

1 **PARTE III**
2 **BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN Y CONTROL**
3 **DE PRODUCTOS DE FARMACOPEA**

4
5 **CONTENIDO**

6
7 **CAPITULO 1 – SISTEMA DE CALIDAD: FILOSOFÍA Y ELEMENTOS ESENCIALES**

8
9 **CAPITULO 2- BUENAS PRACTICAS DE FABRICACIÓN Y BUENAS PRÁCTICAS DE**
10 **CONTROL DE CALIDAD**

11
12
13 **CONSIDERACIONES GENERALES**

14
15 Los productos de Farmacopea incluidos en la **Disposición ANMAT N° XXXXXX** autorizados
16 deben ser producidos solamente por establecimientos que posean la disposición de autorización de
17 fabricación otorgada por la autoridad sanitaria competente y cuyas actividades serán inspeccionadas
18 regularmente por la Autoridad Nacional.

19
20 Este documento de información general deberá usarse como norma indispensable en el
21 cumplimiento de las condiciones exigidas por las BPF, lo cual constituye una herramienta válida
22 que permite establecer criterios que abarcan diversos aspectos técnico-administrativos, de
23 producción, de control, higiene y seguridad y protección del medio ambiente.

24
25 Esta norma se aplica a la fabricación de productos de farmacopea incluyendo las droguerías que de
26 acuerdo a la normativa aplicable a su jurisdicción, puedan fabricar los productos con tránsito inter
27 jurisdiccional.

28
29 La norma no cubre aspectos de seguridad para el personal involucrado en la fabricación. No
30 obstante, el fabricante es responsable de garantizar la seguridad de los trabajadores.

31
32 Las buenas prácticas de fabricación y de control no son un elemento estático, todo lo contrario, son
33 metodologías de trabajo susceptibles de una actualización continua.

34
35
36 **CAPITULO 1**

37
38 **SISTEMA DE CALIDAD: FILOSOFÍA Y ELEMENTOS ESENCIALES**

39
40 Los elementos básicos de la gestión de la calidad son:

- 41 ▪ Infraestructura apropiada o sistema de calidad que abarque la estructura, procedimientos,
42 procesos y recursos.
43 ▪ Acciones sistemáticas necesarias para asegurar la confianza suficiente en que el producto (o
44 servicio) satisface determinadas condiciones de calidad. El conjunto de esas acciones está
45 incluido en Garantía de la Calidad.

46
47 El sistema de calidad abarca Garantía de la calidad, Buenas Prácticas de Fabricación y Control de
48 calidad, aspectos relacionados entre sí e incluye elementos tales como estructura, organización,
49 procedimientos y procesos.

51

52 **1 SISTEMA DE CALIDAD**

53

54 **1.1 PRINCIPIO** - Un sistema de calidad es un concepto que abarca todos los aspectos que
55 individual o colectivamente influyen en la calidad del producto. Es el conjunto de medidas
56 adoptadas con el fin de asegurar que los productos sean de la calidad necesaria para el uso al
57 que están destinados. Por lo tanto, el sistema de calidad incorpora las BPF y otros factores,
58 incluyendo aquellos que van más allá del alcance de esta norma, tales como el diseño y control
59 del medio ambiente.

60 **1.2** El sistema de de calidad apropiado para la fabricación de productos de farmacopea debe
61 asegurar:

62 **a.** que los productos de farmacopea estén diseñados y elaborados de tal forma que se tengan en
63 cuenta los requisitos de las BPF y BPC y otros aspectos relacionados, tales como las buenas
64 prácticas de laboratorio (BPL) y las buenas prácticas de distribución (BPD);

65 **b.** que las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito y que
66 se adopten los requisitos de las BPF y BPC;

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

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

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

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

76 **g.** que los productos de farmacopea no sean vendidos ni suministrados antes de que el Director
77 Técnico o persona autorizada (ver también la Sección 10.6) haya certificado que cada lote de
78 producción ha sido fabricado y controlado en concordancia con los requisitos establecidos en
79 la Farmacopea Argentina y en otras reglamentaciones pertinentes.

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

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

87

88 **1.3** El fabricante y el Director Técnico deben asumir la responsabilidad de la calidad de los
89 productos de farmacopea para asegurar que sean apropiados para el uso previsto, que reúnan los
90 requisitos de calidad y que no sean riesgosos para el usuario.

91

92 **1.4** Las principales autoridades administrativas son responsables del cumplimiento de este objetivo
93 de calidad, con la participación activa y el compromiso de todos los departamentos a todos los
94 niveles dentro de la compañía, de los proveedores y de los distribuidores. Para que sea posible
95 alcanzar el mencionado objetivo de calidad, se debe contar con un sistema de calidad de amplio
96 alcance y correctamente aplicado, que incorpore las BPF y las BPC. Es preciso que sea
97 plenamente documentado y que su eficacia sea controlada. Todas las partes del sistema de
98 garantía de calidad deben ser atendidas por personal competente, y es necesario que se disponga
99 de áreas, equipos e instalaciones adecuados.

100

101

102 2 - BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN (BPF) PARA PRODUCTOS DE 103 FARMACOPEA

104

105 **2.1** Dentro del concepto de garantía de calidad, las BPF constituyen el factor que asegura que los
106 productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad
107 adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su
108 comercialización.

109 Las BPF tienen por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción que no
110 pueden prevenirse completamente mediante el control final de los productos. Esencialmente, tales
111 riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada (en particular, por contaminantes imprevistos) y
112 confusión (causada por la colocación de rótulos equivocadas en los envases). Las BPF, exigen:

113 **a.** que todos los procesos de fabricación se definan claramente, se revisen sistemáticamente a la
114 luz de la experiencia, y se compruebe que son el medio de fabricar productos de farmacoepa que
115 tengan la calidad adecuada para cumplir con las especificaciones;

116 **b.** que se comprueben las etapas críticas de los procesos de fabricación y todo cambio
117 significativo que se haya introducido en dichos procesos;

118 **c.** que se disponga de todos los medios necesarios, incluyendo los siguientes:

119 **I.** personal adecuadamente calificado y capacitado;

120 **II.** infraestructura y espacio apropiados;

121 **III.** equipos y servicios adecuados;

122 **IV.** materiales, envases y rótulos correctos;

123 **V.** procedimientos e instrucciones aprobados;

124 **VI.** almacenamiento y transporte apropiados; y

125 **VII.** personal, laboratorios y equipos adecuados para efectuar los controles durante el
126 proceso de producción, bajo la responsabilidad de la gerencia de producción.

127 **d.** que las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sea
128 específicamente aplicable a los medios de producción disponibles;

129 **e.** que los operadores estén capacitados para efectuar correctamente los procedimientos;

130 **f.** que se mantengan registros (en forma manual o por medio de aparatos de registro) durante la
131 fabricación, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e
132 instrucciones definidos han sido en realidad efectuados, que la cantidad y calidad del producto
133 son las previstas; y que cualquier desviación significativa ha sido registrada e investigada
134 exhaustivamente;

135 **g.** que los registros referentes a la fabricación y distribución, los cuales permiten conocer la
136 historia completa de un lote, se mantengan de tal forma que sean completos y accesibles;

137 **h.** que el almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo
138 cualquier riesgo de disminución de la calidad;

139 **i.** que se establezca un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto, sea en la etapa
140 de distribución o de venta;

141 **j.** que se estudie todo reclamo contra un producto ya comercializado, como también que se
142 investiguen las causas de los defectos de calidad, y se adopten medidas apropiadas con respecto
143 a los productos defectuosos para prevenir que los defectos se repitan.

144

145 3 - BUENAS PRÁCTICAS DE CONTROL DE CALIDAD (BPC)

146

147 **3.1** Las BPC, se refieren al muestreo, especificaciones y ensayos, como también a los
148 procedimientos de organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos
149 necesarios y pertinentes realmente se efectúen y que no se permita la circulación de los materiales,
150 ni se autorice la venta o suministro de los productos, hasta que su calidad haya sido determinada

151 como satisfactoria. Las BPC no se limitan a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar
152 presentes en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto.

153

154 **3.2** Todo poseedor de una autorización de fabricación debe contar con un departamento de control
155 de calidad. Se considera de importancia fundamental que el control de calidad sea independiente de
156 la producción. El departamento de control de calidad debe ser también independiente de otros
157 departamentos, y estar bajo la autoridad de una persona calificada y experimentada, que tenga a su
158 disposición uno o más laboratorios de control. Debe contar con recursos suficientes para asegurar
159 que los procedimientos de control de calidad puedan efectuarse con eficacia y confiabilidad. Los
160 requisitos básicos del control de calidad son los siguientes:

161

162 **a.** se debe contar con instalaciones adecuadas, personal capacitado y procedimientos aprobados,
163 a fin de llevar a cabo el muestreo, la inspección y el ensayo de materias primas, materiales de
164 envasado y productos semielaborados, a granel y terminados y, en caso que sea apropiado, para
165 efectuar el control de las condiciones ambientales en relación con las BPF;

166 **b.** deben obtenerse muestras de materias primas, materiales de envasado y productos
167 semielaborados, valiéndose de métodos aprobados y de personal autorizado por el departamento
168 de control de calidad;

169 **c.** los métodos de ensayo no incluidos en F.A. o modificados deben ser validados;

170 **d.** deben mantenerse registros (manualmente o mediante instrumentos registradores) que sirvan
171 para demostrar que se han llevado a cabo todos los procedimientos de muestreo, inspección y
172 ensayo y que cualquier desviación ha sido plenamente registrada e investigada;

173 **e.** los productos terminados deben contener ingredientes que se adecuen a la composición
174 cualitativa y cuantitativa del producto, conforme a su descripción en la F.A; los envases
175 apropiados y los rótulos correspondientes;

176 **f.** deben registrarse los resultados de la inspección y ensayo de materias primas y de productos
177 semielaborados, a granel y terminados, para verificar si cumplen con las especificaciones. El
178 examen de un producto debe incluir la revisión y evaluación de la documentación de producción
179 pertinente y un estudio de las desviaciones de los procedimientos especificados;

180 **g.** no se debe autorizar la venta o suministro de ningún lote de producto antes de su certificación
181 por la(s) persona(s) autorizada(s) en el sentido de que el lote cumple con los requisitos
182 establecidos en la Farmacopea Argentina;

183 **h.** debe retenerse un número suficiente de materia prima y producto terminado para posibilitar
184 un examen del producto en el futuro, si fuere necesario. Los productos retenidos deben guardarse
185 en el envase final, a menos que dicho envase sea excepcionalmente voluminoso.

186

187 **3.3** El departamento de control de calidad tendrá también otras atribuciones, tales como establecer,
188 validar y poner en práctica todos los procedimientos de control de calidad, evaluar, mantener y
189 almacenar las sustancias de referencia; asegurar el correcto rotulado de los envases de materiales y
190 productos, asegurar el uso de materias primas aprobadas, asegurar que se controle la estabilidad de
191 los productos, participar en la investigación de los reclamos relacionados con la calidad del
192 producto y participar en la vigilancia del medio ambiente. Todas estas operaciones deben efectuarse
193 conforme a los procedimientos escritos y, en los casos en que sea necesario, deben registrarse.

194

195 **3.4** La evaluación del producto terminado debe abarcar todos los factores pertinentes, incluyendo
196 las condiciones de producción, los resultados de los ensayos realizados durante el proceso de
197 producción (incluyendo el envasado), la documentación, el cumplimiento de las especificaciones
198 del producto terminado y el examen del envase final.

199

200 **3.5** El personal encargado del control de calidad debe tener acceso a las áreas de producción para
201 llevar a cabo, cuando sea apropiado, los trabajos de muestreo e investigación.

202

203 **4 - SANEAMIENTO E HIGIENE**

204

205 **4.1** Cada uno de los aspectos de la fabricación de productos de farmacoepa debe ir acompañado de
206 un elevado nivel de saneamiento e higiene, el cual debe abarcar al personal, instalaciones, equipos y
207 aparatos, materiales y recipientes para la producción, productos de limpieza y desinfección y todo
208 aquello que puede ser fuente de contaminación del producto. Todas las posibles fuentes de
209 contaminación deben ser eliminadas mediante un programa amplio de saneamiento e higiene. (Con
210 respecto a la higiene, ver la Sección 10, Personal y al saneamiento, la Sección 11, Instalaciones.)

211

212 **5 - CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN**

213

214 **5.1** Los estudios de calificación y validación constituyen una parte esencial de las BPF, y deben
215 efectuarse conforme a protocolos definidos de antemano. Debe prepararse y archivarse un informe
216 escrito con los resultados y las conclusiones. Además, se debe documentar la calibración de
217 instrumentos y equipos, la limpieza, el mantenimiento preventivo, los procedimientos de
218 fabricación y los procedimientos y protocolos de capacitación de los operarios.

219

220 **5.1.1** El concepto de Calificación abarca las instalaciones, sistemas y equipos establecidos en uso.
221 Se deben ofrecer pruebas que respalden y verifiquen los parámetros y límites de operación para las
222 variables críticas del equipo o servicio y para las condiciones ambientales de las áreas. Se deben
223 guardar los planos actualizados de los equipos críticos y sistemas de soporte.

224

225 **5.1.2** Los procesos y procedimientos deben establecerse sobre la base de un estudio de calificación
226 y validación y someterse periódicamente a una revalidación (por ejemplo cada 2 años) para asegurar
227 que con ellos se siguen obteniendo los resultados deseados.

228

229 **5.1.3** Se debe prestar especial atención a la validación del proceso de producción en todas sus
230 etapas, los métodos analíticos empleados en el análisis y los procedimientos de limpieza.

231

232 **Validación del proceso**

233

234 **5.2** La validación de procesos normalmente se debe completar antes de la distribución y venta del
235 producto de farmacoepa (validación prospectiva). En circunstancias excepcionales que impidan
236 dicha validación, será necesario validar los procesos durante la producción sistemática (validación
237 concurrente).

238

239 **5.3** La validación prospectiva debe incluir, entre otras cosas, lo siguiente:

240

- 241 **a.** breve descripción del proceso;
- 242 **b.** resumen de las fases críticas del proceso de fabricación que se van a investigar;
- 243 **c.** listado de los equipos o instalaciones que se van a utilizar (incluido el equipo de medición,
control o registro) junto con su estado de calibración;
- 244 **d.** especificaciones del producto terminado para su aprobación;
- 245 **e.** listado de métodos analíticos, según corresponda;
- 246 **f.** propuesta de controles durante el proceso, junto con sus criterios de aceptación;
- 247 **g.** ensayos adicionales, junto con sus criterios de aceptación y la validación analítica;
- 248 **h.** plan de muestreo;
- 249 **i.** métodos de registro y evaluación estadística de los resultados;

- 250 j. funciones y responsabilidades;
251 k. calendario propuesto.

252

253 **5.4** Debe demostrarse que el proceso definido, utilizando los materiales y equipos especificados, da
254 como resultado un producto que uniformemente posee la calidad exigida.

255

256 **5.5** Se debe cualquier cambio en equipos o materiales que puedan influir en la calidad del producto
257 y/o la reproducibilidad del proceso.

258

259 **Validación de la limpieza**

260

261 **5.6** Se debe efectuar la validación de la limpieza a fin de confirmar la eficacia de los procedimientos
262 de limpieza. La selección de límites para residuos de productos, agentes de limpieza y
263 contaminación microbiana, debe estar justificada razonablemente, según los materiales empleados.
264 Los límites deben ser posibles de alcanzar y de verificar.

265

266 **5.7** El muestreo puede incluir frotado/ hisopado de superficies, enjuagado u otro método adecuado
267 para detectar residuos solubles e insolubles. La técnica debe permitir evaluar cuantitativamente los
268 niveles de los residuos remanentes en las superficies del equipo después de ser limpiado.

269

270 **5.8** Deberán usarse métodos analíticos validados con sensibilidad para detectar residuos o
271 contaminantes. Deberá establecerse el nivel de recuperación obtenido con ese método. El límite de
272 residuos deberá ser alcanzable, verificable, práctico, y basado en la solubilidad o toxicidad de los
273 mismos. Dicho límite no podrá superar los 10ppm.

274

275 **5.9** Se podrá realizar la verificación de limpieza con métodos validados, en caso de no contar con
276 métodos de limpieza validados. Esta verificación se realizará siempre que se produzca un cambio de
277 productos a elaborar y debe quedar registrada.

278

279 **5.10** Se deben validar los intervalos entre el uso del equipo y su limpieza , así como entre ésta y la
280 reutilización del mismo. Se deben determinar el tiempo máximo de elaboración en campaña
281 aplicando método de limpieza reducido (mismo producto, diferentes lotes) y método de limpieza
282 completo (con cambio de producto), de corresponder.

283

284 **6 - RECLAMOS**

285

286 **6.1** Todos los reclamos y otras informaciones relacionadas con productos potencialmente
287 defectuosos deben examinarse cuidadosamente de conformidad con procedimientos establecidos
288 por escrito.

289

290 **6.2** Debe ser designada una persona que se responsabilice de atender todos los reclamos y de decidir
291 qué medidas deben adoptarse, juntamente con personal suficiente para asistirle en esa tarea. Si la
292 designación recae en una persona que no sea la Persona autorizada, entonces ésta debe ser
293 informada acerca de todo reclamo, investigación, o retiro de productos.

294

295 **6.3** Se debe contar con procedimientos escritos que describan las medidas que deban adoptarse,
296 incluyendo la necesidad de que un producto sea retirado del mercado, en caso de posibles defectos
297 del mismo.

298

299 **6.4** Todo reclamo acerca de un defecto en un producto debe ser registrado, incluyendo todos los
300 detalles originales, e investigado cuidadosamente. El responsable del control de calidad debe
301 participar en el estudio de estos problemas.

302

303 **6.5** Si se descubre un defecto en un lote o si se sospecha la existencia de un defecto, se debe tener
304 en cuenta si otros lotes deben también controlarse para determinar si han sido afectados por dicho
305 defecto.

306

307 **6.6** Cuando sea necesario, debe efectuarse un seguimiento, que podría incluir el retiro del producto,
308 luego de la investigación y evaluación del reclamo.

309

310 **6.7** Se deben registrar todas las decisiones y medidas adoptadas como resultado de una reclamo y
311 referirlas a los registros correspondientes del lote en cuestión.

312

313 **6.8** Los registros de reclamos deben ser revisados periódicamente para determinar si existe algún
314 indicio de que se repite algún problema específico que deba recibir atención especial y pueda ser
315 objeto de un control de cambio.

316

317 **7 - RETIRO DE UN PRODUCTO**

318

319 **7.1** Debe existir un procedimiento actualizado según Disposición ANMAT N° 1402/08 o sus
320 modificatorias, que garantice la existencia de un sistema para el retiro del mercado, rápido y
321 efectivo, de un producto cuando éste tenga un defecto o exista sospecha de ello.

322

323 **7.2** Debe designarse una persona como responsable de la ejecución y coordinación de las órdenes de
324 retiro de un producto, que tenga a su disposición el personal suficiente para manejar todos los
325 aspectos del retiro con la debida celeridad. Dicha persona debe ser independiente de los
326 departamentos de ventas y comercialización. Si esta persona es otra que la Persona autorizada, ésta
327 debe ser entrenada acerca de toda operación de retiro.

328

329 **7.3** La operación de retiro de un producto debe iniciarse con rapidez, al menos al nivel primario de
330 venta.

331

332 **7.4** Se debe notificar inmediatamente a las autoridades competentes de todos los países en los que
333 pudo haber sido distribuido un producto que ha sido retirado del mercado por tener un defecto real o
334 sospechado.

335

336 **7.5** Para que el retiro del producto sea efectivo, la persona responsable del retiro debe tener a su
337 disposición los registros de distribución, los cuales deben contener información suficiente sobre los
338 clientes mayoristas y los destinatarios de la distribución directa.

339

340 **7.6** Debe registrarse el desarrollo del proceso de retiro y redactarse un informe sobre el mismo,
341 como también el balance entre la cantidad de producto distribuido y retirado.

342

343 **7.7** Periódicamente debe efectuarse una revisión y evaluación de la eficiencia del sistema de retiro.
344 La frecuencia de realización de un simulacro debe estar definida (por ejemplo anual)

345

346 **7.8** Deben darse instrucciones en el sentido de que los productos sujetos a retiro se almacenen en un
347 lugar seguro y segregado, hasta que se decida su destino final.

348

349 **8 - PRODUCCIÓN Y ANÁLISIS POR CONTRATO**

350

351 **8.1** La producción y el análisis por contrato deben ser definidos, mutuamente acordados y
352 controlados, con el fin de evitar malentendidos que puedan dar como resultado que un producto,
353 trabajo, o análisis sea de calidad insuficiente.

354

355 **8.2** Debe existir un contrato escrito entre el contratante y el contratado, el cual estipule claramente
356 las obligaciones de cada una de las partes, que abarque la fabricación y/o análisis de productos,
357 como también toda gestión técnica relacionada con éstos. Debe incluir la responsabilidad solidaria
358 entre ambas empresas y sus Directores Técnicos.

359

360 **8.3** En el contrato debe establecerse claramente la forma en que la(s) persona(s) autorizada(s) de
361 liberar cada lote, cumpla plenamente con sus responsabilidades.

362

363 **8.4** En el caso de análisis por contrato, la empresa contratada, su Director Técnico y su
364 representante legal son solidariamente responsables ante la Autoridad Sanitaria, junto con el titular
365 del producto de farmacopea, por los aspectos técnicos inherentes a la actividad objeto del contrato

366

367 **EL CONTRATANTE**

368

369 **8.5** El contratante es responsable de evaluar si el contratado es suficientemente competente para
370 efectuar debidamente el trabajo o las pruebas requeridas y de asegurar, por medio del contrato, que
371 se cumplan las BPF y/o BPC, descriptas en esta norma. Debe llevar a cabo antes de la contratación
372 una Auditoría de Calidad.

373

374 **8.6** El contratante habrá de facilitar al contratado toda la información necesaria para llevar a cabo
375 correctamente todas las operaciones previstas en el contrato para asegurar de que el contratado tiene
376 pleno conocimiento de todos los problemas relacionados con el producto, el trabajo y las pruebas,
377 que pudieren poner en peligro las instalaciones, equipos, personal, otros materiales u otros
378 productos.

379

380 **8.7** El contratante debe asegurarse de que todos los productos procesados y los materiales
381 entregados por el contratado se adecuen a todas las especificaciones correspondientes o bien que la
382 comercialización del producto haya sido aprobada por la persona autorizada.

383

384 **EL CONTRATADO**

385

386 **8.8** El contratado debe poseer una Disposición habilitante de ANMAT y contar con instalaciones,
387 equipos, conocimientos y experiencia suficientes para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo que
388 le asigne el contratante. Para que un fabricante pueda llevar a cabo la fabricación de productos por
389 contrato, debe contar con la autorización respectiva.

390

391 **8.9** El contratado no podrá ceder a un tercero en todo o en parte el trabajo que se le ha asignado por
392 contrato.

393

394 **8.10** El contratado debe abstenerse de llevar a cabo cualquier actividad que pueda disminuir la
395 calidad del producto fabricado y/o analizado para el contratante.

396

397 **8.11** El contratado deberá entender que las actividades contratadas, incluyendo el análisis del
398 contrato, pueden estar sujetas a inspección por parte de las autoridades competentes

399

400

9 - AUTOINSPECCIÓN - AUDITORÍAS A PROVEEDORES

401

402 **9.1** La Autoinspección tiene por objeto evaluar el cumplimiento de las BPF y de la BPC por parte
403 del fabricante, en todos los aspectos de la producción y del control de calidad.

404

405 **9.2** El programa de autoinspección debe diseñarse de tal forma que sirva para detectar cualquier
406 deficiencia en el cumplimiento de las BPF y BPC y recomendar las medidas correctivas necesarias.

407

408 **9.3** La autoinspección debe efectuarse en forma regular, dependerá de las necesidades de cada
409 compañía, pudiendo realizarse también en ocasiones especiales, como por ejemplo en caso de que
410 un producto sea retirado del mercado o sea rechazado repetidas veces, o bien cuando la autoridad
411 sanitaria haya anunciado una inspección. Debe garantizarse que al menos una vez al año todos los
412 sectores de la empresa han sido auditados incluyendo Garantía de Calidad.

413

414 **9.4** En el grupo encargado de la autoinspección deben incluirse personas que puedan evaluar el
415 cumplimiento de las BPF y BPC en forma objetiva. La dirección de la empresa debe designar un
416 equipo de autoinspección formado por personas expertas en sus respectivos campos. Pueden
417 integrar dicho equipo, personas de la compañía o ajenas a ella.

418

419 **9.5** Todas las recomendaciones referentes a medidas correctivas deben ponerse en práctica. El
420 procedimiento de autoinspección debe documentarse y debe establecerse un programa efectivo de
421 seguimiento.

422

423 **9.6** Una vez terminada la autoinspección debe prepararse un informe sobre la misma, el cual
424 incluirá:

425 a. Resultados de la autoinspección.

426 b. Evaluación.

427 c. Medidas correctivas recomendadas

428 d. Seguimiento de la implementación

429 e. Conclusiones

430

AUDITORÍA DE LOS PROVEEDORES

431

432

433 **9.7** Las auditorías se deben planificar y programar según procedimientos operativos estándares que
434 incluya la calificación de los mismos. El plan de auditoría deberá establecer la frecuencia de las
435 mismas de acuerdo con la criticidad de los insumos o servicios que suministra el proveedor.

436

437 **9.8** Los responsables del departamento de control de calidad y/o garantía de calidad conjuntamente
438 con otros departamentos pertinentes tendrán la responsabilidad de la aprobación de los proveedores
439 de materiales de partidas, acondicionamiento primario o de servicio

440

441 **9.9** Antes de que un proveedor sea aprobado, debe ser evaluado teniendo en cuenta los antecedentes
442 del proveedor, la naturaleza de los materiales requeridos y el resultado de la auditoría realizada por
443 el grupo responsable. De no ser posible, por la distancia, llevar a cabo una auditoría presencial debe
444 registrarse por medio de un cuestionario las respuestas, dadas por el proveedor, relacionadas con el
445 servicio a prestar.

446

10 - PERSONAL

447

448

449 **10.1 PRINCIPIO** - El establecimiento y mantenimiento de un sistema de garantía de calidad
450 adecuado, como también la apropiada producción y control de los productos de farmacopea
451 dependen de los recursos humanos. De ahí que se debe contar con suficiente personal cualificado
452 para que el fabricante pueda realizar las tareas de las cuales es responsable. Todas las personas
453 involucradas deben comprender claramente sus responsabilidades, las cuales deben determinarse
454 por escrito. Además deben conocer los principios de las BPF y BPC, que les incumben.

455

456 **GENERALIDADES**

457

458 **10.2** El fabricante debe contar con un número suficiente de empleados que posean la experiencia y
459 las cualificaciones adecuadas. Las responsabilidades encargadas a cada persona no deben ser tan
460 amplias como para constituir un riesgo para la calidad.

461

462 **10.3** El fabricante debe poseer un organigrama y contar con la descripción escrita de las tareas
463 específicas de cada individuo según su puesto. Además, cada uno debe poseer la suficiente
464 autoridad para cumplir con sus responsabilidades. Las respectivas tareas pueden ser delegadas,
465 siempre que lo sean a personas idóneas. No debe haber vacíos ni superposiciones en las
466 responsabilidades del personal en lo que respecta al cumplimiento de las BPF.

467

468 **10.4** Todo el personal debe conocer los principios que rigen las BPF y de corresponder BPC, con
469 relación a su trabajo, y debe recibir entrenamiento inicial y continuado para satisfacer sus
470 necesidades laborales, incluyendo capacitación en cuestiones relacionadas con la higiene. Se debe
471 motivar al personal para que se esfuerce en establecer y mantener normas de calidad adecuadas.

472

473 **10.5** Deben adoptarse las medidas necesarias para impedir el ingreso de personas no autorizadas a
474 las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad. El personal que no trabaja en dichas
475 áreas no debe utilizarlas como pasillos para ir a otras áreas.

476

477 **PERSONAL CLAVE**

478

479 **10.6** El personal clave incluye al director técnico o persona autorizada, al jefe de producción, al jefe
480 de control de calidad y al jefe de Garantía de Calidad. Normalmente, los cargos más importantes
481 deben llenarse con personal con dedicación exclusiva. Las personas responsables de la liberación de
482 productos al mercado y de la aprobación de la calidad de insumos y productos debe poseer título
483 universitario relacionado a la función, el resto del personal clave debe al menos demostrar su
484 capacidad y experticia para las tareas que desarrolla. El jefe de control de calidad debe ser
485 independiente del de producción. Cuando sea necesario delegar algunas de las funciones, debe
486 considerarse que la responsabilidad no puede ser delegada.

487

488 **10.7** El personal principal encargado de supervisar la fabricación y el control de calidad de los
489 productos de farmacopea, debe poseer una educación científica y experiencia práctica adecuada y
490 acorde con las exigencias de la legislación nacional. Debe poseer también experiencia práctica en la
491 fabricación y garantía de calidad de los productos de farmacopea.

492

493 **10.8** Los jefes de producción y control de calidad generalmente comparten algunas
494 responsabilidades relacionadas con la calidad. Estas pueden incluir:

495

- 495 **a.** autorización de procedimientos escritos u otros documentos, incluyendo modificaciones;
- 496 **b.** mantenimiento y control del lugar de fabricación;
- 497 **c.** higiene de la planta;
- 498 **d.** Validación del proceso y calibración de los instrumentos de control;

- 499 e. capacitación, abarcando los principios de la garantía de calidad y su aplicación;
- 500 f. aprobación y vigilancia de proveedores de materiales;
- 501 g. aprobación y vigilancia de los fabricantes por contrato;
- 502 h. establecimiento y vigilancia de las condiciones de almacenamiento de materiales y
- 503 productos;
- 504 i. archivo de registros;
- 505 j. vigilancia del cumplimiento de las exigencias de las BPF.
- 506

507 **10.9** El Responsable de producción tiene generalmente las siguientes responsabilidades:

- 508 a. asegurar que los productos se fabriquen y almacenen en concordancia con la documentación
- 509 apropiada, a fin de obtener la calidad exigida;
- 510 b. aprobar las instrucciones relacionadas con las operaciones de fabricación, incluyendo los
- 511 controles durante el proceso, y asegurar su estricto cumplimiento;
- 512 c. asegurar que los registros de producción sean evaluados y firmados por la persona
- 513 designada;
- 514 d. vigilar el mantenimiento del departamento, la higiene, las instalaciones y los equipos;
- 515 e. asegurar que se lleven a cabo las debidas validaciones de los procesos y las calibraciones de
- 516 los equipos de control, como también que esas validaciones se registren y que los informes
- 517 estén disponibles;
- 518 f. asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de producción, y
- 519 que dicha capacitación se adapte a las necesidades.
- 520

521 **10.10** El Responsable de control de calidad por lo general tiene las siguientes responsabilidades:

- 522 a. aprobar o rechazar las materias primas, los materiales de envasado, los productos
- 523 a. semielaborados, graneles y productos terminados;
- 524 b. evaluar los registros de los lotes;
- 525 c. asegurar que se lleven a cabo todas las pruebas necesarias;
- 526 d. aprobar las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de pruebas y otros
- 527 e. procedimientos de control de calidad;
- 528 f. aprobar y controlar los análisis llevados a cabo por contrato;
- 529 g. vigilar el mantenimiento del departamento, la higiene, las instalaciones y los equipos;
- 530 h. asegurar que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo las correspondientes a los
- 531 procedimientos analíticos y las calibraciones de los equipos de control;
- 532 i. asegurar que se realice la capacitación inicial y continua del personal, y que dicha
- 533 capacitación se adapte a las necesidades;

534 Otras funciones del departamento de control de calidad se describen en el ítem 3.2.

535

536 **10.11** La persona autorizada o Director Técnico es responsable de cumplir con los requerimientos

537 técnicos y regulatorios relacionados a la calidad de los productos terminados y la aprobación para la

538 liberación de dichos productos para la venta.

539

540 **10.12** La persona autorizada estará involucrada en otras actividades incluyendo las siguientes:

- 541 a. implementación (y cuando sea necesario, establecimiento) del sistema de calidad;
- 542 b. participación en el desarrollo del manual de calidad de la compañía;
- 543 c. supervisión de auditorías internas regulares o autoinspecciones;
- 544 d. vigilancia del departamento de control de calidad;
- 545 e. participación de auditorías externas;
- 546 f. participación en programas de validación.
- 547

548 **10.13** La función de la aprobación para la liberación de un lote o producto terminado, pueden ser
549 delegadas a una persona designada con cualidades y experiencia apropiadas, quien liberará el
550 producto de acuerdo con un procedimiento operativo estándar. Esto normalmente se realiza bajo
551 garantía de calidad por medio de una revisión del lote.

552

553 **10.14** La persona responsable de liberar un lote para su comercialización debe siempre asegurar que
554 se han reunidos los siguientes requerimientos:

555 a. se han cumplido con los requerimientos de BPF y BPC (todos los controles y evaluaciones
556 necesarios han sido llevados a cabo, y las condiciones de producción y registros de
557 producción han sido tenidos en cuenta;

558 b. que los principales procesos de control y elaboración han sido validados;

559 c. cualquier cambio planeado o desviaciones en la elaboración o control de calidad han sido
560 notificados de acuerdo con un sistema de reporte definido antes que cualquier producto sea
561 liberado;

562 d. que para cubrir los cambios planeados y desviaciones se han llevado a cabo muestreo,
563 inspección, pruebas y controles adicionales;

564 e. toda la documentación necesaria de producción y control de calidad ha sido completada y
565 endosada por los supervisores entrenados en las disciplinas necesarias;

566 f. la aprobación ha sido emitida por el responsable de control de calidad;

567 g. que todos los factores relevantes significativos para la calidad del producto han sido
568 considerados.

569

570 **CAPACITACIÓN**

571

572 **10.15** El fabricante debe llevar a cabo la capacitación del personal sobre la base de un programa
573 escrito preparado para todos los empleados cuyas responsabilidades incluyen el ingreso a las áreas
574 de producción o los laboratorios de control (incluyendo el personal técnico, de mantenimiento y de
575 limpieza), y también para todos aquellos cuyas actividades puedan influir en la calidad del
576 producto.

577

578 **10.16** Además de la capacitación básica acerca de la teoría y práctica de las BPF, el personal nuevo
579 debe recibir capacitación adecuada a las responsabilidades que se le asignan. La capacitación debe
580 ser continua y periódicamente debe evaluarse su efectividad. Los programas anuales de
581 capacitación deben estar al alcance de todo el personal, y deben ser aprobados por el responsable de
582 producción o el de control de calidad o garantía de calidad, según corresponda. Asimismo, se debe
583 llevar un registro de dichos programas.

584

585 **10.17** Deben ofrecerse programas especiales de capacitación para el personal que trabaja en áreas
586 donde existe peligro de contaminación como, por ejemplo, las áreas que deben permanecer limpias
587 y aquellas donde se manipulan materiales altamente activos, tóxicos y sensibles.

588

589 **10.18** Durante las sesiones de capacitación deben discutirse cuidadosamente el concepto de garantía
590 de calidad y todas aquellas medidas que puedan elevar la comprensión y aplicación de dicho
591 concepto.

592

593 **10.19** Es preferible que a los visitantes y al personal no específicamente capacitado no se les
594 permita el ingreso a las áreas de producción y de control de calidad. Si ello es inevitable, esas
595 personas deben ser bien informadas de antemano, especialmente acerca de las exigencias de higiene
596 y de uso de ropas adecuadas. Además, dicho ingreso debe supervisarse cuidadosamente.

597

HIGIENE PERSONAL

598

599

600

601

602

603

604

605

606

607

608

609

610

611

612

613

614

615

616

617

618

619

620

621

622

623

624

625

626

627

628

629

630

631

632

633

634

635

636

637

638

639

640

641

642

643

644

645

646

647

10.20 Todo el personal, antes de ser contratado y durante el tiempo que dure de empleo, debe someterse a exámenes médicos periódicos. El tipo y frecuencia de los exámenes debe estar determinado por el riesgo de contraer enfermedades, la naturaleza de la función y la criticidad de los productos manipulados.

10.21 Todo el personal debe recibir adiestramiento en las prácticas de higiene personal. Todas las personas involucradas en el proceso de fabricación deben observar un alto nivel de higiene personal. En especial, se debe instruir al personal a que se laven las manos antes de ingresar a las áreas de producción. Se deben colocar carteles alusivos a esa obligación y se deben cumplir las instrucciones.

10.22 Si una persona muestra signos de enfermedad o sufre lesiones abiertas, de tal forma que pueda verse afectada la calidad de los productos, no debe permitírsele manipular materias primas, materiales de envasado, productos en proceso, o bien productos terminados, hasta que se considere que la condición haya desaparecido.

10.23 Se debe instruir a todo el personal para que informen a su supervisor inmediato acerca de condiciones (relativas a las instalaciones, equipos, o personal) que consideren que puedan influir negativamente en los productos.

10.24 Se debe evitar el contacto de las manos del operario con materias primas, envases primarios y productos semielaborados o a granel.

10.25 Para asegurar la protección del producto contra la contaminación, el personal debe vestir ropas adecuadas a las labores que realiza, incluyendo cofias. Una vez usadas, las ropas deben colocarse en sitios separados y cerrados hasta que sean lavadas y, si fuere necesario, desinfectadas o esterilizadas. Si el lavado y acondicionado no se realiza en el establecimiento, debe existir un contrato de servicio tercerizado.

10.26 Debe prohibirse el fumar, comer o beber, como también el mantener plantas, alimentos o bebidas, o bien medicamentos personales, en las áreas de producción, laboratorio y almacenamiento, o en cualquier otra área donde esas actividades puedan influir negativamente en la calidad de los productos.

10.27 Los procedimientos relacionados con la higiene personal, incluyendo el uso de ropas protectoras, se aplican a todas las personas que ingresan a las áreas de producción, ya se trate de empleados temporales o permanentes, o personas no pertenecientes a la compañía, como por ejemplo empleados de contratistas, visitantes o inspectores.

11 - INSTALACIONES

11.1 PRINCIPIO - Las instalaciones deben estar ubicadas, diseñadas, construidas, adaptadas y mantenidas de tal forma que sean apropiadas para las operaciones que se realizarán en ellas. Es necesario que en su planificación y diseño se trate de reducir al mínimo el riesgo de error, y se permita una adecuada limpieza y mantenimiento, a fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo y la suciedad y en general toda condición que pueda influir negativamente en la calidad de los productos.

648 **GENERALIDADES**

649

650 **11.2** Las instalaciones deben estar ubicadas en un ambiente tal que, consideradas en conjunto con
651 las medidas destinadas a proteger las operaciones de fabricación, ofrezcan el mínimo riesgo de
652 contaminar materiales o productos. Donde el polvo es generado (ej. durante el muestreo, pesada,
653 mezclado y operaciones de proceso, envasado de polvos), se deben tomar medidas para evitar la
654 contaminación cruzada.

655

656 **11.3** Las instalaciones usadas para la fabricación de productos de farmacopea deben estar diseñadas
657 y construidas para facilitar el saneamiento adecuado.

658

659 **11.4** Las instalaciones deben mantenerse en buen estado de conservación y se debe asegurar que las
660 operaciones de mantenimiento y reparación no pongan en peligro la calidad de los productos. Las
661 instalaciones deben limpiarse adecuadamente y, en caso necesario, desinfectarse de acuerdo a
662 procedimientos detallados por escrito.

663

664 **11.5** La provisión de electricidad y las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y
665 ventilación deben ser tales que no influyan negativamente, ya sea directa o indirectamente, en los
666 productos de farmacopea durante su fabricación y almacenamiento, o en el funcionamiento
667 apropiado de los equipos. Si los productos son susceptibles a la contaminación microbológica debe
668 proveerse a las áreas de tratamiento de aire con filtros adecuados.

669

670 **11.6** Las instalaciones deben ser diseñadas y equipadas de tal forma que ofrezcan la máxima
671 protección contra el ingreso de insectos y animales.

672

673 **ÁREAS ACCESORIAS**

674

675 **11.7** Las áreas destinadas a descanso y refrigerio deben estar separadas de las demás.

676

677 **11.8** Las instalaciones, destinadas al cambio de ropa y su guardado, como también las de limpieza y
678 arreglo personal, deben ser fácilmente accesibles y adecuadas al número de usuarios. Los baños no
679 deben comunicarse directamente con las áreas de producción o almacenamiento.

680

681 **11.9** Los talleres deben estar separados de las áreas de producción. Si las herramientas y repuestos
682 se guardan en el área de producción, deben guardarse en cuartos separados o en armarios destinados
683 exclusivamente a tal efecto.

684

685 **11.10** Las Unidades de tratamiento de aire y los equipos para la obtención de agua calidad
686 farmacéutica deben ubicarse en áreas independientes de las áreas productivas.

687

688 **ÁREAS DE ALMACENAMIENTO**

689

690 **11.11** Las áreas de almacenamiento deben poseer la capacidad suficiente para el almacenamiento
691 ordenado de materiales y productos de diversas categorías, como materias primas, materiales de
692 envasado, productos semielaborados y a granel; productos terminados, en cuarentena, autorizados
693 para expedición, devueltos o retirados del mercado.

694

695 **11.12** Las áreas de almacenamiento deben diseñarse o adaptarse para asegurar las buenas
696 condiciones de almacenamiento. En particular, deben estar limpias, secas y mantenidas a
697 temperaturas compatibles con los elementos almacenados. En los casos en que se requieren

698 condiciones de almacenamiento especiales (determinada temperatura y humedad, por ejemplo),
699 éstas deben establecerse y controlarse. Deben definirse los límites de alerta y acción y las medidas a
700 adoptar en caso de superarlos.

701

702 **11.13** En los lugares de recepción y despacho, los productos y materiales deben estar protegidos de
703 las condiciones ambientales externas. Las áreas de recepción deben diseñarse y equiparse de tal
704 forma que los envases de materiales puedan limpiarse si fuere necesario antes de su
705 almacenamiento.

706

707 **11.14** Las áreas separadas donde se almacenan los productos sometidos a cuarentena deben estar
708 claramente delimitadas y el acceso a las mismas debe limitarse al personal autorizado. Todo sistema
709 destinado a sustituir a la cuarentena física debe ofrecer condiciones equivalentes de seguridad.

710

711 **11.15** El almacenamiento de materiales o productos rechazados, retirados del mercado, o devueltos
712 debe efectuarse por separado.

713

714 **11.16** Los materiales peligrosos, y las sustancias inflamables, deben almacenarse en lugares seguros
715 y bien protegidos.

716

717 **11.17** Los materiales de envasado impresos son considerados sumamente importantes y debe
718 prestarse especial atención al almacenamiento seguro y resguardado de dichos materiales.

719

720 **ÁREA DE MUESTEO Y/ O SALA DE PESADAS** (*puede ser parte del área de almacenamiento*
721 *o del área de producción*)

722

723 **11.18** Debe existir un **área de muestreo** para las materiales de partida y de acondicionamiento
724 primario, que esté separada de las demás, con al menos un sistema de extracción de tal forma que se
725 impida la contaminación y la contaminación cruzada. En caso de materiales de partida susceptibles
726 a la contaminación microbiológica, el área debe estar clasificada (al menos clase ISO 8 según
727 requerimientos ISO 14644:2009).

728

729 **11.18.1** El área o sala de pesadas puede utilizarse para llevar a cabo el muestreo de los materiales de
730 partida y de acondicionamiento primario.

731

732 **11.19** El pesado o fraccionado de las materias primas para una determinada orden de producción se
733 debe realizar en áreas separadas, con instalaciones independientes para lavar los utensilios y con
734 dispositivos especiales para controlar el polvo. De acuerdo a la susceptibilidad de los materiales a
735 fraccionar puede requerirse tratamiento de aire filtrado, con un requerimiento al menos clase ISO 8
736 según ISO 14644:2009) además de los equipos de extracción localizada.

737

738 **ÁREA DE PRODUCCIÓN**

739

740 **11.20** Con el objeto de reducir al mínimo el riesgo de contaminación cruzada, se debe contar con
741 áreas independientes y autónomas para la fabricación de ciertos productos de farmacoepa, altamente
742 volátiles o inflamables o susceptibles a la contaminación microbiana. Estas áreas pueden funcionar
743 dentro de las instalaciones generales de la fábrica o fuera de ella, pudiendo compartir aquellos
744 servicios que no generen riesgos de contaminación cruzada. El trabajo en campaña, es decir con
745 intervalos de tiempo y limpieza adecuados entre una y otra producción, en las mismas instalaciones
746 que se emplean para preparar otros productos, es una posibilidad siempre que se tomen
747 precauciones especiales y se efectúen las validaciones necesarias.

748
749 **11.21** Es preferible que las instalaciones estén ubicadas de tal forma que la producción pueda
750 llevarse a cabo en un orden lógico y concordante con la secuencia de las operaciones de producción.
751 Asimismo, deben reunir las condiciones de limpieza exigidas.

752
753 **11.22** Las áreas de trabajo y de almacenamiento durante el proceso deben permitir la lógica
754 ubicación de los equipos y materiales, de tal forma que se reduzca al mínimo el riesgo de confusión
755 entre los distintos productos y sus componentes, se evite la contaminación cruzada, y se reduzca el
756 riesgo de omisión y aplicación errónea de cualquiera de las operaciones de fabricación o control.

757
758 **11.23** Las áreas donde los materiales de envasado primario y los productos semielaborados están
759 expuestos al ambiente, deben poseer superficies interiores (paredes, pisos y cielorrasos) lisas y
760 libres de grietas, aberturas y no despedir partículas. Además, deben ser fáciles de limpiar y, si es
761 necesario, de desinfectar.

762
763 **11.24** Las cañerías, artefactos de iluminación, puntos de ventilación y otros servicios deben ser
764 diseñados y ubicados de tal forma que no causen dificultades en la limpieza. Siempre que sea
765 posible, por razones de mantenimiento, se debe tener acceso a los mismos desde fuera de las áreas
766 de producción.

767
768 **11.25** Los drenajes deben ser de tamaño adecuado y no deben permitir la contracorriente. En lo
769 posible se debe tratar de evitar la instalación de canales abiertos, pero si esto es inevitable deben ser
770 de poca profundidad para facilitar la limpieza y la desinfección.

771
772 **11.26** Las áreas de producción deben tener una ventilación efectiva, con instalaciones de control de
773 aire (incluyendo el control de la temperatura y, donde sea necesario, de la humedad, luz y de los
774 diferenciales de presión) adecuadas a los productos que en ellas se manipulan, a las operaciones
775 realizadas en su interior. Dichas áreas deben ser controladas regularmente durante el proceso de
776 producción y fuera de él, con el fin de asegurar el cumplimiento de sus especificaciones de diseño.
777 Las áreas de elaboración deben cumplir con un requerimiento al menos clase ISO 8 según ISO
778 14644:2009 y poseer equipos de extracción localizada, de corresponder

779
780 **11.27** Las instalaciones clasificadas de envasado de productos de farmacopea deben estar diseñadas,
781 planificadas y controladas de tal forma que se eviten confusiones y contaminaciones cruzadas.

782
783 **11.28** Las áreas de producción deben estar bien iluminadas, especialmente donde se efectúan tareas
784 con materiales sensibles a la luz.

785 786 **ÁREA DE CONTROL DE CALIDAD**

787
788 **11.29** Los laboratorios de control de calidad deben estar separados de las áreas de producción. A su
789 vez, las áreas donde se realizan ensayos microbiológicos, deben estar adecuadamente separadas
790 entre sí. Estas áreas deben contar con tratamiento de aire y diferenciales de presión para evitar la
791 contaminación de otros sectores o áreas.

792
793 **11.30** Los laboratorios de control deben estar diseñados de conformidad con las operaciones que en
794 ellos se habrán de efectuar. Se debe contar con espacio adecuado para el almacenamiento de
795 muestras, sustancias de referencia (si fuere necesario, con refrigeración), y registros.

796

797 **11.31** En el diseño del laboratorio debe contemplarse el empleo de materiales de construcción
798 adecuados. Además, se debe prever una adecuada ventilación y prevenir la formación de vapores
799 nocivos.

800

801 **11.32** Podría ser necesario contar con un cuarto separado para los instrumentos, a fin de protegerlos
802 de las interferencias eléctricas, las vibraciones, la humedad excesiva y otros factores externos.

803

804 **12 - EQUIPOS**

805

806 **12.1 PRINCIPIO** - Los equipos se deben diseñar, construir, adaptar, ubicar y mantener de
807 conformidad a las operaciones que se habrán de realizar. El diseño y ubicación de los equipos debe
808 ser tal que se reduzca al mínimo el riesgo de cometer errores, y que se pueda efectuar
809 eficientemente la limpieza y mantenimiento de los mismos, con el fin de evitar la contaminación
810 cruzada, el polvo, la suciedad y en general todo aquello que pueda influir negativamente en la
811 calidad de los productos.

812

813 **12.2** La instalación de los equipos se debe hacer de tal manera que el riesgo de error y
814 contaminación sea mínimo. En la medida de lo posible se debería instalar un equipo por área
815 productiva, salvo que se requiera la instalación de otro equipamiento para completar la etapa
816 productiva (por ejemplo, mezcla-tamizado)

817

818 **12.3** Las cañerías fijas deben tener identificado su contenido y la dirección del flujo.

819

820 **12.4** Todas las cañerías y otros artefactos de servicios deben marcarse debidamente y, cuando se
821 trata de gases y líquidos peligrosos, deben emplearse conexiones o adaptadores que no sean
822 intercambiables entre sí.

823

824 **12.5** Para llevar a cabo las operaciones de producción y control se debe contar con balanzas y otros
825 equipos de medición, dotados del rango y precisión adecuados, los cuales deben ser calibrados
826 conforme a un cronograma establecido y verificados antes de su uso.

827

828 **12.6** Los equipos de producción deben ser diseñados, mantenidos y ubicados de tal forma que
829 puedan usarse para los fines previstos.

830

831 **12.7** El diseño de los equipos de producción debe ser tal que permita la limpieza fácil y completa de
832 acuerdo a un cronograma establecido.

833

834 **12.8** Los equipos e instrumentos del laboratorio de control deben ser adecuados a los
835 procedimientos de análisis previstos.

836

837 **12.9** Deben seleccionarse elementos de limpieza y lavado que no constituyan fuente de
838 contaminación.

839

840 **12.10** Los equipos de producción no deben presentar riesgos para los productos. Las partes de los
841 equipos de producción que entran en contacto con el producto no deben ser reactivas, ni
842 adsorbentes, ni ceder ningún tipo de material, hasta tal punto que puedan influir en la calidad del
843 producto.

844

845 **12.11** Siempre que sea posible, los equipos defectuosos deben ser eliminados de las áreas de control
846 de calidad y producción. Deben estar identificados claramente como tales, hasta su retiro.

847

848 **13 - MATERIALES**

849

850 **13.1 PRINCIPIO** - El principal objetivo de un establecimiento de productos de farmacoepa es
851 fabricar productos terminados para uso de los usuarios mediante una combinación de materiales
852 (activos, auxiliares y de envasado). Se debe prestar especial atención a los materiales empleados.

853

854 **GENERALIDADES**

855

856 13.2 Todos los materiales que ingresan al establecimiento deben ser sometidos a cuarentena
857 inmediatamente después de su recepción, hasta que sea autorizado su uso o distribución.

858

859 **13.3** Todos los materiales y productos deben almacenarse en condiciones apropiadas establecidas
860 por el fabricante, y en un orden tal que pueda efectuarse la segregación de los lotes y la rotación de
861 las existencias, según la regla de que los primeros que vencen son los primeros que salen.

862

863 **MATERIAS PRIMAS**

864

865 **13.4** La adquisición de las materias primas es una operación importante que debe involucrar a
866 personal que posea conocimientos profundos acerca de los productos y sus proveedores.

867

868 **13.5** Las materias primas deben adquirirse solamente a proveedores aprobados y, siempre que sea
869 posible, directamente del productor. Se recomienda que las especificaciones establecidas por el
870 fabricante para las materias primas sean discutidas con los proveedores. Es conveniente que el
871 fabricante y los proveedores deliberen acerca de todos los aspectos de la fabricación y del control de
872 materias primas, incluyendo la manipulación, rotulado, requisitos de envasado, como también los
873 procedimientos que deben observarse en caso de reclamo o rechazo.

874

875 **13.6** En cada envío se deben revisar los envases para comprobar que el envase y el sello no hayan
876 sido alterados, y que haya concordancia entre el pedido, la nota de envío y los rótulos del
877 proveedor. En caso de adquirir materias primas fraccionadas se debe exigir el certificado de análisis
878 del productor y del fraccionador.

879

880 **13.7** Se deben revisar todos los materiales recibidos, para asegurar que el envío corresponda al
881 pedido. Los envases deben limpiarse si fuere necesario, y deben incluirse los datos correspondientes
882 en las rótulos.

883

884 **13.8** Cualquier daño en los envases u otro problema que pueda influir negativamente en la calidad
885 de un material de partida debe registrarse y comunicarse al departamento de control de calidad para
886 su debida investigación.

887

888 **13.9** Si una entrega de material está compuesta por diferentes lotes, cada lote tiene que considerarse
889 por separado para el muestreo, ensayos y liberación. Aplica el mismo criterio en caso de entregas en
890 diferentes días de un mismo lote de material.

891

892 **13.10** Las materias primas del área de almacenamiento deben ser rotuladas adecuadamente. Los
893 rótulos deben contener la siguiente información, como mínimo:

894 **a.** el nombre con que ha sido designado el producto y, cuando corresponda, el código de
895 referencia

896 **b.** el código interno; lote(s) asignado(s) por el fabricante al recibirlo(s);

- 897 c. el estado (en cuarentena, en prueba, autorizados, rechazados, devueltos, o retirados, por
898 ejemplo);
899 d. fecha de vencimiento y la fecha de reanálisis, después de la cual se hace necesaria una
900 nueva prueba.

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

903

904 **13.11** Debe realizarse la identificación del contenido de cada envase de materia prima recibido.
905 Asimismo, se deben identificar los envases de los cuales se han retirado muestras para su análisis
906 completo.

907

908 **13.12** Se deben utilizar exclusivamente materias primas autorizadas por el departamento de control
909 de calidad, y que estén dentro de su período de vida útil.

910

911 **13.13** Las materias primas deben ser expedidas solamente por las personas designadas, de
912 conformidad con un procedimiento escrito, a fin de asegurar que los materiales respectivos sean
913 correctamente pesados y medidos y colocados en envases limpios y adecuadamente rotulados.

914

915 **13.14** El peso ó volumen de cada material expedido debe ser controlado y esta operación debe
916 registrarse.

917

918 **13.15** Los materiales expedidos para cada lote del producto final deben mantenerse juntos y deben
919 estar visiblemente rotulados como tales.

920

921 **MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

922

923 **13.16** La adquisición, manipulación y control de los envases primarios y de los materiales de
924 envasado impresos debe efectuarse de la misma manera que en el caso de las materias primas.

925

926 **13.17** Se debe prestar especial atención a los materiales de envasado impresos. Deben mantenerse
927 almacenados en condiciones seguras, a fin de impedir que personas no autorizadas tengan acceso a
928 ellos. Para evitar confusión, los rótulos y otros materiales sueltos deben almacenarse y transportarse
929 en envases cerrados independientes. Los materiales de envasado deben expedirse solamente a las
930 personas designadas, conforme a un procedimiento aprobado y documentado.

931

932 **13.18** A cada envío o lote de material impreso o de material de acondicionamiento primario se le
933 debe asignar un número especial de referencia o marca de identificación.

934

935 **13.19** Todo material de acondicionamiento primario o material de envasado impreso desactualizado
936 u obsoleto debe ser destruido y debe registrarse el destino que se le asigna.

937

938 **13.20** Antes de ser utilizados, todos los productos y materiales de acondicionamiento deben ser
939 examinados en ocasión de su envío al área de envasado, en lo que respecta a su cantidad, identidad
940 y conformidad con las respectivas instrucciones de envasado.

941

942 **PRODUCTOS SEMIELABORADOS Y A GRANEL**

943

944 **13.21** Los productos semielaborados y a granel deben ser mantenidos en condiciones apropiadas.
945 Las áreas destinadas a depósitos de estos productos deben tener control de temperatura y humedad
946 de corresponder. Los parámetros deben registrarse.

947
948 **13.22** Al ser recibidos, los productos semielaborados y a granel adquiridos como tales deben ser
949 manejados como si fueran materias primas.

950

951 **PRODUCTOS TERMINADOS**

952

953 **13.23** Los productos terminados deben mantenerse en cuarentena hasta su aprobación final, después
954 de lo cual deben almacenarse como existencia utilizable, en las condiciones establecidas por el
955 fabricante.

956

957 **13.24** La evaluación de los productos terminados y la documentación necesaria para que la venta de
958 dichos productos sea autorizada se describen en la Sección 16, Buenas prácticas de control de
959 calidad.

960

961 **13.25** Los materiales y productos rechazados deben ser identificados como tales y almacenados
962 separadamente en áreas restringidas. Deben ser devueltos a los proveedores o, cuando sea
963 apropiado, reprocesados o eliminados. Cualquiera sea la determinación adoptada, ésta debe ser
964 aprobada por la persona autorizada y debidamente registrada.

965

966 **13.26** Sólo en casos excepcionales se admite el reprocesamiento de los productos rechazados. El
967 reprocesado será permitido solamente si no se ve afectada la calidad del producto, si se reúnen todas
968 las especificaciones, y si se efectúa de conformidad con un proceso bien definido y autorizado, una
969 vez hecha la evaluación de los riesgos existentes. Se debe registrar el reprocesado, acorde a un
970 procedimiento relacionado.

971

972 **13.27** Para poder introducir total o parcialmente lotes, que reúnan las condiciones de calidad
973 exigidas, en otro lote del mismo producto, en una etapa determinada de la fabricación, se necesita
974 una autorización previa. Asimismo, para recuperar un lote por ese medio debe hacerse de
975 conformidad con un procedimiento determinado, una vez que se hayan evaluados los riesgos,
976 inclusive la posibilidad de que la operación influya en el tiempo de conservación del producto. La
977 recuperación del lote debe registrarse.

978

979 **13.28** El departamento de control de calidad debe tener presente la necesidad de llevar a cabo
980 pruebas adicionales de cualquier producto que haya sido reprocesado, o bien de un producto en el
981 cual se haya incorporado otro lote total o parcial de un producto reprocesado.

982

983 **PRODUCTOS RETIRADOS DEL MERCADO**

984

985 **13.29** Los productos retirados deben ser identificados y almacenados separadamente en un área
986 segura, hasta que se decida su destino. Esta decisión debe adoptarse lo más pronto posible.

987

988 **PRODUCTOS DEVUELTOS**

989

990 **13.30** Todo producto devuelto debe ser críticamente analizado por control de calidad de acuerdo a
991 un procedimiento operativo estándar. En esa evaluación deberá tenerse en cuenta la naturaleza del
992 producto, cualquier condición especial de almacenamiento que requiera, la condición en que se
993 encuentra, su historia y el tiempo transcurrido desde su expedición. Los productos devueltos deben
994 ser destruidos a menos que su calidad sea comprobadamente satisfactoria; en tal caso puede ser
995 considerado un nuevo destino. Cualquier acción tomada debe ser registrada apropiadamente.

996

997 **REACTIVOS Y MEDIOS DE CULTIVO**

998

999 **13.31** Todos los reactivos y medios de cultivo deben registrarse al recibirse o al prepararse.

1000

1001 **13.32** Los reactivos hechos en el laboratorio deben prepararse de conformidad con procedimientos
1002 escritos y deben rotularse debidamente. En el rótulo se debe indicar la concentración, el factor de
1003 normalización, el tiempo de conservación, la fecha en que debe efectuarse la renormalización y las
1004 condiciones de almacenamiento. El rótulo debe estar firmado y fechado por la persona que haya
1005 preparado el reactivo. Los reactivos y soluciones valorados deben descartarse a la fecha de
1006 vencimiento otorgada.

1007

1008 **13.33** Se deben aplicar tanto controles positivos como negativos, a fin de verificar si los medios de
1009 cultivos son apropiados. El tamaño del inóculo utilizado en los controles positivos debe ser
1010 apropiado para la sensibilidad requerida (preferentemente de 100ufc/ml).

1011

1012 **SUSTANCIAS DE REFERENCIA**

1013

1014 **13.34** Siempre que existan las sustancias oficiales de referencia, éstas deben ser utilizadas. Los
1015 Estándares preparados por el elaborador deben ser ensayados, liberados y almacenados según
1016 procedimiento operativo. Deben ser guardados bajo responsabilidad de una persona designada en un
1017 área segura.

1018

1019 **13.35** Las sustancias de referencia oficiales deben utilizarse sólo para el propósito descrito en la
1020 monografía correspondiente.

1021

1022 **13.36** Pueden establecerse patrones secundarios o de trabajo mediante el empleo de pruebas y
1023 controles adecuados a intervalos regulares, para garantizar la normalización. Toda sustancia de
1024 referencia preparada en el establecimiento debe basarse en una sustancia de referencia oficial,
1025 cuando ésta esté disponible.

1026

1027 **13.37** Toda sustancia de referencia debe almacenarse y emplearse de tal forma que no se vea
1028 afectada su calidad, fraccionarse en cantidades convenientes, preferentemente no mayores a un
1029 gramo, empleando envases de vidrio inactínico, u otro material apropiado, con cierre hermético.
1030 Se deben reemplazar la sustancia cuando se detecte o se presuma degradación significativa

1031

1032 **MATERIALES DESECHADOS**

1033

1034 **13.38** Deben adoptarse las medidas necesarias para el almacenamiento apropiado y seguro de los
1035 materiales desechados hasta ser eliminados. Las sustancias tóxicas y los materiales inflamables
1036 deben almacenarse en armarios de diseño adecuado, separados y cerrados, de conformidad a la
1037 legislación vigente a tal efecto.

1038

1039 **13.39** No se debe permitir la acumulación de materiales desechados. Deben ser recolectados en
1040 recipientes adecuados para su traslado a los puntos de retiro fuera de los edificios, y deben ser
1041 eliminados en forma inocua y sanitaria a intervalos regulares y frecuentes.

1042

1043 **MISCELÁNEA**

1044

1045 **13.40** No se debe permitir que insecticidas, rodenticidas, agentes de fumigación y materiales de
1046 saneamiento contaminen equipos, materias primas, materiales de envasado, materiales en proceso, o
1047 productos terminados.

1048

1049 **13.41** El control de plagas debe realizarse con frecuencia programada. Se deben definir los puntos
1050 críticos por ejemplo ubicación de cebos; contar con las hojas de seguridad de los productos
1051 utilizados y el procedimiento correspondiente con el nombre y la autorización de la Empresa
1052 responsable.

1053

1054 **14 - DOCUMENTACIÓN**

1055

1056 **14.1 PRINCIPIO** - La documentación es una parte esencial del sistema de calidad y, por lo tanto,
1057 debe estar relacionada con todos los aspectos de las BPF. Tiene por objeto definir las
1058 especificaciones de todos los materiales y métodos de fabricación e inspección; asegurar que todo el
1059 personal involucrado en la fabricación sepa lo que tiene que hacer y cuándo hacerlo; asegurar que
1060 todas las personas autorizadas posean toda la información necesaria para decidir acerca de la
1061 autorización de la venta de un lote de productos de farmacopea y proporcionar a la auditoría los
1062 medios necesarios para investigar la historia de un lote sospechoso de tener algún defecto. El diseño
1063 y la utilización de un documento depende del fabricante. En algunos casos todos o algunos de los
1064 documentos mencionados a continuación podrán integrar un conjunto de documentos, pero por lo
1065 general permanecerán separados.

1066

1067 **GENERALIDADES**

1068

1069 **14.2** Todos los documentos deben ser diseñados, revisados y distribuidos cuidadosamente. Deben
1070 cumplir con las exigencias de Farmacopea Argentina, con las monografías presentadas
1071 oportunamente a la Autoridad Sanitaria y con la presente guía.

1072

1073 **14.3** Los documentos deben ser aprobados, firmados y fechados por las personas designadas como
1074 responsables. Ningún documento debe modificarse sin autorización.

1075

1076 **14.4** El contenido de los documentos debe estar libre de expresiones ambiguas: deben expresarse
1077 claramente el título, la naturaleza y el propósito. Deben redactarse en forma ordenada y deben ser
1078 fáciles de verificar. Las copias de los mismos deben ser claras y legibles. Los documentos de
1079 trabajo reproducidos a partir de los originales no deben contener errores originados en el proceso de
1080 reproducción.

1081

1082 **14.5** Los documentos deben revisarse regularmente y mantenerse actualizados. Si se modifica un
1083 documento, se debe establecer un sistema por el cual se impida el uso accidental de una versión
1084 anterior.

1085

1086 **14.6** Cuando en un documento deben ingresarse datos, éstos deben ser claros, legibles e indelebles.
1087 Debe haber suficiente espacio para el ingreso de todos los datos solicitados. Los registros deben ser
1088 realizados inmediatamente después de realizar la acción.

1089

1090 **14.7** Si se modifica un documento, la modificación debe ser firmada y fechada y se debe poder leer
1091 la información original que ha sido modificada. En caso que sea apropiado, debe expresarse el
1092 motivo de la modificación.

1093

1094 **14.8** Debe mantenerse un registro de todas las acciones efectuadas en orden cronológico o
1095 completadas, de tal forma que se pueda tomar conocimiento de todas las actividades importantes
1096 relacionadas con la fabricación de productos de farmacoepa. Todos los registros, incluyendo los
1097 referentes a los procedimientos operativos estándares, se deben mantener por un año, como mínimo,
1098 después de la fecha de vencimiento del producto terminado.

1099

1100 **14.9** Está permitido registrar datos por medio de sistemas electrónicos de procesamiento de datos u
1101 otros medios confiables. Las fórmulas maestras y los procedimientos operativos estándares
1102 detallados que se refieran al sistema en uso deben estar disponibles, y debe verificarse la exactitud
1103 de los registros. Si la documentación se maneja a través de métodos de procesamiento de datos, sólo
1104 las personas autorizadas podrán ingresar nuevos datos en la computadora o modificar los existentes,
1105 y se debe mantener un registro de las modificaciones y supresiones; para el acceso al sistema debe
1106 establecerse una contraseña u otro medio de restringirlo, y el ingreso de datos importantes debe
1107 verificarse independientemente. Los registros de lotes archivados electrónicamente deben estar
1108 protegidos por copias de seguridad. Es especialmente importante que durante el período de
1109 retención, pueda disponerse fácilmente de los datos pertinentes.

1110

1111 **DOCUMENTOS EXIGIDOS**

1112

1113 **RÓTULOS**

1114

1115 **14.10** Los rótulos colocados en los recipientes, equipos o instalaciones deben ser claros e
1116 inequívocos y preparados de conformidad con el formato establecido por la compañía. A menudo
1117 resulta conveniente que en los rótulos se usen colores, además de palabras, para indicar la condición
1118 en que se encuentra el producto (por ejemplo en cuarentena, aceptado, rechazado).

1119

1120 **14.11** Todos los productos de farmacoepa terminados deben ser identificados mediante un rótulo, de
1121 la forma exigida por las reglamentaciones vigentes y conteniendo los siguientes datos, como
1122 mínimo:

1123

a. el nombre del producto;

1124

b. una lista de los principios activos (con sus respectivas denominaciones comunes internacionales, cuando corresponda) con indicación de la cantidad de cada uno y una declaración del contenido neto, como por ejemplo, el número de unidades de dosificación, peso o volumen;

1126

c. número de lote asignado por el fabricante;

1127

d. fecha de vencimiento en forma no codificada;

1129

e. condiciones especiales de almacenamiento o manipulación que pudieran ser necesarias;

1130

f. indicaciones de uso y advertencias o precauciones que pudieran ser necesarias;

1131

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

1132

1133

1134

1135

14.12 Para las sustancias de referencia, el rótulo de los envases debe constar:

1136

a. Nombre de la sustancia.

1137

b. Números de lote y de identificación del envase.

1138

c. Título (sobre sustancia tal cual, anhidra o desecada).

1139

d. Fecha de reanálisis.

1140

e. Fecha de vencimiento (si correspondiera).

1141

f. Número de veces que fue abierto el envase.

1142

1143

ESPECIFICACIONES Y PROCEDIMIENTOS DE MÉTODOS DE ANÁLISIS

1144
1145 **14.13** Los procedimientos de métodos o ensayos descritos en los documentos deben ser
1146 comprobados en el contexto de las instalaciones disponibles antes de que sean adoptados para los
1147 análisis correspondientes.
1148

1149 **14.14** Deben establecerse especificaciones adecuadamente autorizadas y fechadas, incluyendo
1150 pruebas de identidad, contenido, pureza y calidad, tanto para las materias primas y materiales de
1151 envasado como para los productos terminados; cuando sea apropiado, se establecerán también
1152 especificaciones para los productos semielaborados o a granel. Deben incluirse también
1153 especificaciones para agua, solventes y reactivos (ácidos y bases, por ejemplo) usados en la
1154 producción.
1155

1156 **14.15** Cada especificación debe ser aprobada y mantenida por la unidad de control de calidad. En
1157 las Secciones 14.18 a 14.21 se hace referencia a las especificaciones para las materias primas,
1158 productos semielaborados, productos a granel y terminados.
1159

1160 **14.16** Tal vez sea necesario efectuar revisiones periódicas de las especificaciones para estar de
1161 acuerdo con las nuevas ediciones de la Farmacopea Argentina.
1162

1163 **14.17** En el laboratorio de control de calidad deben estar a disposición la versión vigente de la
1164 Farmacopea Argentina, sustancias de referencia, espectros de referencia y otros materiales de
1165 referencia.
1166

1167 **ESPECIFICACIONES PARA LAS MATERIAS PRIMA Y MATERIALES DE ENVASADO**

1168

1169 **14.18** Las especificaciones para las materias primas y envases primarios, o para los materiales de
1170 envasado impresos, deben contener, cuando sea pertinente, una descripción de los materiales,
1171 incluyendo:

- 1172 a. el nombre designado (la denominación común internacional, cuando corresponda) y el
1173 código de referencia interno;
- 1174 b. la referencia, si la hubiere, a una monografía de la farmacopea;
- 1175 c. requisitos cualitativos y cuantitativos, con los límites de aceptación;
- 1176 d. según las prácticas de la compañía, pueden agregarse otros datos a las especificaciones,
1177 tales como: datos referentes al proveedor y al productor original de los materiales;
- 1178 e. una muestra de los materiales impresos;
- 1179 f. instrucciones para el muestreo y las pruebas, o una referencia a los procedimientos;
- 1180 g. condiciones de almacenamiento y precauciones que deben tomarse;
- 1181 h. el tiempo máximo de almacenamiento permitido antes de un nuevo examen.
1182

1183 Los materiales de envasado deben conformarse a las especificaciones, destacando la importancia de
1184 que dichos materiales sean compatibles con el producto de farmacopea que contienen. Los
1185 materiales deben examinarse para verificar si no tienen defectos críticos o mayores, como también
1186 si las marcas que los identifican son correctas.
1187

1188 **14.19** En los documentos que describen los procedimientos de análisis se debe indicar la frecuencia
1189 exigida para la revaloración o reanálisis de cada una de las materias primas, según lo determine su
1190 estabilidad.
1191

1192 **ESPECIFICACIONES PARA PRODUCTOS SEMIELABORADOS Y A GRANEL**

1193

1194 **14.20** Se debe contar con especificaciones para los productos semielaborados y a granel en caso de
1195 que éstos sean adquiridos o expedidos, o si los datos obtenidos de los productos semielaborados o
1196 intermedios se utilizan en la evaluación del producto final. Dichas especificaciones deben ser
1197 similares a las especificaciones para las materias primas o para los productos terminados, según
1198 corresponda.

1199

1200 **ESPECIFICACIONES PARA PRODUCTOS TERMINADOS**

1201

1202 **14.21** Las especificaciones para productos terminados deben incluir:

- 1203 a. el nombre asignado al producto y el código de referencia, si corresponde;
- 1204 b. el (los) nombre(s) asignado(s) al (los) principio(s) activo(s) (y si corresponde, la(s)
1205 denominación(es) común(es) internacional(es);
- 1206 c. la fórmula o una referencia a la fórmula;
- 1207 d. una descripción de la forma farmacéutica y detalles del envase;
- 1208 e. instrucciones para efectuar el muestreo y las pruebas, o una referencia a estos
1209 procedimientos;
- 1210 f. requisitos cualitativos y cuantitativos, con los límites máximos y mínimos de aceptación;
- 1211 g. las condiciones de almacenamiento y las precauciones que deban tomarse, cuando
1212 corresponda;
- 1213 h. el período de conservación.

1214

1215 **FÓRMULAS MAESTRAS**

1216

1217 **14.22** Se debe contar con una fórmula maestra oficialmente autorizada para cada producto y tamaño
1218 de lote a fabricarse.

1219

1220 **14.23** La fórmula maestra debe incluir:

- 1221 a. el nombre del producto, con un código, que se refiera a sus especificaciones;
- 1222 b. una descripción de la forma farmacéutica, la potencia del producto y el tamaño del lote;
- 1223 c. una lista de las materias primas a emplearse (y si corresponde, con sus respectivas
1224 denominaciones comunes internacionales), indicando la cantidad de cada una, usando el
1225 nombre y referencia que son exclusivos para cada material (se debe hacer mención de
1226 cualquier sustancia que pueda desaparecer durante el proceso);
- 1227 d. una indicación del rendimiento esperado con los límites de aceptabilidad y de los
1228 rendimientos semielaborados pertinentes, en los casos que corresponda;
- 1229 e. indicación del lugar del proceso y de los principales equipos a ser empleados;
- 1230 f. los métodos, o una referencia a los mismos, a ser usados para la preparación de los
1231 principales equipos, como limpieza, por ejemplo (especialmente cuando ésta se hace
1232 después de un cambio de producto), armado, calibración, esterilización, etc.;
- 1233 g. instrucciones detalladas de los pasos a seguir en el proceso (inspección de materiales,
1234 tratamientos previos, secuencia en que se agregan materiales, cronograma de las
1235 operaciones de mezclado, temperaturas, etc.);
- 1236 h. instrucciones referentes a los controles durante el proceso con sus límites;
- 1237 i. cuando fuere necesario, normas para el almacenamiento de los productos, incluyendo el
1238 envase, el rotulado y cualquier otras condición de almacenamiento;
- 1239 j. precauciones especiales que deban adoptarse.

1240

1241 **Instrucciones de envasado**

1242

- 1243 **14.24** Se debe contar con instrucciones de envasado autorizadas oficialmente para cada producto,
1244 tamaño de envase y tipo de producto. Normalmente, deben incluir o hacer referencia a:
- 1245 a. el nombre del producto;
 - 1246 b. una descripción de la forma farmacéutica, concentración y método de aplicación cuando
1247 corresponda;
 - 1248 c. el tamaño del envase expresado en términos de número de unidades, peso o volumen del
1249 producto en el envase final;
 - 1250 d. una lista completa de todos los materiales de envasado exigidos para un lote de tamaño
1251 normal, incluyendo cantidades, tamaños y tipos, con el código o número relacionado con
1252 las especificaciones para cada material de envasado;
 - 1253 e. cuando sea apropiado, un ejemplo o copia de los materiales impresos de envasado
1254 correspondientes, con indicación del lugar donde se han colocado el número de lote y la
1255 fecha de vencimiento del producto;
 - 1256 f. precauciones especiales a ser observadas, incluyendo un cuidadoso examen del área de
1257 envasado y de los equipos, a fin de cerciorarse de que la línea de producción esté en
1258 condiciones adecuadas antes de comenzar las operaciones;
 - 1259 g. una descripción del proceso, incluyendo cualquier operación subsidiaria importante y de los
1260 equipos a ser usados;
 - 1261 h. detalles acerca de los controles durante el proceso con instrucciones para el muestreo y los
1262 límites de aceptación;
- 1263

1264 **REGISTROS DE LOTES**

1265

1266 **14.25** Debe mantenerse un registro para cada lote procesado. Dicho registro debe basarse en las
1267 partes pertinentes de la fórmula maestra aprobada que esté en vigencia. El método de preparación
1268 de tales registros debe diseñarse de tal forma que se eviten los errores de transcripción.

1269

1270 **14.26** Antes de comenzar una operación del proceso de fabricación, se debe verificar si los equipos
1271 y el lugar de trabajo están libres de productos, documentos o materiales correspondientes al proceso
1272 anterior y que los equipos estén limpios y preparados para el uso. Dicha verificación debe
1273 registrarse.

1274

1275 **14.27** Durante el proceso y en el momento en que se lleva a cabo cada acción, deben registrarse los
1276 datos indicados a continuación. Una vez completado el proceso, dicho registro debe ser firmado y
1277 fechado por la persona responsable de las operaciones del proceso. Los datos exigidos son:

- 1278 a. el nombre del producto;
- 1279 b. el número del lote que se está fabricando;
- 1280 c. fechas y horas de inicio de las etapas intermedias importantes y de la finalización de la
1281 producción;
- 1282 d. el nombre de la persona responsable de cada etapa de producción;
- 1283 e. las iniciales del (los) operador(es) de las diversas etapas más importantes de la producción y
1284 de la(s) persona(s) que verificó (verificaron) cada una de estas operaciones (control de peso,
1285 por ejemplo);
- 1286 f. el número de lote y/o número de análisis de control y las cantidades de cada una de las
1287 materias primas que se hayan pesado
- 1288 g. cualquier operación o hecho relacionado con el proceso y los equipos utilizados;
- 1289 h. los controles efectuados durante el proceso y las iniciales de la(s) persona(s) que los hayan
1290 efectuado, como también los resultados obtenidos;

- 1291 i. la cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas pertinentes de la fabricación
1292 (rendimiento) juntamente con comentarios o explicaciones acerca de las desviaciones
1293 significativas del rendimiento esperado;
1294 j. notas detalladas acerca de problemas especiales, incluyendo una autorización firmada
1295 referente a toda desviación de la fórmula maestra.
1296

1297 **REGISTRO DE ACONDICIONAMIENTO/ENVASADO DE LOTES**

1298

1299 **14.28** Debe mantenerse un registro del acondicionamiento de lotes o partes de lotes procesados.
1300 Dicho registro debe basarse en las partes pertinentes de las instrucciones de envasado y el sistema
1301 de preparación del mismo debe tener por objeto evitar los errores de transcripción.
1302

1303 **14.29** Antes de comenzar una operación de acondicionamiento debe verificarse que los equipos y el
1304 lugar de trabajo estén libres de productos de procesos anteriores, documentos y materiales que no se
1305 requieren para el proceso que está por iniciarse y que los equipos estén limpios y preparados para el
1306 uso. Dicha verificación debe registrarse.
1307

1308 **14.30** La siguiente información debe registrarse en el momento de efectuarse cada acción y debe
1309 identificarse claramente a la persona responsable mediante su firma o contraseña electrónica:

- 1310 a. el nombre del producto, el número de lote y la cantidad de producto a granel a ser envasado,
1311 como también el número de lote y la cantidad de producto terminado que se espera obtener
1312 y la cantidad real obtenida;
1313 b. la(s) fecha(s) y hora(s) de las operaciones de envasado;
1314 c. el nombre de la persona responsable que efectúa la operación de envasado;
1315 d. las iniciales de los operadores de cada una de las etapas significativas;
1316 e. los controles efectuados con el fin de verificar la identidad y conformidad con las
1317 instrucciones de acondicionamiento, incluyendo los resultados de los controles durante el
1318 proceso;
1319 f. los detalles de las operaciones de envasado efectuadas, incluyendo referencias a los equipos
1320 y a las líneas de envasado utilizadas y, de ser necesario, las instrucciones para dejar el
1321 producto sin envasar o bien un registro de la devolución al área de almacenamiento de un
1322 producto que no se haya envasado;
1323 g. de ser posible, muestras de los materiales impresos utilizados en el envasado, incluyendo
1324 muestras que tienen el número de lote, fecha de vencimiento y cualquier otro dato
1325 sobreimpreso;
1326 h. notas acerca de cualquier problema especial, incluyendo detalles de cualquier desviación de
1327 las instrucciones de envasado, con la autorización escrita de la persona responsable;
1328 i. las cantidades y números de referencia o identificación de todos los materiales de envasado
1329 impresos y los productos a granel expedidos, utilizados, eliminados o devueltos al
1330 inventario y la cantidad de producto obtenida.
1331

1332 **PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTANDARES Y REGISTROS**

1333

1334 **14.31** Deben establecerse procedimientos operativos estándares y registros para la recepción de
1335 cada envío de materias primas y de materiales de acondicionamiento primario e impresos.
1336

1337 **14.32** Los registros de recepción deben incluir:

- 1338 a. el nombre del material que consta en la nota de envío y en los recipientes,
1339 b. el nombre y/o código dado al material en el lugar de recepción si es diferente al del inciso
1340 anterior;

- 1341 c. la fecha de recepción;
- 1342 d. el nombre del proveedor y, de ser posible, el del fabricante;
- 1343 e. el número de lote o referencia usado por el fabricante;
- 1344 f. la cantidad total recibida y el número de envases recibidos;
- 1345 g. el número asignado al lote después de su recepción;
- 1346 h. cualquier comentario que sea pertinente (la condición en que se encuentran los recipientes,
- 1347 condiciones de almacenamiento por ejemplo).
- 1348
- 1349 **14.33** Deben establecerse procedimientos operativos estándares para el rotulado interno, la
- 1350 cuarentena y el almacenamiento de las materias primas, material de envasado y otros materiales,
- 1351 cuando sea apropiado.
- 1352
- 1353 **14.34** Deben establecerse procedimientos operativos estándares para cada instrumento y equipo, y
- 1354 debe colocarse la transcripción escrita de los mismos cerca de dichos instrumentos y equipos.
- 1355
- 1356 **14.35** Deben establecerse procedimientos operativos estándares para el muestreo que especifiquen
- 1357 la(s) persona(s) autorizada(s) para recoger muestras.
- 1358
- 1359 **14.36** Las instrucciones referentes al muestreo deben incluir:
- 1360 a. el método y el plan de muestreo;
- 1361 b. el equipo a ser empleado;
- 1362 c. precauciones que deben tomarse para evitar la contaminación del material o el deterioro de
- 1363 su calidad;
- 1364 d. las cantidades de las muestras a ser recogidas;
- 1365 e. instrucciones referentes a alguna subdivisión de la muestra;
- 1366 f. el tipo de recipientes a usarse para las muestras y si son recipientes aptos para el muestreo;
- 1367 g. precauciones especiales que deban tomarse, especialmente en lo referente al muestreo de
- 1368 material volátil, inflamable o nocivo.
- 1369
- 1370 **14.37** Debe establecerse un procedimiento operativo estándares que incluya los detalles del sistema
- 1371 de numeración de lotes con el objeto de asegurar que cada lote de producto semielaborado, a granel
- 1372 o terminado se identifique con un número de lote específico.
- 1373
- 1374 **14.38** Los procedimientos operativos estándares para la numeración de los lotes, que se apliquen
- 1375 durante el proceso y la etapa de envasado deben estar relacionados entre sí.
- 1376
- 1377 **14.39** Al establecer un procedimiento operativo estándar para la numeración de los lotes se debe
- 1378 asegurar que no se repitan los mismos números de lotes.
- 1379
- 1380 **14.40** La asignación de números a los lotes debe registrarse inmediatamente en un libro diario de
- 1381 Operaciones o archivos de producción por ejemplo. En el registro debe incluirse al menos la fecha
- 1382 de asignación, la identidad del producto y el tamaño del lote, fecha de aprobado y fecha de liberado.
- 1383
- 1384 **14.41** Deben establecerse por escrito los procedimientos para los análisis que se efectúan con
- 1385 materiales y productos en las distintas etapas de la fabricación, describiendo los métodos y equipos
- 1386 empleados. Deben registrarse las pruebas efectuadas.
- 1387
- 1388 **14.42** Los registros de los análisis deben incluir, como mínimo, los siguientes datos:
- 1389 a. el nombre del material o producto y, cuando corresponda, de la forma farmacéutica;
- 1390 b. el número del lote y, cuando corresponda, el nombre del fabricante y/o del proveedor;

- 1391 c. referencias a las especificaciones y procedimientos de análisis correspondientes;
1392 d. los resultados de los análisis, incluyendo observaciones, cálculos y referencias a las
1393 especificaciones (límites máximos y mínimos);
1394 e. las fechas de los análisis;
1395 f. las iniciales de las personas que efectuaron los análisis;
1396 g. las iniciales de las personas que verificaron los análisis y los cálculos, cuando corresponda;
1397 h. una indicación clara de la autorización o rechazo (o alguna otra disposición sobre la
1398 condición del material o producto) y la fecha y la firma de la persona designada como
1399 responsable.

1400
1401 **14.43** Deben establecerse por escrito los procedimientos de autorización y rechazo de los materiales
1402 y productos, y especialmente el procedimiento para la liberación del lote del producto terminado
1403 por la persona autorizada.
1404

1405 **14.44** Deben mantenerse registros de la distribución de cada lote de un producto a fin de facilitar el
1406 retiro del lote si fuere necesario.
1407

1408 **14.45** Deben establecerse procedimientos operativos estándares y registros de las acciones
1409 efectuadas, como también, cuando sea apropiado, de las conclusiones resultantes acerca de lo
1410 siguiente:

- 1411 a. armado de equipos y su calificación;
1412 b. aparatos de análisis y su calibración;
1413 c. mantenimiento, limpieza y saneamiento;
1414 d. cuestiones relativas al personal, incluyendo idoneidad, capacitación, vestimenta e higiene;
1415 e. validaciones
1416 f. control del medio ambiente;
1417 g. control de animales e insectos nocivos;
1418 h. reclamos;
1419 i. retiros de productos del mercado;
1420 j. devoluciones.
1421 k. desvíos, fuera de especificación y medidas correctivas
1422 l. actividades relacionadas con depósito, control de calidad, etc.
1423

1424 **14.46** Deben mantenerse bitácoras de operaciones con los equipos importantes e indispensables, y
1425 en ellos deben registrarse, cuando sea apropiado, las calificaciones, calibraciones, mantenimiento,
1426 limpieza o reparaciones, incluyendo fechas e identidad de las personas que lleven a cabo esas
1427 operaciones.
1428

1429 **14.47** Deben registrarse debidamente y en orden cronológico (día y horario de inicio y finalización)
1430 el uso dado a los equipos importantes e indispensables y las áreas en que han sido procesados los
1431 productos. En caso de que en un área se ubique un solo equipo, la bitácora de registro puede ser
1432 única (bitácora de área o equipos)
1433

1434 **14.48** Deben establecerse por escrito procedimientos por los cuales se asigne la responsabilidad por
1435 el saneamiento, describiendo detalladamente los horarios de limpieza, métodos, equipos y
1436 materiales a ser empleados, y las instalaciones objeto de la limpieza. Dichos procedimientos
1437 escritos deben cumplirse. El registro de las actividades de limpieza de áreas y equipos debe
1438 incluirse en la bitácora correspondiente.
1439
1440

1441
1442
1443
1444
1445
1446
1447
1448
1449
1450
1451
1452
1453
1454
1455
1456
1457
1458
1459
1460
1461
1462
1463
1464
1465
1466
1467
1468
1469
1470
1471
1472
1473
1474
1475
1476
1477
1478
1479
1480
1481
1482
1483
1484
1485
1486
1487
1488
1489

CAPITULO 2

BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN Y BUENAS PRÁCTICAS DE CONTROL DE CALIDAD

15 - BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN

15.1 PRINCIPIO - Las operaciones de producción deben seguir procedimientos claramente definidos con el objeto de obtener productos que reúnan las condiciones de calidad exigidas para el uso propuesto.

GENERALIDADES

15.2 Todas las operaciones de manejo de materiales y productos, tales como cuarentena, muestreo, almacenamiento, rotulado, despacho, procesado, envasado y distribución, deben efectuarse de conformidad con procedimientos o instrucciones escritas y, cuando sea necesario, registrarse.

15.3 Siempre que sea posible, debe evitarse cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos. Cuando haya que efectuar alguna desviación, ésta debe ser aprobada por escrito por la persona designada, con participación del departamento de control de calidad, cuando sea apropiado.

15.4 Debe efectuarse el control de los rendimientos para asegurar que no haya discrepancias que superen los límites aceptables.

15.5 No deben llevarse a cabo operaciones con diferentes productos o con diferentes lotes de un producto simultánea o consecutivamente en el mismo ambiente, a menos que no haya riesgo alguno de confusión o contaminación cruzada.

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

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

15.8 No deben fabricarse productos no destinados al consumo/uso humano en las áreas donde se fabrican productos de farmacopea, o con equipos destinados a la producción de éstos.

15.9 Los controles durante el proceso se realizan en su mayoría dentro del área de producción. Estos no deben presentar riesgo alguno para la calidad del producto.

PREVENCIÓN DE LA CONTAMINACIÓN CRUZADA Y DE LA CONTAMINACIÓN EN LA PRODUCCIÓN

15.10 Cuando en la producción se emplean materiales secos, deben tomarse precauciones especiales para prevenir la generación de polvo y su diseminación.

1490 **15.11** Se debe evitar la contaminación de una materia prima o de un producto por otra materia
1491 prima o producto. Este riesgo de contaminación cruzada accidental surge de la generación
1492 incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles u organismos provenientes de materiales y
1493 productos durante las operaciones del proceso, como también de residuos que quedan en los
1494 equipos, de contaminantes provenientes de las ropas y de la piel de los operarios, etc. La
1495 importancia de dicho riesgo varía según el tipo de contaminante y el producto que se contamine.
1496

1497 **15.12** Se debe evitar la contaminación cruzada mediante la adopción de algunas las siguientes
1498 medidas técnicas y administrativas, por ejemplo, se recomienda:

- 1499 a. que la producción se lleve a cabo en áreas separadas y clasificadas (por ejemplo para
1500 sólidos áreas clase ISO 8, para semisólidos susceptibles a la contaminación microbiológica
1501 áreas ISO 7).
- 1502 b. que se establezcan áreas con diferencias de presión y dotadas de extractores de aire; de
1503 corresponder con esclusas de personal y materiales independientes
- 1504 c. que se reduzca al mínimo la contaminación causada por la recirculación o el reingreso de
1505 aire no tratado o insuficientemente tratado;
- 1506 d. que se utilice vestimenta apropiada en las áreas donde se procesan los productos que corren
1507 un riesgo especial de contaminación;
- 1508 e. que se empleen procedimientos de limpieza y descontaminación de eficacia conocida, ya
1509 que la limpieza incorrecta de los equipos constituye una fuente común de contaminación;
- 1510 f. que se implemente un sistema cerrado de producción;
- 1511 g. que se lleven a cabo pruebas para verificar si quedan residuos (verificación de limpieza
1512 entre lotes de productos diferentes)
- 1513 h. que se usen rótulos que indiquen el estado de limpieza de los equipos y de áreas.
1514

1515 **15.13** Debe verificarse periódicamente la eficacia de las medidas destinadas a prevenir la
1516 contaminación cruzada. Dicha verificación se debe hacer de conformidad con procedimientos
1517 operativos estandarizados
1518

1519 **15.14** Las áreas donde se procesan productos susceptibles de contaminación microbiana deben ser
1520 sometidas periódicamente a operaciones de control microbiológico. Se deben utilizar placas de
1521 exposición y placas de contacto para superficies. Los límites de alerta y acción deben estar
1522 establecidos por control de calidad luego de un estudio de tendencia realizado al menos con 10
1523 determinaciones con las áreas en operación.
1524

1525 **OPERACIONES DE PROCESADO: PRODUCTOS SEMIELABORADOS Y A GRANEL**

1526

1527 **15.15** Antes de iniciar una operación de procesado, deben adoptarse las medidas necesarias para
1528 asegurar que el área de trabajo y los equipos estén limpios y libres de materiales de partida,
1529 productos, residuos de productos, rótulos, o documentos, que no sean necesarios para la nueva
1530 operación.
1531

1532 **15.16** Se deben llevar a cabo y registrarse todos los controles durante el proceso y condiciones
1533 ambientales como temperatura, humedad, iluminación y diferencial de presión de corresponder.
1534

1535 **15.17** Deben adoptarse medidas destinadas a indicar la existencia de fallas en los equipos o
1536 servicios (la provisión de agua, de aire tratado, gas para los equipos, por ejemplo). Los equipos
1537 defectuosos deben retirarse del uso hasta que el defecto haya sido corregido. Los equipos de
1538 producción deben limpiarse de conformidad con procedimientos detallados por escrito y guardarse
1539 limpios y secos.

- 1540
1541 **15.18** Los recipientes a ser llenados deben limpiarse antes del llenado. Se debe prestar especial
1542 atención a la eliminación de contaminantes tales como fragmentos de vidrio, partículas metálicas,
1543 polvos, suciedad.
1544
- 1545 **15.19** Cualquier desviación significativa del rendimiento esperado debe ser registrada e investigada.
1546
- 1547 **15.20** Debe comprobarse que las tuberías y otros equipos destinados al transporte de productos de
1548 un área a otra estén conectados correctamente.
1549
- 1550 **15.21** Las tuberías usadas para agua calidad farmacéutica y, cuando sea apropiado, otras tuberías de
1551 agua deben ser desinfectadas de conformidad con procedimientos escritos que detallen los límites
1552 de la contaminación microbiológica y las medidas que deben adoptarse.
1553
- 1554 **15.22** Los equipos e instrumentos de medición, pesaje, registro y control deben someterse a
1555 servicios de mantenimiento y calibración a intervalos preestablecidos, y debe mantenerse un
1556 registro de estas operaciones. Para asegurar el funcionamiento satisfactorio de los instrumentos,
1557 éstos deben ser controlados diariamente o antes de su empleo. Deben indicarse claramente las
1558 fechas en que se efectúan los trabajos de mantenimiento y calibración y las fechas en que deba
1559 efectuarse una recalibración.
1560
- 1561 **15.23** Las operaciones de mantenimiento y reparación no deben presentar ningún riesgo para la
1562 calidad de los productos.
1563
- 1564 **OPERACIONES DE ACONDICIONAMIENTO**
1565
- 1566 **15.24** Al establecer un programa de envasado, se debe tratar de reducir al mínimo el riesgo de
1567 contaminación cruzada, de confusiones y sustituciones. El envasado primario de un producto debe
1568 hacerse en áreas independientes y con diferenciales de presión acordes a la forma farmacéutica
1569
- 1570 **15.25** Antes de iniciar las operaciones de envasado deben adoptarse medidas para asegurar que el
1571 área de trabajo, las líneas de envasado, las máquinas impresoras y otros equipos estén limpios y
1572 libres de productos, materiales, o documentos previamente usados que no son necesarios para la
1573 nueva operación. Mediante una lista de control apropiada debe verificarse que dichas líneas estén
1574 listas y esta operación debe registrarse.
1575
- 1576 **15.26** El nombre y número de lote del producto que se está envasando deben ser exhibidos en cada
1577 estación o línea de envasado.
1578
- 1579 **15.27** En condiciones normales, el codificado (número de lote y fecha de vencimiento) debe
1580 efectuarse lo más pronto posible después de las operaciones de envasado y cierre. Si se demora el
1581 codificado, se deben adoptar medidas apropiadas para asegurar que no haya confusión o error, por
1582 ejemplo precintos numerados los que deben incluirse en la documentación de lote correspondiente.
1583
- 1584 **15.28** Se debe verificar si es correcta la impresión (de los códigos y fechas de vencimiento, por
1585 ejemplo), ya sea que se efectúe en forma independiente o como parte del proceso de envasado y esa
1586 verificación debe registrarse. Si la impresión se efectúa manualmente, debe garantizarse que los
1587 operarios no puedan cambiar la codificación y verificarse a intervalos regulares.
1588

1589 **15.29** Se debe prestar especial atención cuando se utilizan rótulos sueltos, cuando se efectúa una
1590 sobrepresión fuera de la línea de envasado y en operaciones de envasado manual. Para evitar
1591 confusiones, es preferible utilizar los rótulos dispensados en rollos, antes que los sueltos. Si bien la
1592 verificación por medios electrónicos automáticos de todos los rótulos en la línea de producción
1593 puede ser útil para evitar errores, se debe controlar este sistema, cerciorándose de que los
1594 instrumentos de lectura electrónica de códigos, los contadores de rótulos, u otros aparatos similares
1595 estén funcionando correctamente.

1596

1597 **15.30** La información impresa o estampada en los materiales de envasado debe ser bien clara e
1598 indeleble.

1599

1600 **15.31** El control de los productos en la línea de producción debe incluir como mínimo la
1601 verificación de lo siguiente:

- 1602 a. la apariencia general de los envases;
- 1603 b. si los envases están completos;
- 1604 c. si se han usado los productos y materiales de envasado correctos;
- 1605 d. si la sobrepresión se ha hecho debidamente;
- 1606 e. si es correcto el funcionamiento de los controles de línea;

1607 Las muestras recogidas de la línea de envasado no deben ser devueltas.

1608

1609 **15.32** Los productos que se han visto involucrados en un acontecimiento inusual durante el
1610 envasado deben reintroducirse al proceso solamente después de que hayan sido inspeccionados,
1611 investigados y aprobados por personal autorizado. Se debe mantener un registro detallado de esta
1612 operación.

1613

1614 **15.33** Si se observa alguna discrepancia significativa o inusual entre la cantidad del producto a
1615 granel y los materiales de envasado impresos y el número de unidades producidas, el hecho debe
1616 investigarse hasta encontrar una explicación satisfactoria antes de autorizar la expedición de los
1617 productos.

1618

1619 **15.34** Una vez completada una operación de envasado, todos los materiales de envasado que tengan
1620 el código del lote envasado, y que no hayan sido utilizados, deben ser eliminados y esta acción debe
1621 registrarse. Si los materiales impresos no codificados son devueltos al inventario, se debe seguir un
1622 procedimiento escrito.

1623

1624 **AIRE COMPRIMIDO**

1625

1626 **15.35** El aire comprimido utilizado en contacto con productos durante la elaboración por ejemplo
1627 utilizado para la limpieza del material de acondicionamiento primario antes del envasado, debe
1628 pasar por filtros de retención de aceite y microbiológicos. Se deberían realizar controles con
1629 frecuencia programada para verificar la calidad del mismo.

1630

1631 **AGUA CALIDAD FARMACÉUTICA**

1632

1633 **15.36** El agua **purificada** usada en la fabricación de productos de farmacopea debe ser obtenida y
1634 controlada en el punto de uso cumpliendo los requerimientos de F.A última edición. El sistema de
1635 obtención debe estar calificado.

1636

1637 **16 - BUENAS PRÁCTICAS DE CONTROL DE CALIDAD**

1638

1639 **16.1 PRINCIPIO** - En el control de calidad se encuentran involucrados el muestreo, las
1640 especificaciones y las pruebas, como también los procedimientos de organización, documentación y
1641 autorización que aseguren que se lleven a cabo todas las pruebas pertinentes, y que no se autorice el
1642 uso de materiales ni la expedición de productos para su distribución o venta, sin que se haya
1643 establecido que su calidad es satisfactoria. El control de calidad no se limita a las operaciones de
1644 laboratorio, sino que debe estar involucrado en todas las decisiones vinculadas con la calidad del
1645 producto. Se considera fundamental que el departamento de control de calidad sea independiente
1646 del de producción.

1647

1648 **CONTROL DE MATERIAS PRIMAS Y DE PRODUCTOS SEMIELABORADOS, A** 1649 **GRANEL Y TERMINADOS**

1650

1651 **16.2** En todas las pruebas deben cumplirse las instrucciones dadas en el procedimiento escrito para
1652 cada material o producto. El resultado debe ser verificado por el supervisor antes de que el material
1653 o producto sea autorizado o rechazado.

1654

1655 **16.3** Las muestras deben ser representativas de los lotes de material de los cuales han sido
1656 recogidas, de conformidad con el procedimiento escrito y aprobado.

1657

1658 **16.4** El muestreo se debe llevar a cabo de tal forma que se evite la contaminación u otros problemas
1659 que puedan influir negativamente en la calidad del producto.

1660

1661 **16.5** Durante el muestreo se debe tener especial cuidado en evitar la contaminación o confusión de
1662 los materiales sometidos al muestreo. Deben estar limpios todos los equipos de muestreo que entran
1663 en contacto con los materiales.

1664

1665 **16.6** Los equipos empleados en el muestreo deben limpiarse, antes y después de cada uso y deben
1666 almacenarse en forma separada de los demás equipos de laboratorio. El rótulo de estado limpio
1667 debe contener al menos fecha de limpieza, fecha de validez, último producto muestreado, quien
1668 realizó y quien verificó.

1669

1670 **16.7** Cada envase de muestra debe tener un rótulo que indique:

1671

a. el nombre del material sometido a muestreo;

1672

b. el número del lote muestreado;

1673

c. el número del envase de donde se ha recogido la muestra;

1674

d. la firma de la persona que ha recogido la muestra;

1675

e. la fecha del muestreo.

1676

1677 **16.8** Los resultados fuera de especificación obtenidos durante el control de materiales o productos
1678 deben ser investigados de acuerdo con procedimientos operativos estándares aprobados. Se deben
1679 mantener registros

1680

1681 **REQUISITOS DE CONTROL DE CALIDAD**

1682

1683 **MATERIAS PRIMAS Y MATERIALES DE ENVASADO**

1684

1685 **16.9** Antes de autorizar el uso de materias primas o materiales de acondicionamiento primario, el
1686 responsable de control de calidad debe cerciorarse de que se ha comprobado que los materiales
1687 reúnen las especificaciones referentes a la identidad, actividad, pureza y otros indicadores de la
1688 calidad.

1689
1690 **16.10** Una muestra proveniente de cada envase de materia prima debe someterse a una prueba de
1691 identificación (ver también ítem 13.11).

1692
1693 **16.11** Cada lote de materiales de envasado impresos debe ser examinado después de su recepción.

1694
1695 **CONTROLES DURANTE EL PROCESO**

1696
1697 **16.12** Deben mantenerse registros de los controles efectuados durante el proceso, los cuales
1698 formarán parte de los registros de los lotes (ver ítem 15.2).

1699
1700 **PRODUCTOS TERMINADOS**

1701
1702 **16.13** Antes de la autorización de cada lote de productos de farmacopea, debe determinarse
1703 debidamente en el laboratorio que dicho lote cumple con las especificaciones establecidas para los
1704 productos terminados.

1705
1706 **16.14** Los productos que no cumplen con las especificaciones establecidas o los criterios de calidad
1707 pertinentes, deben ser rechazados. Los productos rechazados pueden someterse a un
1708 reprocesamiento, si esto es viable, pero los productos reprocesados deben cumplir con todas las
1709 especificaciones y otros criterios de calidad antes de que sean aceptados y autorizados.

1710
1711 **REVISIÓN DE LOS REGISTROS DE PRODUCCIÓN**

1712
1713 **16.14** Los registros de producción y control deben ser revisados, y si un lote no cumple con las
1714 especificaciones establecidas, debe someterse a una investigación completa. Esta investigación
1715 debe, si es preciso, extenderse a otros lotes del mismo producto y de otros productos que pudieran
1716 haber tenido alguna vinculación con el defecto o la discrepancia. La investigación efectuada debe
1717 registrarse por escrito, incluyendo las conclusiones de la misma y su seguimiento.

1718
1719 **16.15** Las muestras recogidas de cada lote de producto terminado deben ser retenidas por un
1720 mínimo de un año después de la fecha de vencimiento. Los productos terminados deben mantenerse
1721 en su envase final y almacenado en las condiciones recomendadas. Las muestras de materias primas
1722 activas deben retenerse por un año por lo menos después de la fecha de vencimiento del
1723 correspondiente producto terminado. Siempre que su estabilidad lo permita, otras materias primas
1724 (salvo los solventes, gases y agua) deben retenerse por un mínimo de dos años. La cantidad de las
1725 muestras de materiales y productos retenidos debe ser suficiente para que éstos puedan ser
1726 sometidos a dos nuevos exámenes completos, como mínimo.

1727
1728 **ESTUDIOS DE ESTABILIDAD**

1729
1730 **16.16** El departamento de control de calidad debe llevar a cabo una evaluación de la estabilidad de
1731 los productos de farmacopea, en casos de requerir modificar la estabilidad de dichos productos
1732 indicada en F.A. u otorgada por la disposición de productos otorgada por la Autoridad Sanitaria

1733
1734 **16.17** El departamento de control de calidad debe establecer fechas de vencimiento y
1735 especificaciones sobre el tiempo de conservación, sobre la base de pruebas de estabilidad referentes
1736 a las condiciones de almacenamiento.

1737

1738 **16.18** Se debe realizar un estudio de estabilidad para determinar el máximo periodo de tiempo de
1739 almacenamiento de semiterminados o graneles que garantice el mantenimiento de la calidad del
1740 producto, siempre que el periodo de almacenamiento supere 30 días.

1741

1742 **16.19** Debe prepararse por escrito y ponerse en práctica un programa de determinación de la
1743 estabilidad de los productos comercializados (incluyendo al menos un lote/año), que incluya
1744 elementos tales como los siguientes:

- 1745 a. una descripción completa del producto objeto del estudio;
- 1746 b. los parámetros y métodos completos de pruebas, que describan todas las pruebas de
1747 concentración, pureza y características físicas, como también evidencias documentadas
1748 de que esas pruebas son indicadoras de la estabilidad del producto;
- 1749 c. disposición de que se incluya un número suficiente de lotes;
- 1750 d. cronograma de pruebas para cada producto ;
- 1751 e. disposición de que se establezcan condiciones especiales de almacenamiento;
- 1752 f. disposición de que se retengan muestras apropiadas;
- 1753 g. un resumen de todos los datos obtenidos, incluyendo las evaluaciones y conclusiones
1754 del estudio.

1755

1756 **16.19** Se debe incluir un lote dentro del estudio de estabilidad después de cualquier modificación
1757 significativa de los equipos, materiales de envasado, de cualquier desvío relacionado con la calidad,
1758 etc.

1759

1760 **17. GLOSARIO**

1761 *Las definiciones dadas a continuación se aplican a los términos empleados en esta norma. Es*
1762 *posible que tengan significados diferentes en otros contextos.*

1763

1764 **Acondicionamiento primario o Envasado** - Todas las operaciones, incluyendo las de llenado y
1765 rotulado, a las que tiene que ser sometido un producto a granel para que se convierta en un producto
1766 terminado.

1767

1768 **Área controlada** - Un área que cuente con un control definido del medio ambiente con respecto a
1769 la contaminación con partículas o microbios. El área contará con instalaciones construidas y usadas
1770 de tal manera que se reduzca la introducción, generación y retención de contaminantes dentro de la
1771 misma.

1772

1773 **Autorización para comercializar** - Documento legal emitido por la autoridad sanitaria, que
1774 establece los productos de farmacoepa que pueden ser elaborados en el establecimiento y su
1775 período de vida útil.

1776

1777 **Calibración** - Conjunto de operaciones que establece, bajo condiciones específicas, la relación
1778 entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición (especialmente de pesada),
1779 registro y control, o los valores representados por una medida material y los correspondientes
1780 valores conocidos de un patrón de referencia. Es preciso establecer los límites de aceptación de los
1781 resultados de las mediciones.

1782

1783 **Calificación** - Acción para evidenciar que las áreas, sistemas y equipos trabajan correctamente y
1784 que finalmente conducen a los resultados esperados. El sentido de la palabra "validación" a veces se
1785 extiende para incorporar el concepto de calificación.

1786

- 1787 **Contaminación cruzada** - Contaminación de materia prima, producto semielaborado, o producto
1788 terminado, con otro material de otra partida o producto durante la producción.
1789
- 1790 **Control de calidad - Ver Primera parte.**
1791
- 1792 **Controles durante el proceso** - Controles efectuados durante la producción con el fin de vigilar y,
1793 si fuera necesario, ajustar el proceso para asegurar que el producto cumpla con las especificaciones.
1794 El control del medio ambiente o del equipo puede también considerarse como parte del control
1795 durante el proceso.
1796
- 1797 **Cuarentena** - Estado de las materias primas o del material de envase o empaque, o productos
1798 semielaborados, o productos a granel o terminados, aislados por medios físicos o por otros medios
1799 eficaces, mientras se espera una decisión acerca de su autorización, rechazo o reprocesamiento.
1800
- 1801 **Esclusa de aire** - Un lugar cerrado, con dos o más puertas, que se interponen entre dos o más
1802 ambientes que sean, por ejemplo, de diferentes grados de limpieza, y que tiene por objeto controlar
1803 el flujo de aire entre dichos ambientes cuando se precisa ingresar a ellos. Una esclusa de aire está
1804 destinada a ser utilizada por personas o para materiales
1805
- 1806 **Especificaciones** - Documento que describe detalladamente las condiciones que deben reunir los
1807 productos o materiales usados u obtenidos durante la fabricación. Las especificaciones sirven de
1808 base para la evaluación de la calidad. Deben cumplir la Farmacopea Argentina última edición.
1809
- 1810 **Fabricación** - Todas las operaciones que incluyan la adquisición de materiales y productos,
1811 producción, control de calidad, autorización de circulación, almacenamiento y transporte de
1812 productos terminados y los controles relacionados con estas operaciones.
1813
- 1814 **Fabricante** - Laboratorio autorizado que lleva a cabo las etapas de la fabricación.
1815
- 1816 **Fórmula maestra** - Documento (o conjunto de documentos) que especifica las materias primas con
1817 sus cantidades y materiales de envase y que incluye una descripción de los procedimientos y
1818 precauciones que deben tomarse para producir una cantidad específica de un producto terminado,
1819 como también las instrucciones para y durante el proceso.
1820
- 1821 **Garantía de la calidad** - Ver Primera parte.
1822
- 1823 **Instrucciones de procesado** - Ver Fórmula maestra.
1824
- 1825 **Lote** - Una cantidad definida de materia prima, material de envase, o producto terminado en un solo
1826 proceso o en una serie de procesos, de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo.
1827 En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida
1828 de la producción, que se caracterice por la homogeneidad que se busca en el producto.
1829
- 1830 **Materia prima /Material de Partida-** Toda sustancia de calidad definida empleada en la
1831 fabricación de un producto de farmacopea, excluyendo los materiales de envase.
1832
- 1833 **Material de envase** - Cualquier material, incluyendo el material impreso, empleado en el envasado
1834 de un producto de farmacopea, excluyendo todo envase exterior utilizado para el transporte. Los
1835 materiales de envase se consideran primarios cuando están destinados a estar en contacto directo
1836 con el producto y secundarios cuando no lo están.

1837

1838 **Número de lote** - Una combinación bien definida de números y/o letras que identifique
1839 específicamente un lote en los rótulos, registros de lotes, certificados de análisis, etc.

1840

1841 **Persona autorizada** - La persona responsable de autorizar la liberación de los lotes del producto
1842 terminado para su venta o distribución, puede ser el Director Técnico farmacéutico o quien éste
1843 designe.

1844

1845 **Principio activo** - Una sustancia o compuesto a utilizarse en la fabricación de un producto
1846 farmacéutico como compuesto farmacológicamente activo.

1847

1848 **Procedimiento operativo estándar** - Procedimiento escrito y autorizado, que contiene
1849 instrucciones para realizar operaciones que no necesariamente son específicas para un producto o
1850 material determinado, sino de naturaleza más general (por ejemplo: manejo, mantenimiento y
1851 limpieza de equipos; comprobación; limpieza de instalaciones y control ambiental; muestreo e
1852 inspección). Algunos procedimientos de esta naturaleza pueden utilizarse como complemento de la
1853 documentación específica de un producto, sea ésta una documentación maestra o referente a la
1854 producción de un lote en particular.

1855

1856 **Producción** - Todas las operaciones involucradas en la preparación de un producto farmacéutico,
1857 desde la recepción de los materiales, a través del procesado y el envasado, hasta llegar al producto
1858 terminado.

1859

1860 **Producto a granel** - Todo producto que ha completado todas las etapas del procesamiento, hasta
1861 el envasado, pero sin incluir este último.

1862

1863 **Producto terminado** - Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo
1864 el envasado en el envase final y el rotulado.

1865

1866 **Producto devuelto** - Producto terminado enviado de vuelta al fabricante.

1867

1868 **Producto de farmacopea**- Todo producto destinado al uso humano, presentado en su forma
1869 farmacéutica definitiva o como materia prima destinada a usarse en dicha forma farmacéutica,
1870 incluidos en la Farmacopea Argentina.

1871

1872 **Producto semielaborado** - Material parcialmente procesado que debe someterse a otras etapas de
1873 la fabricación antes de que se convierta en producto a granel.

1874

1875 **Recuperación (o mezcla)** - Introducción, en forma total o parcial, de lotes anteriores (o de
1876 solventes redestilados y productos similares), que tengan la calidad exigida, en otro lote en una
1877 etapa definida del proceso de fabricación.

1878

1879 **Registro maestro** - Documento o conjunto de documentos que sirven como base para la
1880 documentación del lote (registro de lote en blanco).

1881

1882 **Registros de lotes** - Todos los documentos relacionados con la fabricación de un lote de producto
1883 a granel o producto terminado. Estos documentos contienen una historia de cada lote del producto
1884 y las circunstancias pertinentes a la calidad del producto final.

1885

- 1886 **Rendimiento** - Comparación, con un margen de tolerancia por las variaciones normales, entre la
1887 cantidad del producto o materiales teóricamente producidos o empleados y la cantidad realmente
1888 producida o empleada.
1889
- 1890 **Reprocesado** - Reelaboración de todo o parte de un lote de producto de calidad inaceptable en una
1891 etapa definida de la producción, de tal forma que su calidad se eleve hasta ser aceptable, por medio
1892 de una o más operaciones adicionales.
1893
- 1894 **Sistema de numeración de lotes** - Procedimiento operativo normalizado que describe los detalles
1895 de la numeración de lotes.
1896
- 1897 **Validación** - Acción documentada que demuestra que un procedimiento, proceso, equipo, material,
1898 actividad, o sistema conduce a los resultados previstos.