los resultados del seguimiento y control del producto y del proceso se tienen en cuenta para la  
141 liberación del lote, para la investigación de las desviaciones, y para llevar a cabo acciones  
142 preventivas para evitar posibles desviaciones potenciales futuras;
- 143 (x) se llevan a cabo todos los controles necesarios sobre los productos intermedios, graneles así  
144 como los controles en proceso y las validaciones;
- 145 (xi) se facilita la mejora continua mediante la implementación de mejoras de calidad adecuadas al  
146 nivel actual de conocimiento del proceso y del producto;
- 147 (xii) existen medidas implementadas para la evaluación prospectiva de cambios planificados y su  
148 aprobación previa a su implementación, considerando la notificación y aprobación por las  
149 autoridades regulatorias cuando sea necesario;
- 150 (xiii) tras la implementación de cualquier cambio, se lleva a cabo una evaluación para confirmar que  
151 se han alcanzado los objetivos de calidad y que no se ha producido ningún impacto negativo no  
152 intencionado en la calidad del producto;
- 153 (xiv) durante la investigación de desviaciones, sospechas de defectos de productos u otro tipo de  
154 problemas, se ha aplicado un análisis de la causa raíz. Este análisis puede determinarse en base a  
155 los principios de gestión de riesgos. En los casos en los que la causa(s) raíz no pueda  
156 determinarse, debe considerarse la causa o causas más probables, y abordar éstas. Si se sospecha  
157 o identifica como causa raíz un error humano, debe justificarse teniendo en cuenta que no se han  
158 omitido errores o problemas en los procesos, procedimientos o sistemas. Deben identificarse y  
159 adoptarse acciones correctivas y/o preventivas adecuadas (CAPA's) en respuesta a las  
160 investigaciones realizadas. La efectividad de estas acciones debe evaluarse y verificarse, en  
161 línea con los principios de gestión de riesgos de la calidad.
- 162 (xv) ningún medicamento se comercializa o se suministra/distribuye sin que previamente una  
163 Persona Cualificada/Autorizada haya certificado que cada lote de fabricación se ha producido y  
164 controlado según los requisitos establecidos en la Autorización de Comercialización y cualquier  
165 otra regulación relativa a la producción, control y liberación de medicamentos;
- 166 (xvi) se adoptan medidas satisfactorias que garantizan que los medicamentos se almacenan,  
167 distribuyen y posteriormente se manejan de tal modo que la calidad se mantiene íntegra durante  
168 el periodo de validez;
- 169 (xvii) existe un procedimiento de autoinspecciones y/o de auditorías de calidad, que evalúa  
170 regularmente la eficacia y la aplicación del Sistema de Calidad Farmacéutico.

171

172 **1.5** La Dirección tiene la responsabilidad última de asegurar que se cuenta con un Sistema de Calidad  
173 Farmacéutico efectivo, con los recursos necesarios, y que los roles, responsabilidades y autoridades  
174 están definidos, y son comunicados e implantados en toda la organización. El liderazgo y la  
175 participación activa de la alta dirección en el Sistema de Calidad Farmacéutico son esenciales. Este  
176 liderazgo debe asegurar el soporte y el compromiso de los empleados con el sistema de calidad, a  
177 todos los niveles y en todas las plantas dentro de la organización.

179 **1.6** Debe existir una revisión periódica por parte de la dirección del funcionamiento del Sistema de  
180 Calidad Farmacéutico, que involucre a la alta dirección, para identificar oportunidades de mejora  
181 continua de productos, procesos, y del propio sistema.

182

183 **1.7** El Sistema de Calidad Farmacéutico debe estar definido y documentado. Debe establecerse un  
184 Manual de Calidad o documento equivalente, y debe contener una descripción del sistema de gestión  
185 de la calidad, incluyendo las responsabilidades de la dirección.

186

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

188

189 **1.8** Las BPF son la parte de la Gestión de Calidad que asegura que la producción y el control de los  
190 productos concuerdan con el nivel de calidad adecuado a su uso previsto y según los requisitos de la  
191 Autorización de Comercialización, la Autorización de Ensayo Clínico o las especificaciones de  
192 producto. Las BPF se aplican tanto a la producción como al control de calidad. Los requisitos básicos  
193 de las BPF son los siguientes:

194

195 (i) todos los procesos de fabricación se definen claramente, se revisan sistemáticamente en función  
196 de la experiencia adquirida y son capaces de producir de forma uniforme medicamentos de la  
197 calidad requerida y que cumplen sus especificaciones;

198 (ii) se validan los pasos críticos de los procesos de fabricación y los cambios significativos de los  
199 procesos;

200 (iii) se proporcionan todos los medios necesarios para cumplir las BPF:

201 a. personal adecuadamente formado y cualificado;

202 b. instalaciones y espacios adecuados;

203 c. equipos y servicios necesarios;

204 d. materiales, envases y rótulos correctos;

205 e. procedimientos e instrucciones aprobadas, conformes al Sistema de  
206 Calidad Farmacéutico;

207 f. almacenamiento y transporte adecuados.

208

209 (iv) las instrucciones y los procedimientos se escriben con un lenguaje claro y sin ambigüedades, de  
210 forma instructiva, adaptándolos en particular a la finalidad prevista;

211 (v) los procedimientos se llevan a cabo correctamente y se forma al personal para ello;

212 (vi) se llevan a cabo registros durante la fabricación, de forma manual y/o a través de otros medios,  
213 de tal modo que se demuestre que todos los pasos descritos en los procedimientos e  
214 instrucciones se han seguido y que la cantidad y calidad del producto es la esperada.

215 (vii) cualquier desviación significativa ha de quedar totalmente registrada y debe ser investigada,  
216 con el objetivo de determinar la causa raíz, e implantar las acciones correctivas y preventivas  
217 adecuadas;

218 (viii) los registros de la fabricación, incluyendo la distribución, se conservan de una manera completa  
219 y accesible para permitir trazar la historia completa de un lote;

220 (ix) la distribución de los productos minimiza cualquier riesgo para su calidad, y tiene en cuenta las  
221 Buenas Prácticas de Distribución;

222 (x) se dispone de un sistema para el retiro del mercado de cualquier lote, bien sea desde los puntos  
223 de venta o desde el canal de distribución;

224 (xi) se estudian los reclamos relativos a los productos, se investigan las causas de los defectos de  
225 calidad y se adoptan las medidas oportunas, no solamente en lo que concierne al defecto del  
226 producto sino para prevenir que se repitan.

227

### 228 **Control de Calidad**

229 **1.9** El control de calidad es la parte de las BPF que concierne al muestreo, especificaciones y análisis,  
230 así como a los procedimientos de organización, documentación y liberación, que garantizan que todos  
231 los controles necesarios y adecuados han sido realmente efectuados, y que los materiales y los  
232 productos no se han liberado para su utilización, venta o distribución sin que su calidad no haya sido  
233 juzgada como satisfactoria.

234 Los requisitos fundamentales de Control de calidad son los siguientes:

- 235 (i) se dispone de instalaciones y equipamiento adecuados, personal formado y procedimientos  
236 adecuados para el muestreo y análisis de materiales de partida, materiales de  
237 acondicionamiento, intermedios, graneles y producto terminado, y, cuando corresponda, para el  
238 control de las condiciones ambientales en lo que a BPF se refiere;
- 239 (ii) se dispone de personal y métodos aprobados para el muestreo de materiales de partida, material  
240 de acondicionamiento, producto intermedio, producto a granel y producto terminado;
- 241 (iii) se validan los métodos analíticos;
- 242 (iv) se hacen registros, de forma manual y/o a través de otros medios de registro, que demuestran  
243 que realmente se han llevado a cabo los procedimientos requeridos de muestreo, inspección y  
244 análisis. Cualquier desviación ha de quedar completamente registrada, y debe ser investigada;
- 245 (v) los productos terminados contienen las sustancias activas establecidas en la composición  
246 cualitativa y cuantitativa de la Autorización de Comercialización o la autorización de ensayos  
247 clínicos, son de la pureza requerida, se encuentran en los envases adecuados y están  
248 correctamente etiquetados;
- 249 (vi) los resultados de los controles y análisis de los materiales, intermedios, graneles y productos  
250 terminados, se registran y evalúan conforme a sus especificaciones. La evaluación incluye la  
251 revisión y valoración de la documentación de producción, así como la valoración de las  
252 desviaciones de los procedimientos especificados;
- 253 (vii) no se libera para su venta o distribución ningún lote de producto sin que previamente una  
254 Persona Cualificada haya certificado que cumple con los requisitos de la autorización  
255 pertinente, conforme al Anexo 1;
- 256 (viii) se guardan suficientes muestras de referencia de materiales de partida y de productos, conforme  
257 al Anexo 3, para poder realizar, en caso de necesidad, controles futuros; los productos han de  
258 guardarse en su envase final.

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

261 **1.10** Se han de realizar revisiones de calidad, periódicas o continuas, de todos los medicamentos  
262 autorizados, incluyendo aquellos productos destinados exclusivamente a la exportación, con el  
263 objetivo de verificar la consistencia del proceso existente, la pertinencia de las especificaciones en  
264 curso tanto de materiales de partida como de producto terminado, para destacar cualquier tendencia, y  
265 para identificar mejoras de proceso y de producto. Estas revisiones deben hacerse y documentarse, por  
266 lo general, anualmente, teniendo en cuenta revisiones previas, y han de incluir al menos, las siguientes  
267 revisiones:

- 268 (i) de los materiales de partida incluyendo los materiales de acondicionamiento, especialmente los  
269 de nueva procedencia, y en particular la revisión de la trazabilidad de la cadena de suministro de  
270 las sustancias activas;
- 271 (ii) de los controles en proceso críticos y de los resultados de los controles de producto terminado;
- 272 (iii) de los lotes no conformes con la(s) especificación(es) establecida(s) y su investigación  
273 correspondiente;
- 274 (iv) de las desviaciones importantes o de los resultados no conformes, sus investigaciones y la  
275 eficacia de las medidas correctivas y preventivas adoptadas;

- 276 (iv) de todos los cambios realizados sobre los procesos o métodos analíticos,  
277 (vi) de las modificaciones presentadas, concedidas o denegadas, de la Autorización de  
278 Comercialización, incluidas las de productos destinados exclusivamente a terceros países;  
279 (vii) de los resultados del programa de estabilidad en curso, y cualquier tendencia negativa;  
280 (viii) de todas las devoluciones por calidad, reclamos y Retiros del Mercado, y de las investigaciones  
281 realizadas;
- 282 (ix) de la idoneidad de cualquier medida correctiva anteriormente adoptada en los equipos o  
283 procesos de producción;
- 284 (x) de los compromisos posteriores a la comercialización; solo en el caso de nuevas autorizaciones  
285 de comercialización o de variaciones de la autorización de comercialización,
- 286 (xi) del estado de cualificación de los principales equipos y servicios, tales como sistemas de  
287 tratamiento de aire (HVAC), agua, de gases comprimidos, etc.;
- 288 (xii) de los acuerdos contractuales tal como los define el capítulo 7, con el fin de garantizar que están  
289 actualizados.  
290

291 **1.11** El fabricante y el titular de la autorización de comercialización, si difieren, deben evaluar los  
292 resultados de esta revisión, y valorar la necesidad de adoptar medidas correctivas o preventivas, o bien  
293 de realizar una revalidación, conforme al Sistema de Calidad Farmacéutico. Los procedimientos han  
294 de describir la gestión y revisión de estas acciones, y la eficacia de estos procedimientos debe  
295 verificarse durante las autoinspecciones. Las revisiones de calidad pueden agruparse por tipo de  
296 producto, por ejemplo, formas farmacéuticas sólida, líquida, productos estériles, etc., cuando así se  
297 justifique desde un punto de vista científico.

298 Cuando el titular de la autorización de comercialización difiere del fabricante, debe haber un acuerdo  
299 técnico entre las partes que defina las responsabilidades respectivas en el proceso de revisión de la  
300 calidad.

301

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

303 **1.12** La gestión de riesgos para la calidad es un proceso sistemático de evaluación, control  
304 comunicación y revisión de los riesgos que afectan a la calidad del medicamento. Se puede aplicar  
305 tanto de forma prospectiva como retrospectiva.  
306

307 **1.13** Los principios de la gestión de riesgos para la calidad incluyen:

- 308 (i) la evaluación de todo riesgo para la calidad basado en el conocimiento científico y en la  
309 experiencia adquirida en los procesos; la evaluación ha de estar ligada en última instancia a la  
310 protección de los pacientes;
- 311 (ii) el nivel de esfuerzo, detalle, y volumen de documentación que suponga el proceso de gestión de  
312 riesgos para la calidad, acordes al nivel de riesgo.

313 Pueden encontrarse ejemplos de procesos y aplicaciones de la gestión de riesgos para la calidad, entre  
314 otros, en la guía ICH Q9, reproducida en parte en el Anexo 8 de esta Guía.  
315  
316  
317  
318  
319  
320

321 **Capítulo 2**

322

323 **Personal**

324 **Principio**

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

331

332 **General**

333 **2.1** El fabricante debe disponer de un número adecuado de personal con las cualificaciones y  
334 experiencia prácticas necesarias. La dirección debe determinar y proporcionar los recursos adecuados  
335 y apropiados (humanos, financieros, materiales, instalaciones y equipos) para implementar y mantener  
336 el sistema de gestión de calidad y mejorar su eficacia de manera continua. Una sola persona no debe  
337 acumular responsabilidades en exceso de forma que exista algún riesgo para la calidad.

338 **2.2** El fabricante debe disponer de un organigrama en el cual las relaciones entre los responsables de  
339 producción, control de calidad y, cuando aplique el responsable de garantía de calidad o de la unidad  
340 de calidad a la que se refiere el punto 2.5, y la posición de la persona(s) cualificada(s) se muestren de  
341 manera clara en la jerarquía directiva.

342 **2.3** El personal que ejerza cargos de responsabilidad debe tener una descripción de sus tareas  
343 específicas en un documento escrito y debe disponer de autoridad suficiente para cumplir con sus  
344 responsabilidades. Estas tareas pueden delegarse en otras personas con un nivel de cualificación  
345 satisfactorio. No debe haber vacíos ni superposiciones injustificadas en las responsabilidades del  
346 personal que tenga relación con la aplicación de las normas de correcta fabricación.

347 **2.4** La Empresa tiene la responsabilidad de asegurar que se dispone de un sistema de gestión de  
348 calidad eficaz para lograr los objetivos de calidad, y, que las funciones, las responsabilidades, y las  
349 autoridades están definidas, comunicadas e implementadas en toda la organización. La Empresa debe  
350 establecer una política de calidad que describa de forma global las intenciones y la dirección de la  
351 compañía en lo que a calidad se refiere y debe garantizar continuamente la idoneidad y eficacia del  
352 sistema de gestión de calidad y el cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas de fabricación  
353 mediante su participación en la revisión de la gestión.

354 **Personal responsable**

355

356 **2.5** La Empresa debe designar al personal clave que incluye al responsable de producción, de control  
357 de calidad, de Garantía o Aseguramiento de Calidad o de la unidad de calidad y la persona(s)  
358 autorizada (s). Estos puestos de responsabilidad deben ser ocupados por personal de tiempo completo.  
359 Los responsables de producción, control de calidad y garantía de calidad o de la unidad de calidad  
360 deben ser independientes entre sí. En organizaciones grandes, puede ser necesario delegar alguna de  
361 las funciones, sin embargo no se puede delegar la responsabilidad. Normalmente alguna de las  
362 responsabilidades descritas en los puntos 2.6, 2.7, 2.8 y 2.9 pueden compartirse o ejercerse  
363 conjuntamente, en consecuencia, la empresa debe asegurar que las funciones, las responsabilidades y  
364 las autoridades estén definidas. Así como la persona autorizada, la persona cualificada que realiza las  
365 actividades de liberación de productos, el Jefe de control de Calidad y de corresponder el Jefe de  
366 Producción deben poseer título de grado acorde a las responsabilidades de sus puestos



367  
368 **2.6** Algunas obligaciones de la persona/s autorizada/s pueden delegarse, pero solo en otra(s)  
369 persona(s) cualificada(s), sin embargo no se puede delegar la responsabilidad. El Anexo1 aporta  
370 orientación sobre las tareas de la persona cualificada.  
371

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

- 374 a) debe garantizar que cada lote se ha producido y controlado en cumplimiento de la legislación  
375 vigente en el país y de acuerdo a los requisitos de la autorización de comercialización.
- 376 b) en el caso de medicamentos provenientes de terceros países, una persona cualificada debe  
377 garantizar que cada lote de producción ha sido objeto de un análisis cualitativo completo, un  
378 análisis cuantitativo de al menos todas las sustancias activas y todas las pruebas o  
379 comprobaciones necesarias para garantizar la calidad de los medicamentos de acuerdo a los  
380 requisitos de la autorización de comercialización. La persona autorizada/cualificada debe  
381 certificar en un registro o documento equivalente, cuando se realizan las operaciones y antes  
382 de cualquier liberación, que cada lote de producción cumple las exigencias de calidad y  
383 seguridad correspondientes.
- 384 c) La persona autorizada estará involucrada en otras actividades relacionadas con la  
385 implementación del Sistema de Calidad.  
386

387 Las personas responsables de estas tareas deben contar con cualidades y experiencia apropiadas y  
388 estarán a disposición del titular de la autorización de fabricación para desempeñar sus  
389 responsabilidades.  
390

391 **2.7** El responsable del departamento de producción tiene en general las siguientes responsabilidades:

- 392 i. asegurar que los productos se fabrican y almacenan de acuerdo con la documentación adecuada  
393 con el fin de obtener la calidad prevista;
- 394 ii. aprobar las instrucciones relativas a las operaciones de producción y garantizar su estricto  
395 cumplimiento;
- 396 iii. asegurar que los registros de producción son evaluados y firmados por una persona autorizada;
- 397 iv. asegurar la calibración, calificación y el mantenimiento de su departamento (locales, servicios,  
398 instrumentos y equipos);
- 399 v. asegurar que se realizan las validaciones adecuadas;
- 400 vi. asegurar que se da la formación inicial y continua necesaria para el personal de su  
401 departamento, y que dicha formación se adecua a las necesidades.  
402

403 **2.8** El responsable de control de calidad tiene en general las siguientes responsabilidades:

- 404 i. aprobar o rechazar, según proceda, los materiales de partida, los materiales de  
405 acondicionamiento, productos intermedios, a granel y terminados;
- 406 ii. asegurar que se realizan todas las pruebas necesarias y que se evalúan los registros asociados;
- 407 iii. aprobar las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de análisis y los demás  
408 procedimientos de control de calidad;
- 409 iv. aprobar y controlar los análisis por contrato;

- 410 v. asegurar la calibración, calificación y el mantenimiento de su departamento (locales, servicios,  
411 instrumentos y equipos);
- 412 vi. asegurar que se realizan las validaciones adecuadas;
- 413 vii. asegurar que se da la formación inicial y continua necesaria para el personal de su departamento  
414 y que dicha formación se adecua a las necesidades.  
415

416 En el capítulo 6, se recogen otras tareas de control de calidad.  
417

418 2.9 Los responsables de producción, control de calidad y el responsable de garantía de calidad o el  
419 responsable de la unidad de calidad, generalmente comparten o ejercen conjuntamente  
420 responsabilidades relativas a la calidad, que incluyen en particular el diseño, la implementación, el  
421 control y el mantenimiento del sistema de gestión de calidad. Estas responsabilidades pueden incluir,  
422 sujetas a las disposiciones nacionales:

- 423 i. la autorización de procedimientos escritos y otros documentos, incluidas sus modificaciones;
- 424 ii. el seguimiento y control de las condiciones ambientales de la fabricación y de los controles en  
425 proceso;
- 426 iii. higiene, sanitización y seguridad industrial;
- 427 iv. validación de procesos;
- 428 v. formación del personal;
- 429 vi. la aprobación y control de proveedores de materiales;
- 430 vii. la aprobación y control de los fabricantes contratados y proveedores de otras actividades  
431 externalizadas relacionadas con las normas de correcta fabricación.
- 432 viii. el establecimiento y control de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos;
- 433 ix. la conservación de registros;
- 434 x. el control del cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación;
- 435 xi. la inspección, la investigación y el muestreo con el fin de controlar los factores que puedan  
436 afectar a la calidad del producto;
- 437 xii. participación en la revisión por la dirección del comportamiento de los procesos, de la calidad  
438 del producto y del sistema de gestión de calidad, así como participación en propuestas de  
439 mejora continua.
- 440 xiii. asegurar que existe un proceso oportuno y eficaz de comunicación para elevar los asuntos de  
441 calidad a los niveles de dirección adecuados.  
442

#### 443 **Formación**

444

445 **2.10** El fabricante debe asegurar la formación de todo el personal cuyo trabajo se desarrolle en zonas  
446 de producción y almacenamiento o en laboratorios de control (con inclusión del personal técnico, de  
447 mantenimiento y de limpieza), y la de cualquier otro personal cuyas actividades puedan afectar a la  
448 calidad de producto.

449

450 **2.11** Además de la formación básica en la teoría y práctica en el sistema de gestión de calidad y en las  
451 normas de correcta fabricación, el personal de reciente contratación debe recibir una formación  
452 adecuada a las tareas que le sean asignadas. También debe proporcionarse formación continua y su

453 eficacia práctica debe evaluarse periódicamente. Los programas de formación deben estar disponibles,  
454 aprobados por el responsable de cada sector, según proceda. Deben conservarse registros de  
455 formación.

456

457 **2.12** El personal que trabaje en zonas con riesgo de contaminación, como las zonas limpias o zonas  
458 donde se manejen sustancias muy activas, tóxicas, infecciosas o sensibilizantes, debe recibir formación  
459 específica.

460

461 **2.13** Se restringirá el acceso de los visitantes o del personal no formado a las zonas de producción y  
462 control de calidad. Si esto fuera inevitable, se les dará información previa, especialmente sobre la  
463 higiene personal y la ropa protectora que corresponda. Dichos visitantes deben ser objeto de estrecha  
464 supervisión.

465

466 **2.14** El sistema de calidad farmacéutico y todas las medidas que puedan mejorar su comprensión e  
467 implementación deben tratarse a fondo durante las sesiones de formación.

468

### 469 **Higiene del personal**

470

471 **2.15** Se debe establecer programas detallados de higiene y adaptarlos a las diferentes necesidades de  
472 la planta. Estos programas deben incluir procedimientos relativos a la salud, prácticas higiénicas y  
473 vestimenta del personal. El personal debe comprender y seguir estrictamente dichos procedimientos.  
474 La dirección de la empresa debe fomentar estos programas de higiene y discutirlos ampliamente  
475 durante las sesiones de formación.

476

477 **2.16** Todo el personal debe someterse a examen médico en el momento de su incorporación. Es  
478 responsabilidad del fabricante asegurarse de que se dan instrucciones para que se pongan en su  
479 conocimiento los estados de salud que puedan tener un impacto sobre la calidad de los productos. Tras  
480 el primer examen médico, deben realizarse otros, siempre que sea necesario para el trabajo y la salud  
481 del personal.

482

483 **2.17** Es necesario garantizar, en la medida de lo posible, que no interviene en la fabricación de  
484 medicamentos ninguna persona afectada por una enfermedad infecciosa o con heridas abiertas en la  
485 superficie corporal.

486

487 **2.18** Toda persona que entre en las zonas de fabricación debe llevar ropa protectora adecuada a las  
488 operaciones a realizar. La vestimenta debe ser lavada, mantenida y acondicionada con una frecuencia  
489 establecida en procedimientos operativos acorde a las actividades.

490

491 **2.19** Se prohibirá comer, beber, mascar, o fumar, así como guardar comida, bebida, tabaco o  
492 accesorios del fumador y medicamentos personales en las zonas de producción y almacenamiento. En  
493 general, debe prohibirse cualquier práctica antihigiénica en las zonas de fabricación o en cualquier otra  
494 zona donde el producto pueda ser afectado negativamente.

495

496 **2.20** Debe evitarse el contacto directo entre las manos del operario y el producto expuesto así como  
497 con cualquier parte de los equipos que entren en contacto con los productos, materiales de  
498 acondicionamiento primario y productos intermedios o a granel.

499

500 **2.21** Debe instruirse al personal sobre el uso de los equipos lavamanos.

501

502 **2.22** En los anexos de la guía se tratan los requisitos específicos para la fabricación de grupos  
503 especiales de productos, como por ejemplo los estériles.

504

505 **Consultores**

506

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

508

509 **2.23** Los consultores deben tener una adecuada formación, cualificación y experiencia, o cualquier  
510 combinación de estos aspectos, para asesorar en los asuntos para los cuales se les requiere. Deben  
511 mantenerse registros en los que figure el nombre, la dirección, las cualificaciones, y el tipo de servicio  
512 suministrado por estos consultores.

513

514

515

516

517

518

519

520

521

522

523

524

525

526

527

528

529

530

531

532

533

534

535

536

537

538

539

540

541 **Capítulo 3**

542 **Locales y Equipos**

543

544 **Principio**

545

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

551

552 **Locales**

553

554 **Normas generales**

555

556 **3.1** Los locales deben situarse en un entorno que, considerándolo junto con las medidas necesarias  
557 para proteger la fabricación, presente un riesgo mínimo de provocar la contaminación de los materiales  
558 o productos. Deben estar diseñados para garantizar un flujo lógico de materiales y del personal

559

560 **3.2** Los locales deben mantenerse cuidadosamente, asegurando que las operaciones de reparación y  
561 mantenimiento no presentan ningún peligro para la calidad de los productos. Deben limpiarse y, en su  
562 caso, desinfectarse conforme a procedimientos escritos detallados. Los registros de las actividades  
563 deben ser mantenidos.

564

565 **3.3** La iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser adecuadas de forma que no  
566 perjudiquen, directamente o indirectamente, a las materias primas, ni a los medicamentos, durante su  
567 fabricación y almacenamiento, ni a la precisión del funcionamiento de los equipos.

568

569 **3.4** Los locales deben diseñarse y equiparse de forma que proporcionen una máxima protección contra  
570 la entrada de insectos u otros animales.

571

572 **3.5** Deben tomarse medidas para prevenir la entrada de personal no autorizado. Las zonas de  
573 producción, almacenamiento y control de calidad no deben utilizarse como lugar de paso por el  
574 personal que no trabaje en ellas.

575

576 **Zona de producción**

577

578 **3.6** Debe prevenirse la contaminación cruzada para todos los productos mediante un diseño y  
579 funcionamiento apropiados de las instalaciones de fabricación. Las medidas para prevenir la  
580 contaminación cruzada deben ser proporcionales a los riesgos. Los principios de gestión de riesgos  
581 para la calidad deben utilizarse para evaluar y controlar los riesgos.

582

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

586

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

- 589 a. el riesgo no puede ser adecuadamente controlado por medidas operativas y/o técnicas,

590 b. los datos científicos procedentes de la evaluación toxicológica no avalan un riesgo controlable  
591 (por ejemplo, potencial alergénico de materiales altamente sensibilizantes tales como los  
592 betalactámicos) o,

593 c. los límites de residuos relevantes, derivados de la evaluación toxicológica no pueden  
594 determinarse satisfactoriamente por un método analítico validado.

595

596 Pueden encontrarse más directrices en el capítulo 5 y en los anexos 14 y 16.

597

598 **3.7** Los locales deben disponerse preferentemente de una forma que permita que la producción tenga  
599 lugar en zonas conectadas en un orden lógico, correspondiente a la secuencia de las operaciones y a  
600 los niveles requeridos de limpieza.

601

602 **3.8** La adecuación del espacio de trabajo y de almacenamiento durante el proceso debe permitir la  
603 colocación ordenada y lógica de los equipos y materiales de forma que se minimice el riesgo de  
604 confusión entre diferentes medicamentos o sus componentes, se evite la contaminación cruzada y se  
605 minimice el riesgo de omisión o ejecución errónea de cualquier etapa de la fabricación o del control.

606

607 **3.9** Cuando haya expuestos al ambiente materiales de partida, productos intermedios o a granel, las  
608 superficies interiores (paredes, suelos y techos) deben ser lisas, sin grietas ni juntas abiertas, no deben  
609 desprender partículas y deben permitir su limpieza fácil y eficaz y, en caso necesario, su desinfección.

610

611 **3.10** Las tuberías, portalámparas, puntos de ventilación y otros servicios deben diseñarse y situarse  
612 para evitar la creación de recovecos difíciles de limpiar. En la medida de lo posible, para el propósito  
613 del mantenimiento, deben ser accesibles desde el exterior de las zonas de fabricación.

614

615 **3.11** Los desagües deben ser del tamaño adecuado y poseer sumideros con sifones. En la medida de lo  
616 posible, hay que evitar los canales abiertos, pero si son necesarios, deben ser poco profundos para  
617 facilitar su limpieza y desinfección.

618

619 **3.12** Las zonas de producción deben ventilarse de forma efectiva, con instalaciones de control del aire  
620 (que incluyan temperatura, filtración de aire y, en caso necesario, humedad) adecuadas tanto a los  
621 productos manipulados, como a las operaciones realizadas en ellas y para el ambiente exterior. Para la  
622 calificación de las zonas se debería seguir los lineamientos de las guías de ISO (*International*  
623 *Organization for Standardization*) - 14644-1-2-3, u otras superadoras, acorde con el tipo de productos  
624 a elaborar. El monitoreo de las condiciones debe realizarse utilizando instrumentos calibrados.

625

626 **3.13** La pesada de los materiales de partida debe realizarse normalmente en una sala de pesadas  
627 separada y diseñada para este uso.

628

629 **3.14** En los casos en que se produzca polvo (por ejemplo, durante las operaciones de muestreo,  
630 pesada, mezclado, procesamiento o acondicionamiento de productos secos), deben tomarse medidas  
631 específicas para evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza.

632

633 **3.15** Los locales para el acondicionamiento de medicamentos deben estar diseñados específicamente y  
634 dispuestos de forma que se eviten las confusiones y la contaminación cruzada.

635

636 **3.16** Las zonas de producción deben estar bien iluminadas, particularmente donde se lleven a cabo  
637 controles visuales en línea.

638

639 **3.17** Los controles durante el proceso pueden hacerse dentro de la zona de producción siempre y  
640 cuando no conlleven ningún riesgo para la producción.

641

### 642 **Zonas de almacenamiento**

643

644 **3.18** Las zonas de almacenamiento deben tener la suficiente capacidad para permitir el  
645 almacenamiento ordenado, y con correcta separación, de las diversas categorías de materiales y  
646 productos: materiales de partida y acondicionamiento, productos intermedios, a granel y terminados,  
647 productos en cuarentena, liberados, rechazados, devueltos o retirados.

648

649 **3.19** Las zonas de almacenamiento deben estar diseñadas o adaptadas para asegurar unas buenas  
650 condiciones de almacenamiento. En particular, deben ser limpias y secas y mantenerse dentro de unos  
651 límites aceptables de temperatura. En caso de que se requieran condiciones especiales de  
652 almacenamiento (por ejemplo, de temperatura, humedad), éstas deben proporcionarse, comprobarse y  
653 monitorizarse.

654

655 **3.20** Las zonas de recepción y expedición de mercancías, separadas entre sí, deben proteger de las  
656 condiciones meteorológicas a los materiales y productos. Las zonas de recepción deben estar  
657 diseñadas y equipadas para permitir la limpieza, en caso necesario, de los envases del material de  
658 entrada antes de su almacenamiento.

659

660 **3.21** Cuando la cuarentena se asegure mediante almacenamiento en zonas separadas, estas zonas  
661 tienen que estar indicadas claramente y su acceso restringido al personal autorizado. Cualquier sistema  
662 que sustituya a la cuarentena física debe proporcionar una seguridad equivalente.

663

664 **3.22** Normalmente debe existir una zona separada para el muestreo de materiales de partida y  
665 materiales de acondicionamiento primario. Si el muestreo se realiza en la zona de almacenamiento,  
666 debe llevarse a cabo de forma que se prevenga la contaminación cruzada, **como por ejemplo bajo una**  
667 **cabina de flujo laminar móvil o similar.**

668

669 **3.23** Debe disponerse de zonas separadas y con acceso restringido para el almacenamiento de materiales  
670 o productos rechazados, retirados o devueltos.

671

672 **3.24** Los materiales o productos muy activos, drogas peligrosas, inflamables deben almacenarse en  
673 zonas sin riesgo y seguras.

674

675 **3.25** Los materiales de acondicionamiento impresos se consideran de importancia crítica para la  
676 conformidad del medicamento y debe prestarse especial atención al almacenamiento sin riesgo y  
677 seguro de estos materiales.

678

### 679 **Zonas de Control de Calidad**

680 **3.26** Normalmente, los laboratorios de Control de Calidad deben estar separados de las zonas de  
681 producción. Esto es particularmente importante en el caso de laboratorios de control de productos  
682 biológicos, microbiológicos y radioisótopos, que también deben estar separados entre sí.

683

684 **3.27** Los laboratorios de control deben estar diseñados de forma adecuada a las operaciones que deban  
685 llevarse a cabo en los mismos. Debe haber suficiente espacio para evitar confusiones y contaminación  
686 cruzada. Debe disponerse de espacio adecuado para el almacenamiento en condiciones apropiadas de  
687 las muestras y los registros.

688

689 **3.28** Puede ser necesario disponer de salas separadas para proteger instrumentos sensibles a las  
690 vibraciones, interferencias eléctricas, humedad etc.

691

692 **3.29** Son necesarios requisitos especiales en los laboratorios que manipulen sustancias especiales,  
693 como muestras biológicas, microbiológicas o radiactivas. Deben estar provistos de unidades  
694 manejadoras de aire separadas.

695

### 696 **Zonas auxiliares**

697

698 **3.30** Las salas de descanso y comedores deben estar separadas de las demás zonas.

699

700 **3.31** Las instalaciones para cambio de vestuario y destinadas a aseos y sanitarios deben ser de fácil  
701 acceso y adecuados al número de usuarios. Los sanitarios no deben comunicar directamente con las  
702 zonas de producción o almacenamiento.

703

704 **3.32** Los talleres de mantenimiento deben estar separados de las zonas de producción, en la medida de  
705 lo posible. Siempre que se almacenen en la zona de producción piezas y herramientas, deben  
706 mantenerse en salas o armarios reservados a tal fin.

707

708 **3.33** Las áreas destinadas a albergar animales deben estar bien aisladas de las demás áreas, con  
709 entrada independiente (acceso para animales) e instalaciones de tratamiento de aire.

710

### 711 **Equipos**

712

713 **3.34** Los equipos de fabricación deben estar diseñados, emplazados y mantenidos de forma adecuada a  
714 su uso previsto.

715

716 **3.35** Las operaciones de reparación y mantenimiento no deben presentar ningún peligro para la calidad  
717 de los productos.

718

719 **3.36** Los equipos de fabricación deben estar diseñados de forma que puedan limpiarse fácilmente y a  
720 fondo. Deben limpiarse de acuerdo a procedimientos detallados y por escrito y conservarse solamente  
721 en estado limpio y seco.

722

723 **3.37** Los equipos de lavado y limpieza deben seleccionarse y utilizarse de forma que no sean fuente de  
724 contaminación.

725

726 **3.38** Los equipos deben instalarse de forma tal que se prevenga cualquier riesgo de error o de  
727 contaminación. Deben utilizarse, en la medida de lo posible, equipos cerrados.

728

729 **3.39** Los equipos de producción no deben presentar ningún peligro para los productos. Las partes del  
730 equipo de producción que están en contacto con el producto no deben ser reactivas, aditivas, o  
731 absorbentes a un grado que afecte la calidad del producto

732

733 **3.40** Para las operaciones de producción y control debe disponerse de balanzas y equipos de medición  
734 del rango y precisión adecuados.

735

736 **3.41** Los equipos de medición, pesada, registro y control deben calibrarse y comprobarse a intervalos  
737 definidos según métodos apropiados. Deben conservarse los registros adecuados de estas pruebas.

738



739 **3.42** Las tuberías fijas deben estar rotuladas claramente para indicar su contenido y, en su caso, la  
740 dirección del flujo.

741

742 **3.43** Las tuberías de agua destilada, desionizada y, cuando sea apropiado, de otros tipos de agua,  
743 deben sanitizarse de acuerdo a procedimientos escritos que detallen los límites de alerta y acción de la  
744 contaminación microbiológica y las medidas que deben tomarse.

745

746 **3.44** Los equipos defectuosos deben retirarse, a ser posible, de las zonas de producción y control de  
747 calidad o, al menos, deben quedar rotulados claramente como defectuosos.

748

749

750

751

752

753

754

755

756

757

758

759

760

761

762

763

764

765

766

767

768

769

770

771

772

773

774

775

776

777 **Capítulo 4**778 **Documentación**

779

780 **Índice**

- 781 • Principio
- 782 • Documentación de BPF requerida
- 783 • Generación y control de la documentación
- 784 • Buenas Prácticas de Documentación
- 785 • Conservación de la Documentación
- 786 • Especificaciones
- 787 • Fórmula Patrón y Método Patrón
- 788 • Procedimientos y registros

789 **Principio**

790

791 **a.-** Una buena documentación constituye una parte fundamental del sistema de Garantía de Calidad y  
792 es clave para trabajar cumpliendo los requerimientos de las BPF. Los diferentes tipos de documentos y  
793 medios usados deben definirse completamente dentro del Sistema de Gestión de Calidad del  
794 fabricante.

795

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

800

801 **c.-** El Sistema de Gestión de Calidad debe incluir suficientes instrucciones detalladas para facilitar un  
802 entendimiento común de los requerimientos, además de proporcionar suficientes registros de los  
803 distintos procesos y una evaluación de cualquier observación, para que la aplicación continua de  
804 requerimientos pueda demostrarse.

805

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

809

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

812

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

816

817

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

819

820 **Memoria técnica:** un documento que describe las actividades relacionadas con BPF del fabricante.

821 **Archivo Maestro de Sitio (AMS),** según las especificaciones previstas en la Disposición ANMAT N°  
822 7066/2013 o sus modificaciones.

823

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

825  
826 **Especificaciones:** describen de forma detallada los requisitos que tienen que cumplir los productos o  
827 materiales utilizados u obtenidos durante la fabricación. Sirven como base de la evaluación de la  
828 calidad.

829  
830 **Fórmula Patrón, Método Patrón, Instrucciones de Acondicionamiento y de análisis:** proporcionan  
831 todos los detalles de los materiales de partida, equipos y sistemas Informáticos (si aplican) que tienen  
832 que usarse y especifican todas las instrucciones del procesado, acondicionamiento, muestreo y  
833 análisis. Los controles en proceso y las tecnologías analíticas de proceso a emplearse deberán  
834 especificarse cuando sean relevantes, junto con los criterios de aceptación.

835 **Procedimientos:** (también llamados Procedimientos Operativos Estándares o POE (del inglés,  
836 Standard Operating Procedures, SOP), proporcionan indicaciones detalladas para realizar ciertas  
837 operaciones.

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

839 **Acuerdos Técnicos:** son aquellos entre un contratante y un contratado para actividades contratadas.

840

841 **Registros/ informes:**

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

849 **Certificados de análisis:** Proporcionan un resumen de los resultados de los análisis de muestras de  
850 productos o materiales junto con la evaluación del cumplimiento de una determinada especificación.  
851 Alternativamente, para materiales la certificación puede basarse, en conjunto o en parte, en la  
852 evaluación de datos a tiempo real (resúmenes e informes de excepción) obtenidos a través de  
853 tecnología analítica de proceso de un lote (PAT), parámetros o mediciones de acuerdo con la  
854 autorización de comercialización aprobada.

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

857

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

859

860 **4.1** Todos los tipos de documentos deben definirse y adherirse a lo definido. Los requerimientos  
861 aplican de igual manera a todas las formas de medios de documentación. Los sistemas complejos  
862 necesitan entenderse, estar bien documentados, validados, y disponer de controles adecuados. Muchos  
863 documentos (instrucciones y/o registros) pueden existir en forma híbrida, por ejemplo, parte en  
864 formato electrónico y otros basados en papel. Las relaciones y las medidas de control para los  
865 documentos maestros, las copias oficiales, el manejo de datos y registros se tienen que establecer tanto  
866 para los sistemas híbridos como para los homogéneos. Tienen que implementarse controles adecuados  
867 para documentos electrónicos tales como plantillas, formularios, y documentos maestros. Debe  
868 disponerse de controles adecuados para asegurar la integridad de los registros a lo largo del periodo de  
869 retención.

870

871 **4.2** Los documentos deben diseñarse, prepararse, revisarse y distribuirse cuidadosamente. Deben  
872 cumplir con las partes aplicables de las especificaciones de producto, de los expedientes de

873 autorización de fabricación y comercialización. La reproducción de documentos de trabajo a partir de  
874 documentos originales no debe permitir la introducción de ningún error en el proceso de reproducción.

875

876 **4.3** Los documentos que contienen instrucciones deben ser aprobados, firmados y fechados por  
877 personas autorizadas y adecuadas. El contenido de los documentos no debe ser ambiguo y deben estar  
878 identificados de forma única. Debe definirse la fecha de efectividad.

879

880 **4.4** Los documentos que contienen instrucciones deben redactarse de manera ordenada y ser fáciles de  
881 comprobar. El estilo y lenguaje de los documentos debe concordar con su intención de uso. Los  
882 procedimientos operativos estándares, las instrucciones y métodos de trabajo deben escribirse en  
883 lenguaje de estilo imperativo de obligatoriedad.

884

885 **4.5** Los documentos del Sistema de Gestión de Calidad deben revisarse periódicamente y mantenerse  
886 actualizados.

887

888 **4.6** Los documentos no deben ser manuscritos; sin embargo, cuando los documentos requieran la  
889 introducción de datos, debe dejarse espacio suficiente para permitir la realización de dichas entradas.

890

### 891 **Buenas prácticas de documentación**

892

893 **4.7** Las entradas manuscritas deben realizarse con letra clara, legible y de forma indeleble.

894

895 **4.8** Los registros deben realizarse o completarse en el momento en que se lleva a cabo cada actividad  
896 y de forma que puedan seguirse todas las actividades significativas relativas a la fabricación de los  
897 medicamentos.

898

899 **4.9** Cualquier modificación realizada en un dato escrito en un documento debe firmarse y fecharse; la  
900 modificación no debe impedir la lectura del dato inicial. En su caso, habrá que indicar la causa de la  
901 modificación.

902

### 903 **Conservación de la documentación**

904

905 **4.10** Debe definirse claramente qué registro está asociado con cada actividad de fabricación y en qué  
906 lugar se archiva. Debe disponerse de controles seguros para garantizar la integridad del registro a  
907 través del periodo de conservación y que éstos estén validados si procede.

908

909 **4.11** Para la documentación de un lote aplican requerimientos específicos dado que tiene que  
910 conservarse hasta, al menos, un año después de la fecha de caducidad del lote.

911

912 **4.12** Para otro tipo de documentos, el periodo de conservación dependerá de la actividad que la  
913 documentación sustente. La documentación crítica, incluyendo los datos primarios (por ejemplo  
914 relativos a validación o estabilidad), que respaldan la información de la autorización de  
915 comercialización, deben conservarse mientras la autorización sigue vigente. Puede considerarse  
916 aceptable retirar cierta documentación (por ejemplo, datos primarios para respaldar un informe de  
917 validación o de estabilidad) cuando los datos se hayan reemplazado por un nuevo set completo de  
918 datos. Se debe documentar una justificación para esto y tenerse en cuenta los requerimientos de  
919 conservación de la documentación de lote; por ejemplo, en el caso de datos de procesos de validación,  
920 los datos primarios acompañantes deben conservarse por un periodo al menos tan extenso como el de  
921 los registros de todos los lotes cuya liberación se apoya en ese ejercicio de validación.

922 La siguiente sección proporciona algunos ejemplos de los documentos requeridos. El sistema de  
923 gestión de calidad deberá describir todos los documentos requeridos para garantizar la calidad del  
924 producto y la seguridad del paciente.

925

#### 926 **Especificaciones**

927

928 **4.13** Debe disponerse de especificaciones autorizadas y fechadas adecuadamente para los materiales  
929 de partida y acondicionamiento y para los productos terminados. Serán necesarias revisiones  
930 periódicas de las mismas. Para los materiales y productos que posean monografías en la Farmacopea  
931 Nacional u otras internacionales las especificaciones deben cumplir lo establecido en las ediciones  
932 vigentes.

933

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

935

936 **4.14** Las especificaciones de los materiales de partida y acondicionamiento impreso o primario deben  
937 incluir, cuando corresponda:

- 938 a) una descripción de los materiales, con los puntos siguientes:
- 939 – denominación del producto y código interno de referencia;
  - 940 – referencia, en su caso, a una monografía de farmacopea;
  - 941 – proveedores aprobados y, a ser posible, productor original del material;
  - 942 – una muestra del material impreso;
- 943 b) normas para el muestreo y ensayo;
- 944 c) requisitos cuali y cuantitativos con límites de aceptación;
- 945 d) condiciones de almacenamiento y precauciones;
- 946 e) período máximo de almacenamiento antes de repetir el examen (re análisis).

947

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

949

950 **4.15** Debe disponerse de especificaciones de productos intermedios y a granel para los pasos críticos  
951 o si estos se adquieren o se expiden. Las especificaciones deben ser similares a las especificaciones de  
952 los materiales de partida o de los productos terminados, según aplique.

953

#### 954 *Especificaciones de los productos terminados*

955

956 **4.16** Las especificaciones de los productos terminados deben incluir o proporcionar una referencia a:

- 957 a) la denominación del producto y el código de referencia, cuando aplique;
- 958 b) la fórmula;
- 959 c) una descripción de la forma farmacéutica y del material de acondicionamiento;
- 960 d) instrucciones del muestreo y ensayo;
- 961 e) requisitos cuali y cuantitativos, con los límites de aceptación;
- 962 f) las condiciones de almacenamiento y precauciones especiales de manejo, cuando apliquen;
- 963 g) período de caducidad.

964

965 **Fórmula Patrón y Método Patrón**

966

967 Para cada producto y tamaño de lote que se fabrique debe disponerse de la Fórmula Patrón y del  
968 Método Patrón aprobados y por escrito.

969

970 **4.17 La Fórmula Patrón debe incluir:**

971 a) la denominación del producto, con un código de referencia del producto correspondiente a su  
972 especificación;

973 b) una descripción de la forma farmacéutica, potencia del producto y tamaño del lote;

974 c) la lista de todos los materiales de partida y material de acondicionamiento que deben utilizarse,  
975 con sus cantidades respectivas descritas; debe mencionarse cualquier sustancia que pueda  
976 desaparecer durante el procesado;

977 d) declaración del rendimiento final previsto con los límites de aceptación, y de rendimientos  
978 intermedios significativos, si aplica.

979

980 **4.18 El Método Patrón debe incluir:**

981 a) una declaración del lugar de elaboración y de los equipos de fabricación principales que se vayan  
982 a utilizar;

983 b) los métodos, o su referencia, que se vayan a utilizar para preparar los equipos críticos (por  
984 ejemplo, limpieza, ensamblaje, calibrado, esterilización);

985 c) Comprobaciones de que el equipo o lugar de trabajo se encuentran limpios de restos de  
986 productos anteriores, documentos o materiales que no se requieran para el proceso planificado y  
987 que los equipos están limpios y en estado adecuado para el uso (despeje de línea);

988 d) Las instrucciones detalladas del proceso, paso a paso (por ejemplo, comprobaciones del material,  
989 tratamientos previos, secuencia de la adición de materiales, parámetros críticos de proceso  
990 (tiempo, temperatura, etc);

991 e) Las instrucciones de todos los controles en el proceso con sus límites;

992 f) En caso necesario, los requisitos para el almacenamiento de los productos intermedios, a granel,  
993 incluyendo el envase, el etiquetado y las condiciones especiales de almacenamiento cuando  
994 aplique;

995 g) Cualquier precaución especial que deba tenerse en cuenta.

996

997 **Instrucciones de acondicionamiento**

998

999 **4.19** Debe haber instrucciones de acondicionamiento aprobadas para cada producto, tamaño y tipo de  
1000 envase. Estas instrucciones deben incluir o hacer referencia a los siguientes puntos:

1001 a) denominación del producto; incluyendo el número de lote del granel y del producto terminado;

1002 b) descripción de su forma farmacéutica, y su potencia, cuando aplique;

1003 c) el tamaño del envase expresado en términos de número de unidades, peso o volumen del  
1004 producto en el envase final;

- 1005 d) una relación completa de todos los materiales de acondicionamiento necesarios, en la que se  
1006 incluyan las cantidades, tamaños y tipos, con el código o número de referencia correspondiente a  
1007 las especificaciones de cada material de acondicionamiento;
- 1008 e) cuando aplique, un ejemplo o reproducción de los correspondientes materiales de  
1009 acondicionamiento impresos, y muestras que indiquen donde deben marcarse el número del lote y  
1010 la fecha de caducidad del producto;
- 1011 f) comprobaciones de que el equipo o lugar de trabajo se encuentran limpios sin restos de los  
1012 productos anteriores, documentos o materiales que no se requieran para el proceso de  
1013 acondicionamiento planificado (despeje de línea) y que los equipos están limpios y en estado  
1014 adecuado para el uso;
- 1015 g) precauciones especiales que deban tenerse en cuenta, incluyendo el examen cuidadoso de la  
1016 zona y de los equipos para garantizar el despeje de la línea antes de que empiecen las operaciones;
- 1017 h) una descripción de la operación de acondicionamiento, incluyendo cualquier operación auxiliar  
1018 significativa y los equipos que deben utilizarse;
- 1019 i) pormenores de los controles durante el proceso con instrucciones sobre la toma de muestras y los  
1020 límites de aceptación.  
1021

#### 1022 **Protocolos de producción de lotes**

1023  
1024 **4.20** Debe conservarse un protocolo de producción por cada lote que se elabore, que estará basado en  
1025 las partes más importantes de la Fórmula Patrón y Método Patrón vigentes y contendrá la siguiente  
1026 información:

- 1027 a) denominación y número de lote del producto;
- 1028 b) fechas y horas del inicio, de las fases intermedias importantes y del término de la producción;
- 1029 c) identificación (iniciales) del operario/s que realizaron las diferentes fases significativas de la  
1030 producción y, si aplica, de la persona que supervise cada una de estas operaciones;
- 1031 d) número de lote y/o número de control analítico, así como las cantidades de cada material de  
1032 partida pesadas realmente (con inclusión del número de lote y de la cantidad añadida de cualquier  
1033 material recuperado o reelaborado);
- 1034 e) cualquier operación o acontecimiento importante en la elaboración y equipos principales  
1035 utilizados;
- 1036 f) registro de los controles durante el proceso, iniciales de la persona o personas que los realicen y  
1037 resultados obtenidos;
- 1038 g) cantidad del producto obtenida en diferentes fases importantes de la fabricación;
- 1039 h) anotación de las incidencias que hayan surgido, incluyendo la justificación de cualquier  
1040 desviación, con autorización firmada, respecto a la Fórmula y al Método Patrón;
- 1041 i) aprobación de la persona responsable de las operaciones de procesado.  
1042

1043 **Nota:** cuando un proceso validado está continuamente monitorizado y controlado, se permite que la  
1044 generación automática de informes pueda limitarse a resúmenes de cumplimiento e informes de  
1045 excepciones /de datos fuera de especificaciones.  
1046

#### 1047 **Protocolo de Acondicionamiento de Lotes**

1048

1049 **4.21** Debe conservarse un Protocolo de Acondicionamiento para cada lote total o parcialmente  
1050 elaborado. Este Protocolo se basará en las partes más importantes de las instrucciones de  
1051 acondicionamiento.

1052 El Protocolo de Acondicionamiento de lote debe contener la siguiente información:

1053 a) denominación y número de lote del producto;

1054 b) fecha o fechas y hora de las operaciones de acondicionamiento;

1055 c) identificación (iniciales) del operario(s) de las diferentes fases importantes; y, si aplica, de la  
1056 persona que supervise cada una de estas operaciones;

1057 d) registros de las comprobaciones de la identidad y conformidad con las instrucciones de  
1058 acondicionamiento, con inclusión de los resultados de los controles durante el proceso;

1059 e) datos de las operaciones de acondicionamiento realizadas, con referencias del equipo/s y las  
1060 líneas de acondicionamiento utilizadas; incluyendo desafíos de equipos, si aplicara.

1061 f) en la medida de lo posible, muestras del material de acondicionamiento impreso que se haya  
1062 utilizado, incluyendo muestras con el número del lote, fecha de caducidad y cualquier impresión  
1063 suplementaria;

1064 g) notas sobre cualquier problema especial, o inusual incluyendo detalles, especificando cualquier  
1065 desviación de las instrucciones de acondicionamiento con la autorización firmada;

1066 h) cantidades y número de referencia o identificación de todos los materiales impresos de  
1067 acondicionamiento y productos a granel producidos, utilizados, destruidos o devueltos a almacén y  
1068 las cantidades de producto obtenido, con el fin de obtener el balance adecuado. Si hubiera instalado  
1069 un sistema informatizado robusto de control durante el acondicionamiento, podría haber  
1070 justificación para no incluir esta información.

1071 i) aprobación por la persona responsable de la(s) operación(es) de acondicionamiento.

1072

## 1073 **Procedimientos y registros**

1074

### 1075 **Recepción**

1076

1077 **4.22** Debe disponerse de procedimientos y registros escritos de la recepción de cada entrega de todo el  
1078 material de partida (incluyendo granel, intermedios o productos terminados), de acondicionamiento  
1079 primario, secundario e impreso.

1080

1081 **4.23** Los registros de la recepción deben incluir:

1082 a) denominación del material en el albarán de entrega y envases;

1083 b) denominación interna del producto y/o código (si es diferente del punto a);

1084 c) fecha de recepción;

1085 d) nombre del proveedor y nombre del fabricante;

1086 e) número de lote o referencia del fabricante;

1087 f) cantidad total y número de envases recibidos;

1088 g) número de lote asignado tras la recepción;

1089 h) cualquier otra observación relevante.

1090



1091 **4.24** Debe disponerse de procedimientos escritos sobre el etiquetado a nivel interno, cuarentena y  
1092 almacenamiento de los materiales de partida, materiales de acondicionamiento y otros materiales,  
1093 cuando proceda.

1094

1095 **Muestreo**

1096

1097 **4.25** Debe disponerse de procedimientos escritos de muestreo que incluyan los métodos y equipo/s  
1098 que deben utilizarse, las cantidades que deben tomarse y cualquier precaución que deba observarse  
1099 para evitar la contaminación del material o cualquier alteración de su calidad. Se debe poseer registro  
1100 de las personas autorizadas para la toma de muestras.

1101

1102 **Ensayos**

1103

1104 **4.26** Debe disponerse de procedimientos escritos sobre los ensayos de los materiales y productos en  
1105 las diferentes fases de la fabricación, describiendo los métodos y equipos que deben utilizarse. Las  
1106 pruebas realizadas deben quedar registradas.

1107

1108 **Otros**

1109

1110 **4.27** Debe disponerse de procedimientos escritos de aprobación y rechazo de materiales y productos,  
1111 especialmente de la certificación y liberación al mercado del producto terminado por parte de la  
1112 Persona o Personas Cualificadas. Todos los registros deben estar disponibles para la Persona  
1113 Autorizada. Debe existir un sistema para indicar observaciones especiales y cualquier cambio en datos  
1114 críticos.

1115

1116 **4.28** Deben conservarse registros de la distribución de cada lote del producto para posibilitar su retiro  
1117 del mercado en caso necesario.

1118

1119 **4.29** Debe disponerse de políticas, procedimientos, protocolos e informes escritos y de los registros  
1120 correspondientes de las actividades realizadas o de las conclusiones alcanzadas, cuando corresponda,  
1121 como en los siguientes ejemplos:

- 1122 a) validaciones y cualificaciones de procesos, equipos y sistemas;  
1123 b) Establecimiento de las fechas de re análisis de materiales de partidas y realización de  
1124 Estudios de estabilidad que avalen el tiempo máximo de estiva de productos intermedios  
1125 y/o graneles según corresponda.  
1126 c) montaje del equipo/s y calibración;  
1127 d) transferencia de tecnología;  
1128 e) mantenimiento, limpieza y desinfección;  
1129 f) temas de personal incluyendo listados de firmas, formación en BPF y en materias  
1130 técnicas, vestuario e higiene y verificación de la efectividad de la formación;  
1131 g) control de las condiciones ambientales;  
1132 h) control de plagas;  
1133 i) reclamos;  
1134 j) retirada de productos;  
1135 k) devoluciones  
1136 l) control de cambios

1137

1138 m) investigaciones de desviaciones y no conformidades

1139 n) auditorías internas de calidad /de cumplimiento de BPF

- 1140 o) resúmenes de registros cuando aplique (por ejemplo, revisión de calidad de Producto)  
1141 p) auditorías a proveedores.  
1142 q) Actividades relacionadas con depósitos, producción, control y garantía de calidad, recursos  
1143 humanos, etc.
- 1144 **4.30** Debe disponerse de procedimientos claros de funcionamiento de los equipos principales de  
1145 fabricación y de control.  
1146
- 1147 **4.31** Debe disponerse de cuadernos de registro (logbooks) para los equipos principales o críticos,  
1148 analíticos, de producción y en las áreas donde el producto se ha procesado. Se usarán para registrar en  
1149 orden cronológico, cuando proceda, cualquier uso de la zona, equipo(s) / método(s), calibraciones,  
1150 operaciones de mantenimiento, limpieza o reparación, incluyendo fechas, horario e identificación de  
1151 las personas que han realizado y verificado estas operaciones.  
1152
- 1153 **4.32** Debe haber procedimientos que describan los detalles del sistema de numeración del lote, con el  
1154 objetivo de asegurar que cada lote de producto intermedio, a granel o terminado se identifique con un  
1155 número específico de lote.  
1156
- 1157 **4.32.1** El procedimiento para la numeración debe asegurar que números de lote iguales no se utilicen  
1158 para el mismo producto.
- 1159 **4.32.2** La asignación del número de lote debe registrarse inmediatamente. El registro debe incluir al  
1160 menos la fecha de asignación, identidad del producto y tamaño de lote.
- 1161 **4.33** Debe mantenerse un inventario de todos los documentos que forman el Sistema de Gestión de  
1162 Calidad.  
1163  
1164  
1165  
1166  
1167  
1168  
1169  
1170  
1171  
1172  
1173  
1174  
1175  
1176  
1177  
1178  
1179  
1180  
1181  
1182  
1183  
1184  
1185  
1186

1187 **Capítulo 5**

1188

1189 **Producción**

1190

1191 **Principio**

1192

1193 Las operaciones de producción tienen que seguir procedimientos claramente definidos; tienen que  
1194 cumplir con los principios de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación con el fin de obtener  
1195 productos de la calidad requerida y ser conformes a las autorizaciones de fabricación y  
1196 comercialización pertinentes.

1197

1198 **Normas generales**

1199

1200 **5.1** La producción debe realizarse y supervisarse por personal competente.

1201

1202 **5.2** Toda manipulación de materiales y productos, tales como recepción y cuarentena, muestreo,  
1203 almacenamiento, etiquetado, fraccionamiento, procesamiento, acondicionamiento y distribución debe  
1204 realizarse conforme a instrucciones o procedimientos escritos y, en su caso, registrarse.

1205

1206 **5.3** Todos los materiales entrantes deben comprobarse para asegurar que el envío corresponde al  
1207 pedido. Los envases deben limpiarse cuando sea necesario y etiquetarse con los datos establecidos.

1208

1209 **5.4** Los desperfectos en los envases y cualquier otro problema que pueda afectar de manera adversa a  
1210 la calidad de un material deben investigarse, registrarse y comunicarse al departamento de control de  
1211 calidad.

1212

1213 **5.5** Los materiales entrantes y los productos terminados deben estar en cuarentena, física o  
1214 administrativa inmediatamente después de su recepción o procesamiento, hasta que hayan sido  
1215 liberados para uso o distribución.

1216

1217 **5.6** Los productos intermedios y a granel adquiridos como tales deben tratarse a su recepción como si  
1218 fueran materiales de partida.

1219

1220 **5.7** Todos los materiales y productos deben almacenarse en las condiciones adecuadas establecidas  
1221 por el fabricante y de forma ordenada para permitir la separación de lotes y la rotación de las  
1222 existencias. Esta debe realizarse por la regla primero vence, primero sale (FEFO)

1223

1224 **5.8** Deben llevarse a cabo comprobaciones de rendimiento y balance de cantidades según sea  
1225 necesario para asegurar que no existen discrepancias fuera de los límites aceptables.

1226

1227 **5.9** No deben llevarse a cabo en la misma sala, operaciones con distintos productos simultáneamente  
1228 o consecutivamente, salvo que no haya riesgo de confusión o contaminación cruzada.

1229

1230 **5.10** En todas las etapas del proceso, los productos y materiales deben protegerse de la contaminación  
1231 microbiana y de otro tipo. La realización de controles en proceso y controles ambientales no deben  
1232 tener ningún efecto negativo sobre la calidad del producto u otros productos (ej. contaminación  
1233 cruzada o mezcla).

1234

1235 **5.11** Cuando se trabaja con materiales y productos secos, deben tomarse precauciones especiales para  
1236 prevenir la producción y difusión de polvo. Esto aplica particularmente a la manipulación de  
1237 materiales muy activos o sensibilizantes.

- 1238
- 1239 **5.12** En todo momento durante el proceso, todos los materiales, envases de granel, piezas importantes
- 1240 de los equipos y áreas utilizadas deben rotularse, o identificarse de otra forma, con indicación del
- 1241 producto o material que se esté procesando, su potencia (en su caso), número de lote y el producto
- 1242 procesado anteriormente. Esta indicación debe mencionar también la etapa de producción. Además del
- 1243 texto en los rótulos, a menudo es útil utilizar colores para indicar la situación (por ejemplo, en
- 1244 cuarentena, aceptado, rechazado, limpio).
- 1245
- 1246 **5.13** Los rótulos aplicados a los envases, equipos o locales deben ser claros, inequívocos y en un
- 1247 formato aprobado por la empresa.
- 1248
- 1249 **5.14** Deben llevarse a cabo comprobaciones para asegurar que las tuberías y otras piezas de los
- 1250 equipos utilizados para el transporte de productos de una zona a otra están conectadas de forma
- 1251 correcta.
- 1252
- 1253 **5.15** En la medida de lo posible, debe evitarse cualquier desviación de las instrucciones o
- 1254 procedimientos. Si ocurre una desviación, debe aprobarse por escrito por una persona competente, con
- 1255 la participación del departamento de control de calidad de corresponder.
- 1256
- 1257 **5.16** El acceso a los locales de producción debe restringirse al personal autorizado.
- 1258
- 1259 **Prevención de la contaminación cruzada en la producción**
- 1260
- 1261 **5.17** Normalmente, debe evitarse la producción de otros productos distintos a los medicamentos en las
- 1262 zonas y con los equipos destinados a la producción de medicamentos pero, si se justifica, podría
- 1263 permitirse sólo si se pueden aplicar las medidas para prevenir la contaminación cruzada de los
- 1264 medicamentos descriptas a continuación y en el capítulo 3. La producción y/o almacenamiento de
- 1265 productos tóxicos, tales como los plaguicidas y los herbicidas no deben permitirse en las zonas
- 1266 utilizadas para la fabricación y/o almacenamiento de medicamentos.
- 1267
- 1268 **5.18** Debe prevenirse la contaminación de un material de partida o de un producto con otro material o
- 1269 producto. Debe evaluarse el riesgo de contaminación cruzada accidental resultante de la liberación
- 1270 incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles, material genético u organismos procedentes de
- 1271 sustancias activas, de otros materiales de partida, y de productos en proceso, de residuos en los
- 1272 equipos, y de la ropa de los operarios. La importancia de este riesgo varía con la naturaleza del
- 1273 contaminante y la del producto que está siendo contaminado. Los productos en los que la
- 1274 contaminación cruzada tiene probablemente la mayor importancia son los administrados por inyección
- 1275 y los administrados durante un tiempo prolongado. Sin embargo, la contaminación de todos los
- 1276 productos plantea un riesgo para la seguridad del paciente dependiendo de la naturaleza y el alcance de
- 1277 la contaminación.
- 1278
- 1279 **5.19** La contaminación cruzada debe prevenirse prestando atención al diseño de los locales y los
- 1280 equipos como se describe en el capítulo 3. Esto debe respaldarse prestando atención al diseño del
- 1281 proceso y a la implementación de cualquier medida técnica u organizativa pertinente, que incluyan
- 1282 procesos de limpieza eficaces y reproducibles para controlar el riesgo de contaminación cruzada.
- 1283
- 1284 **5.20** Un proceso de gestión de riesgos para la calidad, que incluya una evaluación de la actividad y
- 1285 toxicológica, debe utilizarse para evaluar y controlar los riesgos de contaminación cruzada derivados
- 1286 de los productos fabricados. Deben tenerse en cuenta también factores que incluyan: el diseño y el uso
- 1287 de la instalación/equipo, el flujo de personal y materiales, controles microbiológicos, características
- 1288 físico-químicas de la sustancia activa (actividad biológica de corresponder), características del

1289 proceso, procesos de limpieza y capacidades analíticas relativas a los límites pertinentes establecidos a  
1290 partir de la evaluación de los productos. El resultado del proceso de gestión de riesgos para la calidad  
1291 debe ser la base para determinar la necesidad, y el alcance de la dedicación de las instalaciones y  
1292 equipos a un determinado producto o familia de productos. Esto puede incluir dedicar partes  
1293 específicas en contacto con el producto o dedicar la instalación completa de fabricación. Puede ser  
1294 aceptable, si se justifica, confinar las actividades de fabricación en un área de producción separada y  
1295 autónoma (área confinada) dentro de una instalación multiproducto.

1296

1297 **5.21** El resultado del proceso de gestión de riesgos para la calidad debe ser la base para determinar el  
1298 alcance de las medidas técnicas u organizativas requeridas para controlar los riesgos de contaminación  
1299 cruzada. Esto puede incluir, pero no se limita a, lo siguiente:

1300

1301 **a) Medidas Técnicas:**

1302 i. Instalaciones dedicadas de fabricación (locales y equipos);

1303 ii. Áreas de producción autónomas que tengan equipos de proceso y sistemas de calefacción,  
1304 ventilación y tratamiento de aire (HVAC) independientes. La calificación de las áreas de  
1305 acuerdo a los productos a manipular/elaborar debe realizarse siguiendo los lineamientos de ISO  
1306 14644-1, 2 y 3 o cualquier otro documento que describa la metodología y los requerimientos  
1307 acorde con los destinos de áreas, similares o superadores del antes mencionado. También puede  
1308 ser deseable aislar ciertos servicios de aquellos utilizados en otras áreas;

1309 iii. Diseño del proceso de fabricación, locales y equipos para minimizar las posibilidades de  
1310 contaminación cruzada durante el proceso, mantenimiento y limpieza;

1311 iv. Uso de "sistemas cerrados" para el procesamiento y transferencia de material/producto entre  
1312 equipos;

1313 v. Uso de sistemas de barrera física, incluso aisladores, como medidas de contención;

1314 vi. Eliminación controlada de polvo cerca de la fuente de contaminación, por ejemplo a través de  
1315 una extracción localizada;

1316 vii. Dedicación de los equipos, dedicación de las partes en contacto con el producto o de las partes  
1317 seleccionadas por más difíciles de limpiar (por ejemplo, filtros), dedicación de herramientas de  
1318 mantenimiento;

1319 viii. Uso de tecnologías desechables de un solo uso;

1320 ix. Uso de equipos diseñados para facilitar la limpieza;

1321 x. Uso adecuado de esclusas y cascada de presiones para confinar el potencial contaminante  
1322 transmitido por el aire dentro de un área especificada;

1323 xi. Minimizar el riesgo de contaminación causada por recirculación o reentrada de aire sin tratar o  
1324 insuficientemente tratado;

1325 xii. Uso de sistemas de limpieza automática *in situ* de eficacia validada;

1326 xiii. Para las zonas comunes de lavado general, separación de las zonas de lavado de equipos, secado  
1327 y almacenamiento;

1328

1329 **b) Medidas organizativas:**

1330 i. Dedicar completamente la instalación de fabricación o una zona autónoma de producción en  
1331 base a fabricación por campañas (dedicada por separación en el tiempo), seguido de un proceso  
1332 de limpieza de eficacia validada;

- 1333 ii. Mantener la ropa de protección específica dentro de las áreas donde se procesan los productos  
1334 con alto riesgo de contaminación cruzada;
- 1335 iii. La verificación de la limpieza después de cada campaña de producto debe considerarse como  
1336 una herramienta de detección de riesgos para la calidad de los productos;
- 1337 iv. Dependiendo del riesgo de contaminación, debe realizarse la verificación de la limpieza de  
1338 superficies sin contacto con el producto y la monitorización del aire dentro del área de  
1339 fabricación y/o áreas contiguas con el fin de demostrar la eficacia de las medidas de control  
1340 contra la contaminación.
- 1341 v. Medidas específicas para el manejo de residuos, aguas contaminadas de lavado y enjuague y  
1342 vestimenta sucia.
- 1343 vi. Registro de derrames, acontecimientos accidentales o desviaciones de procedimientos;
- 1344 vii. Diseño de los procesos de limpieza de locales y equipos de tal manera que los procesos de  
1345 limpieza en sí mismos, no presenten un riesgo de contaminación cruzada;
- 1346 viii. Diseño de registros detallados de los procesos de limpieza para asegurar la finalización de la  
1347 limpieza de acuerdo con los procedimientos aprobados y uso de etiquetas del estado de limpieza  
1348 en equipos y áreas de fabricación;
- 1349 ix. Uso, en base a campañas, de zonas comunes de lavado general;
- 1350 x. Supervisión de la conducta de trabajo para asegurar la eficacia de la formación y el  
1351 cumplimiento con los controles procedimentales pertinentes.  
1352

1353 **5.22** Deben revisarse periódicamente las medidas para prevenir la contaminación cruzada y su eficacia  
1354 de acuerdo a los procedimientos establecidos.  
1355

### 1356 **Validación**

1357

1358 **5.23** Los estudios de validación deben reforzar las normas de Buenas Prácticas de fabricación y deben  
1359 realizarse conforme a procedimientos definidos. Debe registrarse sus resultados y conclusiones.  
1360 (Anexo 5)  
1361

1362 **5.24** Cuando se adopte una nueva fórmula de fabricación o método de preparación, deben tomarse  
1363 medidas para demostrar su idoneidad para el proceso en rutina. Debe demostrarse que el proceso  
1364 definido, usando los materiales y equipos especificados, rinde consistentemente un producto de la  
1365 calidad requerida.  
1366

1367 **5.25** Deben validarse las variaciones significativas del proceso de fabricación, incluso cualquier  
1368 cambio en los equipos o en los materiales, que puedan afectar a la calidad del producto y/o a la  
1369 reproducibilidad del proceso.  
1370

1371 **5.26** Los procesos y procedimientos deben someterse a una revalidación crítica periódica para asegurar  
1372 que siguen siendo capaces de proporcionar los resultados previstos.  
1373

### 1374 **Materiales de Partida**

1375

1376 **5.27** Debe documentarse como parte del sistema de calidad farmacéutico la selección, cualificación,  
1377 aprobación y mantenimiento de proveedores de materiales de partida, junto con su adquisición y  
1378 aceptación. El nivel de supervisión debe ser proporcional a los riesgos que presentan los materiales  
1379 individuales, teniendo en cuenta el origen, el proceso de fabricación, la complejidad de la cadena de

1380 suministro y el uso final al que se destina el material en el medicamento. Debe mantenerse la  
1381 evidencia que respalda la aprobación de cada proveedor/material. El personal involucrado en estas  
1382 actividades debe tener un conocimiento actualizado de los proveedores, la cadena de suministro y los  
1383 riesgos asociados que conllevan. Siempre que sea posible, los materiales de partida deben adquirirse  
1384 directamente del fabricante del material de partida.

1385

1386 **5.28** Los requerimientos de calidad de los materiales de partida establecidos por el fabricante deben  
1387 discutirse y acordarse con los proveedores. Debe documentarse en un acuerdo formal de calidad o  
1388 especificación los aspectos apropiados de producción, análisis y control, incluso el manejo, etiquetado,  
1389 acondicionamiento y requerimientos de distribución, y procedimientos de reclamos, retiros y rechazo.

1390

1391 **5.29** Para la aprobación y mantenimiento de proveedores de sustancias activas y excipientes, se  
1392 requieren los siguientes aspectos:

1393

1394 **a) Sustancias activas**

1395

1396 I. Debe establecerse la trazabilidad de la cadena de suministro y los riesgos asociados, desde los  
1397 materiales de partida de la sustancia activa hasta el medicamento terminado, deben evaluarse  
1398 formalmente y verificarse periódicamente. Deben aplicarse medidas adecuadas para reducir los  
1399 riesgos en la calidad de la sustancia activa.

1400

1401 II. Los registros de la cadena de suministro y de la trazabilidad para cada sustancia activa  
1402 (incluidos los materiales de partida de la sustancia activa) deben estar disponibles y conservarse  
1403 en el fabricante o el importador del medicamento.

1404

1405 III. Deben llevarse a cabo auditorias a fabricantes y distribuidores de sustancias activas para  
1406 confirmar que cumplen con los requisitos pertinentes de las normas de Buenas Prácticas de  
1407 Fabricación y Buenas Prácticas de Distribución. El titular de la autorización de fabricación  
1408 verificará tal cumplimiento, ya sea por sí mismo o a través de una entidad que actúe en su  
1409 nombre en virtud de un contrato. Las auditorias deben tener una duración y alcance apropiados  
1410 para asegurar que se haga una evaluación completa y clara de las BPF; debe tenerse en cuenta la  
1411 posibilidad de contaminación cruzada procedente de otros materiales de la instalación. El  
1412 informe debe reflejar completamente lo que se hizo y vio en la auditoria con cualquier  
1413 deficiencia claramente identificada. Deben implementarse cualquier acción correctiva y  
1414 preventiva necesaria.

1415

1416 IV. Deben emprenderse más auditorias a intervalos definidos por el proceso de gestión de riesgos  
1417 para la calidad para asegurar el mantenimiento de estándares y el uso continuo de la cadena de  
1418 suministro aprobada.

1419

1420 **b) Excipientes**

1421

1422 I. Deben controlarse adecuadamente los excipientes y proveedores de excipientes, en base a los  
1423 resultados de una evaluación formalizada de riesgos para la calidad de los productos terminados.

1424

1425 **5.30** En cada entrega de material de partida debe verificarse la integridad de los envases, incluso el  
1426 precinto de seguridad cuando aplique, así como la correspondencia entre el remito de entrega, la orden  
1427 de compra, los rótulos del proveedor y la información del fabricante y proveedor aprobados mantenida  
1428 por el fabricante del medicamento. Deben documentarse las comprobaciones a la recepción de cada  
1429 entrega.

1430

1431 **5.31** Si una entrega de material está compuesta por diferentes lotes, cada lote tiene que considerarse  
1432 por separado para el muestreo, ensayos y liberación. Aplica el mismo criterio en caso de entregas en  
1433 diferentes días de un mismo lote de material.

1434

1435 **5.32** Los materiales de partida en la zona de almacenamiento deben etiquetarse de forma adecuada  
1436 (véase el ítem 5.13). Las etiquetas deben proporcionar al menos la siguiente información:

1437 I. El nombre designado del producto y el código interno de referencia, en su caso;

1438 II. Un número de lote dado en la recepción;

1439 III. En su caso, la estado del contenido (por ejemplo, en cuarentena, en análisis, liberado,  
1440 rechazado);

1441 IV. En su caso, fecha de caducidad o fecha a partir de la cual es necesario volver a analizarlo.

1442

1443 Cuando se utilicen sistemas de almacenamiento totalmente informatizados, toda la información  
1444 anterior no debe necesariamente figurar de forma legible en la etiqueta.

1445

1446 **5.33** Debe haber procedimientos o medidas adecuadas para asegurar la identidad del contenido de  
1447 cada envase de material de partida. Deben identificarse los envases de los que se hayan tomado  
1448 muestras (véase el capítulo 6).

1449

1450 **5.34** Solo deben utilizarse los materiales de partida que hayan sido liberados por el departamento de  
1451 control de calidad y que estén dentro del período de re análisis. No deben utilizarse materiales de  
1452 partida vencidos.

1453

1454 **5.35** Los fabricantes de productos terminados son responsables de realizar todos los ensayo de  
1455 materiales de partida (ver ítem 5.45). Para la aprobación de los materiales de partida deben  
1456 considerarse, además de los controles de calidad de la monografía (codificados o no), las  
1457 especificaciones incluidas en el certificado de análisis del proveedor. Deben realizar ensayos de  
1458 identificación de cada contenedor del lote de acuerdo con el Anexo 8.

1459

1460 **5.36** Para materiales de partida adquiridos a través de intermediarios (brokers), fuera de su envase  
1461 original del proveedor (fraccionados) debe justificarse y documentarse los motivos de la adquisición y  
1462 deben cumplirse los siguientes requisitos:

1463

1464 i. Debe prestarse especial atención a los controles en la operatoria de fraccionamiento,  
1465 almacenamiento y distribución (transporte y entrega) con el fin de mantener las características de  
1466 calidad de los materiales de partida y para asegurar que los resultados de los ensayos siguen siendo  
1467 aplicables al material entregado;

1468 ii. El fabricante del producto terminado debe realizar auditorías, por sí mismo o a través de  
1469 terceros, a intervalos adecuados basados en el riesgo de la instalación (es) en las que se lleva a cabo  
1470 el fraccionamiento y análisis (incluso el muestreo) de los materiales de partida con el fin de  
1471 asegurar el cumplimiento de las normas de correcta fabricación y las especificaciones de seguridad  
1472 descritos en el certificado de origen del proveedor;

1473 iii. Deberán controlar el certificado de análisis proporcionado por el fabricante/proveedor y el  
1474 certificado de análisis entregado por el intermediario, los que deben estar firmados por una persona  
1475 designada con cualificación y experiencia apropiadas. La firma asegura que cada lote se ha  
1476 revisado de conformidad con las especificaciones acordadas del producto, a no ser que dicha  
1477 garantía se aporte por separado;



1478 iv. El fabricante del medicamento debe tener una experiencia adecuada en lo relativo al  
1479 intermediario o fraccionador del material de partida que incluya la evaluación de los lotes recibidos  
1480 previamente y el histórico de cumplimiento. Debe considerarse que ante cualquier fuera de  
1481 especificación o tendencia debe realizarse una investigación y tomarse las medidas apropiadas.  
1482 Debe suspenderse la adquisición de materiales de partida fraccionados hasta que se completen  
1483 estas medidas.

1484

1485 **5.37** Los materiales de partida sólo deben dispensarse por personal designado, siguiendo un  
1486 procedimiento escrito, para asegurar que los materiales correctos, se pesan o miden con exactitud en  
1487 recipientes limpios y etiquetados adecuadamente.

1488

1489 **5.38** Cada material dispensado, así como su peso o volumen, debe comprobarse independientemente y  
1490 esta comprobación debe registrarse.

1491

1492 **5.39** Los materiales dispensados para cada lote deben mantenerse juntos y visiblemente etiquetados  
1493 como tales.

1494

#### 1495 **Operaciones de procesamiento: productos intermedios y a granel**

1496

1497 **5.40** Antes de iniciar cualquier operación de procesamiento, deben tomarse medidas para asegurar que  
1498 la zona de trabajo y los equipos están limpios y exentos de cualquier material de partida, producto,  
1499 residuo de productos o documento no necesario para la operación en curso.

1500

1501 **5.41** Los productos intermedios y a granel deben mantenerse en las condiciones adecuadas.

1502

1503 **5.42** Los procesos críticos deben validarse (véase "Validación" en este capítulo).

1504

1505 **5.43** Debe llevarse a cabo y registrarse cualquier control en proceso y ambiental necesario.

1506

1507 **5.44** Debe registrarse e investigarse cualquier desviación significativa respecto del rendimiento  
1508 previsto.

1509

#### 1510 **Materiales de acondicionamiento**

1511

1512 **5.45** La selección, cualificación, aprobación y mantenimiento de proveedores de materiales de  
1513 acondicionamiento primario y material impreso recibirán una atención similar a la prestada a los  
1514 materiales de partida.

1515

1516 **5.46** Debe prestarse atención particular al material impreso. Este material debe almacenarse en  
1517 condiciones de seguridad adecuadas para evitar el acceso no autorizado. Las etiquetas cortadas y  
1518 demás materiales impresos sueltos deben almacenarse y transportarse en envases cerrados  
1519 independientes para evitar confusiones. Los materiales de acondicionamiento sólo deben emitirse para  
1520 uso por personal autorizado siguiendo un procedimiento aprobado y documentado.

1521

1522 **5.47** A cada entrega o cada lote de material de acondicionamiento impreso o primario debe darse un  
1523 número específico de referencia o una marca de identificación.

1524

1525 **5.48** El material de acondicionamiento primario o impreso caducado u obsoleto debe destruirse y esta  
1526 eliminación debe registrarse.

1527

#### 1528 **Operaciones de acondicionamiento**

- 1529
- 1530 **5.49** Cuando se establezca un programa de operaciones de acondicionamiento, debe prestarse especial
- 1531 atención para minimizar el riesgo de contaminación cruzada, confusión o sustitución. No deben
- 1532 acondicionarse diferentes productos en estrecha proximidad salvo que exista una separación física.
- 1533
- 1534 **5.50** Antes del inicio de las operaciones de acondicionamiento, deben tomarse medidas para asegurar
- 1535 que la zona de trabajo, las líneas de acondicionamiento, las máquinas impresoras y el resto de equipos
- 1536 estén limpios y exentos de cualquier producto, material o documento utilizado previamente, si estos no
- 1537 son necesarios para la operación en curso. El despeje de la línea debe realizarse conforme a una lista
- 1538 de comprobaciones adecuada.
- 1539
- 1540 **5.51** El nombre y número de lote del producto que se esté manipulando debe mostrarse en cada
- 1541 estación o línea de acondicionamiento.
- 1542
- 1543 **5.52** Todos los productos y materiales de acondicionamiento que se vayan a utilizar deben
- 1544 comprobarse en la entrega al departamento de acondicionamiento para comprobar su cantidad,
- 1545 identidad y conformidad con las instrucciones de acondicionamiento.
- 1546
- 1547 **5.53** Los envases primarios deben estar limpios antes del llenado. Debe prestarse atención para evitar
- 1548 y eliminar cualquier contaminante, como fragmentos de vidrio y partículas metálicas.
- 1549
- 1550 **5.54** Normalmente, el llenado y cerrado deben ir seguidos lo más rápidamente posible por el
- 1551 etiquetado/codificado. Si este no es el caso, deben utilizarse procedimientos adecuados para asegurar
- 1552 que no ocurren confusiones o errores en el etiquetado/codificado.
- 1553
- 1554 **5.55** Debe comprobarse y registrarse la correcta ejecución de cualquier operación de impresión (por
- 1555 ejemplo, números de código, fechas de caducidad) que se lleve a cabo por separado o durante el
- 1556 acondicionamiento. Debe prestarse especial atención a la impresión a mano que debe reconfirmarse a
- 1557 intervalos regulares.
- 1558
- 1559 **5.56** Debe ponerse especial cuidado cuando se utilicen etiquetas cortadas y cuando se lleve a cabo la
- 1560 sobreimpresión fuera de la línea. Normalmente las etiquetas en bobina son preferibles a las etiquetas
- 1561 cortadas, para evitar confusiones.
- 1562
- 1563 **5.57** Deben hacerse comprobaciones para asegurar que los lectores de código electrónicos, contadores
- 1564 de etiquetas o aparatos similares funcionan correctamente.
- 1565
- 1566 **5.58** La información impresa y grabada en los materiales de acondicionamiento debe ser nítida y
- 1567 resistente al deterioro o borrado.
- 1568
- 1569 **5.59** El control del producto en línea durante el acondicionamiento debe incluir al menos las siguientes
- 1570 comprobaciones:
- 1571 i. Aspecto general de los envases;
- 1572 ii. Si los envases están completos;
- 1573 iii. Si se utilizan los productos y materiales de acondicionamiento correctos;
- 1574 iv. Si son correctas las sobreimpresiones;
- 1575 v. Correcto funcionamiento de los controles de línea.
- 1576 vi. Las muestras tomadas de la línea de acondicionamiento no se reincorporen a la misma.

1577  
1578 **5.60** Los productos que hayan estado involucrados en un hecho extraordinario sólo deben  
1579 reintroducirse en el proceso después de inspección especial, investigación y aprobación por personal  
1580 autorizado. Deben conservarse registros detallados de esta operación.

1581  
1582 **5.61** Debe investigarse y explicarse satisfactoriamente, antes de la liberación, cualquier discrepancia  
1583 significativa o extraordinaria observada durante la conciliación de la cantidad de producto a granel y  
1584 materiales impresos de acondicionamiento con el número de unidades producidas.

1585  
1586 **5.62** Tras la finalización de una operación de acondicionamiento debe destruirse cualquier material  
1587 de acondicionamiento codificado sobrante y la destrucción, registrarse. Debe seguirse un  
1588 procedimiento documentado si se devuelven al depósito materiales impresos sin código de lote.

1589  
1590 **Gases**

1591  
1592 **5.63** Los gases (como por ejemplo nitrógeno, aire comprimido) utilizados en contacto con productos  
1593 durante la elaboración deben ser adquiridos a proveedores calificados y autorizados por la Autoridad  
1594 Sanitaria o estar provistos por sistemas de obtención propios. Todo el sistema incluyendo su  
1595 distribución debe estar calificado.

1596  
1597 **5.64** Se deben realizar controles de calidad de los gases en los puntos de uso para verificar el  
1598 cumplimiento de las especificaciones de Farmacopea Nacional o Internacionales o bien de los  
1599 lineamientos internacionales específicos. La frecuencia de realización estará definida de acuerdo al  
1600 tipo de productos con los que están en contacto (por ejemplo sólidos no estériles, líquidos no estériles  
1601 o estériles). En el punto de uso debe instalarse filtros adecuados a la calidad requerida y al uso del o de  
1602 los gases. Se debe realizar un análisis de riesgo que justifique la decisión.

1603  
1604 **Agua calidad farmacéutica**

1605  
1606 **5.65** El **agua** usada en la fabricación de productos farmacéuticos debe poseer una calidad apropiada para el uso  
1607 destinado (Anexo 7).

1608  
1609 **Productos terminados**

1610  
1611 **5.66** Los productos terminados correctamente rotulados, deben retenerse en cuarentena hasta la  
1612 liberación final en las condiciones establecidas por el fabricante.

1613  
1614 **5.66.1** Los rótulos, tal como lo requiere la legislación nacional, deben contener al menos la siguiente  
1615 información:

1616 (a) el nombre del producto;

1617 (b) una lista de los principios activos, mostrando la cantidad de cada uno y una declaración de los  
1618 contenidos netos (ej. número de unidades de dosificación, peso, volumen);

1619 (c) el número de lote asignado por el fabricante;

1620 (d) la fecha de vencimiento en una forma no codificada;

1621 (e) condiciones especiales de almacenamiento o precauciones en la manipulación que puedan ser  
1622 necesarias;

1623 (f) indicaciones de uso, y advertencias y precauciones que puedan ser necesarias;

1624 (g) el nombre y dirección del fabricante o la compañía o persona responsable de colocar el producto en  
1625 el mercado.

1626

1627 **5.67** En el capítulo 6 (control de calidad) se describe la evaluación de los productos terminados y de  
1628 la documentación que es necesaria antes de la liberación para venta del producto.

1629

1630 **5.68** Tras la liberación, los productos terminados se almacenarán como existencias utilizables en las  
1631 condiciones establecidas en la autorización de comercialización o de acuerdo a los estudios de  
1632 estabilidad.

1633

#### 1634 **Materiales rechazados, recuperados y devueltos**

1635

1636 **5.69** Los materiales y productos rechazados deberán rotularse claramente como tales y almacenarse en  
1637 zonas separadas y restringidas. Deben devolverse al proveedor o, en su caso, reprocesarse o destruirse.  
1638 Cualquier medida adoptada debe aprobarse y registrarse por personal autorizado.

1639

1640 **5.70** El reproceso de productos rechazados debe ser una medida excepcional. Sólo se permite si la  
1641 calidad del producto final no está afectada, si se cumplen las especificaciones y si se hace conforme a  
1642 un procedimiento definido y autorizado tras evaluación de los riesgos involucrados. Debe conservarse  
1643 registro del reproceso.

1644

1645 **5.71** La recuperación total o parcial, debe ser una medida excepcional. La recuperación es incorporar  
1646 en un lote del mismo producto en una etapa determinada de la fabricación, de lotes anteriores,  
1647 conformes a la calidad requerida debe autorizarse de antemano. Esta recuperación debe llevarse a cabo  
1648 conforme a un procedimiento definido tras evaluación de los riesgos involucrados, que incluyen  
1649 cualquier posible efecto en su caducidad. La recuperación debe registrarse.

1650

1651 **5.72** El departamento de control de calidad debe considerar la necesidad de realizar análisis  
1652 adicionales de cualquier producto terminado que haya sido reprocesado o al que se haya incorporado  
1653 un producto recuperado.

1654

1655 **5.73** Los productos devueltos del mercado que hayan salido del control del fabricante deben destruirse  
1656 salvo que su calidad sea satisfactoria sin ninguna duda; estos productos pueden considerarse para la  
1657 venta de nuevo, re-etiquetarse o recuperarse en un lote posterior, sólo después de haber sido evaluados  
1658 de forma crítica por el departamento de control de calidad conforme a un procedimiento escrito. En  
1659 esta evaluación debe tenerse en cuenta la naturaleza del producto, cualquier condición especial de  
1660 almacenamiento que requiera, su estado y antecedentes y el tiempo transcurrido desde su distribución.  
1661 En el caso de que surgiera alguna duda sobre la calidad del producto, éste no debe considerarse  
1662 adecuado para su redistribución o reutilización, Cualquier medida adoptada debe registrarse  
1663 adecuadamente.

1664

#### 1665 **Desabastecimiento de producto debido a restricción de la fabricación**

1666

1667 **5.74** El fabricante o titular de la autorización de comercialización debe informar cualquier restricción  
1668 en las operaciones de fabricación que pueda resultar en una limitación inusual en el suministro. Debe  
1669 comunicar de la restricción en el suministro a las autoridades competentes pertinentes, a tiempo para  
1670 facilitar que actúe en consecuencia.

1671

1672

1673

1674

1675 **Capítulo 6**

1676

1677 **Control de Calidad**

1678

1679 **Principio**

1680

1681 Este capítulo debe leerse junto con todas las secciones pertinentes de la guía de BPF.

1682

1683 El control de calidad afecta al muestreo, especificaciones y ensayos así como a la organización,  
1684 documentación y procedimientos de liberación que garanticen la realización de los ensayos pertinentes  
1685 y necesarios y la no aprobación de los materiales para su uso, ni la liberación de los productos para su  
1686 venta o distribución hasta que su calidad haya sido considerada satisfactoria.

1687 El control de calidad no se limita a operaciones de laboratorio, sino que debe intervenir en todas las  
1688 decisiones que puedan afectar a la calidad del producto. La independencia del control de calidad  
1689 respecto a la producción se considera fundamental para el funcionamiento satisfactorio del mismo.

1690

1691 **Normas generales**

1692

1693 **6.1** Cada titular de una autorización de habilitación relacionada con medicamentos debe tener un  
1694 departamento de control de calidad. Este departamento debe ser independiente de los demás y estar  
1695 bajo la autoridad de una persona con las cualificaciones y experiencia adecuadas y disponer de uno o  
1696 más laboratorios de control. Contará con los recursos adecuados para garantizar que todas las  
1697 decisiones de control de calidad se realizan de forma efectiva y fiable.

1698

1699 **6.2** Las principales obligaciones del jefe de control de calidad se resumen en el capítulo 2. El  
1700 departamento de control de calidad en conjunto tendrá también otras tareas, como establecer, validar e  
1701 implementar todos los procedimientos relacionados, supervisar la conservación de las muestras de  
1702 referencia y/o retención de materiales y productos cuando sea aplicable, garantizar el etiquetado  
1703 correcto de envases de materiales y productos, realizar el control de la estabilidad de los productos  
1704 comercializados, participar en la investigación de reclamos relativos a la calidad del producto, etc.  
1705 Todas estas operaciones se realizarán conformes a procedimientos escritos y quedarán registradas.

1706

1707 **6.3** La evaluación de los productos terminados abarcará todos los factores pertinentes incluyendo las  
1708 condiciones de producción, los resultados de los controles durante el proceso, revisión de la  
1709 documentación de fabricación (acondicionamiento incluido), conformidad con la especificación del  
1710 producto terminado y examen del producto acabado en su envase final.

1711

1712 **6.4** El personal de control de calidad tendrá acceso a las zonas de producción con fines de muestreo e  
1713 investigación siempre que sea necesario.

1714

1715 **Buenas prácticas de laboratorio de control de calidad**

1716

1717 **6.5** Los locales y equipos del laboratorio de control deberán cumplir los requisitos generales y  
1718 específicos de las zonas de control de calidad recogidos en el capítulo 3. Los equipos de laboratorio no  
1719 deben moverse de manera rutinaria entre zonas de alto riesgo para evitar la contaminación cruzada  
1720 accidental. En particular, el laboratorio de microbiología debe organizarse de modo que se minimicen  
1721 los riesgos de contaminación cruzada.

1722

1723 **6.6** El personal, locales y equipos de los laboratorios deberán ser adecuados a las tareas determinadas  
1724 por la naturaleza y la magnitud de las operaciones de fabricación. La utilización de laboratorios

1725 externos, de acuerdo a los principios detallados en el capítulo 7 (Actividades contratadas), puede  
1726 aceptarse solamente para determinados controles y por causas especiales, pero debe quedar reflejado  
1727 en los registros de control de calidad.

1728

1729 6.6.1 En caso de plantas pertenecientes al mismo grupo societario, con el mismo Sistema de Calidad  
1730 Farmacéutico y ubicadas en el país, podrían compartir recursos, instalaciones y equipos de control de  
1731 calidad con otra planta del mismo grupo para cumplimentar los controles necesarios y requeridos de  
1732 manera tal de cumplir con el punto 6.1. De ocurrir deben presentar la autorización otorgada por la  
1733 Autoridad Sanitaria.

1734

1735 6.6.2 En caso de empresas independientes, que demuestren una Unión Técnica Formal (UTF),  
1736 ubicadas en el país, pueden compartir recursos, instalaciones y equipos de control de calidad  
1737 perteneciente a la UTF o a una empresa integrante de la misma, para cumplimentar los controles  
1738 necesarios y requeridos de manera tal de cumplir con el punto 6.1. De ocurrir deben presentar la  
1739 autorización otorgada por la Autoridad Sanitaria.

1740

1741 6.6.3 Para empresas independientes pueden tercerizar solamente los ensayos para cumplimentar los  
1742 controles necesarios y requeridos de manera tal de cumplir con el punto 6.1. Deben realizar  
1743 previamente la auditoria del proveedor del servicio.

1744

1745 6.6.4 Los ensayos o controles a los que se refieren los puntos 6.6.1, 6.1.2 y 6.6.3 son solamente  
1746 aquellos que:

1747 - Necesiten utilizar recursos y equipos altamente especializados

1748 - La frecuencia de realización sea tan baja que no justifique la adquisición de los equipos/áreas  
1749 requeridos

1750 - Estén asociados a equipos de alto costo.

1751

## 1752 **Documentación**

1753

1754 **6.7** La documentación de laboratorio debe seguir los principios dados en el capítulo 4. Una parte  
1755 importante de esta documentación se refiere a control de calidad y el departamento de control de  
1756 calidad debe tener a su disposición inmediata los siguientes documentos:

1757 i. Especificaciones;

1758 ii. Procedimientos que describan el muestreo, el análisis, los registros (incluyendo las hojas de  
1759 trabajo analíticas y/o cuadernos de laboratorio), el modo de registrar y de verificar;

1760 iii. Procedimientos y registros para la calibración/calificación y para el mantenimiento de los  
1761 instrumentos y equipos; según corresponda

1762 iv. Procedimiento para la investigación de resultados fuera de especificaciones (OOS) y fuera de  
1763 tendencia (OOT);

1764 v. Informes y/o certificados analíticos;

1765 vi. Datos del control ambiental (agua, aire y otros servicios), cuando sea necesario;

1766 vii. Registros de validación de los métodos de ensayo, cuando sea aplicable.

1767

1768 **6.8** Cualquier documentación de control de calidad relativa a un lote deberá conservarse siguiendo los  
1769 principios dados en el capítulo 4 sobre conservación de documentación de lote.

1770

1771 **6.9** Algunos tipos de datos (por ejemplo resultados de pruebas analíticas, rendimientos, controles  
1772 ambientales...) deben registrarse de una manera que permita realizar evaluación de tendencias.

1773 Cualquier resultado fuera de tendencia o fuera de especificaciones debe considerarse y ser objeto de  
1774 una investigación.

1775

1776 **6.10** Además de la información incluida en la documentación del lote, deben conservarse otros datos  
1777 originales como cuadernos y/o registros de laboratorio de forma que sea fácil su consulta.

1778

### 1779 **Muestreo**

1780

1781 6.11 La toma de muestras debe realizarse y registrarse de acuerdo a procedimientos escritos y  
1782 aprobados que describan:

1783

a. El método de muestreo;

1784

b. Los equipos que deben utilizarse;

1785

c. La cantidad de muestra que debe tomarse;

1786

d. Instrucciones para la posible subdivisión de la muestra;

1787

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

1788

f. Identificación de los envases muestreados;

1789

g. Cualquier precaución especial a tener en cuenta, sobre todo en relación con el muestreo de  
1790 materiales estériles o nocivos;

1791

h. Las condiciones de almacenamiento;

1792

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

1793

1794 6.12 Las muestras deberán ser representativas del lote de materiales o productos de los que se tomen.  
1795 También podrán tomarse otras muestras para controlar la parte más delicada de un proceso (por  
1796 ejemplo, inicio o final de un proceso). El plan de muestreo usado debe justificarse apropiadamente y  
1797 fundamentarse en una aproximación basada en la gestión de riesgos.

1798

1799 6.13 Los envases que contienen las muestras deben llevar una etiqueta que indique el contenido, el  
1800 número de lote, la fecha de muestreo, firma del operador y el o los envases de los que se han  
1801 tomado muestras. Deben manejarse de manera que se minimicen los riesgos de confusión y para  
1802 proteger las muestras de condiciones de almacenamiento adversas.

1803

1804 6.14 La orientación adicional sobre muestras de referencia y retención se encuentra en el anexo 19.

1805

### 1806 **Ensayos**

1807

1808 **6.15** Los métodos analíticos deberán estar validados. Un laboratorio que está usando un método de  
1809 análisis y que no realizó la validación original debe verificar que el método es adecuado. Todas las  
1810 operaciones de control descritas en la autorización de comercialización o en el dossier técnico deberán  
1811 realizarse de acuerdo a los métodos aprobados.

1812

1813 **6.16** Los resultados obtenidos se registrarán. Sobre los resultados de parámetros identificados como  
1814 atributos de calidad o como críticos deben evaluarse tendencias y deben comprobarse para asegurar  
1815 que son coherentes entre sí. Todos los cálculos se examinarán detalladamente.

1816

1817 **6.17** Los ensayos realizados quedarán registrados y los registros incluirán, al menos, los siguientes  
1818 datos:

- 1819 a. Denominación del material o producto y, en su caso forma farmacéutica;
- 1820 b. Número de lote y, en su caso, fabricante y/o proveedor;
- 1821 c. Referencias de las especificaciones y procedimientos de ensayos pertinentes;
- 1822 d. Resultados de los ensayos, con observaciones y cálculos, y referencia a los  
1823 certificados de análisis;
- 1824 e. Fechas de los ensayos;
- 1825 f. Iniciales de las personas que realicen los ensayos;
- 1826 g. Iniciales de las personas que verifiquen ensayos y cálculos; de corresponder
- 1827 h. Declaración inequívoca de aprobación o rechazo (u otra decisión sobre la  
1828 consideración del producto), fecha y firma del responsable designado;
- 1829 i. Referencia a los equipos usados.

1830

1831 **6.18** Todos los controles durante el proceso, incluso los realizados en la zona de producción por  
1832 personal de producción, deberán llevarse a cabo según métodos aprobados por control de calidad y sus  
1833 resultados quedarán registrados.

1834

1835 **6.19** Deberá prestarse especial atención a la calidad de los reactivos de laboratorio, soluciones,  
1836 material de vidrio, patrones de referencia y medios de cultivo. Estos materiales deben prepararse y  
1837 controlarse según procedimientos escritos. El nivel de controles debe ser proporcional a su uso y a los  
1838 datos de estabilidad disponibles

1839

1840 **6.20** Debe establecerse que los patrones de referencia son adecuados para el uso al que se destinan. Se  
1841 debe declarar y documentar de manera clara su aptitud y su certificación para dicho uso. Cuando  
1842 existan patrones de referencia, de un origen oficialmente reconocido, éstos deberán usarse  
1843 preferentemente como patrones de referencia primarios, salvo que se justifique lo contrario de manera  
1844 detallada (se permite el uso de patrones secundarios cuando su trazabilidad con patrones primarios se  
1845 haya demostrado y documentado). Los materiales de referencia deben usarse según el propósito  
1846 descrito en la monografía correspondiente, salvo que se autorice otro uso, por la autoridad nacional  
1847 competente. (Anexo 4)

1848

1849 **6.21** Los reactivos de laboratorio, las soluciones, los patrones de referencia y los medios de cultivo se  
1850 rotularán con la fecha de preparación y de apertura y la firma de la persona que los haya preparado. La  
1851 fecha de caducidad de reactivos y medios de cultivo se reflejará en la etiqueta, junto con las  
1852 condiciones específicas de almacenamiento. Además, en el caso de las soluciones volumétricas, se  
1853 indicarán la última fecha de valoración y el último factor vigente.

1854

1855 **6.22** Cuando sea necesario, deberá indicarse en el envase la fecha de recepción y de apertura de  
1856 cualquier sustancia utilizada en los ensayos (por ejemplo, reactivos, soluciones y patrones de  
1857 referencia). Deberán seguirse las instrucciones de uso y almacenamiento. En algunos casos puede ser  
1858 necesario realizar una prueba de identificación y/u otro ensayo para comprobar los reactivos en el  
1859 momento de su recepción o antes de su utilización.

1860

1861 **6.23** Los medios de cultivo deben prepararse de acuerdo con los requisitos del fabricante del medio,  
1862 salvo que científicamente se justifique. La idoneidad de todos los medios de cultivo debe verificarse  
1863 antes de su uso.

1864



1865 **6.24** Los medios y las cepas microbiológicos usados deben descontaminarse según un procedimiento  
1866 normalizado y se desecharán de manera que se prevenga la contaminación cruzada y se contengan los  
1867 residuos. La caducidad de uso de los medios de cultivo debe establecerse, documentarse y justificarse  
1868 científicamente.

1869

1870 **6.25** Los animales utilizados para comprobar componentes, materiales o productos, se mantendrán en  
1871 cuarentena antes de su utilización, cuando así corresponda. Estos animales se mantendrán y  
1872 controlarán de forma que quede garantizada su idoneidad para el uso previsto. Los animales estarán  
1873 identificados y se llevarán registros adecuados que reflejen las circunstancias de su utilización.

1874

1875 **Estudios de estabilidad en curso (en inglés, ongoing)**

1876

1877 **6.26** Una vez comercializado un medicamento, debe controlarse su estabilidad de acuerdo con un  
1878 programa continuo y apropiado, que permita detectar cualquier incidencia en su estabilidad (ej.:  
1879 cambios en los niveles de impurezas o en el perfil de disolución o actividad biológica) asociado con la  
1880 formulación en el envase comercializado. Los ensayos microbiológicos deberán realizarse al inicio y  
1881 fin del estudio.

1882

1883 **6.27** El propósito de los estudios de estabilidad en curso, es controlar el producto durante su periodo  
1884 de validez, para comprobar que cumple y que puede esperarse que cumpla, con las especificaciones en  
1885 las condiciones de almacenamiento establecidas.

1886

1887 **6.28** Esto es de aplicación principalmente a los productos en su envase final, pero debe también  
1888 considerarse la inclusión, en el estudio de estabilidad, del producto a granel. Por ejemplo, cuando el  
1889 producto a granel se almacena durante un largo periodo, antes de ser acondicionado y/o enviado de  
1890 una planta de fabricación a otra planta para su acondicionamiento, se debe evaluar y estudiar el  
1891 impacto en la estabilidad en el producto final y bajo las condiciones ambientales a las que está  
1892 sometido. Asimismo, se deben tener en cuenta los productos intermedios que son almacenados y  
1893 usados durante largos periodos de tiempo. Los estudios de estabilidad de productos reconstituidos se  
1894 realizan durante el desarrollo del producto y en principio no hay necesidad de una monitorización en  
1895 curso. No obstante, cuando sea pertinente, debe monitorizarse también la estabilidad del producto  
1896 reconstituido.

1897

1898 **6.29** El estudio de estabilidad en curso debe describirse en un protocolo, según lo establecido en el  
1899 capítulo 4 de esta guía y los resultados deben reflejarse en un informe. Deben realizarse según las  
1900 condiciones ICH (*Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*)  
1901 estandarizadas para ensayos a largo plazo o según normas vigentes nacionales o internacional, y en  
1902 consonancia con las condiciones establecidas para el producto.

1903

1904 **6.30** El protocolo del estudio de estabilidad en curso debe abarcar hasta el final del periodo de validez  
1905 del producto y debe incluir, pero no estar limitado, a los siguientes parámetros:

- 1906 1. Número de lote (s) por dosis y por tamaños de lote diferentes, si procede;
- 1907 2. Métodos de ensayo físicos, químicos, microbiológicos y biológicos de relevancia;
- 1908 3. Criterios de aceptación;
- 1909 4. Referencia a los métodos de ensayo;
- 1910 5. Descripción del sistema de cierre del envase(s);
- 1911 6. Frecuencia de los ensayos (periodos de tiempo);

- 1912 7. Descripción de las condiciones de almacenamiento;
- 1913 8. Equipos usados (por ejemplo, las cámaras de estabilidad, entre otros) calificados;
- 1914 9. Otros parámetros específicos aplicables al medicamento en estudio.

1915

1916 **6.31** El protocolo del estudio de estabilidad en curso puede diferir de las condiciones de los estudios a  
1917 largo plazo inicialmente declarados en el expediente de registro, si se justifica y documenta en el  
1918 protocolo (por ejemplo la frecuencia de los ensayos o cuando se actualiza para adaptarla a las  
1919 recomendaciones de la ICH).

1920

1921 **6.32** Los estudios de estabilidad deben ser realizados en un número de lotes y con una frecuencia que  
1922 proporcione los datos suficientes para realizar un análisis de la tendencia de los parámetros. En el  
1923 estudio de estabilidad debe incluirse por lo menos un lote por año de producto fabricado/  
1924 **comercializado**, por dosis y tipo de acondicionamiento primario diferente, si fuera pertinente, a menos  
1925 que esté justificado (por ejemplo, que no se haya fabricado durante el año). Para aquellos productos en  
1926 los que el monitoreo de los datos del estudio de estabilidad en curso requiera ensayos en los que se  
1927 utilicen animales y no se disponga de técnicas alternativas adecuadas validadas, la frecuencia del  
1928 ensayo debe establecerse en base a una aproximación riesgo-beneficio. Puede aplicarse el principio de  
1929 los diseños factoriales y matriciales si se justifica científicamente en el protocolo.

1930

1931 **6.33** En ciertas situaciones, se deben incluir lotes adicionales en el estudio de estabilidad en curso. Por  
1932 ejemplo, un estudio de estabilidad en curso debe realizarse después de cualquier cambio significativo o  
1933 desviación importante del proceso de fabricación o de acondicionamiento. Se debe considerar la  
1934 inclusión de lotes en los que haya habido operaciones de reelaboración, reprocesado o recuperación.

1935

1936 **6.34** Los resultados del estudio de estabilidad en curso deben estar disponibles para el personal  
1937 responsable y en particular, para la(s) Persona(s) Autorizada(s). Cuando los estudios de estabilidad en  
1938 curso son llevados a cabo en una planta diferente de la planta de fabricación/**comercialización** del  
1939 granel o del producto terminado, debe haber un acuerdo escrito entre ambas partes. Los resultados de  
1940 los estudios de estabilidad en curso, deben estar disponibles en la planta de  
1941 fabricación/**comercialización**, para poder ser revisados por la autoridad competente. En el acuerdo  
1942 debe figurar que la autoridad sanitaria puede llevar a cabo una auditoria en la planta prestadora del  
1943 servicio cuando corresponda.

1944

1945 **6.35** Deben investigarse los resultados fuera de especificaciones así como cualquier tendencia fuera  
1946 de lo esperado. Aquellos resultados fuera de especificaciones, confirmados o con tendencia negativa  
1947 significativamente relevante, que afecten a lotes de producto que se encuentran en el mercado se deben  
1948 comunicar a las autoridades competentes pertinentes. Debe analizarse el posible impacto en los lotes  
1949 en el mercado, de acuerdo al capítulo 8 de la presente guía y en consulta con las autoridades  
1950 competentes pertinentes.

1951

1952 **6.36** Deben documentarse y mantenerse en un informe, todos los datos generados en el estudio,  
1953 incluyendo cualquier conclusión provisional. Este informe debe revisarse de forma periódica.

1954

#### 1955 **Transferencia técnica de métodos analíticos**

1956

1957 **6.37** Antes de transferir el método analítico, el laboratorio que realiza la transferencia debe verificar  
1958 que todos los métodos analíticos cumplen con aquellos descritos en la autorización de  
1959 comercialización o en el dossier técnico correspondiente. La validación original del método(s) debe  
1960 revisarse para asegurar el cumplimiento con los requisitos ICH actuales. Debe realizarse y

1961 documentarse un estudio comparativo (“gap analysis”) para identificar cualquier validación  
1962 suplementaria que deba realizarse antes de comenzar el proceso de transferencia técnica.  
1963

1964 **6.38** La transferencia de métodos analíticos de un laboratorio (laboratorio de transferencia) a otro  
1965 laboratorio (laboratorio receptor) debe describirse en un protocolo detallado.  
1966

1967 **6.39** El protocolo de transferencia debe incluir, entre otros, los siguientes parámetros:

- 1968 a. Identificación del ensayo a realizar y los métodos analíticos relevantes que se transfieren;  
1969 b. Identificación de los requisitos adicionales de formación;  
1970 c. Identificación de los patrones y las muestras a analizarse;  
1971 d. Identificación de cualquier condición especial de transporte y conservación de los  
1972 productos de ensayo;  
1973 e. Los criterios de aceptación que deben basarse en el estudio de validación en vigor de la  
1974 metodología y con respecto a los requerimientos ICH;  
1975

1976 **6.40** Las desviaciones del protocolo deben investigarse antes de cerrar el proceso de transferencia  
1977 técnica. El informe de transferencia técnica debe documentar el resultado comparativo del proceso y si  
1978 procede, debe identificar los puntos en las que se requeriría una revalidación del método analítico.  
1979

1980  
1981  
1982  
1983  
1984  
1985  
1986  
1987  
1988  
1989  
1990  
1991  
1992  
1993  
1994  
1995  
1996  
1997  
1998  
1999  
2000  
2001  
2002  
2003  
2004  
2005  
2006  
2007  
2008  
2009

2010 **Capítulo 7**

2011

2012 **Actividades contratadas**

2013

2014 **Principio**

2015

2016 Cualquier actividad incluida en la Guía de BPF que sea contratada debe estar adecuadamente definida,  
2017 acordada y controlada para evitar malentendidos que puedan dar como resultado un producto u  
2018 operación de calidad insatisfactoria.

2019

2020 Se formalizará un contrato por escrito entre el agente contratante y el agente contratado que establezca  
2021 claramente las responsabilidades de cada parte. El sistema de gestión de calidad del agente contratante  
2022 debe reflejar claramente el modo en el que la Persona Autorizada que certifica cada lote de producto  
2023 para su liberación ejerce toda su responsabilidad.

2024

2025 **General**

2026

2027 **7.1** Se formalizará un contrato por escrito que cubra las actividades contratadas, los productos u  
2028 operaciones relacionadas y cualquier acuerdo técnico hecho en relación con él.

2029

2030 **7.2** Todos los acuerdos para las actividades contratadas incluyendo cualquier modificación de tipo  
2031 técnico u otros acuerdos que se propongan deberán estar en concordancia con la normativa vigente y  
2032 con la Autorización de Comercialización del producto en cuestión, cuando sea aplicable.

2033

2034 **7.3** Cuanto el titular de la Autorización de Comercialización y el fabricante no sean el mismo, se debe  
2035 disponer de acuerdos adecuados, teniendo en cuenta los principios descritos en este capítulo.

2036

2037 **Agente contratante**

2038

2039 **7.4** El sistema de calidad farmacéutico del contratante debe incluir el control y la revisión de cualquier  
2040 actividad contratada. El contratante es el último responsable de asegurar que hay procesos establecidos  
2041 para asegurar el control de las actividades contratadas. Estos procesos deben incorporar los principios  
2042 de la gestión de riesgos e incluir en particular:

2043

2044 **7.5** Previamente a las actividades contratadas, el contratante es responsable de evaluar la legalidad,  
2045 idoneidad y la competencia del contratado para llevar a cabo con éxito las actividades contratadas. El  
2046 contratante también es responsable de asegurar por medio del contrato que se siguen los principios y  
2047 directrices de las BPF tal y como se interpretan en esta guía.

2048

2049 **7.6** El contratante debe proporcionar al contratado toda la información y conocimientos necesarios  
2050 para realizar las operaciones contratadas correctamente de acuerdo con la normativa vigente y con la  
2051 Autorización de Comercialización del producto en cuestión. El contratante debe asegurarse de que el  
2052 contratado sea totalmente consciente de cualquier problema relacionado con el producto o con el  
2053 trabajo que pudiera originar un riesgo en sus instalaciones, equipos, personal, otros materiales y otros  
2054 productos.

2055

2056 **7.7** El contratante debe controlar y revisar el desempeño del contratado y la identificación e  
2057 implementación de cualquier mejora necesaria.

2058

2059 **7.8** El contratante debe ser responsable de la revisión y evaluación de los registros y de los resultados  
2060 relacionados con las actividades contratadas. Además también debe asegurar, bien por sí mismo o

2061 basándose en la confirmación de la Persona Autorizada del contratado, que todos los productos y  
2062 materiales que le sean entregados por el contratado han sido procesados de acuerdo a las BPF y a la  
2063 Autorización de Comercialización.

2064

#### 2065 **Agente contratado**

2066

2067 **7.9** El contratado debe ser capaz de realizar satisfactoriamente el trabajo encargado por el contratante,  
2068 teniendo para ello instalaciones adecuadas, equipos, conocimiento, experiencia y personal competente.

2069

2070 **7.10** El contratado debe asegurar que todos los productos, materiales y conocimiento que le sean  
2071 entregados son adecuados para su fin previsto.

2072

2073 **7.11** El contratado no subcontratará a un tercero ninguna parte del trabajo que le haya sido confiado  
2074 por contrato por el contratante.

2075

2076 **7.12** El contratado no deberá hacer cambios sin autorización, fuera de los términos del contrato, que  
2077 puedan afectar negativamente a la calidad de las actividades subcontratadas por el contratante.

2078

2079 **7.13** El contratado deberá entender que las actividades contratadas, incluyendo el análisis del contrato,  
2080 pueden estar sujetas a inspección por parte de las autoridades competentes

2081

#### 2082 **Contrato**

2083

2084 **7.14** Deberá redactarse un contrato entre el contratante y el contratado que especifique sus  
2085 responsabilidades respectivas y formas de comunicación en relación con las actividades contratadas.  
2086 Los aspectos técnicos del contrato deberán ser elaborados por personas competentes con un  
2087 conocimiento adecuado en relación con las actividades contratadas y las Normas de Buenas Prácticas  
2088 de Fabricación. Todos los acuerdos para las actividades contratadas deben ser conformes con la  
2089 legislación vigente y la Autorización de Comercialización del producto en cuestión y recibir la  
2090 aprobación de ambas partes.

2091

2092 **7.15** El contrato debe describir claramente quién asume la responsabilidad de cada etapa de la  
2093 actividad contratada, e.j. gestión de conocimiento, transferencia tecnológica, cadena de suministro,  
2094 calidad y adquisición de materiales, análisis y liberación de materiales, responsabilidad de la  
2095 producción y controles de calidad (incluyendo controles en proceso, muestreo y análisis) y  
2096 validaciones. Las personas autorizadas del contratante y del contratado son solidariamente  
2097 responsables ante la Autoridad Sanitaria.

2098

2099 **7.16** El contratante deberá conservar, o tener a su disposición, todos los registros relacionados con las  
2100 actividades contratadas, e.j. registros de producción, análisis y distribución, así como las muestras de  
2101 referencia. Cualquier dato importante para evaluar la calidad de un producto en caso de reclamos o  
2102 sospecha de algún defecto, o para investigar en el caso de sospecha de producto falsificado debe estar  
2103 accesible y especificado en los procedimientos pertinentes del contratante.

2104

2105 **7.17** El contrato debe permitir al contratante auditar las actividades subcontratadas.

2106

2107

2108

2109

2110

2111

2112 **Capítulo 8**

2113

2114 **Reclamos, defectos de calidad y Retiros de productos**

2115

2116 **Principio**

2117

2118 a. Con el fin de proteger la salud pública, debe establecerse un sistema y procedimientos  
2119 apropiados para registrar, evaluar, investigar y revisar reclamos que incluyan defectos  
2120 potenciales de calidad, y si fuera necesario, retirar de una forma rápida y eficaz los  
2121 medicamentos de uso humano y medicamentos en investigación de la cadena de distribución.  
2122 Deben aplicarse los principios de gestión de riesgos para la calidad a la investigación y  
2123 evaluación de los defectos de calidad y para el proceso de toma de decisiones en relación con  
2124 las acciones correctivas y preventivas de los Retiros de productos y otras medidas de  
2125 minimización de riesgos. En el capítulo 1 se proporciona una guía en relación con estos  
2126 principios.

2127

2128 b. Todas las autoridades competentes involucradas deben estar informadas a tiempo, en caso de  
2129 que se confirme un defecto de calidad (fabricación defectuosa, deterioro del producto,  
2130 detección de falsificación, incumplimiento de la autorización de comercialización o cualquier  
2131 otro problema grave de calidad) de un medicamento que puede dar lugar al retiro del producto  
2132 o a una restricción anormal en el suministro.

2133

2134

2135 **Personal y organización**

2136

2137 **8.1** Personal apropiadamente entrenado y experimentado debe ser responsable de la gestión de  
2138 reclamos y de las investigaciones de defectos de calidad y para decidir las medidas que deben  
2139 adoptarse para gestionar cualquier riesgo(s) potencial(es) presentado por dichos problemas, incluso las  
2140 Retiros. Dicho personal deberá ser independiente de la organización de ventas y marketing, a menos  
2141 que se justifique lo contrario. Si entre estas personas no se incluye a la persona calificada responsable  
2142 de la certificación para la liberación del lote o lotes en cuestión, debe ponerse formalmente en  
2143 conocimiento de esta última a tiempo, de cualquier investigación, medida de minimización de riesgos  
2144 y retirada.

2145

2146 **8.2** Deben estar disponible personal entrenado y recursos suficientes para la gestión, evaluación,  
2147 investigación y revisión de los reclamos y defectos de calidad y para la implementación de cualquier  
2148 medida de minimización de riesgos. También deben estar disponibles personal entrenado y recursos  
2149 suficientes para la gestión de la interacción con las autoridades competentes.

2150

2151 **8.3** Debe considerarse el uso de equipos interdisciplinarios, que incluyan personal de gestión de  
2152 calidad apropiadamente formado.

2153

2154

2155 **Procedimientos para la gestión e investigación de reclamos que incluyen posibles defectos de**  
2156 **calidad**

2157

2158 **8.4** Deberá haber procedimientos escritos que describan las medidas a tomar en caso de reclamos.  
2159 Todos los reclamos deben documentarse y evaluarse para establecer si representan un potencial  
2160 defecto de calidad u otro problema.

2161

2162 **8.5** Se debe poner especial atención al establecer si un reclamo o un supuesto defecto de calidad están  
2163 relacionados con una falsificación.

2164

2165 **8.6** Como no todos los reclamos recibidos por una compañía pueden representar defectos reales de  
2166 calidad, los reclamos que no indiquen un defecto potencial de calidad deben documentarse  
2167 adecuadamente y comunicarse al grupo pertinente o a la persona responsable de la investigación y la  
2168 gestión de los reclamos de esta naturaleza, tales como sospechas de reacciones adversas.

2169

2170 **8.7** Deberá haber procedimientos establecidos para facilitar una solicitud de investigación de la  
2171 calidad de un lote de un medicamento con el fin de respaldar la investigación de una sospecha de  
2172 reacción adversa comunicada.

2173

2174 **8.8** Cuando se inicia una investigación de un defecto de calidad, debe haber procedimientos  
2175 establecidos para cubrir, al menos, los siguientes puntos:

2176 i. La descripción del defecto de calidad comunicado.

2177 ii. La determinación del alcance del defecto de calidad. Como parte de esto, debe considerarse la  
2178 verificación o el análisis de las muestras de referencia y/o de retención, y en ciertos casos,  
2179 debe llevarse a cabo una revisión del registro de la producción del lote, el registro de la  
2180 certificación del lote y los registros de la distribución (especialmente para productos sensibles  
2181 a temperatura).

2182 iii. La necesidad de solicitar una muestra del producto defectuoso del reclamante, o su  
2183 devolución, y, cuando se proporciona una muestra, la necesidad de llevar a cabo una  
2184 evaluación apropiada.

2185 iv. La evaluación del riesgo(s) ocasionado por el defecto de calidad, basado en la gravedad y el  
2186 alcance del defecto de calidad.

2187 v. El proceso de toma de decisiones que va a utilizarse en relación con la potencial necesidad de  
2188 tomar medidas de minimización de riesgos en la cadena de distribución, tales como los retiros  
2189 de lote o de producto, u otras medidas.

2190 vi. La evaluación del impacto que puede tener cualquier medida de retiro en la disponibilidad  
2191 para los pacientes del medicamento en cualquier mercado afectado, y la necesidad de notificar  
2192 tal impacto a las autoridades competentes pertinentes.

2193 vii. Las comunicaciones internas y externas que deben hacerse en relación con un defecto de  
2194 calidad y su investigación.

2195 viii. La identificación de la causa(s) raíz potencial(es) del defecto de calidad.

2196 ix. La necesidad de identificar e implementar acciones correctivas y preventivas (CAPAs)  
2197 apropiadas para el problema, y para la evaluación de la eficacia de esas CAPAs.

2198

### 2199 **Investigación y toma de decisiones**

2200

2201 **8.9** La información comunicada relativa a posibles defectos de calidad debe registrarse, incluyendo  
2202 todos los detalles originales. La validez y el alcance de todos los defectos de calidad comunicados  
2203 deben documentarse y evaluarse de acuerdo con los principios de gestión de riesgos para la calidad  
2204 con el fin de apoyar las decisiones relativas al grado de investigación y medidas tomadas.

2205

2206 **8.10** Si se descubre o sospecha un defecto de calidad en un lote, habrá que considerar si es necesario  
2207 comprobar otros lotes y en algunos casos, otros productos, para determinar si se han visto también

2208 afectados. En especial, deberán investigarse otros lotes que puedan contener partes del lote defectuoso  
2209 o componentes defectuosos.

2210

2211 **8.11** Las investigaciones de los defectos de calidad deben incluir una revisión de los informes de  
2212 defectos de calidad anteriores o cualquier otra información pertinente sobre cualquier indicación de  
2213 problemas específicos o repetitivos que requieran atención y posiblemente una acción regulatoria  
2214 adicional.

2215

2216 **8.12** Las decisiones que se toman durante y posteriormente a las investigaciones de los defectos de  
2217 calidad deben reflejar el nivel de riesgo que presentan, así como la gravedad de cualquier  
2218 incumplimiento con respecto a los requisitos de la autorización de comercialización o de las normas de  
2219 Buenas Prácticas de Fabricación. Tales decisiones deben tomarse a tiempo para garantizar que se  
2220 mantiene la seguridad del paciente, de manera que sean proporcionales con el nivel de riesgo que  
2221 presentan dichos problemas.

2222

2223 **8.13** Como la información completa sobre la naturaleza y alcance del defecto de calidad puede no  
2224 siempre estar disponible en las primeras etapas de una investigación, los procesos de toma de  
2225 decisiones deben aún así garantizar que las medidas de minimización de riesgos apropiadas se adoptan  
2226 en un momento adecuado durante tales investigaciones. Todas las decisiones y medidas adoptadas  
2227 como resultado de un defecto de calidad deberán documentarse.

2228

2229 **8.14** El fabricante o titular de la autorización de comercialización deberá informar a tiempo de un  
2230 defecto de calidad a todas autoridades competentes involucradas en aquellos casos en los cuales el  
2231 defecto de calidad puede conllevar un retiro del producto o una restricción anormal en el suministro  
2232 del producto.

2233

#### 2234 **Análisis de causa raíz y acciones correctivas y preventivas**

2235

2236 **8.15** Debe aplicarse un nivel adecuado de análisis de causa raíz durante la investigación de los  
2237 defectos de calidad. En los casos en los que la(s) causa(s) raíz (ces) real(es) del defecto de calidad no  
2238 se pueda(n) determinar, debe considerarse la identificación de la causa(s) raíz más probable(s) y  
2239 abordarse éstas.

2240

2241 **8.16** Cuando se sospeche o identifique un error humano como la causa de un defecto de calidad, éste  
2242 debe formalmente justificarse y debe ponerse cuidado a fin de garantizar que, si existen, errores o  
2243 problemas de proceso, de procedimiento o en la base del sistema no se pasan por alto.

2244

2245 **8.17** Deben identificarse y llevarse a cabo CAPA's adecuadas en respuesta a un defecto de calidad. La  
2246 eficacia de tales acciones debe monitorizarse y evaluarse.

2247

2248 **8.18** Deben revisarse los registros de defectos de calidad y realizarse a intervalos regulares un análisis  
2249 de tendencias para evaluar cualquier indicación de problemas específicos o recurrentes que requieren  
2250 atención.

2251

#### 2252 **Retiros de productos y otras medidas potenciales de minimización de riesgos**

2253

2254 **8.19** Debe haber procedimientos establecidos por escrito, revisados a intervalos regulares y  
2255 actualizados cuando sea necesario, para llevar a cabo cualquier actividad de retiro o implementar  
2256 cualquier otra medida de minimización de riesgos. Los mismos deben adecuarse a la Disposición  
2257 ANMAT vigente para Retiros de Productos del Mercado.

2258



- 2259 **8.20** Después de que un producto se ha puesto en el mercado, cualquier recuperación de éste desde la  
2260 cadena de distribución, como consecuencia de un defecto de calidad, debe considerarse y gestionarse  
2261 como un retiro. (Esta disposición no se aplica a la recuperación (o devolución) de muestras del  
2262 producto provenientes de la cadena de distribución para facilitar una investigación de una  
2263 incidencia/informe por defecto de calidad).  
2264
- 2265 **8.21** En cualquier momento debe poderse iniciar con rapidez las operaciones de retiro. En algunos  
2266 casos para proteger la salud pública podría necesitarse iniciar las operaciones de retiro antes de  
2267 establecer la causa(s) raíz y el alcance total del defecto de calidad.  
2268
- 2269 **8.22** Los registros de distribución del lote/producto deben estar fácilmente disponibles para las  
2270 personas responsables de los Retiros, y deben contener suficiente información sobre los mayoristas y  
2271 sobre los clientes abastecidos directamente (con direcciones, números de teléfono y/o fax dentro y  
2272 fuera de la jornada laboral, lotes y cantidades entregadas), incluso para aquellos productos exportados  
2273 y muestras médicas.  
2274
- 2275 **8.23** Debe considerarse, previa consulta con las autoridades competentes, el alcance de la medida del  
2276 retiro de la cadena de distribución, teniendo en cuenta el potencial riesgo para la salud pública y  
2277 cualquier impacto que la medida propuesta pudiera originar. Debe informarse también a las  
2278 autoridades competentes en situaciones en las no se propone una medida de retiro para un lote  
2279 defectuoso porque éste haya caducado.  
2280
- 2281 **8.24** Todas las autoridades competentes concernidas deben ser informadas con antelación en los casos  
2282 en que se desea retirar productos. Para problemas muy serios (por ejemplo, aquellos con impacto  
2283 potencial grave para la salud humana) pueden tomarse medidas rápidas de minimización de riesgos  
2284 (tales como la retiro del producto) antes de notificar a las autoridades competentes. Siempre que sea  
2285 posible, antes de su ejecución debe tratarse de acordar éstas con las autoridades competentes  
2286 concernidas.  
2287
- 2288 **8.25** Los productos retirados deben identificarse y almacenarse separadamente en una zona segura  
2289 mientras se esté a la espera de una decisión sobre su destino final. Debe realizarse y documentarse una  
2290 disposición formal de todos los lotes retirados del mercado.  
2291
- 2292 **8.26** Debe registrarse la evolución del proceso de retiro hasta su cierre y se elaborará un informe final,  
2293 que incluya un balance entre las cantidades de los productos/lotes concernidos que se hayan  
2294 distribuido y las que se hayan recuperado.  
2295
- 2296 **8.27** La efectividad de las disposiciones sobre Retiros debe evaluarse periódicamente para confirmar  
2297 que sigue siendo robusta y adecuada para su uso. Tales evaluaciones deben extenderse tanto a  
2298 situaciones en horarios de oficina como a situaciones fuera del horario de oficina, y cuando se lleven a  
2299 cabo dichas evaluaciones debe considerarse la realización de simulacros. Esta evaluación debe  
2300 documentarse y justificarse.  
2301
- 2302 **8.28** Además de los Retiros, pueden considerarse otras medidas de minimización de riesgos  
2303 potenciales para gestionar los riesgos presentados por los defectos de calidad. Tales medidas pueden  
2304 incluir la emisión de mensajes de advertencia a los profesionales sanitarios en relación al uso un lote  
2305 que es potencialmente defectuoso. Estos deben considerarse caso por caso, y discutirse con las  
2306 autoridades competentes concernidas.  
2307  
2308  
2309

2310 **Capítulo 9**

2311

2312 **Autoinspección**

2313

2314 **Principio**

2315

2316 Será necesario realizar autoinspecciones para comprobar el grado de aplicación y cumplimiento de las  
2317 Normas de Buenas Prácticas de Fabricación y proponer las necesarias medidas correctivas.

2318

2319 **9.1** Los siguientes aspectos tendrán que examinarse periódicamente siguiendo un programa  
2320 preestablecido para verificar su conformidad con los principios de Garantía de Calidad: asuntos de  
2321 personal, locales, equipos, documentación, producción, control de calidad, distribución de  
2322 medicamentos, medidas de tratamiento de reclamos y retiros de productos y autoinspección.

2323

2324 **9.2** Las autoinspecciones tendrán que ser realizadas de forma independiente y pormenorizada por una  
2325 persona o personas competentes nombradas a tal efecto por la empresa. También pueden ser útiles las  
2326 inspecciones independientes realizadas por expertos ajenos a la empresa.

2327

2328 **9.3** Todas las autoinspecciones deberán quedar registradas. Los informes incluirán todas las  
2329 observaciones realizadas durante las inspecciones y, en su caso, las medidas correctivas propuestas.  
2330 También quedarán registradas las declaraciones sobre las actividades emprendidas como consecuencia  
2331 de la autoinspección.

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 Capítulo 10**

2362

**2363 GLOSARIO**

2364

2365 Las definiciones recogidas a continuación se aplican a las palabras según se utilizan en esta Guía, pero  
2366 pueden tener sentidos diferentes en otros contextos. Algunos términos específicos se encuentran en los  
2367 anexos correspondientes.

2368

**2369 ACONDICIONAMIENTO**

2370 Todas las operaciones, incluidos el envasado y etiquetado/rotulado, a que debe someterse un producto  
2371 a granel para convertirse en producto terminado.

2372 El llenado estéril (aséptico o con esterilización final) no forma normalmente parte del  
2373 acondicionamiento, teniendo en cuenta que el producto a granel incluye envase primario y su  
2374 contenido.

2375

**2376 AGENTES BIOLÓGICOS**

2377 Microorganismos, incluidos los obtenidos por ingeniería genética, cultivos celulares y endoparásitos,  
2378 sean o no patógenos.

2379

**2380 AREA/ ZONA CONTROLADA**

2381 Zona construida y que funciona de forma que hay cierto grado de control de la introducción de  
2382 contaminación potencial (con suministro de aire que se aproxime al grado D o superior) y de las  
2383 consecuencias de la liberación accidental de organismos vivos. El nivel de control ejercido reflejará la  
2384 naturaleza del organismo empleado en el proceso. Como requisito mínimo, la zona se mantendrá a  
2385 presión negativa con respecto al medio ambiente externo inmediato y permitirá la eliminación eficaz  
2386 de pequeñas cantidades de contaminantes vehiculizados por el aire.

2387

**2388 AREA/ZONA LIMPIA**

2389 Área cuyo ambiente está controlado de forma determinada respecto a la contaminación microbiológica  
2390 y por partículas, y que está construida y se utiliza de forma que queda reducida la introducción,  
2391 generación y retención de contaminantes dentro del área.

2392

**2393 AREA/ ZONA LIMPIA SEGREGADA**

2394 Zona construida y que funciona de manera que cumple al mismo tiempo los objetivos de una zona  
2395 limpia y de una zona segregada.

2396

**2397 AREA/ ZONA SEGREGADA O CONFINADA**

2398 Área la cual provee una separación completa y total de todos los aspectos de una operación,  
2399 incluyendo movimiento del personal y equipos, con procedimientos establecidos, controles y  
2400 verificaciones o monitoreo. Esto incluye barreras físicas así como sistemas de tratamiento de aire  
2401 separados pero no necesariamente implica dos edificios separados.

2402

**2403 AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

2404 Documento legal emitido por la Autoridad Sanitaria Nacional competente, que establece la  
2405 composición y formulación detallada del producto y las especificaciones de farmacopea u otras  
2406 especificaciones reconocidas de sus ingredientes y del producto final, e incluye detalles de materiales  
2407 de acondicionamiento, rótulos y vida útil.

2408

**2409 BANCO CELULAR**

2410 Es un sistema en el que se fabrican lotes sucesivos de un producto por cultivo en células derivadas del  
2411 mismo banco celular maestro (totalmente caracterizado para identidad y ausencia de contaminantes).  
2412 Se usa cierto número de envases del banco celular maestro para preparar un banco celular de trabajo.  
2413 El sistema de banco de células se valida a nivel de pases o por el número de duplicaciones de  
2414 población que excede al utilizado durante la producción de rutina

2415

2416 *Banco celular maestro:* cultivo de células (totalmente caracterizadas) distribuido en envases en una  
2417 única operación, tratado de forma que se garantice la uniformidad y almacenados de manera que se  
2418 garantice la estabilidad. Un banco celular maestro suele almacenarse a una temperatura igual o  
2419 inferior a -70° C.

2420

2421 *Banco celular de trabajo:* cultivo de células derivadas del banco celular maestro, destinado a su uso  
2422 en la preparación de cultivos celulares de producción. El banco celular de trabajo suele almacenarse a  
2423 una temperatura igual o inferior a -70° C.

2424

### 2425 **BIOGENERADOR**

2426 Sistema cerrado, como un fermentador, en el que se introducen los agentes biológicos y otras  
2427 sustancias para efectuar la multiplicación de estos agentes o la formación de otras sustancias por  
2428 reacción entre ellas. Los biogeneradores están, por lo general, dotados de dispositivos para su  
2429 regulación, control, conexiones y adición o extracción del material.

2430

### 2431 **CILINDRO**

2432 Recipiente diseñado para contener un gas a elevada presión.

2433

### 2434 **CALIBRACIÓN**

2435 Conjunto de operaciones que establecen, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores  
2436 indicados por un instrumento o sistema de medición o los valores representados por una medida de un  
2437 material, y los correspondientes valores conocidos de un estándar de referencia, registrados y  
2438 controlados.

2439

### 2440 **CALIFICACIÓN**

2441 Acción por la que se comprueba que un área, sistema o equipo funciona correctamente y produce  
2442 realmente los resultados previstos. El término validación se amplía a veces para incluir el concepto de  
2443 validación.

2444

### 2445 **CONFINAMIENTO**

2446 Acción de confinar en un espacio definido un agente biológico u otra entidad.

2447

2448 *Confinamiento primario:* sistema de confinamiento que impide el escape de un agente biológico al  
2449 medio ambiente de trabajo circundante. Implica el uso de envases cerrados o de cabinas biológicas de  
2450 seguridad junto con procedimientos de funcionamiento seguros.

2451

2452 *Confinamiento secundario:* sistema de confinamiento que impide el escape de un agente biológico al  
2453 medio ambiente externo o a otras zonas de trabajo. Implica el uso de salas provistas de un sistema de  
2454 aireación especialmente diseñado, que haya esclusas y/o esterilizadores para la salida de materiales y  
2455 procedimientos de funcionamiento seguros. En muchos casos, puede dar una eficacia adicional al  
2456 confinamiento primario.

2457

### 2458 **CONTAMINACIÓN**

2459 Introducción indeseada de impurezas químicas o microbiológicas o de un material extraño en una  
2460 materia prima, producto intermedio, granel o producto terminado durante la producción, muestreo,  
2461 acondicionamiento o reacondicionamiento, almacenamiento o transporte.

2462

#### 2463 **CONTAMINACIÓN CRUZADA**

2464 Contaminación de un material de partida, de un material de acondicionamiento o de un producto  
2465 (intermedio, granel o terminado) con otro material o producto.

2466

#### 2467 **CONTROL DE CALIDAD**

2468 Véase el capítulo 1.

2469

#### 2470 **CONTROL EN PROCESO**

2471 Ensayos realizados durante la producción para verificar el proceso y, en caso necesario, ajustarlo para  
2472 asegurar que el producto cumple con sus especificaciones. El control del ambiente o de los equipo(s)  
2473 puede considerarse también como parte del control en proceso.

2474

#### 2475 **CONCILIACIÓN**

2476 Comparación entre la cantidad teórica de producto o materiales y la cantidad real producida o usada,  
2477 permitiendo una variación normal previamente asignada.

2478

#### 2479 **CUARENTENA**

2480 Situación de las materias primas o materiales de acondicionamiento y de los productos intermedios, a  
2481 granel o terminados, que se encuentran aislados físicamente o por otros medios efectivos, mientras se  
2482 espera la decisión de aprobación o rechazo.

2483

#### 2484 **CULTIVO CELULAR**

2485 Resultado del crecimiento in vitro de células aisladas a partir de organismos multicelulares.

2486

#### 2487 **DEVOLUCIÓN**

2488 Retorno al fabricante o distribuidor de un producto que puede presentar o no un defecto de calidad.

2489

#### 2490 **DIRECCIÓN O ALTA DIRECCIÓN O GERENCIA EJECUTIVA**

2491 Máximo nivel de la administración de la empresa responsable de proveer recursos y con autoridad para  
2492 establecer o alterar la política y el sistema de la calidad de la misma.

2493

#### 2494 **DOCUMENTACIÓN DE LOTE / REGISTRO DE LOTE**

2495 Documentos asociados a la manufactura de un lote de granel o producto terminado. Proveen la  
2496 historia de cada lote del producto y todos los resultados pertinentes de control de calidad en proceso  
2497 y del producto final. *Se acepta como sinónimo las palabras en ingles batch record.*

2498

#### 2499 **DROGA VEGETAL**

2500 Plantas enteras y/o sus partes, fragmentadas o trozadas, no procesadas, secas o frescas, empleadas con  
2501 fines medicinales.

2502

#### 2503 **ESCLUSA**

2504 Espacio cerrado con dos o más puertas, interpuesto entre dos o más salas/áreas, por ejemplo de distinto  
2505 nivel de limpieza (clasificadas), con el fin de controlar la circulación de aire entre dichas salas cuando  
2506 se ingresa a las mismas. Las esclusas están diseñadas tanto para el uso de personas, de materiales y/o  
2507 equipamiento.

2508

#### 2509 **ESPECIFICACIÓN**

2510 Requisitos detallados que deben cumplir, los materiales, sustancias o productos, que incluye los  
2511 parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su  
2512 determinación.

2513 *Véase el capítulo 4*

2514

#### 2515 **ESTERILIDAD**

2516 Es la ausencia de organismos vivos.

2517

#### 2518 **ELABORACIÓN/ FABRICACIÓN**

2519 Todas las operaciones de adquisición de materiales y productos, producción, acondicionamiento,  
2520 control de calidad, liberación, almacenamiento, distribución de medicamentos y los controles  
2521 correspondientes a dichas operaciones.

2522

#### 2523 **ELABORADOR/ FABRICANTE**

2524 Titular de una autorización de elaboración o fabricación otorgada por la Autoridad Sanitaria. Empresa  
2525 que realiza operaciones tales como producción, acondicionamiento, re acondicionamiento, rotulado y  
2526 re-rotulado de un producto autorizado por la Autoridad Sanitaria.

2527

#### 2528 **FORMA FARMACÉUTICA**

2529 Disposición física que se da a los principios activos y excipientes para constituir un medicamento y  
2530 facilitar su dosificación y administración.

2531

#### 2532 **FÓRMULA MAESTRA/PATRÓN**

2533 Un documento o grupo de documentos especificando los materiales de partida con sus cantidades y los  
2534 materiales de acondicionamiento junto con la descripción de los procedimientos y precauciones  
2535 requeridas para producir una cantidad especificada de un producto terminado así como las  
2536 instrucciones del procedimiento y los controles en proceso. Debe coincidir con la Autorización de  
2537 Comercialización otorgada por la Autoridad Sanitaria Competente

2538

#### 2539 **GAS LICUADO**

2540 Aquel que, a la temperatura y presión normal de llenado, permanecen líquidos en el cilindro.

2541

#### 2542 **INFECTADO**

2543 Contaminado con agentes biológicos extraños y capaz por ello de diseminar la infección.

2544

#### 2545 **IDENTIDAD**

2546 Confirmación del insumo, por sus propiedades físicas, químicas o efectos biológicos.

2547

#### 2548 **INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO (IFA).**

2549 Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinada a ser usada en la elaboración de un producto  
2550 medicinal y que, cuando se emplea en la producción de un medicamento, resulta ser el componente  
2551 activo del mismo. Estas sustancias están destinadas a producir actividad farmacológica u otros efectos  
2552 directos en el diagnóstico, cura, alivio, tratamiento o prevención de enfermedades, o en la estructura o  
2553 funcionalidad del cuerpo. (Ver Parte II de la presente Guía)

2554

#### 2555 **LOTE**

2556 - Cantidad definida de material de partida, de acondicionamiento o producto elaborada en un  
2557 proceso o serie de procesos de forma que debe ser homogénea.

2558 - Un lote de un producto comprende todas las unidades producidas a partir de la misma masa  
2559 inicial de material y que ha sufrido una única serie de operaciones de fabricación o una sola

2560 operación de esterilización o, en caso de proceso de producción continua, todas las unidades  
2561 fabricadas en un período de tiempo determinado.

2562 *Nota:* Con el fin de realizar ciertas fases de la elaboración, puede ser necesario dividir un lote en  
2563 diversos sub-lotes, que se unen después para constituir un lote final homogéneo. En caso de  
2564 elaboración continua, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, caracterizada  
2565 por su homogeneidad prevista.

2566

#### 2567 **LOTE SEMILLA**

2568 *Sistema de lote semilla:* es un sistema por el cual los lotes sucesivos de un producto se derivan del  
2569 mismo lote semilla maestro a un nivel dado de pases. Para la producción rutinaria, se prepara un lote  
2570 semilla de trabajo a partir de un lote semilla maestro. El producto final se deriva del lote semilla de  
2571 trabajo, y el número de pases realizados a partir del lote semilla maestro no es superior al utilizado  
2572 para preparar la vacuna que durante los ensayos clínicos ha demostrado ser eficaz y segura. El origen y  
2573 el historial de los pases del lote semilla maestro y del lote semilla de trabajo deben quedar  
2574 registrados.

2575

2576 *Lote semilla maestro:* cultivo de un microorganismo distribuido en recipientes en una sola operación  
2577 de forma que se garantice la uniformidad, se impida la contaminación y se asegura la estabilidad. Un  
2578 lote maestro suele almacenarse en forma líquida a  $-70^{\circ}\text{C}$  o menos.

2579 Un lote semilla maestro liofilizado se almacena a una temperatura que garantice la estabilidad.

2580

2581 *Lote semilla de trabajo:* cultivo de un microorganismo derivado del lote semilla maestro y destinado  
2582 a su uso en producción. Los lotes semilla de trabajo, se distribuyen en recipientes y se almacenan en  
2583 la misma forma que se ha descrito en el caso de los lotes semilla maestro.

2584

#### 2585 **MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO**

2586 Cualquier material empleado en el acondicionamiento de productos destinados a uso medicinal, a  
2587 excepción de los embalajes utilizados para el transporte o envío. El material de acondicionamiento se  
2588 clasifica en primario o secundario según esté o no en contacto directo con el producto.

2589

#### 2590 **MATERIA PRIMA/MATERIAL DE PARTIDA**

2591 Toda sustancia de cualquier origen utilizada en la producción de un medicamento, con exclusión de  
2592 los materiales de acondicionamiento.

2593

#### 2594 **MATERIA PRIMA VEGETAL**

2595 Droga vegetal o preparado de droga vegetal.

2596

#### 2597 **MATERIAL CODIFICADO**

2598 Aquel que posea información de número de lote y fecha de vencimiento

2599

#### 2600 **MEDICAMENTO / PRODUCTO FARMACÉUTICO**

2601 - Toda sustancia o combinación de sustancias utilizada para el tratamiento o prevención de  
2602 enfermedades en seres humanos.

2603 - Toda sustancia o combinación de sustancias que pueda usarse en, o administrarse a seres humanos  
2604 con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción  
2605 farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico.

2606

#### 2607 **MEDICAMENTO HERBARIO**

2608 Medicamento que contiene como ingrediente activo una o más drogas vegetales, o uno o más  
2609 preparados de drogas vegetales, o una o más drogas vegetales en combinación con uno o más  
2610 preparados de drogas vegetales, a los fines de la prevención y el tratamiento de enfermedades físicas,

2611 el alivio de los síntomas de las enfermedades y la modificación o regulación beneficiosa del  
2612 organismo.

2613

#### 2614 **MONITOREO**

2615 Observar y registrar mediante aparatos especiales u otros medios el curso de uno o varios  
2616 parámetros para detectar posibles anomalías.

2617

#### 2618 **NÚMERO DE LOTE**

2619 Combinación característica de números y/o letras que identifica específicamente a un lote, en su  
2620 rotulado, documentación de lote, certificados de análisis correspondientes, etc.

2621

#### 2622 **OPERACIÓN CRÍTICA.**

2623 Una operación en el proceso de manufactura que puede causar una variación en la calidad del  
2624 producto.

2625

#### 2626 **PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN**

2627 Formulación estéril y apirogénica, para aplicación parenteral, envasada en un recipiente de un único  
2628 uso, con un volumen igual a 100ml o mayor.

2629

#### 2630 **PERSONA AUTORIZADA**

2631 Persona reconocida por la Autoridad Regulatoria Nacional, como Director Técnico y/o Co-Director  
2632 Técnico de la empresa titular de una autorización de elaboración o fabricación, que tiene entre otras la  
2633 responsabilidad de asegurar que cada lote de producto terminado ha sido manufacturado, controlado y  
2634 aprobado para su liberación al mercado, cumpliendo los requerimientos técnicos y las  
2635 reglamentaciones relacionadas vigentes en el País.

2636

#### 2637 **PERSONAL CUALIFICADO**

2638 Personal que posee formación especializada para desempeñar una actividad profesional o un  
2639 trabajo específico.

2640

#### 2641 **PLANTA MEDICINAL**

2642 Planta utilizada, en todo o en parte, con fines medicinales.

2643

#### 2644 **PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDAR (POE)**

2645 Documento escrito y autorizado que contiene instrucciones de las operaciones que deben realizarse,  
2646 las precauciones que deben tomarse y las medidas que deben aplicarse relacionadas directa o  
2647 indirectamente con la fabricación de un medicamento (por ejemplo operación de equipos,  
2648 mantenimiento y limpieza, control ambiental, muestreo e inspección). Ciertos POE's pueden ser  
2649 usados para complementar las especificaciones maestras del producto y la documentación de  
2650 producción del lote. *En ingles SOP (standard operating procedure).*

2651

2652

2653

#### 2654 **PRODUCCIÓN/ Manufactura**

2655 Todas las operaciones que intervienen en la preparación de un medicamento, desde la recepción de  
2656 materiales, pasando por la elaboración y acondicionamiento, hasta su obtención como producto  
2657 terminado.

2658

#### 2659 **PRODUCTO A GRANEL**

2660 Producto que ha pasado por todas las fases de producción excepto el acondicionamiento, listo o bien  
2661 para acondicionarse en su envase final o bien envasado ya individualmente y listo para su



2662 acondicionamiento secundario en cajas (por ejemplo, unidades a granel de un producto líquido;  
2663 de formas farmacéuticas sólidas tales como comprimidos o cápsulas, o de ampollas llenas).

2664

2665 **PRODUCTO INTERMEDIO**

2666 Material elaborado parcialmente que debe pasar aún por otras fases de la producción antes de  
2667 convertirse en producto a granel.

2668 *Términos que actúan como sinónimos: semielaborados, semiterminados*

2669

2670 **PRODUCTO TERMINADO**

2671 Medicamento que ha pasado por todas las fases de producción, incluyendo su acondicionamiento y  
2672 rotulado en el envase final.

2673

2674 **RADIOFÁRMACO**

2675 Cualquier medicamento que, cuando esté preparado para su uso, contenga uno o más radionucleidos  
2676 (isótopos radioactivos), incorporados con algún objetivo médico.

2677

2678 **RECIPIENTE CRIOGÉNICO**

2679 Recipiente diseñado para contener un gas licuado a temperatura extremadamente baja.

2680

2681 **RECUPERACIÓN**

2682 Introducción total o parcial de un lote anterior con la calidad requerida, en otro lote en una fase  
2683 determinada de la fabricación.

2684

2685 **REPROCESO**

2686 Tratamiento de un lote, total o parcial, de producto de calidad inaceptable a partir de una fase  
2687 determinada de un proceso productivo validado, de forma que esa calidad pueda hacerse aceptable  
2688 mediante una o más operaciones adicionales.

2689

2690 **REGISTRO MAESTRO/PATRÓN**

2691 Documento o conjunto de documentos que sirven de base para el registro/documentación del lote.

2692

2693 **RETRABAJO**

2694 Realización, sobre un producto intermedio o final de un determinado lote, de un proceso de  
2695 manufactura alternativo debido a una falla en cumplir con las especificaciones predeterminadas. El  
2696 retrabajo es una ocurrencia inesperada y no se encuentra pre- autorizado.

2697

2698 **REGISTRO**

2699 Ver capítulo 4.

2700

2701 **SISTEMA**

2702 Se usa en el sentido de un patrón regulado de actividades y técnicas interdependientes que van unidas  
2703 para formar un todo organizado.

2704

2705 **SISTEMA INFORMATIZADO**

2706 Sistema que incluye la entrada de datos, el tratamiento electrónico y la salida de información para su  
2707 uso tanto en la elaboración de informes como en el control automático.

2708

2709 **SISTEMA DE CALIDAD**

2710 Una unidad independiente de producción, dentro de la organización de una empresa, la cual posee  
2711 responsabilidades de Garantía/Aseguramiento de Calidad y Control de Calidad.

2712

**2713 VALIDACIÓN**

2714 Obtención de pruebas, de acuerdo a las Buenas Prácticas de Fabricación, de que cualquier  
2715 procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema produce en realidad el resultado previsto  
2716 (véase también calificación).

2717