

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

## Anexo 1

### Certificación por una persona cualificada y liberación de lotes

#### 1. ÁMBITO DE APLICACIÓN

1.1 El presente anexo a la Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para medicamentos (en adelante, «la Guía») contiene directrices sobre la certificación por una persona cualificada y la liberación de lotes de medicamentos comercializados dentro del país o fabricados para la exportación.

1.2 Asimismo, abarca la liberación de lotes importados, especialidades medicinales o farmacéuticas inscriptas en el registro de la autoridad sanitaria nacional.

1.3 El presente anexo no describe las medidas jurídicamente aceptables ni tampoco trata la aprobación de lotes por la autoridad sanitaria nacional que se puede especificar para determinados medicamentos inmunológicos y hemoderivados según reglamentación vigente.

1.4 Las medidas básicas para la aprobación del lote de un producto se definen en su autorización de comercialización. Se entenderá que dichas medidas siempre prevalecen sobre lo dispuesto en este anexo.

#### 2. PRINCIPIO

2.1 Cada lote de producto terminado deberá estar certificado por una persona cualificada, avalada por la persona autorizada, antes de su liberación para la venta.

2.2 El objetivo de este control de la liberación de lotes es:

- Garantizar que el lote se ha fabricado y comprobado de conformidad con las exigencias de su autorización de comercialización, los principios y directrices de las Buenas Prácticas de Fabricación Nacionales o las Buenas Prácticas de Fabricación de un tercer país ([de corresponder](#)), reconocidas como equivalentes, así como con cualquier otro requisito legal pertinente antes de su puesta en el mercado, y
- en caso de presentarse la necesidad de investigar un defecto o retirar un lote, garantizar que la persona cualificada que certificó el lote, así como los protocolos pertinentes son fácilmente identificables.

#### 3. INTRODUCCIÓN

3.1 La fabricación de un lote de medicamentos, incluidos los ensayos de control de calidad, se efectúa en fases que pueden llevarse a cabo en distintos lugares y a cargo de diversos fabricantes. Cada fase debe llevarse a cabo de conformidad con la autorización de comercialización pertinente y las Buenas Prácticas de Fabricación. La persona cualificada debe certificar que el lote de producto terminado, antes de su comercialización, se elaboró y controló en todas las fases de conformidad con las exigencias.

3.2 No obstante, en las circunstancias de la industria no suele ser posible que una única persona cualificada participe estrechamente en todas las etapas de la fabricación. [Así, la persona cualificada](#)

51 que certifique un lote de producto terminado necesitará confiar, en parte, en las decisiones de otras  
52 personas cualificadas, pertenecientes a un sistema de calidad que se haya aceptado previamente.  
53

54 3.3 Aunque algunas etapas de la fabricación se lleven a cabo en terceros países, deberán responder a  
55 la exigencia de que la elaboración y los ensayos sean conformes con la autorización de  
56 comercialización, que el fabricante esté autorizado de acuerdo con la legislación del país en  
57 cuestión y que la fabricación siga Buenas Prácticas de Fabricación al menos equivalentes a las de la  
58 presente Guía.  
59

#### 60 4. GENERALIDADES 61

62 4.1 Un lote de producto terminado puede pasar por distintas etapas de fabricación, importación,  
63 ensayo y almacenamiento en diferentes plantas de fabricación antes de la liberación. Cada planta  
64 deberá contar con una o varias autorizaciones de fabricación y debe tener a su disposición los  
65 servicios de una persona cualificada como mínimo. No obstante, la persona cualificada que  
66 certifique un producto terminado antes de su liberación, deberá verificar globalmente la correcta  
67 fabricación de un lote concreto del producto, independientemente de la cantidad de plantas de  
68 fabricación que hayan participado en dicha fabricación.  
69

70 4.2 Distintos lotes de un producto pueden estar fabricados o ser importados y liberados en distintos  
71 lugares. Por ejemplo, una autorización de comercialización puede incluir plantas de fabricación de  
72 un determinado país o países con personas cualificadas responsables de liberar la etapa productiva y  
73 también una autorización nacional puede indicar más de una planta de fabricación autorizada. En  
74 este caso, el titular de la autorización de comercialización deberá tener en su poder toda la  
75 documentación que permita identificar la/s planta/s de fabricación donde se ha manufacturado un  
76 lote así como la/s persona/s cualificada/s responsable/s de certificar cada etapa productiva del lote  
77 en cuestión.  
78

79 4.3 La persona cualificada que certifique un lote de producto terminado antes de su liberación puede  
80 hacerlo basándose en sus propios conocimientos de todas las instalaciones y de los procedimientos  
81 utilizados, en la experiencia de las personas que participen en el proceso y en el correcto  
82 funcionamiento del sistema de calidad con el que trabajan. Si no, puede basarse en la confirmación,  
83 por parte de una o varias personas cualificadas, de la conformidad de las etapas intermedias de  
84 fabricación con un sistema de calidad que se haya aceptado previamente.  
85

86 Esta confirmación de otras personas cualificadas deberá estar documentada e identificar con  
87 claridad los aspectos que se hayan confirmado. Los métodos y sistemas empleados para ello  
88 deberán definirse en un acuerdo por escrito.  
89

90 4.4 El acuerdo será obligatorio cada vez que una persona cualificada desee basarse en la  
91 confirmación por parte de otra persona cualificada. El acuerdo se adecuará en general al capítulo  
92 séptimo de la Guía. La persona cualificada que certifique el lote de producto terminado deberá  
93 asegurarse de que se verifiquen las medidas del acuerdo. El acuerdo deberá tomar una forma  
94 apropiada para la relación entre las partes; por ejemplo podrá ser un procedimiento normalizado de  
95 trabajo dentro de una empresa, o bien un contrato formal entre distintas empresas, aunque  
96 pertenezcan al mismo grupo societario.  
97

98 4.5 El acuerdo deberá incluir la obligación del proveedor de un producto a granel o intermedio de  
99 notificar a los destinatarios cualquier desviación, resultado no conforme a las especificaciones,  
100 incumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación, investigaciones, quejas u otras cuestiones

101 que deba tener en cuenta la persona cualificada responsable de certificar el lote de producto  
102 terminado.

103

104 **4.6** Cuando se utilice un sistema informatizado para registrar la certificación y la liberación del lote,  
105 se debe tener especialmente presente lo indicado en el **Anexo 6** de la presente Guía.

106

107 **4.7** La certificación por una persona cualificada de un lote de producto terminado importado  
108 respecto a la autorización de comercialización en la República Argentina no será suficiente si no se  
109 realizan en el país los controles de calidad sobre el producto terminado, aunque provengan de  
110 empresas pertenecientes al mismo grupo societario.

111

112 **4.8** Independientemente de las medidas particulares que se hayan tomado para la certificación y  
113 liberación de lotes, siempre deberá existir la posibilidad de identificar y retirar del mercado sin  
114 demora todos los medicamentos que se pudieran considerar peligrosos por un defecto de calidad del  
115 lote.

116

## 117 **5. ENSAYO DE LOTES Y LIBERACIÓN DE PRODUCTOS FABRICADOS EN** 118 **ARGENTINA**

119

120 **5.1** *Cuando toda la fabricación se produce en una única planta de fabricación autorizada.*

121 Cuando todas las etapas de elaboración y control se llevan a cabo en un único lugar, la persona  
122 cualificada de dicha planta de fabricación que certifica el lote de producto terminado será  
123 responsable de verificar el cumplimiento del sistema de calidad, teniendo en cuenta la  
124 confirmación de las etapas intermedias realizadas por las personas cualificadas que sean  
125 responsables de dichas etapas.

126

127 **5.2** *Distintas etapas de fabricación se realizan en diferentes plantas de fabricación de la misma*  
128 *empresa o del mismo grupo societario*

129 Cuando distintas etapas de la fabricación de un lote se llevan a cabo en diferentes plantas de  
130 fabricación de la misma empresa debe haber una persona cualificada responsable para cada etapa.  
131 La certificación del lote de producto terminado deberá hacerla una persona cualificada del  
132 fabricante responsable de la liberación del lote para el mercado, que debe asumir la responsabilidad  
133 para todas las etapas o tener en cuenta la confirmación de las etapas previas por parte de las  
134 personas cualificadas correspondientes para esas etapas.

135

136 **5.3** *Etapas intermedias de fabricación están contratadas a una empresa diferente.*

137 Se pueden contratar una o varias etapas intermedias de elaboración a un fabricante autorizado de  
138 otra empresa. Una persona cualificada del contratante podrá tener en cuenta la confirmación de la  
139 etapa correspondiente por una persona cualificada del agente contratado, pero aquél es responsable  
140 de garantizar que esta tarea se lleva a cabo según lo especificado en un acuerdo por escrito. El lote  
141 de producto terminado deberá ser certificado por la persona cualificada del titular del producto  
142 responsable de liberar el lote para el mercado.

143

144 **5.4** *El acondicionamiento de un lote de producto a granel se realiza en una planta distinta de*  
145 *fabricación y da lugar a varios lotes de producto terminado que se certifican de conformidad con*  
146 *una misma autorización de comercialización.*

147

148 **5.4.1** Una posibilidad es que la persona cualificada del titular de la autorización de fabricación que  
149 fabrica el lote de producto a granel certifique todos los lotes de producto terminado antes de la  
150 liberación para el mercado. Para ello, puede asumir la responsabilidad de todas las etapas de

151 fabricación **teniendo** en cuenta la confirmación del acondicionamiento por parte de la persona  
152 cualificada de la planta de acondicionamiento correspondiente.

153

154 **5.4.2** Otra posibilidad es que la persona cualificada del fabricante que ha realizado la operación de  
155 acondicionamiento final certifique cada lote de producto terminado antes de la liberación para el  
156 mercado. Para ello, puede asumir la responsabilidad de todas las etapas de fabricación y tener en  
157 cuenta la confirmación del lote de producto a granel por parte de una persona cualificada del  
158 fabricante de dicho lote a granel.

159

160 **5.4.3** En todos los casos de acondicionamiento en planta de fabricación distinta bajo una misma  
161 autorización de comercialización, deberá haber una persona, normalmente una persona cualificada  
162 del fabricante del lote de producto a granel, con responsabilidad general sobre todos los lotes de  
163 producto terminado liberados que se deriven de un mismo lote de producto a granel. Esta persona  
164 tendrá la obligación de informarse sobre todos los problemas de calidad declarados en cualquiera de  
165 los lotes de producto terminado y coordinar cualquier acción necesaria a raíz de problemas con el  
166 lote a granel. Aunque el número de lote del producto a granel no coincida necesariamente con el  
167 número de lote de producto terminado, deberá documentarse la relación entre ambos números para  
168 permitir su seguimiento.

169

170 **5.5** *Cuando el acondicionamiento de un lote de producto a granel se realiza en una planta distinta*  
171 *de fabricación y da lugar a varios lotes de producto terminado que se liberan de conformidad con*  
172 *diferentes autorizaciones de comercialización.*

173

174 **5.5.1** Una persona cualificada del fabricante encargado del acondicionamiento que certifica el lote  
175 de producto terminado podrá asumir la responsabilidad sobre todas las etapas de fabricación y  
176 teniendo en cuenta la confirmación del lote de producto a granel por parte de una persona  
177 cualificada del fabricante de dicho producto a granel.

178

179 **5.5.2** Cualquier problema identificado en uno de los lotes de producto terminado cuyo origen pueda  
180 situarse en el lote de producto a granel deberá comunicarse a la persona cualificada responsable de  
181 la confirmación de dicho lote a granel, que deberá emprender todas las acciones necesarias en  
182 relación con todos los lotes de producto terminado elaborados a partir del lote de producto a granel  
183 en cuestión. Este procedimiento se definirá en un acuerdo por escrito.

184

185 **5.6** *Un fabricante compra y libera al mercado un lote de producto terminado, de conformidad con*  
186 *su propia autorización de comercialización.*

187 En esta situación, una persona cualificada del comprador deberá certificar el lote de producto  
188 terminado antes de la liberación. Para ello, asumirá la responsabilidad sobre todas las etapas de  
189 fabricación del lote confirmadas por una persona cualificada del fabricante vendedor. La  
190 certificación incluye la revisión de la documentación de lote y el control de calidad realizado por el  
191 comprador.

192

## 193 **6. ENSAYO DE LOTES Y LIBERACIÓN DE PRODUCTOS IMPORTADOS**

194

### 195 **6.1** *Generalidades:*

196

197 **6.1.1** La importación de productos terminados deberá estar a cargo de un importador que posea la  
198 autorización de fabricación (Habilitación) otorgada por la Autoridad Sanitaria.

199

200 **6.1.2** Cada lote del producto terminado importado deberá estar certificado por una persona  
201 cualificada del importador antes de su liberación para la venta.

202  
203 **6.1.3** Se ensayarán muestras de cada lote recibido antes de la certificación del lote de producto  
204 terminado por parte de una persona cualificada.

205  
206 **6.1.4** Las indicaciones de la presente sección también se aplicarán, cuando corresponda, a la  
207 importación de productos semielaborados.

208  
209 **7. Lugar de toma de muestras para ensayos de control de calidad sobre productos elaborados en**  
210 *terceros*

211  
212 **7.1** Productos elaborados en terceros nacionales: Las muestras serán representativas del lote. Por  
213 razones técnicas, con el fin de que la muestra sea representativa puede ser preferible tomar algunas  
214 muestras durante la fabricación. Por ejemplo, es mejor tomar muestras para los ensayos de  
215 esterilidad a lo largo de la operación de llenado.

216  
217 **7.2** Cuando se toman muestras en un tercer país, éstas se deberán enviar junto con el lote que  
218 representan, y en las mismas condiciones que éste, o bien por separado; en este último caso deberá  
219 demostrarse que las muestras siguen siendo representativas del lote importado, por ejemplo,  
220 definiendo y controlando las condiciones de almacenamiento y envío. Cuando la persona  
221 cualificada deba basarse en ensayos de muestras tomadas en un tercer país, deberá justificarlo por  
222 motivos técnicos.

223  
224 No obstante, para representar el lote después del almacenamiento y el transporte, se deberán tomar  
225 además muestras después de la recepción del lote.

226  
227 **8. OBLIGACIONES de la PERSONA CUALIFICADA**

228  
229 **8.1** Para certificar un lote antes de su liberación, la persona cualificada responsable deberá  
230 asegurarse de que se han cumplido, como mínimo, las siguientes exigencias, en relación con las  
231 indicaciones anteriores:

- 232 a) el lote y su fabricación cumplen lo dispuesto en la autorización de comercialización  
233 (incluida la autorización exigida para la importación, en su caso);
- 234 b) la fabricación se ha llevado a cabo de conformidad con las Buenas Prácticas de  
235 Fabricación o bien, en caso de lotes importados de un tercer país, de conformidad con  
236 Buenas Prácticas de Fabricación de un nivel como mínimo, equivalente a la nacional
- 237 c) los principales procesos de fabricación y ensayo se han validado y se han tenido en  
238 cuenta las condiciones reales de producción y los registros de fabricación;
- 239 d) cualquier desviación o cambio planificado en la producción o el control de calidad ha sido  
240 evaluado por las personas responsables y aprobado por la Persona Autorizada, de  
241 conformidad con un procedimiento definido;
- 242 e) se han realizado todas las comprobaciones y los ensayos necesarios, incluidos muestreos,  
243 ensayos o verificaciones adicionales puestas en marcha por causa de desviaciones o  
244 cambios planificados;
- 245 f) toda la documentación necesaria sobre producción y control de calidad ha sido elaborada  
246 y aprobada por el personal autorizado para ello;
- 247 g) se han llevado a cabo todas las auditorias exigidas por el sistema de garantía de calidad;
- 248 h) la persona cualificada tendrá, además, en cuenta cualquier otro factor del que tenga  
249 conocimiento y que sea significativo para la calidad del lote.
- 250 i). Todo cambio que exija modificar la autorización de comercialización se ha notificado por  
251 la Persona Autorizada, a la autoridad pertinente y ha recibido su autorización;
- 252

253 **8.2** Una persona cualificada mantendrá actualizados sus conocimientos y su experiencia,  
254 informándose sobre los progresos técnicos y científicos y sobre los cambios en la gestión de calidad  
255 que revistan importancia para los productos que debe certificar.

256

257 **8.3** Si se solicita a una persona cualificada que certifique un lote de un tipo de producto que no  
258 conoce lo suficiente, por ejemplo porque el fabricante para el que trabaja introduce una nueva gama  
259 de productos o porque comienza a trabajar para otro fabricante, deberá asegurarse primero de  
260 obtener los conocimientos y la experiencia necesarios para cumplir con su obligación.

261

262 De conformidad con las exigencias nacionales, la persona autorizada podrá verse obligada a  
263 notificar estos cambios a las autoridades y podrá estar sujeta a una renovación de la autorización.

264

## 265 **GLOSARIO**

266

267 Algunas palabras o frases en este anexo se usan con el significado particular definido abajo. Se debe  
268 hacer también referencia al glosario en la parte principal de la guía.

269

270 **CERTIFICACIÓN DE UN LOTE DE PRODUCTO TERMINADO** La certificación por parte  
271 de la persona cualificada, en forma de registro o de un documento equivalente, de la  
272 documentación/registro de lote, antes de que el lote sea liberado para su venta o distribución.

273

274 **CONFIRMACIÓN** Declaración firmada de que un proceso o una prueba analítica se ha realizado  
275 de conformidad a las BPF y a la correspondiente autorización de comercialización, con la  
276 aprobación por escrito de la persona cualificada responsable de certificar la liberación del lote de  
277 producto terminado.

278

279 **LOTE DE PRODUCTO A GRANEL** Un lote de producto, de tamaño descrito en la solicitud de  
280 autorización de comercialización, listo o bien para acondicionarse en su envase final o bien  
281 envasado ya individualmente y listo para su acondicionamiento secundario en cajas. (Un lote de  
282 producción a granel puede consistir, por ejemplo, en una cantidad a granel de un producto líquido;  
283 de formas farmacéuticas sólidas tales como comprimidos o cápsulas, o de ampollas llenas).

284

285

286