

**Disposición ANMAT N° 2819/2004** (con las modificaciones de la Disp. ANMAT N° 4844/2005)

**Apruébanse los lineamientos generales de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos.**

Bs. As., 18/5/2004

VISTO la Ley n° 16.643, sus Decretos Reglamentarios nros. 9.763/64, 150/92 y 177/93 y los Decretos nros. 1.490/92 y 341/92; y el Expediente n° 1-47-1110-1281-04-0 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO;

Que la fiscalización de los Establecimientos Productores, Importadores y Distribuidores de Especialidades Medicinales, a través de inspecciones técnicas, es un mecanismo idóneo que contribuye a garantizar la calidad con que llegan al mercado los productos que elaboran, importan y distribuyen esos establecimientos.

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

Que las acciones de control son responsabilidad de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), quien debe contar con un modelo que asegure: a) el control de las industrias con uniformidad de criterio y b) la neutralidad, simetría y reciprocidad en el tratamiento y aplicación de las normas de regulación.

Que mediante la Disposición (ANMAT) n° 853/99 adoptaron las recomendaciones sobre Buenas Prácticas de Fabricación para la Industria Farmacéutica aprobadas por la Asamblea Mundial de la Salud en mayo de 1992.

Que como consecuencia de los avances tecnológicos resulta necesario adoptar las Recomendaciones sobre Buenas Prácticas de Fabricación y Control de 2003, aprobadas por la Asamblea Mundial de la Salud e informes de la PIC'S –Pharmaceutical Inspection Corporation Scheme-: PE 009-1 e ICH –International Conference on Harmonisation - Guía de GMP – Q7A.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos nros. 1490/92 y 197/02. Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

**Artículo 1°** — Apruébanse los lineamientos generales de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores / Exportadores de Medicamentos y sus anexos, que a continuación se detallan y forman parte integral de la presente Disposición:

Anexo I: Aplicación de la Metodología de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control en la Producción de Medicamentos.

Anexo II: Calificación y Validación.

Anexo III: Liberación Paramétrica.

Anexo IV: Estándares para Ensayos Físico - Químicos.

Anexo V: Calificación de Proveedores de materiales de acondicionamiento para la Industria Farmacéutica.

Anexo VI: Buenas Prácticas de Fabricación para Ingredientes Farmacéuticos activos.

Anexo VII: Buenas Prácticas de Fabricación de Preparaciones Radiofarmacéuticas.

Anexo VIII: Productos Fitoterápicos.

Anexo IX: Normas para la identificación por colores de envases de las drogas para uso anestesiológico y de las soluciones parenterales.

Anexo X: Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Medicinales derivados de la sangre o del plasma.

Anexo XI: Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Medicinales Biológicos para uso humano.

Anexo XII: Normativa aplicable a la etapa analítica para la realización de Estudios de Biodisponibilidad - Bioequivalencia (*Anexo incorporado por art. 2º de la Disposición N° 4844/2005 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica B.O. 5/9/2005*)

**Art. 2º** — Regístrese, comuníquese a quienes corresponda. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación; Cumplido, archívese PERMANENTE. — Manuel R. Limeres.

### **Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos**

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y  
TECNOLOGIA MEDICA

ANMAT

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS

INAME

#### **CONTENIDO**

CONSIDERACIONES GENERALES

GLOSARIO

GESTION DE LA CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA: FILOSOFIA Y  
ELEMENTOS ESENCIALES

#### **1. GARANTIA DE LA CALIDAD**

#### **2. BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION PARA PRODUCTOS FARMACEUTICOS (BPF)**

#### **3. SANITIZACION E HIGIENE**

#### **4. CALIFICACION Y VALIDACION**

#### **5. RECLAMOS**

#### **6. RETIRO DE PRODUCTOS**

#### **7. CONTRATO DE PRODUCCION Y ANALISIS**

Generalidades

Contratante, Contratado y Contrato

#### **8. AUTOINSPECCION Y AUDITORIAS DE CALIDAD**

Elementos para la autoinspección

Equipo de autoinspección

Frecuencia de autoinspección y Reporte de autoinspección

Acciones de seguimiento

Auditorías de calidad

Auditorías de proveedores y aprobación

#### **9. PERSONAL**

Generalidades

Personal clave

## **10. ENTRENAMIENTO**

## **11. HIGIENE PERSONAL**

## **12. LOCALES**

Generalidades

Áreas auxiliares

Áreas de depósito, pesada, producción y control de calidad

## **13. EQUIPAMIENTO**

## **14. MATERIALES**

Generalidades

Materias primas

Material de acondicionamiento

Productos intermedios, a granel y terminado

Materiales rechazados y recuperados

Productos retirados del mercado y devoluciones

Reactivos y medios de cultivo

Sustancias y materiales de referencia

Materiales de desecho

## **15. DOCUMENTACION**

Generalidades

Documentos requeridos

## **16. BUENAS PRACTICAS DE PRODUCCION**

Generalidades

Prevención de contaminación durante la producción

Operaciones de elaboración y acondicionamiento

## **17. BUENAS PRACTICAS DE CONTROL DE CALIDAD**

Control de materias primas y productos intermedios, a granel y terminados

Requisitos de los controles

Revisión del registro de lote

Estudios de estabilidad

## **18. PRODUCTOS FARMACEUTICOS ESTERILES**

Introducción

Generalidades

Elaboración de productos estériles

Proceso

Esterilización

Personal

Locales

Equipos

Sanitización

Acabado de productos estériles

Control de calidad

## **ANEXO I**

APLICACION DE LA METODOLOGIA DE ANALISIS DE PELIGROS Y PUNTOS CRITICOS DE CONTROL EN LA PRODUCCION DE MEDICAMENTOS

## **ANEXO II**

CALIFICACION Y VALIDACION

## **ANEXO III**

LIBERACION PARAMETRICA

**ANEXO IV**

DESARROLLO DE ESTANDARES PARA ENSAYOS FISICO-QUIMICOS

**ANEXO V**

CALIFICACION DE PROVEEDORES DE MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO PARA LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

**ANEXO VI**

BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION PARA INGREDIENTES FARMACEUTICOS ACTIVOS – (APIs)

**ANEXO VII** BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION DE PREPARACIONES RADIOFARMACEUTICAS

**ANEXO VIII** BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION DE MEDICAMENTOS FITOTERAPICOS

**ANEXO IX** NORMAS PARA LA IDENTIFICACION POR COLORES DE ENVASES DE LAS DROGAS DE USO ANESTESIOLÓGICO Y DE LAS SOLUCIONES PARENTERALES

**ANEXO X** BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION DE PRODUCTOS MEDICINALES DERIVADOS DE LA SANGRE O DEL PLASMA HUMANO

**ANEXO XI** BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION DE PRODUCTOS MEDICINALES BIOLÓGICOS PARA USO HUMANO

**ANEXO XII** NORMATIVA APLICABLE A LA ETAPA ANALÍTICA PARA LA REALIZACION DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD - BIOEQUIVALENCIA  
*(Anexo incorporado por art. 2º de la Disposición N° 4844/2005 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica B.O. 5/9/2005)*

**CONSIDERACIONES GENERALES**

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

Las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) son aplicables a las operaciones de fabricación de medicamentos en sus formas farmacéuticas definitivas, incluyendo los procesos a gran escala en hospitales y la preparación de suministros para el uso de ensayos clínicos.

Las Buenas Prácticas detalladas a continuación serán consideradas lineamientos generales, y ellas son adoptadas para cumplir las necesidades individuales. Las BPF como un todo, no cubren los aspectos de seguridad para el personal comprometido en la fabricación, ni para la protección ambiental; éstos están normalmente regulados por la Autoridad Nacional competente. Está también incorporado un nuevo concepto de análisis de peligros relacionados a la producción y seguridad del personal (Anexo I). El elaborador deberá garantizar la seguridad de los trabajadores y tomar las medidas necesarias para prevenir la contaminación del medio ambiente.

**GLOSARIO**

Las definiciones dadas a continuación se aplican a los términos utilizados en esta guía, éstas pueden tener significados diferentes en otros contextos.

**Acondicionamiento**

Todas las operaciones, incluyendo el llenado y el rotulado, que un producto a granel tiene que pasar para convertirse en producto final. El llenado de un producto estéril bajo condiciones asépticas o un producto que va a ser esterilizado en forma terminal, normalmente no se considera como parte del acondicionamiento.

**Area dedicada**

Area que provee una separación completa y total de todos los aspectos de una operación, incluyendo el movimiento del personal y equipamientos, con procedimientos bien establecidos, controles y monitoreo. Esto incluye barreras físicas como también sistemas de manejo de aire separados, pero no necesariamente implica que deba encontrarse en un edificio distinto y separado.

**Area limpia**

Area con control ambiental definido de partículas y contaminación microbiana, construida y usada tal que se reduzca la introducción, generación, y retención de contaminantes dentro del área.

**Autorización de comercialización**

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

**Calibración**

Conjunto de operaciones que establecen, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición o los valores representados por una medida de un material, y los correspondientes valores conocidos de un estándar de referencia, todos registrados y controlados. Los límites de aceptación del resultado de medición deben estar establecidos.

**Calificación**

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

**Conciliación**

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

**Contaminación**

Introducción indeseada de impurezas de naturaleza química o microbiológica, o de sustancias extrañas, dentro o sobre la materia prima o productos intermedios durante la producción, muestreo, acondicionamiento, almacenamiento o distribución.

**Contaminación cruzada**

Contaminación de una materia prima, producto intermedio, o producto terminado con otra materia prima o producto durante la producción.

**Control de Calidad**

Ver sección 17.

**Controles en proceso**

Controles realizados durante la producción para monitorear y, si es necesario, ajustar el proceso para asegurar que el producto cumple con sus especificaciones. El control del ambiente y equipamiento pueden también ser contemplados como parte del control en proceso.

**Cuarentena**

Estado de las materias primas o materiales de acondicionamiento, productos intermedios, a granel o terminados aislados físicamente o por otros medios efectivos, mientras se espera una decisión para su liberación o rechazo.

**Elaboración/Fabricación**

Todas las operaciones de transformación de materiales y productos, producción, control de calidad, liberación, almacenamiento, transporte y distribución de productos farmacéuticos, y los controles relacionados.

**Elaborador/Fabricante**

Establecimiento que lleva a cabo operaciones tales como producción, acondicionamiento, re-acondicionamiento, rotulado y re-rotulado de los productos farmacéuticos.

**Esclusa**

Espacio cerrado con dos o más puertas, que se interpone entre dos o más ambientes, por ejemplo, de diferentes áreas limpias clasificadas, con el propósito de controlar el flujo de aire entre estos ambientes, cuando se necesita ingresar en ellas. Una esclusa está diseñada tanto para el uso de personas como de insumos y/o equipamiento.

**Especificación**

Lista de requerimientos detallados con los cuales los productos o materiales utilizados u obtenidos durante la elaboración deben cumplir. Estos sirven como una base para la evaluación de calidad.

**Fórmula maestra**

Documento o conjunto de documentos que especifican las materias primas con sus cantidades y los materiales de acondicionamiento, junto con una descripción de los procedimientos y precauciones requeridos para producir una cantidad específica de un producto terminado, tanto como también las instrucciones de elaboración, incluyendo los controles en proceso.

**Garantía de la calidad**

Ver sección 1.

**Ingrediente farmacéutico activo (API)**

Cualquier sustancia o mezcla de sustancias que serán utilizadas en la fabricación de una forma farmacéutica, y que una vez utilizada, se transforma en un ingrediente activo de dicha forma farmacéutica. Tales sustancias son utilizadas para proporcionar actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, alivio, tratamiento o prevención de una enfermedad, o que afecte la estructura y función del cuerpo.

**Lote**

Cantidad definida de materia prima, material de acondicionamiento o producto, elaborado en un proceso o serie de procesos de forma tal que sea homogénea.

"A fines de control del producto terminado, un lote de un producto farmacéutico comprende todas las unidades de una forma farmacéutica producidas a partir de la misma masa inicial de materiales, y que ha sufrido una única serie de operaciones de fabricación o una sola operación de esterilización o, en caso de proceso de producción continua, todas las unidades fabricadas en un período de tiempo determinado".

Nota:

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

**Materia prima**

Toda sustancia de calidad definida utilizada en la producción de un producto farmacéutico, pero excluyendo materiales de acondicionamiento.

**Material de acondicionamiento**

Todo material, incluyendo material impreso, empleado en el acondicionamiento de un

producto farmacéutico, pero excluyendo cualquier otro envase exterior usado en el transporte. Los materiales de acondicionamiento pueden ser primarios o secundarios de acuerdo a si están o no destinados a estar en contacto directo con el producto.

**Número de Lote**

Combinación distintiva de números y/o letras que identifica inequívocamente un lote tanto en los rótulos, su registro de lote y certificados de análisis correspondientes, etc.

**Operación crítica**

Operación en el proceso de fabricación que puede causar variación en la calidad del producto farmacéutico.

**Parenterales de gran volumen**

Solución o emulsión inyectable en base acuosa, estéril y apirogénica, destinada a la administración intravenosa, acondicionada en un recipiente para un único uso, que contiene un volumen igual o mayor a 100 ml, esterilizada terminalmente. Se consideran incluidas en esta definición infusiones intravenosas, soluciones para irrigación, soluciones para diálisis peritoneal y soluciones para hemofiltración. No se incluye ningún producto de origen biológico.

**Persona autorizada**

Persona reconocida por la Autoridad Sanitaria Nacional, como Director Técnico y/o Co-Director Técnico del laboratorio titular del registro, que tiene la responsabilidad de asegurar que cada lote del producto terminado ha sido fabricado, analizado y aprobado para su liberación.

**Procedimiento operativo normatizado (PON)**

Procedimiento escrito autorizado que contiene instrucciones para llevar a cabo operaciones no necesariamente específicas para un dado producto o material (operación de equipos, mantenimiento y limpieza, validación, limpieza de áreas y control ambiental, muestreo e inspección). Ciertos PON pueden ser usados para complementar las especificaciones maestras del producto y la documentación de producción del lote.

**Producción**

Todas las operaciones involucradas en la preparación de un producto farmacéutico desde la recepción de materiales, a través del procesado y acondicionamiento hasta la obtención del producto terminado.

**Producto a granel**

Todo producto que ha completado todas las etapas del proceso, pero sin incluir el acondicionamiento final.

**Producto intermedio**

Producto procesado parcialmente que debe atravesar aún más etapas de fabricación, previo a convertirse en producto a granel.

**Producto farmacéutico (medicinal)**

Todo material o producto destinado al uso humano presentado en su forma farmacéutica definitiva o como materia prima para el uso en tal forma farmacéutica, que está sujeto al control de la legislación farmacéutica en cuanto a la elaboración, exportación y/o importación.

**Producto terminado**

Forma farmacéutica final que paso por todos los estadios de fabricación incluyendo el acondicionamiento en el envase final.

**Registro de lote**

Todos los documentos asociados con la fabricación de un lote tanto del producto a granel

como del producto terminado. Estos proveen la historia de cada lote del producto y de todas las circunstancias pertinentes a la calidad del producto final.

### **Registro Maestro**

Documento o conjunto de documentos que sirven de base para la documentación del lote.

### **Reprocesado**

El retrabajo de todo o parte de un lote de producto de calidad inaceptable proveniente de una etapa definida de producción, con el fin de que su calidad pueda ser aceptada.

### **Validación**

Acción documentada, en concordancia con los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación, que demuestra que los procedimientos, procesos, equipamientos, materiales, actividades o sistemas conducen realmente a los resultados previstos. (Ver **Calificación**).

## **GESTION DE LA CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA: FILOSOFIA Y ELEMENTOS ESENCIALES**

En la industria de medicamentos la gestión de calidad, está comúnmente definida como el aspecto de la función de la gerencia que determina e implementa la política de calidad, por ejemplo la intención global y dirección de una organización en referencia a la calidad, formalmente expresada y autorizada por la gerencia superior.

Los elementos básicos de la gestión de calidad son:

- Una infraestructura apropiada o sistema de calidad, abarcando la estructura organizativa, procedimientos, procesos y recursos.
- Las acciones sistemáticas necesarias para asegurar la confianza adecuada de que un producto o servicio satisficará los requerimientos de calidad. La totalidad de éstas acciones son denominadas garantía de la calidad.

Dentro de una organización, la garantía de la calidad sirve como una herramienta gerencial. En situaciones contractuales, la garantía de la calidad también sirve para generar confianza en el proveedor.

El concepto de Garantía de la Calidad, Buenas Prácticas de Fabricación y Control de Calidad son aspectos inter-relacionados de la gestión de calidad. Ellos están descriptos aquí para enfatizar su relación y su importancia fundamental en la producción y control de productos farmacéuticos.

### **1. GARANTIA DE LA CALIDAD**

1.1 Principio. "Garantía de la calidad" es un concepto amplio que cubre todos los aspectos que individual o colectivamente influyen en la calidad de un producto. Es la totalidad de las gestiones con el objeto de asegurar que los productos farmacéuticos son de la calidad requerida para su uso. Garantía de la calidad incorpora Buenas Prácticas de Fabricación y otros factores incluyendo aquellos que están fuera del alcance de este Anexo, tales como diseño y desarrollo de productos.

1.2 El sistema de garantía de calidad apropiado para el elaborador de productos farmacéuticos debe asegurar que:

- (a) los productos farmacéuticos son diseñados y desarrollados en forma que condicen con los requerimientos de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP) y Buenas Prácticas Clínicas (GCP),
- (b) las operaciones de producción y control son claramente especificadas en forma escrita y se adoptan los requerimientos de BPF,
- (c) las responsabilidades gerenciales están claramente especificadas en las descripciones de trabajo,
- (d) las gestiones para la elaboración, provisión y uso de las materias primas y materiales de

empaque sean correctas,

(e) se llevan a cabo todos los controles necesarios en materias primas, productos intermedio y a granel, controles en proceso, calibraciones y validaciones,

(f) el producto final es correctamente elaborado y controlado de acuerdo a procedimientos definidos,

(g) los productos farmacéuticos no son vendidos o provistos antes que las personas autorizadas hayan certificado que cada lote de producción ha sido producido y controlado de acuerdo con los requerimiento de la autorización de comercialización y otras regulaciones relevantes a la producción, control y liberación de productos farmacéuticos,

(h) las gestiones satisfactorias existen para asegurar tanto como sea posible, que los productos farmacéuticos son almacenados por el elaborador, distribuidos y subsecuentemente manejados tal que la calidad se mantenga durante su vida útil,

(i) hay un procedimiento de autoinspección y/o auditoría de calidad que regularmente evalúa la efectividad y aplicabilidad del sistema de garantía de la calidad,

(j) los desvíos son reportados, investigados y registrados,

(k) hay un sistema para aprobar cambios que pueden tener un impacto sobre la calidad del producto,

(l) se deben llevar a cabo evaluaciones regulares de la calidad de productos farmacéuticos con el objeto de verificar la consistencia de los procesos y asegurar su mejora continua

1.3 El elaborador debe asumir la responsabilidad por la calidad de los productos farmacéuticos, asegurando que los mismos sean aptos para el uso previsto cumpliendo con los requerimientos de la autorización de comercialización y que no pondrá en riesgo a los pacientes debido a seguridad, calidad o eficacia inadecuadas. Las principales autoridades administrativas son responsables del cumplimiento de este objetivo de calidad y requiere de la participación activa y el compromiso de todos los departamento y a todos los niveles dentro de la compañía, de los proveedores y distribuidores. Para que sea posible alcanzar el mencionado objetivo de calidad se debe contar con un sistema de Garantía de la Calidad de amplio alcance y correctamente aplicado, que incorpore las Buenas Prácticas de Fabricación y Control de Calidad. Es preciso que sea plenamente documentado y que su eficacia sea controlada. Todas las partes del sistema de Garantía de la Calidad deben ser atendidas por personal competente y es necesario que se disponga de áreas, equipos e instalaciones adecuadas.

## **2. BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION PARA PRODUCTOS FARMACEUTICOS (BPF)**

2.1 Dentro del concepto de Garantía de Calidad, las Buenas Prácticas de Fabricación constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Las reglamentaciones que rigen las BPF, tienen por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica. Dichos riesgos son esencialmente de dos tipos: Contaminación (en particular de contaminantes inesperados) y mezclas (confusión),

causada, por ejemplo, por rótulos falsos colocados en envases. El texto de las BPF exige:

(a) que todos los procesos de fabricación se definan claramente, se revisen sistemáticamente a la luz de la experiencia, y se compruebe que son el medio de fabricar productos farmacéuticos que tengan la calidad adecuada para cumplir con las especificaciones;

(b) que se lleven a cabo calificaciones y validaciones;

(c) todos los recursos necesarios son provistos, incluyendo:

I. Personal entrenado y apropiadamente calificado,

II. Instalaciones y espacios adecuados,

III. Servicios y equipamientos apropiados,

IV. Rótulos, envases y materiales apropiados,

V. Instrucciones y procedimientos aprobados,

VI. Transporte y depósito apropiados,

VII. Personal, laboratorios y equipamiento adecuado para controles en proceso;

(d) que las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sean específicamente aplicables a los medios de producción disponibles;

(e) que los operadores estén entrenados para efectuar correctamente los procedimientos;

(f) que se mantengan registros (en forma manual o por medio de aparatos de registro) durante la fabricación, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones definidos han sido en realidad efectuados y que la cantidad y calidad del producto son las previstas; cualquier desviación significativa debe registrarse e investigarse exhaustivamente;

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

(h) que el almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de disminución de la calidad;

(i) que se establezca un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto, sea en la etapa de distribución o de venta;

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

### **3. SANITIZACION E HIGIENE**

3.1 Cada uno de los aspectos de la fabricación de productos farmacéuticos debe ir acompañado de un elevado nivel de saneamiento e higiene, el cual debe abarcar al personal, locales, equipos y aparatos, materiales y recipientes para la producción, productos de limpieza y desinfección y todo aquello que puede ser fuente de contaminación del producto. Todas las posibles fuentes de contaminación deben ser eliminadas mediante un programa amplio de saneamiento e higiene.

### **4. CALIFICACION Y VALIDACION**

4.1 De acuerdo con las BPF, cada compañía farmacéutica debe identificar que trabajos de calificación y validación son requeridos para probar que los aspectos críticos de sus operaciones particulares son controlados. Debe emplearse un enfoque de análisis de riesgo para determinar el ámbito y la amplitud de la validación. (Ver Anexo I y II).

4.2 Los elementos claves de un programa de calificación y validación de una compañía, deben estar claramente definidos y documentados en un plan maestro de validación.

4.3 La calificación y validación debe establecer y proveer evidencia documentada que:

(a) los locales, sistemas de soporte, equipamiento y procesos han sido diseñados de acuerdo con los requerimientos para las BPF (calificación de diseño o DQ);

(b) los locales, sistemas de soporte y equipamiento han sido construidos e instalados en cumplimiento con las especificaciones de su diseño (calificación de instalación o IQ);

(c) los locales, sistemas de soporte y equipamiento operan de acuerdo con las especificaciones de su diseño (calificación operacional u OQ);

(d) un proceso específico producirá consistentemente un producto con sus especificaciones

predeterminadas y atributos de calidad (validación de proceso, también llamado calificación de funcionamiento o PQ).

4.4 Cualquier aspecto de operación, incluyendo cambios significativos en los locales, instalaciones, equipamiento o procesos, los cuales puedan afectar la calidad del producto directa o indirectamente, debe estar calificado y validado.

4.5 La calificación y validación no deben considerarse excluyentes. Deben basarse en una revisión anual y se debe seguir un programa continuo para su implementación.

4.6 El compromiso de mantener un estado de validación continua debe estar especificado en la documentación relevante de la compañía, como el manual de calidad o un plan maestro de validación

4.7 La responsabilidad de llevar a cabo la validación debe estar claramente definida.

4.8 Estudios de validación son una parte esencial de las BPF y deben ser conducidos de acuerdo con protocolos predefinidos y aprobados.

4.9 Se debe preparar y guardar un reporte escrito, resumiendo los resultados registrados y las conclusiones alcanzadas.

4.10 Los procesos y procedimientos deben estar establecidos en base a los resultados de la validación realizada.

4.11 Es de importancia crítica prestar particular atención a la validación de métodos analíticos de ensayo, sistemas automatizados y procedimientos de limpieza.

## **5. RECLAMOS**

5.1 Principio. Todos los reclamos y otras informaciones relacionadas con productos potencialmente defectuosos deben estar cuidadosamente examinadas de acuerdo con procedimientos operativos normatizados y se deben tomar las acciones correctivas correspondientes.

5.2 Debe ser designada una persona que se responsabilice de atender todos los reclamos y de decidir qué medidas deben adoptarse, juntamente con personal suficiente para asistirle en esa tarea. Si esta persona es diferente de la persona autorizada, entonces ésta debe ser informada acerca de todo reclamo, investigación, o retiro de productos.

5.3 Se debe contar con procedimientos operativos normatizados que describan las medidas que deban adoptarse, incluyendo la necesidad de que un producto sea retirado, en caso de reclamo referente a posibles defectos del mismo.

5.4 Se debe prestar especial atención para establecer si una queja fue causada por falsificación.

5.5 Cualquier queja concerniente a un producto defectuoso debe ser registrada con todos los detalles originales e investigada minuciosamente. La persona responsable de control de calidad debe estar involucrada normalmente en la revisión de dichas investigaciones.

5.6 Si se descubre o sospecha de un producto defectuoso en un lote de producción, debe considerarse la necesidad de constatar otras elaboraciones, para determinar si estas también han sido afectadas.

5.7 La acción apropiada a seguir debe tomarse después de una investigación y evaluación del reclamo, posiblemente esta acción incluya retiro de productos del mercado.

5.8 Todas las decisiones y medidas tomadas como resultado de un reclamo deben ser registradas y referenciadas a los registros de producción correspondientes.

5.9 Los registros de reclamos deben ser revisados regularmente para cualquier identificación de problemas específicos o recurrentes que requieran atención y que pueden justificar el retiro de productos de mercado.

5.10 La Autoridad Sanitaria Nacional debe ser informada si un elaborador está

considerando acciones a seguir, teniendo en cuenta cualquier problema serio que afecte la calidad de un producto.

## **6. RETIRO DE PRODUCTOS**

6.1 Principio. Debe existir un sistema para retirar del mercado en forma rápida y efectiva un producto cuando éste tenga un defecto o exista sospecha de ello.

6.2 La persona autorizada debe ser responsable de la ejecución y coordinación de retiros. Esta debe tener personal suficiente para tratar todos los aspectos de los retiros con el grado apropiado de urgencia.

6.3 Deben establecerse procedimientos operativos normatizados, los cuales serán revisados y actualizados regularmente, para la organización de cualquier actividad de retiro. Las operaciones de retiro deben ser capaces de iniciarse prontamente en el nivel de la cadena de distribución donde se encuentre el producto.

6.4 Debe ser incluida una instrucción en los procedimientos operativos normatizados para almacenar productos retirados en un área segregada y segura mientras se decide su destino.

6.5 Todas las autoridades competentes de todos los países a los cuales un producto dado ha sido distribuido, deben ser informadas prontamente de cualquier intención para retirarlo porque es, o se sospecha de ser, defectuoso.

6.6 Los registros de distribución deben estar rápidamente disponibles para la persona autorizada y ellos deben contener suficiente información sobre mayoristas y clientes abastecidos directamente (incluyendo, para los productos de exportación, aquellos quienes han recibido muestras para pruebas clínicas y médicas) para permitir un retiro efectivo.

6.7 El progreso del proceso de retiro del producto del mercado, debe ser monitoreado y registrado. Los registros deben incluir el destino del producto. Se debe editar un reporte final que incluya una conciliación entre las cantidades de los productos entregados y devueltos.

6.8 La efectividad de los planes para los retiros debe ser controlada y evaluada periódicamente.

## **7. CONTRATO DE PRODUCCION Y ANALISIS**

7.1 Principio. El contrato de producción y análisis (sólo los autorizados por la Autoridad Sanitaria Nacional) debe estar correctamente definido, acordado y controlado para evitar malos entendidos que puedan influir en un producto, trabajo o análisis de calidad no satisfactorio.

### **Generalidades**

7.2 Todas las gestiones para el contrato de fabricación y análisis incluyendo cualquier cambio propuesto en lo técnico u otros arreglos, deben estar de acuerdo con la autorización de comercialización para el producto concerniente.

7.3 El contrato debe permitir que el contratante someta a auditorías las instalaciones del contratado.

7.4 En el caso del análisis por contrato, la aprobación final para su liberación debe estar dada por la persona autorizada.

### **Contratante**

7.5 El contratante es responsable de evaluar la competencia del contratado para llevar a cabo el trabajo o ensayos requeridos exitosamente, para la aprobación de actividades por contrato y para asegurarse mediante el contrato que los principios de las BPF descritos en esta guía sean cumplidos.

7.6 El contratante debe proveer al contratado toda la información necesaria para llevar a cabo correctamente las operaciones contratadas conforme a la autorización de

comercialización y cualquier otro requisito legal. El contratante debe asegurar que el contratado tiene pleno conocimiento de todos los problemas relacionados con el producto, trabajo o ensayos que podrían causar un peligro a las instalaciones, equipamiento, personal y otros materiales o productos.

7.7 El contratante debe asegurar que todos los productos procesados y materiales entregados por el contratado cumplan con las especificaciones establecidas en la autorización de comercialización y que el producto ha sido liberado por la persona autorizada.

### **Contratado**

7.8 El contratado debe tener instalaciones, equipamiento, conocimiento y experiencia adecuada y personal competente para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo ordenado por el contratado. El contrato de elaboración debe ser tomado solamente por un elaborador que cuente con autorización de elaboración de la Autoridad Sanitaria Nacional.

7.9 El contratado no debe pasar a un tercero ninguna parte de los trabajos confiados.

7.10 El contratado debe evitar cualquier actividad que pueda afectar adversamente la calidad de un producto fabricado y/o analizado para el contratante.

### **Contrato**

7.11 Debe haber un contrato escrito entre el contratante y el contratado, el cual establezca claramente las responsabilidades de cada parte.

7.12 El contrato debe establecer la forma en la cual la persona autorizada, libera cada lote de producto para la venta o extiende un certificado de análisis, ésta ejerce su responsabilidad total y asegura que cada lote ha sido fabricado y controlado en cumplimiento con los requisitos de la autorización de comercialización.

7.13 Los aspectos técnicos del contrato deben ser escritos en forma apropiada por personas competentes con conocimiento en tecnología farmacéutica, análisis y las BPF.

7.14 Todos los arreglos para la producción y análisis deben estar de acuerdo con la autorización de comercialización y lo acordado entre ambas partes.

7.15 El contrato debe describir claramente la responsabilidad del contratante en la compra, control y liberación de materiales y tiene la responsabilidad de muestrear y analizar productos intermedios y terminados.

7.16 Los registros de producción, análisis, distribución y muestras de referencia deben ser guardados por el contratante. Cualquier registro relevante para investigar la calidad de un producto en caso de reclamos o sospecha de defecto debe ser accesible y estar especificado en los procedimientos de reclamo o defecto del contratante.

7.17 El contrato debe describir el manejo de materias primas, intermedios, productos a granel y productos terminados, si son rechazados. También debe describir el procedimiento a seguir si el análisis demuestra que el producto controlado debe ser rechazado.

## **8. AUTOINSPECCION Y AUDITORIAS DE CALIDAD**

8.1 Principio. El objetivo de la autoinspección es evaluar el cumplimiento del fabricante con la BPF en todos los aspectos de producción y control de calidad.

El programa de autoinspección debe ser diseñado para detectar cualquier inconveniente en la implementación de las BPF y para recomendar las acciones correctivas necesarias. Las autoinspecciones deben ser realizadas rutinariamente y tal vez, realizarse además en ocasiones especiales, por ejemplo: en casos de retiros de productos o repetidos rechazos, o cuando se anuncia una inspección por las autoridades sanitarias. El equipo responsable para la autoinspección debe consistir en personal que pueda evaluar la implementación de las BPF objetivamente. Se deben implementar todas las recomendaciones para la toma de

acciones correctivas. El procedimiento para la autoinspección debe ser documentado y debe existir un programa de continuidad efectiva.

### **Elementos para la autoinspección**

8.2 Instrucciones escritas para la autoinspección deben ser establecidas para proveer un estándar de requisitos mínimos y uniformes. Estos pueden incluir cuestionarios sobre requerimientos de las BPF que cubran al menos los siguientes ítems:

- (a) personal;
- (b) instalaciones que incluyan las destinadas al personal;
- (c) mantenimiento de edificios y equipamiento;
- (d) almacenamiento de materias primas y productos terminados;
- (e) equipamiento;
- (f) producción y controles en proceso;
- (g) control de calidad;
- (h) documentación;
- (i) sanitización e higiene;
- (j) programas de validación y revalidación;
- (k) calibración de instrumentos o sistemas de medidas;
- (l) procedimientos de retiro del mercado;
- (m) manejo de reclamos;
- (n) control de rótulos;
- (o) resultado de autoinspecciones previas y cualquier acción correctiva tomada.

### **Equipo de autoinspección**

8.3 La dirección de la empresa debe designar un equipo de autoinspección formado por personas expertas en sus respectivos campos y conocedoras de las BPF. Pueden integrar dicho equipo personas de la compañía o personas ajenas a ella.

### **Frecuencia de autoinspección**

8.4 La frecuencia debe ser establecida en un procedimiento operativo normatizado. La autoinspección debe realizarse, por lo menos, una vez al año.

### **Reporte de autoinspección**

8.5 Al finalizar se debe hacer un reporte que incluya:

- (a) resultados de autoinspecciones;
- (b) evaluación y conclusiones;
- (c) acciones correctivas recomendadas.

### **Acciones de seguimiento**

8.6 Debe existir un programa de seguimiento efectivo. La Dirección de la compañía debe evaluar tanto el reporte de la autoinspección como las acciones correctivas recomendadas.

### **Auditorías de calidad**

8.7 Podría ser conveniente complementar la autoinspección con una auditoría de calidad. Una auditoría de calidad consiste en un examen y evaluación de toda la parte del sistema de calidad con un propósito específico de mejorarlo. Una auditoría de calidad es conducida, generalmente por especialistas externos o independientes, o un equipo designado por la gerencia para este propósito. Tal auditoría también puede extenderse a proveedores y contratados.

### **Auditoría de proveedores y aprobación**

8.8 La persona responsable de garantía de calidad debe tener la responsabilidad, junto con otros departamentos relevantes, de la aprobación de proveedores, quienes deben proveer confiablemente las materias primas y materiales de acondicionamiento que reúnen las

especificaciones establecidas y aquellos servicios que afecten directamente o puedan comprometer la calidad del producto y/o las BPF.

8.9 Los proveedores deben ser evaluados antes de ser aprobados e incluidos en el registro de proveedores aprobados. Para su evaluación se debe tener en cuenta el historial del proveedor y la naturaleza de los materiales y/o servicios a ser provistos. Si se requiere una auditoría, en esta se debe determinar la capacidad del proveedor para cumplir con los estándares de BPF. (Ver Anexo V para la auditoría y calificación de proveedores de materiales de acondicionamiento).

## **9. PERSONAL**

9.1 Principio. El establecimiento y mantenimiento de un sistema de Garantía de Calidad adecuado, las BPF y Control de Calidad de productos farmacéuticos e ingredientes activos dependen de los recursos humanos. Por esta razón, debe haber suficiente personal calificado para llevar a cabo las tareas para las cuales el elaborador es responsable. Las responsabilidades individuales deben estar claramente definidas y entendidas por las personas concernientes y registradas como descripciones escritas.

### **Generalidades**

9.2 El elaborador debe tener un número adecuado de personal con las calificaciones y experiencias prácticas necesarias y con sus responsabilidades definidas.

9.3 Todo personal responsable debe tener obligaciones específicas registradas en descripciones escritas y autoridad adecuada para llevar a cabo sus responsabilidades. Sus obligaciones pueden ser delegadas a jefes designados con un nivel satisfactorio de calificación. No deben existir vacíos o superposiciones en las responsabilidades del personal concerniente con la aplicación de las BPF. El elaborador debe contar con un organigrama.

9.4 Todo el personal debe conocer los principios de las BPF con relación a sus trabajos y recibir entrenamiento inicial y continuo, incluyendo instrucciones de higiene relevantes a sus necesidades. Todo el personal debe estar motivado para apoyar el establecimiento y mantenimiento de estándares de alta calidad.

9.5 Se deben tomar medidas para prevenir la entrada a personas no autorizadas a las áreas de producción, depósito y control de calidad. El personal que no trabaje en estas áreas no debe usarlas como pasillo.

### **Personal clave**

9.6 El personal clave incluye al jefe de producción, al jefe de control de calidad y la persona autorizada. Los puestos claves deben ser ocupados por personal de tiempo completo. Los jefes de producción y control de calidad deben ser independientes uno del otro. En grandes organizaciones puede ser necesario delegar algunas de las funciones, sin embargo no se puede delegar la responsabilidad.

9.7 El personal clave responsable de supervisar la fabricación y control de calidad de productos farmacéuticos, debe poseer las cualidades de una educación científica y experiencia práctica requerida por la Legislación Nacional.

9.8 El jefe de producción y el de control de calidad generalmente tienen algunas responsabilidades compartidas, o conjuntamente ejercidas relacionadas con la calidad. Estas pueden incluir, dependiendo de las regulaciones nacionales:

- (a) la autorización de procedimientos operativos normatizados y otros documentos, incluyendo las modificaciones;
- (b) monitoreo y control del medio ambiente de fabricación;
- (c) higiene de la planta;

- (d) procesos de validación y calibración de aparatos analíticos;
- (e) entrenamiento incluyendo la aplicación y principios de garantía de calidad;
- (f) aprobación y monitoreo de proveedores de materiales;
- (g) aprobación y monitoreo del contrato de los fabricantes;
- (h) establecimiento y vigilancia de condiciones de almacenamiento para materiales y productos;
- (i) funcionamiento y evaluación de controles en proceso;
- (j) archivo de registros;
- (k) monitoreo del cumplimiento con los requisitos de las BPF;
- (l) inspección, investigación y toma de muestras para monitorear los factores que puedan afectar la calidad del producto.

9.9 El jefe de producción generalmente tiene las siguientes responsabilidades:

- (a) asegurar que los productos se elaboren y almacenen de acuerdo a la documentación apropiada para obtener la calidad requerida;
- (b) aprobar las instrucciones relacionadas con las operaciones de producción, incluyendo los controles en proceso, y asegurar su estricta implementación;
- (c) asegurar que los registros de producción se evalúen y firmen por la persona designada;
- (d) controlar el mantenimiento del departamento, locales y equipamiento;
- (e) asegurar que las validaciones de los procesos y las calibraciones de los equipos de control se realicen, y se registren los reportes;
- (f) asegurar que se lleve a cabo el entrenamiento del personal de producción, inicial y continuo, requerido y que se adapte de acuerdo a las necesidades.

9.10 El jefe de control de calidad generalmente tiene las siguientes responsabilidades:

- (a) aprobar o rechazar materias primas, materiales de acondicionamiento y productos intermedios, a granel y terminados, en relación con sus especificaciones;
- (b) evaluar los registros de producción;
- (c) asegurar que se lleven a cabo todas las evaluaciones necesarias;
- (d) aprobar instrucciones de muestreos, especificaciones, métodos de análisis y otros procedimientos de control de calidad;
- (e) aprobar y monitorear los análisis llevados a cabo por contrato;
- (f) controlar el mantenimiento del departamento, locales y equipamiento;
- (g) asegurar que las validaciones apropiadas incluyendo las de procedimientos analíticos y que se lleven a cabo calibraciones del equipamiento de control;
- (h) asegurar que se lleve a cabo el entrenamiento del personal de control de calidad, inicial y continuo, requerido y que se adapte de acuerdo a las necesidades.

Otras obligaciones de control de calidad se resumen en las secciones 17.3 y 17.4.

9.11 La persona autorizada es responsable de cumplir con los requerimientos técnicos y regulatorios relacionados a la calidad de los productos terminados y la aprobación para la liberación de dichos productos para la venta.

9.12 La persona autorizada estará involucrada en otras actividades incluyendo las siguientes:

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

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

9.14- La persona responsable para aprobar un lote para su liberación debe siempre asegurar que sean reunidos los siguientes requerimientos:

- (a) se han reunido los requerimientos de la autorización de comercialización y de elaboración del producto, en el lote correspondiente;
- (b) se han seguido los principios y guías de las BPF;
- (c) que los principales procesos de control y elaboración han sido validados;
- (d) todos los controles y evaluaciones necesarios han sido llevados a cabo, y las condiciones de producción y registros de producción han sido tenidos en cuenta;
- (e) cualquier cambio planeado o desviaciones en la elaboración o control de calidad han sido notificados de acuerdo con un sistema de reporte definido antes que cualquier producto sea liberado;
- (f) que para cubrir los cambios planeados y desviaciones se han llevado a cabo muestreo, inspección, pruebas y controles adicionales;
- (g) toda la documentación necesaria de producción y control de calidad ha sido completada y endosada por los supervisores entrenados en las disciplinas necesarias;
- (h) las auditorías apropiadas, autoinspecciones y verificación de programas se han llevado a cabo por el personal entrenado y experimentado;
- (i) la aprobación ha sido emitida por el jefe de control de calidad;
- (j) que todos los factores relevantes han sido considerados, incluyendo cualquiera que no esté especialmente asociado con la salida directa del lote de producción bajo revisión (ej: subdivisión de rendimiento del lote, factores asociados con la dirección de producción continua)

## **10. ENTRENAMIENTO**

10.1 El elaborador debe proveer entrenamiento acorde a un programa escrito para todo el personal que tenga tareas en áreas productivas o dentro de los laboratorios de control de calidad (incluyendo los técnicos, personal de mantenimiento y de limpieza) y para otro personal que lo requiera.

10.2 Aparte de un entrenamiento básico teórico y práctico de BPF, el personal recientemente incorporado debe recibir el entrenamiento apropiado a las tareas asignadas a ellos. También se debe dar entrenamiento continuo y determinar periódicamente su efectividad práctica. Se debe disponer de un programa de entrenamiento aprobado. Los registros de entrenamiento deben ser guardados.

10.3 Se debe dar un entrenamiento específico al personal que trabaja en áreas donde exista riesgo de contaminación, ej.: áreas limpias o áreas donde se manipulan activos altamente tóxicos, infecciosos o materiales sensibilizantes.

10.4 El concepto de garantía de la calidad y todas las medidas que ayudan a su entendimiento e implementación, se deben discutir completamente durante las sesiones de entrenamiento.

10.5 Los visitantes o personal no entrenado deben preferentemente no tener acceso a las áreas productivas y de control de calidad. Si esto es inevitable, se les debe dar la información pertinente por adelantado (particularmente acerca de higiene personal) y la ropa protectora indicada. Se los debe supervisar atentamente.

10.6 El personal contratado y consultado debe ser calificado para el servicio que ellos

proveen. Esta evidencia debe ser incluida en los registros de entrenamiento.

## **11. HIGIENE PERSONAL**

11.1 Todo el personal, antes y durante su empleo debe realizarse exámenes de salud. El personal que realiza inspecciones visuales debe realizarse exámenes periódicos pertinentes.

11.2 Todo el personal debe estar entrenado en prácticas de higiene personal. Un alto nivel de higiene personal debe ser observado por todos aquellos que se hallan relacionados con procesos de elaboración. En particular, el personal debe estar instruido para lavarse las manos antes de entrar a las áreas productivas. Las señalizaciones para este efecto deben ser claras y visibles, observando las instrucciones correspondientes.

11.3 No se debe permitir manejar materias primas, materiales de acondicionamiento, materiales en proceso o productos medicinales a aquellas personas que muestren en algún momento la apariencia de tener una enfermedad evidente o lesiones abiertas que puedan afectar adversamente la calidad de los productos, hasta que dichas condiciones no sean consideradas un riesgo.

11.4 Todos los empleados deben estar instruidos y estimulados a reportar inmediatamente a su supervisor cualquier condición (relacionada con la planta, equipamiento o personal) que ellos consideren pueda afectar adversamente la calidad de los productos.

11.5 Todo el personal debe contar con guantes apropiados a fin de evitar el contacto directo entre las manos del operario y las materias primas, materiales de acondicionamiento primario y productos intermedios o a granel.

11.6 Para asegurar la protección de los productos frente a la contaminación, el personal debe vestir ropa limpia apropiada a las tareas que desempeña, incluyendo cubre cabello apropiado. Las ropas usadas, si son re-utilizables, deben guardarse en contenedores o envases separados y cerrados hasta que sean apropiadamente lavadas, y si es necesario, desinfectadas o esterilizadas.

11.7 No se permite fumar, comer, beber, mascar, y mantener plantas, comida, bebida, materiales para fumar y medicamentos personales en áreas de elaboración, laboratorios y depósitos o en cualquier otra área donde puedan influenciar adversamente la calidad del producto.

11.8 Los procedimientos de higiene personal incluyendo el uso de ropa de protección deben ser aplicados a todo el personal que ingresa a las áreas de producción, tanto si son empleados temporarios, permanentes o no empleados, ej. Empleados contratados, visitantes, gerentes de categoría e inspectores.

## **12. LOCALES**

12.1 Principio. Los locales deben estar ubicados, diseñados, destinados, construidos, adaptados y mantenidos para que los mismos sean aptos para realizar las operaciones.

### **Generalidades**

12.2 La distribución y el diseño de los locales debe apuntar a disminuir el riesgo de errores y permitir una limpieza y mantenimiento efectivos para evitar la contaminación, contaminación cruzada, acumulación de polvo o suciedad, y en general, cualquier efecto adverso sobre la calidad de los productos.

12.3 Donde el polvo es generado (ej. durante el muestreo, pesada, mezclado y operaciones de proceso, envasado de polvos), se deben tomar medidas para evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza.

12.4 Los locales deben situarse en un ambiente que, considerado junto con medidas para proteger el proceso de elaboración, presente un riesgo mínimo para causar cualquier contaminación de materiales o productos.

12.5 Los locales usados para la elaboración de producto terminado deben ser convenientemente diseñados y construidos para facilitar la correcta sanitización.

12.6 Los locales deben ser cuidadosamente mantenidos, y se debe asegurar que las operaciones de reparación y mantenimiento, no presenten ningún peligro a la calidad de los productos.

12.7 Los locales deben ser limpiados, y donde sea aplicable desinfectados, de acuerdo a procedimientos operativos normatizados. Los registros deben ser mantenidos.

12.8 El suministro eléctrico, iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser apropiados tal que no influyan negativamente, directa o indirectamente, ni a los productos farmacéuticos durante su elaboración y almacenamiento, ni el correcto funcionamiento del equipamiento.

12.9 Los locales deben ser diseñados y equipados para proporcionar la máxima protección contra la entrada de insectos, pájaros y otros animales. Debe haber un procedimiento operativo normatizado para el control de roedores y plagas.

12.10 Los locales deben ser diseñados para garantizar un flujo lógico de materiales y del personal.

#### **Áreas Auxiliares**

12.11 Las salas de descanso y refrigerio deben estar separadas de las áreas de elaboración y control.

12.12 Las instalaciones para el cambio y almacenado de ropa y para propósitos de lavado y sanitarios deben ser fácilmente accesibles y apropiadas para el número de usuarios. Los cuartos de baño no deben estar comunicados directamente con las áreas productivas y de depósito.

12.13 Los talleres de mantenimiento deben estar separados de las áreas de producción. Siempre que las partes y herramientas sean almacenadas en las áreas de producción, estas deben ser guardadas en cuartos o armarios reservados para tal uso.

12.14 Los alojamientos de animales (biotérios) deben estar bien aislados de otras áreas, con entradas (acceso de animales) e instalaciones de manejo de aire independientes.

#### **Áreas de depósito**

12.15 Las áreas de depósito deben ser de capacidad suficiente para permitir un almacenamiento ordenado de varias categorías de materiales y productos con correcta separación y segregación: materias primas, materiales de empaque, productos intermedios, graneles y producto terminado, productos en cuarentena y productos aprobados, rechazados, de devolución o retiros del mercado.

12.16 Las áreas de depósito deben ser diseñadas o adaptadas para asegurar buenas condiciones de almacenamiento. En particular, deben estar limpias, secas y suficientemente iluminadas y mantenidas a temperaturas compatibles con los elementos almacenados. Donde sean requeridas condiciones especiales de almacenamiento (ej.: temperatura y humedad) estas deben ser provistas, controladas, monitoreadas y registradas.

12.17 Las zonas de recepción y expedición deben estar separadas, y además deben proteger a los materiales y productos de las condiciones ambientales externas. Las áreas de recepción deben estar diseñadas y equipadas para, cuando sea necesario, permitir la limpieza de los contenedores de los materiales entrantes antes de su almacenamiento.

12.18 Cuando el estado "en cuarentena" se asegure mediante el almacenamiento en áreas separadas, estas áreas deben estar claramente indicadas y su acceso restringido a personal autorizado. Cualquier sistema reemplazante de la cuarentena física debe brindar una seguridad equivalente.

12.19 Se debe mantener segregado el almacenamiento de materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devoluciones.

12.20 Los materiales altamente activos y radioactivos, psicotrópicos y estupefacientes, otras drogas peligrosas y sustancias que presenten especial riesgo de abuso, fuego o explosión, deben ser almacenadas en áreas seguras.

12.21 Los materiales de acondicionamiento impresos son considerados críticos y se debe prestar especial atención.

12.22 Normalmente debe haber un área de muestreo separada para las materias primas.

#### **Áreas de pesada**

12.23 La pesada de materias primas y la estimación del rendimiento por pesada deben ser realizadas en áreas de pesada separadas destinadas para tal fin, por ejemplo, provistas para el control de polvo. Tales áreas pueden ser parte de uno de los depósitos o áreas de producción.

#### **Áreas de Producción**

12.24 Para minimizar el riesgo de un peligro médico serio debido a la contaminación cruzada, se debe disponer de áreas dedicadas para la elaboración de productos farmacéuticos particulares como aquellos conteniendo materiales altamente sensibilizantes (ej: Penicilinas), preparaciones biológicas (ej: microorganismos vivos) o materiales altamente activos tales como hormonas, algunos antibióticos y citotóxicos. En casos excepcionales puede ser aceptado el principio del "trabajo en campaña" (separación en el tiempo) en las mismas instalaciones, siempre que se tomen las precauciones específicas y sean hechas las validaciones necesarias (incluyendo validación de limpieza). La elaboración de productos tóxicos tales como, pesticidas y herbicidas, no se deben permitir en los locales usados para la elaboración de productos farmacéuticos.

12.25 Los locales deben ser distribuidos de forma tal que permitan que la elaboración se lleve a cabo en áreas conectadas en un orden lógico, que corresponda a la secuencia de las operaciones y a los niveles requeridos de limpieza.

12.26 La adecuación del trabajo y del lugar de almacenamiento en proceso, debe permitir la ubicación lógica y ordenada del equipamiento y materiales para minimizar el riesgo de la confusión entre diferentes productos farmacéuticos o sus componentes, para evitar la contaminación cruzada, y minimizar el riesgo de la omisión o mala aplicación de cualquier etapa de elaboración o control.

12.27 Donde las materias primas y los materiales de acondicionamiento primario, y los productos intermedios o a granel son expuestos al ambiente, las superficies interiores (paredes, pisos y techos) deben ser lisas, sin grietas, ni empalmes abiertos, no deben liberar partículas de material, y deben facilitar la limpieza y, en caso de ser necesario, la fácil y eficaz desinfección.

12.28 Las cañerías, los montajes de luz, los puntos de ventilación y otros servicios deben estar diseñados y situados para evitar la creación de hendiduras que sean dificultosas para limpiar. Si es posible, para el propósito de su mantenimiento, éstos deben ser accesibles por fuera de las áreas de elaboración.

12.29 Los desagües deben ser de las medidas adecuadas, diseñados y equipados para prevenir el reflujos. Los canales abiertos deben ser evitados cuando sea posible, pero si estos son necesarios deben ser poco profundos para facilitar la limpieza y desinfección.

12.30 Las áreas de producción deben ser ventiladas efectivamente con equipos de control de aire (incluyendo filtración del aire al nivel suficiente para prevenir la contaminación y la contaminación cruzada, como así también el control de temperatura y, donde sea necesario,

humedad), apropiados para el manipuleo de productos, para las operaciones emprendidas y para el medio ambiente externo. Estas áreas deben ser monitoreadas regularmente durante los períodos de producción y no producción, para asegurar el cumplimiento con sus especificaciones de diseño.

12.31 Los locales de acondicionamiento de productos farmacéuticos deben estar diseñados específicamente y con una distribución adecuada para evitar la mezcla o contaminación cruzada.

12.32 Las áreas de producción deben estar bien iluminadas, particularmente cuando se lleven a cabo controles visuales en línea.

### **Áreas de Control de Calidad**

12.33 Los laboratorios de control de calidad deben estar separados de las áreas de producción. Las áreas donde se realicen ensayos biológicos, microbiológicos o con radioisótopos, deben estar separadas entre sí.

12.34 Los laboratorios de control de calidad deben estar diseñados para la demanda de las operaciones que van a llevarse a cabo en ellos. Debe ser concedido suficiente espacio para evitar las mezclas y la contaminación cruzada. Allí, debe haber un espacio adecuado para almacenar muestras, sustancias y materiales de referencia (si fuese necesario con refrigeración), solventes, reactivos y registros.

12.35 En el diseño de los laboratorios se debe tomar en cuenta la adecuación de los materiales de construcción, prevención de vapores y ventilación. Allí debe estar separado el suministro de aire del de producción. Es necesario separar las unidades manejadoras de aire y otros abastecimientos para laboratorios biológicos, microbiológicos y de radioisótopos.

12.36 Para los instrumentos, podría ser necesario un cuarto separado para protegerlos contra interferencias eléctricas, vibraciones, contacto con excesiva humedad y otros factores externos, o donde sea necesario aislar los instrumentos.

## **13. EQUIPAMIENTO**

13.1 El equipamiento debe estar localizado, diseñado, construido, adaptado y mantenido para satisfacer las operaciones que se lleven a cabo. La distribución y la disposición del equipamiento debe apuntar a minimizar el riesgo de errores y permitir la limpieza efectiva y mantenimiento para evitar la contaminación cruzada, acumulación de polvo o suciedad, y en general, cualquier efecto adverso sobre la calidad de los productos.

13.2 Los equipos deben estar instalados de una manera tal que se minimice cualquier riesgo de error o de contaminación.

13.3 En las tuberías fijas debe indicarse claramente el contenido y, donde sea aplicable, la dirección del flujo.

13.4 Todos los servicios de cañerías y dispositivos deben estar adecuadamente marcados y prestar especial atención para la provisión de conexiones no intercambiables o adaptadores para gases o líquidos peligrosos.

13.5 Deben estar disponibles balanzas y otros equipos de medición, calibrados con una frecuencia programada, de rango y precisión adecuados para operaciones de producción y control.

13.6 Los equipos de producción deben limpiarse a fondo con una frecuencia programada.

13.7 Los equipos y los instrumentos de laboratorio deben ser adecuados a los métodos de prueba emprendidos.

13.8 Los equipos de limpieza, lavado y secado deben ser elegidos y utilizados tal que no sean una fuente de contaminación.

13.9 El equipo de producción no debe presentar ningún peligro para los productos. Las

partes del equipo de producción que están en contacto con el producto no deben ser reactivas, aditivas, o absorbentes a un grado que afecte la calidad del producto.

13.10 Los equipos defectuosos se deben quitar de las áreas productivas y de control de calidad. Si esto no es posible, deben ser claramente identificados como defectuosos para evitar su uso.

13.11 Los equipos cerrados deben utilizarse siempre que sea apropiado. Donde se utilice un equipo abierto o cuando se proceda a la apertura del equipo, se deben tomar las precauciones para reducir al mínimo la contaminación.

13.12 Los equipos no dedicados se deben limpiar según procedimientos de limpieza validados entre la elaboración de diferentes productos farmacéuticos para prevenir la contaminación cruzada.

13.13 Se deben guardar los planos actualizados de los equipos críticos y sistemas de soporte.

## **14. MATERIALES**

14.1 Principio. El principal objetivo de las plantas farmacéuticas es elaborar productos finales para uso en pacientes a partir de una combinación de materiales (desde las materias primas hasta el acondicionamiento).

14.2 Los materiales incluyen materias primas, materiales de acondicionamiento, gases, solventes, excipientes, reactivos y materiales de rotulado.

### **Generalidades**

14.3 Los materiales usados para operaciones, tales como limpieza, lubricación de equipos y control de plagas, no deben estar en contacto directo con los productos. Tales materiales deben ser de grado adecuado para minimizar los riesgos en la salud (por ej. grado alimenticio).

14.4 Todos los materiales y productos terminados deben ser puestos en cuarentena, inmediatamente después de ser recibidos o procesados hasta que sean liberados para uso o distribución.

14.5 Todos los materiales y productos deben ser almacenados bajo condiciones apropiadas establecidas por el elaborador y en forma ordenada, para permitir separar partidas y rotación de stock por la regla de "primero vence, primero sale".

14.6 El agua usada en la fabricación de productos farmacéuticos debe ser la adecuada para el uso destinado.

### **Materias primas**

14.7 La adquisición de materias primas es una operación importante que debe involucrar gente con conocimiento particular y minucioso de los productos y de los proveedores.

14.8 Las materias primas deben ser adquiridas sólo a proveedores calificados y, cuando sea posible, directamente al elaborador. Se recomienda que las especificaciones de las mismas sean las establecidas por el elaborador del producto farmacéutico.

14.9 En cada envío, se debe controlar al menos la integridad del embalaje, el sellado y la correspondencia entre la orden, el remito y los rótulos del proveedor.

14.10 Todos los materiales ingresados deben ser verificados para asegurar que el envío corresponde a la orden de compra. Los contenedores deben limpiarse, cuando sea necesario, y rotulados con la información preestablecida. Cuando se adosen rótulos adicionales al contenedor, la información original no debe perderse.

14.11 Los daños a los contenedores y cualquier otro problema que pueda afectar a la calidad de los materiales deben ser registrados y reportados al departamento de control de calidad e investigados.

14.12 Si una entrega de material proviene de lotes diferentes, cada lote debe ser considerado independientes para el muestreo, control y liberación.

14.13 Las materias primas deben ser rotuladas en el área de depósito. Los rótulos deben tener la siguiente información:

- (a) nombre designado del producto y, cuando sea aplicable, el código de referencia interno;
- (b) número de lote dado por el proveedor y, cuando se recibe, el control o número de lote dado por el elaborador, para documentar y asegurar la trazabilidad;
- (c) el estado del contenido (p.ej en cuarentena, en control, liberado, rechazado, devuelto, recolectado);
- (d) la fecha de vencimiento y la fecha de re-análisis.

Cuando se usan sistemas de almacenamiento, completamente computarizados, no toda la información anterior necesita estar de forma legible en el rótulo.

14.14 Deben existir procedimientos apropiados o medidas para asegurar la identidad de los contenidos para cada contenedor de materias primas. Los contenedores desde los cuales las muestras son tomadas deben ser identificados.

14.15 Las materias primas sólo deben ser liberadas por el departamento de control de calidad dentro de su vida útil.

14.16 Las materias primas deben ser dispensadas sólo por las personas designadas, siguiendo un procedimiento operativo normatizado para asegurar que los materiales correctos sean precisamente pesados o medidos dentro de contenedores limpios y correctamente rotulados.

14.17 Cada material dispensado y el peso o volumen deben ser independientemente verificados y registrados.

14.18 Para cada partida de producto terminado, los materiales dispensados deben ser guardados juntos y detalladamente rotulados como tales.

#### **Materiales de acondicionamiento**

14.19 La adquisición de material de acondicionamiento debe ser realizada a través de proveedores calificados y auditados por el titular del registro. El manipuleo y control de los envases primarios e impresos se debe realizar con igual procedimiento al utilizado con las materias primas.

14.20 Se debe prestar particular atención a los materiales de acondicionamiento impresos. Deben ser almacenados en condiciones seguras para evitar la posibilidad de acceso a personal no autorizado. Los rollos de rótulos se deben utilizar cuando sea posible. Los rótulos de corte y otros materiales impresos deben ser almacenados y transportados en envases cerrados y separados para evitar la confusión. Los materiales de acondicionamiento se deben dispensar para su uso, exclusivamente por el personal designado, siguiendo un procedimiento aprobado y documentado.

14.21 A cada envío o lote del material de acondicionamiento impreso o primario se le debe dar un número de referencia o una identificación específica.

14.22 El material de acondicionamiento primario o el material de acondicionamiento impreso, vencido u obsoleto, debe ser destruido y su destino registrado.

14.23 Debe ser comprobada la entrega de todos los productos y materiales de acondicionamiento, que van a ser utilizados, al departamento de acondicionamiento, junto con la cantidad, identidad y conformidad con las instrucciones de acondicionamiento.

#### **Productos intermedios y a granel**

14.24 Los productos intermedios y a granel deben ser almacenados bajo condiciones apropiadas.

14.25 Los productos intermedios y a granel adquiridos como tales deben ser recibidos y tratados como materias primas.

#### **Productos terminados**

14.26 Los productos terminados deben ser conservados en cuarentena hasta su liberación final, después de lo cual deben ser almacenados como stock utilizable bajo las condiciones establecidas por el fabricante.

14.27 La evaluación del producto terminado y la documentación necesaria para el lanzamiento de un producto para la venta se describe en la sección 17, "Buenas Prácticas en Control de Calidad".

#### **Materiales rechazados**

14.28 Los materiales y productos rechazados se deben identificar claramente como tales y almacenar por separado en áreas restringidas. Deben ser devueltos a los proveedores o, cuando sea apropiado, destruidos en un tiempo oportuno. La toma de cualquier acción debe ser aprobada por el personal autorizado y ser registrado.

#### **Productos retirados del mercado**

14.29 Los productos retirados del mercado se deben identificar y almacenar separadamente, en un área segura hasta que se tome una decisión de su destino. La decisión debe ser tomada lo antes posible.

#### **Devoluciones**

14.30 Todo producto devuelto debe ser críticamente analizado por control de calidad de acuerdo a un procedimiento operativo normatizado. Se debe evaluar exhaustivamente el motivo de la devolución, considerando además, la naturaleza del producto y condiciones de almacenamiento. Los productos devueltos deben ser destruidos a menos que su calidad sea comprobablemente satisfactoria; en tal caso puede ser considerado un nuevo destino. Cualquier acción tomada debe ser registrada apropiadamente.

#### **Reactivos y medios de cultivo**

14.31 La recepción y la preparación de reactivos y medios de cultivo deben ser registradas.

14.32 Los reactivos hechos en el laboratorio deben ser preparados según procedimientos escritos y ser rotulados apropiadamente. El rótulo debe indicar la concentración, el factor de la estandarización, la vida útil, la fecha cuando se debería re-estandarizar y las condiciones de almacenamiento. El rótulo debe ser firmado y fechado por la persona que prepara el reactivo.

14.33 Los controles positivo y negativo deben ser aplicados para verificar la aptitud de los medios de cultivo, cada vez que estos son preparados y utilizados. El tamaño del inóculo usado en los controles positivos debe ser el apropiado para la sensibilidad requerida.

#### **Sustancias y Materiales de Referencia**

14.34 Siempre que existan las sustancias oficiales de referencia, éstas deben ser utilizadas.

14.35 Las sustancias oficiales de referencia se deben utilizar solamente para el propósito descrito en la monografía.

14.36 Los Estandares preparados por el elaborador deben ser ensayados, liberados y almacenados (Ver Anexo IV). Deben ser guardados bajo responsabilidad de una persona designada en un área segura.

14.37 Los materiales de referencia preparados por el elaborador o los estándares de trabajo se pueden establecer por la aplicación de ensayos y controles apropiados en intervalos regulares para asegurar su estandarización. (Ver Anexo IV).

14.38 Los materiales de referencia y los estándares de trabajo deben ser rotulados correctamente con por lo menos la siguiente información:

- (a) nombre del material;
- (b) serie o número de lote y número del control;
- (c) fecha de la preparación;
- (d) vida útil;
- (e) potencia o concentración;
- (f) condiciones de almacenamiento.

14.39 Todos los estándares de trabajo deben ser inicialmente estandarizados contra una sustancia oficial de referencia, cuando estén disponibles, y, después de eso, a intervalos regulares.

14.40 Todos los materiales de referencia deben ser almacenados y utilizados de una manera que no afecte su calidad y conforme a procedimientos escritos.

#### **Materiales de desecho**

14.41 Debe existir un local para el almacenamiento apropiado y seguro de los materiales de desecho hasta su destino final.

14.42 No se debe permitir acumular los materiales de desecho. Deben ser recolectados en recipientes adecuados para su traslado a los puntos de retiro fuera de los edificios. Deben ser eliminados de manera segura y sanitaria a intervalos regulares y frecuentes.

#### **Misceláneos**

14.43 Las sustancias tóxicas y los materiales inflamables se deben almacenar en ambientes convenientemente diseñados según los requisitos de la Legislación Nacional.

14.44 No se deben permitir que rodenticidas, insecticidas, agentes de fumigación y materiales de sanitización contaminen el equipamiento, las materias primas, los materiales de acondicionamiento, los materiales en proceso o los productos terminados.

### **15. DOCUMENTACION**

15.1 Principio. La buena documentación es una parte esencial del sistema de aseguramiento de la calidad y, como tal, debe existir para todos los aspectos de las BPF. Sus objetivos son definir las especificaciones y procedimientos para todos los materiales y métodos de fabricación y control; asegurar que todo el personal involucrado en la fabricación sepa qué hacer y cuándo hacerlo; asegurar que las personas autorizadas tengan toda la información necesaria para decidir la liberación o no de un lote del producto para la venta, asegurar la existencia de evidencia documentada, trazabilidad, y proveer registros y un informe de auditoría que permita la investigación. Asegura la disponibilidad de la información necesaria para la validación, revisión y análisis estadístico. El diseño y uso de los documentos depende del fabricante. En algunos casos, algunos o la totalidad de los documentos descriptos más adelante pueden agruparse, pero usualmente estarán separados.

#### **Generalidades**

15.2 Los documentos deben diseñarse, prepararse, revisarse y distribuirse con cuidado. Deben cumplir con las partes relevantes de las autorizaciones de fabricación y comercialización.

15.3 Los documentos deben aprobarse, firmarse y fecharse por las personas responsables apropiadas. Ningún documento debe modificarse sin autorización y aprobación.

15.4 Los documentos no deben tener contenidos ambiguos: el título, naturaleza y propósito deben estar claramente estipulados. Deben redactarse en un estilo ordenado y ser fáciles de verificar. Los documentos reproducidos deben ser claros y legibles. La reproducción de documentos de trabajo a partir de documentos maestros no debe permitir que ningún error sea introducido a través del proceso de reproducción.

15.5 Los documentos deben revisarse regularmente y mantenerse actualizados. Cuando un

documento ha sido revisado, debe existir un sistema para prevenir el uso inadvertido de la versión reemplazada. Los documentos reemplazados deben retenerse por un período de tiempo especificado.

15.6 Cuando los documentos requieran la entrada de datos, estas entradas deben ser claras, legibles e indelebles. Debe proveerse de suficiente espacio para tales ingresos.

15.7 Cualquier alteración hecha a un documento debe firmarse y fecharse; la alteración debe permitir la lectura de la información original y el motivo de la misma debe registrarse.

15.8 Los registros deben realizarse o completarse cuando cualquier acción se lleve a cabo y de manera tal que todas las actividades significativas implicadas en la fabricación de productos farmacéuticos sean trazables. Los registros deben retenerse al menos por un año luego de la fecha de vencimiento del producto terminado.

15.9 La documentación y registros que deban conservarse, podrán ser mantenidos mediante sistemas electrónicos de procesamiento de datos o por medios fotográficos u otro medio confiable. La fórmula maestra y los procedimientos operativos normatizados detallados relativos al sistema en uso deben estar disponibles y la exactitud de los registros debe verificarse. Si la documentación se maneja mediante métodos electrónicos de procesamiento de datos, sólo las personas autorizadas deben poder ingresar o modificar los datos en la computadora, y debe haber un registro de los cambios y deleciones; el acceso debe restringirse mediante claves u otros medios y el ingreso de información crítica debe verificarse en forma independiente. Los registros de lote almacenados electrónicamente deben protegerse mediante una copia de seguridad o cintas magnéticas, microfilms, impresiones en papel u otros medios. Es particularmente importante que, durante el período de retención, la información esté rápidamente disponible.

### **Documentos requeridos**

#### **Rótulos**

15.10 Los rótulos aplicados a envases, equipos o instalaciones deben ser claros, sin ambigüedades y con el formato acordado por la compañía. Además del texto, es útil en los rótulos usar colores para indicar el estado (ej. en cuarentena, aceptado, rechazado, limpio).

15.11 Todos los productos terminados deben identificarse mediante rotulado, tal como lo requiere la legislación nacional, conteniendo al menos la siguiente información:

- (a) el nombre del producto;
- (b) una lista de los principios activos (si corresponde, con la Denominación Común Internacional –DCI–), mostrando la cantidad de cada uno y una declaración de los contenidos netos (ej. número de unidades de dosificación, peso, volumen);
- (c) el número de lote asignado por el fabricante;
- (d) la fecha de vencimiento en una forma no codificada;
- (e) condiciones especiales de almacenamiento o precauciones en la manipulación que puedan ser necesarias;
- (f) indicaciones de uso, y advertencias y precauciones que puedan ser necesarias;
- (g) el nombre y dirección del fabricante o la compañía o persona responsable de colocar el producto en el mercado.

15.12 Para los sustancias y materiales de referencia y estándares, el rótulo y/o documentación acompañante debe indicar la potencia o concentración, fecha de fabricación, fecha de vencimiento, fecha en que se abre por primera vez, condiciones de almacenamiento y número de control.

#### **Especificaciones y procedimientos de análisis**

15.13 Los procedimientos de análisis descriptos en los documentos, y no codificados en

farmacopeas internacionalmente reconocidas deben estar validados en el contexto de las instalaciones y equipamiento disponible antes de que sean adoptados como análisis de rutina.

15.14 Debe haber especificaciones fechadas y apropiadamente autorizadas, que incluyan ensayos de identificación, pureza y calidad, para materias primas y material de acondicionamiento y producto terminado; cuando corresponda, también deben estar disponibles para productos intermedios y a granel. Deben incluirse las especificaciones para el agua, solventes y reactivos (p.ej: ácidos y bases) usados en la producción.

15.15 Cada especificación debe aprobarse, firmarse, fecharse y ser mantenida por control de calidad, garantía de calidad o centro de documentación.

15.16 Serán necesarias revisiones periódicas de las especificaciones para cumplimentar las nuevas ediciones de la farmacopea nacional u otros compendios oficiales.

15.17 Las farmacopeas, materiales de referencia, espectros de referencia y otras referencias deben estar disponibles en el laboratorio de control de calidad.

Especificaciones para materias primas y material de acondicionamiento

15.18 Las especificaciones para las materias primas y material de acondicionamiento impreso, deben proveer, si es aplicable, una descripción de los materiales, que incluya:

- (a) el nombre designado (si corresponde, la DCI) y la referencia de código interno;
- (b) la referencia, si existe, a una monografía de farmacopea;
- (c) requisitos cualitativos y cuantitativos con los límites de aceptación.

De acuerdo a la práctica de la compañía puede adicionarse otra información a las especificaciones, tal como:

- (a) el proveedor y el productor original de los materiales;
- (b) una muestra de los materiales impresos;
- (c) directivas para muestreo y análisis, o una referencia a los procedimientos;
- (d) condiciones de almacenamiento y precauciones;
- (e) el máximo período de almacenamiento antes de re - análisis.

El material de acondicionamiento debe cumplir las especificaciones, y ser compatible con el material y/o con el producto que contiene. El material debe examinarse para el cumplimiento de las especificaciones, verificar presencia de defectos críticos o mayores, como también si las marcas que lo identifican son correctas.

15.19 Los documentos que describen procedimientos de análisis deben establecer la frecuencia requerida para el reanálisis de cada materia prima, tal como lo determine su estabilidad.

Especificaciones para productos intermedios y a granel

15.20 Las especificaciones para productos intermedios y a granel deben estar disponibles. Las especificaciones deben ser de similares carácter a las especificaciones para materias primas o productos terminados.

Especificaciones para productos terminados

15.21 Las especificaciones para productos terminados deben incluir:

- (a) el nombre designado del producto y el código de referencia, donde sea aplicable;
- (b) el/los nombre/s designado/s del principio activo (si es aplicable, con la/s DCI/s);
- (c) la fórmula o una referencia a la fórmula;
- (d) una descripción de la forma farmacéutica y detalles del acondicionamiento;
- (e) directivas para el muestreo y análisis o una referencia a los procedimientos;
- (f) los requerimientos cualitativos y cuantitativos, con los límites de aceptación;
- (g) las condiciones de almacenamiento y precauciones, cuando corresponda;

(h) el período de vida útil.

Fórmula maestra

15.22 Para cada producto y tamaño de lote a elaborar debe existir una fórmula maestra oficialmente autorizada por la Autoridad Sanitaria Nacional.

15.23 La fórmula maestra debe incluir:

- (a) el nombre del producto, con un código de referencia del producto relativo a sus especificaciones;
- (b) una descripción de la forma farmacéutica, potencia del producto y tamaño de lote;
- (c) una lista de todas las materias primas a utilizarse (si corresponde, con las DCI/s), con la cantidad de cada una, descriptas usando los nombres designados y una referencia que sea exclusiva para la sustancia (debe mencionarse cualquier sustancia que pueda desaparecer en el curso del procesamiento);
- (d) una declaración del rendimiento final esperado con los límites de aceptación, y de rendimientos intermedios relevantes, donde sea aplicable.
- (e) una indicación del lugar del proceso y de los principales equipos a ser empleados;
- (f) los métodos, o la referencia a los métodos, a utilizarse en la preparación y operación de equipamiento crítico, p.ej: limpieza (especialmente luego de un cambio de producto), ensamble, calibración, esterilización, uso, etc.;
- (g) instrucciones detalladas paso a paso del procesamiento (p.ej: verificación de materiales, pretratamientos, secuencia de adición de materiales, tiempos de mezclado, temperaturas, etc.);
- (h) las instrucciones para cualquier control en proceso con sus límites;
- (i) donde sea necesario, los requisitos para el almacenamiento de los productos, incluyendo el envase, el rotulado, y cualquier condición especial de almacenamiento;
- (j) Cualquier precaución especial a adoptarse.

Instrucciones de acondicionamiento

15.24 Deben existir instrucciones oficialmente autorizadas por la Autoridad Sanitaria Nacional para el material de acondicionamiento, tamaño y tipo de envase.

Como mínimo debe incluir, o hacer referencia a:

- (a) el nombre del producto;
- (b) una descripción de su forma farmacéutica, potencia y, cuando corresponda, método de aplicación;
- (c) el tamaño del envase expresado en términos de un número, peso o volumen del producto en el envase final;
- (d) una lista completa de todos los materiales de acondicionamiento, requeridos para un tamaño de lote estándar, incluyendo cantidades, tamaños y tipos, con el código o número de referencia relativo a las especificaciones para cada material de acondicionamiento;
- (e) un ejemplo o reproducción, según corresponda, de los materiales de acondicionamiento impresos y muestras, que indique el lugar donde será colocado el número de lote y la fecha de vencimiento del producto.
- (f) precauciones especiales a observarse, incluyendo un cuidadoso examen del equipo y área de acondicionamiento a los fines de determinar la limpieza de la línea antes y después de las operaciones de acondicionamiento;
- (g) una descripción de la operación de acondicionamiento, incluyendo cualquier operación subsidiaria relevante, y equipamiento a utilizarse;
- (h) detalles de controles en proceso con instrucciones para el muestreo y límites de aceptación.

#### Registros de procesamiento del lote

15.25 Debe guardarse un registro de procesamiento de lote para cada lote elaborado. Debe basarse en las partes pertinentes de la fórmula maestra aprobada que esté en vigencia. El método de preparación de tales registros debe diseñarse de forma tal de evitar errores.

15.26 Antes de comenzar el procesamiento, debe verificarse que los equipos y la estación de trabajo estén libres de productos previos, documentos, o materiales no requeridos para el proceso planeado, y que los equipos estén limpios y adecuados para el uso. Esta verificación debe registrarse.

15.27 Durante el procesamiento, la siguiente información debe registrarse en el momento en que cada acción se lleva a cabo, y luego de completar el registro este debe fecharse y firmarse por la persona responsable de las operaciones de procesamiento:

- (a) nombre del producto;
- (b) número de lote en elaboración;
- (c) fechas y horas de comienzo, de etapas intermedias significativas, y terminación de la producción;
- (d) el nombre de la persona responsable de cada etapa de producción;
- (e) las iniciales de el/los operador/es de diferentes pasos significativos de la producción, de la/s persona/s que verificaron cada una de estas operaciones (p.ej: pesada);
- (f) el número de lote y/o número de control analítico y la cantidad de cada materia prima pesada;
- (g) cualquier operación del proceso o evento relevante y los equipos utilizados;
- (h) los controles en proceso ejecutados, las iniciales de la persona que los llevó a cabo, y los resultados obtenidos;
- (i) la cantidad de producto obtenido en diferentes y pertinentes etapas de la elaboración (rendimiento);
- (j) notas sobre problemas especiales incluyendo detalles, con autorización firmada para cualquier desviación de la fórmula maestra.

#### Registros de acondicionamiento del lote

15.28 Debe guardarse un registro del acondicionamiento del lote para cada lote o parte de lote procesados. Debe basarse en las partes relevantes de las instrucciones de acondicionamiento aprobadas, y el método de preparación de tales registros debe diseñarse de manera tal de evitar errores.

15.29 Antes de comenzar cualquier operación de acondicionamiento, debe verificarse que los equipos y la estación de trabajo estén libres de productos previos, documentos o materiales no requeridos para las operaciones de envasado planeado, y que los equipos estén limpios y adecuados para el uso. Estas verificaciones deben registrarse.

15.30 La información siguiente debe registrarse en el momento en que cada acción se lleva a cabo, y la fecha y la persona responsable deben ser claramente identificadas mediante firma o clave electrónica:

- (a) el nombre del producto, el número de lote y la cantidad de producto a granel a acondicionarse, así también como el número de lote y la cantidad esperada de producto terminado que se obtendrá, la cantidad finalmente obtenida y la conciliación;
- (b) la/s fecha/s y hora/s de las operaciones de acondicionamiento;
- (c) el nombre de la persona responsable de llevar a cabo la operación de acondicionamiento;
- (d) las iniciales de los operadores de diferentes etapas significativas;
- (e) las verificaciones hechas para la identidad y la conformidad con las instrucciones de

- acondicionamiento, incluyendo los resultados de los controles en proceso;
- (f) detalles de las operaciones de acondicionamiento llevadas a cabo, incluyendo referencias a los equipos y a las líneas de acondicionamiento utilizadas, y, cuando sea necesario, las instrucciones para mantener el producto sin acondicionar o un registro del producto devuelto que no ha sido acondicionado al área de almacenamiento;
  - (g) cuando sea posible, muestras de los materiales de acondicionamiento impresos utilizados, incluyendo ejemplares con impresión aprobada y verificación regular (donde sea apropiado) del número de lote, fecha de vencimiento, y cualquier sobre - impresión adicional;
  - (h) notas de cualquier problema especial, incluyendo detalles de cualquier desviación de las instrucciones de acondicionamiento, con autorización escrita de una persona apropiada;
  - (i) las cantidades y el número de referencia o identificación de todos los materiales de acondicionamiento impresos y producto a granel emitido, usado, destruido o devuelto a stock y las cantidades de producto obtenido para permitir una adecuada conciliación.
- Procedimientos operativos normatizados (PON) y registros

15.31 Los procedimientos operativos normatizados y registros asociados de acciones tomadas o, cuando corresponda, las conclusiones obtenidas deben, entre otros, estar disponibles para:

- (a) armado de equipos y validación;
- (b) aparatos analíticos y calibración;
- (c) mantenimiento, limpieza y sanitización;
- (d) temas relacionados con el personal incluyendo calificación, entrenamiento, vestimenta e higiene;
- (e) monitoreo ambiental;
- (f) control de enfermedades;
- (g) quejas;
- (h) retiros del mercado
- (i) devoluciones.
- (j) actividades relacionadas con: depósitos, producción, control y garantía de calidad, recursos humanos, etc.

15.32 Debe haber procedimientos operativos normatizados y registros para la recepción de cada entrega de materia prima y material de acondicionamiento impreso.

15.33 Los registros de las recepciones deben incluir al menos:

- (a) el nombre del material en la nota de entrega y los envases;
- (b) el nombre interno y/o el código del material si este difiere de (a);
- (c) la fecha de recepción;
- (d) el nombre del proveedor y, si es posible, el nombre del elaborador;
- (e) el número de lote o referencia del elaborador;
- (f) la cantidad total, y número de envases recibidos;
- (g) el número de lote asignado luego de la recepción;
- (h) cualquier comentario relevante (p.ej: estado de los envases).

15.34 Debe haber procedimientos operativos normatizados para el rotulado interno, cuarentena y almacenamiento de materias primas, materiales de envasado y otros materiales, en forma apropiada.

15.35 Deben estar disponibles los procedimientos operativos normatizados para cada instrumento y partes de equipos (p.ej: uso, calibración, limpieza, mantenimiento) y dispuestos en las proximidades de los equipos.

15.36 Deben haber procedimientos operativos normatizados para el muestreo, que especifiquen a la/s persona/s autorizadas para tomar las muestras.

15.37 Las instrucciones de muestreo deben incluir:

- (a) el método de muestreo y el plan de muestreo;
- (b) los equipos a utilizarse;
- (c) cualquier precaución a observarse para evitar la contaminación del material o cualquier deterioro de su calidad;
- (d) la/s cantidad/es de muestra a tomarse;
- (e) instrucciones para cualquier subdivisión requerida de la muestra;
- (f) el tipo de envase para la muestra a utilizarse, y si son para muestreo aséptico o normal, y rotulado;
- (g) cualquier precaución específica a observarse, especialmente en consideración del muestreo de material estéril o nocivo.

15.38 Debe haber procedimientos operativos normatizados que describan los detalles del sistema de numeración del lote, con el objetivo de asegurar que cada lote de producto intermedio, a granel o terminado se identifique con un número específico de lote.

15.39 Los procedimientos operativos normatizados para la numeración del lote que se apliquen a la etapa de procesamiento o la respectiva etapa de acondicionado deben relacionarse entre sí.

15.40 El procedimiento operativo normatizado para la numeración debe asegurar que números de lote iguales no se utilicen para el mismo producto.

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

15.42 Debe haber procedimientos operativos normatizados para el análisis de materiales y productos en diferentes etapas de la fabricación, describiendo los métodos y equipamiento a utilizarse. Los ensayos llevados a cabo deben registrarse.

15.43 Los registros de análisis deben incluir al menos la siguiente información:

- (a) el nombre del material o producto y, cuando corresponda, la forma farmacéutica;
- (b) el número de lote y, donde sea apropiado, el fabricante y/o proveedor;
- (c) referencias a especificaciones relevantes y procedimientos de análisis;
- (d) resultados de ensayos, incluyendo observaciones y cálculos, y referencia a las especificaciones (límites);
- (e) fechas/s y número/s de referencia de análisis;
- (f) las iniciales de las personas que llevaron a cabo el análisis;
- (g) la fecha y las iniciales de las personas que verificaron los análisis y los cálculos, cuando corresponda;
- (h) una declaración clara de la liberación o rechazo (u otra decisión de estado) y la firma fechada de la persona responsable designada.

15.44 Deben estar disponibles los procedimientos operativos normatizados de liberación y rechazo de materiales y productos, y en particular para liberación para la venta del producto terminado por una persona autorizada.

15.45 Deben mantenerse registros de la distribución de cada lote de un producto para, por ejemplo, facilitar el retiro del mercado del lote si es necesario.

15.46 Deben mantenerse registros de todas las validaciones, calibraciones, mantenimiento, limpieza u operaciones de reparación de los equipos principales y críticos, incluyendo fechas y la identidad de las personas que llevaron a cabo estas operaciones.

15.47 El uso de equipos principales y críticos y las áreas donde los productos han sido

procesados debe registrarse apropiadamente en orden cronológico.

15.48 Debe haber procedimientos operativos normatizados asignando la responsabilidad de la limpieza y sanitización y describiendo con suficiente detalle los programas de limpieza, métodos, equipos y materiales a utilizarse e instalaciones y equipos a limpiar. Dichos procedimientos escritos deben seguirse y registrarse.

## **16. BUENAS PRACTICAS EN PRODUCCION**

16.1 Principio. Las operaciones de producción deben seguir procedimientos claramente definidos de acuerdo con las autorizaciones de fabricación y comercialización, con el objetivo de obtener productos de la calidad requerida.

### **Generalidades**

16.2 Toda manipulación de materiales y productos, tales como recepción y limpieza, cuarentena, muestreo, almacenamiento, rotulado, dispensación, procesamiento, acondicionamiento y distribución deben ser realizadas de acuerdo a procedimientos o instrucciones escritas y registradas.

16.3 Cualquier desvío de las instrucciones o procedimientos deben ser evitados. En caso de ocurrir, debe contarse con un procedimiento operativo normatizado y la autorización debe ser aprobada por escrito por una persona designada, con el compromiso del departamento de control de calidad, según el caso.

16.4 Los controles en los rendimientos y las reconciliaciones en las cantidades deben ser llevadas a cabo como una necesidad de asegurar que no hay discrepancias por fuera de los límites aceptables.

16.5 Las operaciones sobre diferentes productos no deben ser llevadas a cabo simultáneamente o consecutivamente en la misma sala o área.

16.6 Durante todo el tiempo de la elaboración, todos los materiales, contenedores de graneles, principales partes del equipamiento, salas y líneas de acondicionamiento a ser usadas deben estar rotuladas o identificadas con indicación del producto o material a ser procesado, su potencia /concentración, el número de lote, nombre y número de lote del producto procesado previamente. Esta indicación debe también mencionar la etapa de producción.

16.7 El acceso a los locales de producción debe estar restringido a personal autorizado.

16.8 Normalmente, productos no medicinales no deberían ser producidos en áreas o con equipos destinados para la producción de productos farmacéuticos, salvo expresa autorización de la Autoridad Sanitaria.

16.9 Los controles en proceso son usualmente realizados en el área de producción. La realización de tales controles en proceso no deben tener ningún efecto negativo sobre la calidad del producto u otros productos (ej. contaminación cruzada o mezcla).

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

16.10 Cuando son usados materiales y productos secos en la producción, deben ser tomadas precauciones especiales para prevenir la generación y diseminación de polvo. El suministro debe ser hecho por un control de aire apropiado (ej. provisión y extracción de aire de calidad conveniente).

16.11 La contaminación de una materia prima o de un producto por otra materia prima o producto debe ser evitada. El riesgo de una contaminación surge de la liberación no controlada de polvo, gases, partículas, vapores, sprays u organismos de los materiales y productos en proceso, de los residuos en los equipos, de la entrada de insectos y de la ropa, piel, etc. del operador. La trascendencia de los riesgos varía con el tipo de contaminante y del producto que se contamina. Entre los contaminantes más peligrosos están los materiales

altamente sensibilizantes, preparaciones biológicas tales como organismos vivos, ciertas hormonas, sustancias citostáticas y cualquier otro material altamente activo. Los productos en los que la contaminación es más significativa son aquellos que se administran por vía parenteral o se aplican sobre heridas abiertas y los que se dan en dosis elevadas y/o por tiempo prolongado.

16.12 La contaminación debe ser evitada tomando medidas técnicas y de organización apropiadas, por ejemplo:

- (a) llevando a cabo la producción en áreas dedicadas;
- (b) produciendo en campaña (separadas en el tiempo) seguidas de una adecuada limpieza de acuerdo con el procedimiento de limpieza validado;
- (c) proporcionando diseños adecuados de esclusas de aire, diferenciales de presión y sistemas de suministro y extracción de aire;
- (d) minimizando el riesgo de contaminación causada por la recirculación o re-ingreso de aire no tratado o insuficientemente tratado;
- (e) vistiendo ropa protectora donde los productos o materiales son manipulados;
- (f) usando procedimientos de limpieza y decontaminación validados;
- (g) usando en producción un "sistema cerrado";
- (h) controlando los residuos;
- (i) usando rótulos de condición de estado de limpieza en los equipos.

16.13 Las medidas para la prevención de la contaminación y su efectividad deben ser controladas periódicamente de acuerdo al procedimiento operativo normatizado correspondiente.

16.14 Las áreas de producción donde se procesan productos susceptibles deberían tener un monitoreo ambiental periódico (ej. monitoreo microbiológico y de partículas).

### **Operaciones de procesamiento**

16.15 Antes de que cualquier operación de procesamiento comience, se debe asegurar que el área de trabajo y el equipamiento están limpios y libres de cualquier materia prima, producto, residuo de producto, rótulos o documentos que no sean requeridos para la operación actual.

16.16 Tanto los controles en proceso necesarios como los controles ambientales deben ser llevados a cabo y registrados.

16.17 Se debe instituir la documentación de fallas de equipos y de sus servicios (ej. agua, gas). Los equipos defectuosos deben ser retirados de uso hasta que el defecto haya sido rectificado. Después del uso, los equipos de producción deben ser limpiados sin demora de acuerdo a procedimientos operativos normatizados y ser guardados limpios y secos en un área separada o de manera que se prevenga la contaminación.

16.18 Los límites de tiempo para el guardado del equipo después de la limpieza y antes del uso deben estar justificados.

16.19 Los contenedores a ser llenados deben estar limpios antes del llenado. Debe prestarse atención para evitar y retirar cualquier tipo de contaminante tales como fragmentos de vidrio y partículas metálicas.

16.20 Cualquier desvío significativo del rendimiento esperado debe ser registrado e investigado.

16.21 Se deben llevar a cabo controles para asegurar que las tuberías y otras piezas del equipo usado para el transporte de productos de un área a otra están conectados de forma correcta.

16.22 Las tuberías utilizadas para el transporte de agua destilada o deionizada y/o de otra

calidad de agua deben ser sanitizadas y guardadas, cuando corresponda, de acuerdo a procedimientos operativos normatizados que detallen los límites de acción para la contaminación microbiológica y las medidas a tomar.

16.23 Los equipos de control e instrumentos de medición, pesaje y registro deben ser mantenidos y calibrados en intervalos preestablecidos y con registros de los mismos. Para asegurar un funcionamiento satisfactorio, los instrumentos deben ser controlados diariamente o previo a su uso realizando ensayos analíticos. Los datos de calibración y mantenimiento y la fecha de re-calibración deben estar claramente indicados en un rótulo adherido al instrumento.

16.24 Las operaciones de reparación y mantenimiento no deben presentar ningún peligro para la calidad de los productos.

#### **Operaciones de acondicionamiento**

16.25 Cuando se establece el programa de operaciones de acondicionamiento, se debe prestar particular atención para minimizar los riesgos de contaminación, mezclas o sustituciones. No se deben acondicionar diferentes productos en proximidades cercanas a menos que haya una separación física que lo asegure.

16.26 Antes de que las operaciones de acondicionamiento comiencen, se debe asegurar que el área de trabajo, las líneas de acondicionamiento, las impresoras y otros equipos estén limpios y libres de otros productos, materiales o documentos usados anteriormente y que no son requeridos para la operación actual. La liberación de la línea debe ser realizada de acuerdo a un procedimiento operativo normatizado y a una lista de verificación, con registros.

16.27 El nombre, forma farmacéutica, concentración y número de lote del producto que se está manejando debe ser exhibido en cada estación o línea de acondicionamiento.

16.28 El llenado y cerrado debe realizarse sobre envases ya codificados (rotulado), por lo menos con el nombre del producto y su número de lote, a menos que ambas operaciones (llenado/cerrado y rotulado) se realicen en línea (proceso continuo).

16.28.1 En caso de no contar con envases ya codificados (rotulados), la identificación debe realizarse en forma inmediata después del llenado y cerrado.

16.29 La realización correcta de cualquier impresión (ej. código de números o fecha de vencimiento) debe estar controlada y registrada. Se debe prestar atención a la impresión manual, la que debe ser re-controlada a intervalos regulares.

16.30 Se debe tener especial cuidado cuando se usan rótulos cortados, y se realizan las operaciones de acondicionamiento manualmente. Se prefieren los rollos de rótulos a los rótulos cortados para ayudar a impedir las mezclas o confusiones. La verificación en línea de todas los rótulos por medio de sistemas electrónicos automáticos puede ser de ayuda para la prevención de mezclas o confusiones, pero se debe controlar para asegurar que las lectoras electrónicas de códigos, contadores de rótulos o cualquier aparato similar están funcionando correctamente. Cuando los rótulos son pegados en forma manual, los controles en proceso se deben realizar mas frecuentemente.

16.31 La información impresa y realizada en relieve de los materiales de acondicionamiento debe ser clara y resistente a la decoloración o borrado.

16.32 El control regular en línea del producto durante el acondicionamiento debe incluir al menos controles de:

- (a) apariencia general de los envases;
- (b) si los envases están completos;
- (c) si son usados los productos y materiales de acondicionamiento correctos;

(d) el funcionamiento correcto de los monitores en línea.

(e) si la impresión de lote y vencimiento es correcta.

Las muestras que se retiren de la línea de acondicionamiento no deben ser reingresadas a ella, sin autorización previa.

16.33 Los productos que han sido involucrados en un evento inusual durante el acondicionamiento deben ser re-introducidos dentro del proceso sólo después de una inspección especial, investigación y aprobación por personal autorizado. Se debe guardar un registro detallado de esta operación.

16.34 Cualquier discrepancia significativa o inusual observada durante la conciliación de la cantidad de producto en granel, material de acondicionamiento impreso y el número de unidades producidas debe ser investigada, satisfactoriamente explicada y registrada antes de la liberación.

16.35 Al completar la operación de acondicionamiento, cualquier material de acondicionamiento codificado con el lote debe ser destruido y la destrucción registrada. Se debe seguir un procedimiento operativo normatizado con los controles exigidos a ser realizados antes de re- ingresar materiales no usados, es decir si los materiales impresos no codificados son regresados al stock.

#### **Reprocesamiento y recuperación de lotes**

16.36 El procedimiento general de reprocesamiento debe estar controlado por un Procedimiento Operativo Normatizado de desvíos.

El reprocesamiento de productos rechazados debe ser una medida excepcional. El reprocesamiento sólo puede ser permitido si se demuestra que la calidad especificada del producto final no resulta afectada y debe ser realizado según un procedimiento definido y autorizado tras una evaluación de los riesgos implicados. Debe conservarse un registro de la operación de reprocesamiento.

16.37 La recuperación se debe realizar en base a un procedimiento definido tras una evaluación de los riesgos implicados, incluyendo cualquier posible efecto sobre la caducidad. La introducción total o parcial de lotes anteriores, conformes a la calidad requerida, en un lote del mismo producto en una fase determinada de la fabricación debe ser autorizada previamente. Esta recuperación debe ser registrada.

16.38 El departamento de control de calidad debe considerar la necesidad de realizar pruebas suplementarias de cualquier producto terminado que se haya reprocesado o al que se le haya incorporado un producto recuperado.

### **17. BUENAS PRACTICAS EN CONTROL DE CALIDAD**

17.1 En control de calidad se encuentran involucrados el muestreo, especificaciones y ensayos, como así también los procedimientos de la organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y relevantes son llevados a cabo y que no se autorice el uso de materiales ni la expedición de productos para su distribución o venta, sin que se halla establecido que su calidad es satisfactoria. Control de calidad no se confina a operaciones de laboratorio, debe estar involucrada en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto.

17.2 La independencia entre control de calidad y producción se considera fundamental.

17.3 Cada elaborador (titular de la autorización de elaboración) debe tener una función de control de calidad. La función de control de calidad debe ser independiente de otros departamentos y estar bajo la autoridad de una persona con cualidades y experiencia apropiada, quien tenga uno o varios laboratorios de control a su disposición. Los recursos adecuados deben estar disponibles para asegurar que todas las medidas de control de

calidad son efectivas y son llevadas a cabo en forma confiable. Los requerimientos básicos para control de calidad son los que siguen:

- (a) instalaciones adecuadas, personal entrenado y procedimientos aprobados deben estar disponibles para muestro, inspecciones y control de materias primas, material de acondicionamiento y producto intermedio, granel y terminado, así como para el monitoreo de las condiciones ambientales para el cumplimiento de las BPF;
- (b) las muestras de materia prima, material de acondicionamiento, producto intermedio, a granel y terminado deben ser tomadas por métodos y personal aprobado por el departamento de control de calidad, según PON;
- (c) se debe realizar calificación de equipos e instrumentos y validación de metodologías;
- (d) se deben realizar registros (manualmente y/o por instrumentos), demostrando que todos los procedimientos de muestreo, inspección y control se han llevado a cabo y que cualquier desvío ha sido completamente registrado e investigado;
- (e) los productos terminados deben contener los ingredientes preestablecidos en la composición cuali-cuantitativa del producto autorizados para su comercialización por la Autoridad Sanitaria Nacional; los ingredientes deben ser de la pureza requerida, estar en el contenedor adecuado y correctamente etiquetado;
- (f) se deben registrar los resultados de inspecciones y controles de materiales y producto intermedio, granel y terminado según especificaciones; la evaluación del producto debe incluir la revisión y evaluación de la documentación de producción, como así también de los desvíos de los procedimientos especificados;
- (g) ningún lote de producto es liberado para la venta o suministro sin la certificación por la/s persona/s autorizada/s de que esta de acuerdo con los requerimientos de la autorización de comercialización;
- (h) se deben conservar suficientes muestras de materias primas y productos terminados para permitir realizar por triplicado los controles que aseguran la calidad del producto; los productos conservados se deben guardar en su envase final a menos que el envase sea excepcionalmente grande, por un período no inferior a un año posterior a su fecha de vencimiento.

17.4 Control de calidad tiene entre otras tareas, las de establecer, validar e implementar todos los procedimientos de control de calidad; evaluar, mantener y almacenar los sustancias y materiales de referencia, asegurar el correcto etiquetado de los contenedores de los materiales y productos, asegurar el monitoreo de la estabilidad de los ingredientes farmacológicamente activos y de los productos; participar en la investigación de las quejas relacionadas con la calidad del producto y participar en el monitoreo ambiental. Todas estas operaciones deben ser llevadas a cabo de acuerdo a procedimientos operativos normatizados y registrados.

17.5 La evaluación de los productos terminados debe abarcar todos los factores relevantes, incluyendo las condiciones de producción, los resultados de los controles en proceso, la documentación de la elaboración (incluyendo el acondicionamiento), cumpliendo con las especificaciones para producto terminado, y un examen del envase final.

17.6 El personal de control de calidad debe tener acceso a las áreas de producción para un muestreo e investigación apropiada.

#### **Control de materias primas, productos intermedio, a granel y terminado**

17.7 Todos los ensayos deben seguir las instrucciones establecidas en los procedimientos operativos normatizados para cada material o producto. Los resultados deben ser controlados por el supervisor antes de que el material o producto sea liberado o rechazado.

17.8 Las muestras deben ser representativas de los lotes del material del cual fueron tomadas de acuerdo con el procedimiento operativo normatizado aprobado.

17.9 El muestreo debe ser llevado a cabo de forma tal de evitar la contaminación u otros factores que puedan afectar la calidad. Los contenedores que han sido muestreados deben estar identificados de conformidad a un procedimiento operativo normatizado y vueltos a cerrar correctamente después del muestreo.

17.10 Durante la operación de muestreo se debe tener la precaución de resguardar el material a ser muestreado de la contaminación y mezcla. Todo el equipo de muestreo que entra en contacto con el material debe estar limpio. En caso de materiales particularmente tóxicos, peligrosos, sensibilizantes, etc. se deben seguir precauciones especiales preestablecidas en un procedimiento operativo normatizado.

17.11 El equipo de muestreo debe estar limpio, y si es necesario, esterilizado antes y después de cada uso y almacenados separadamente de otros equipos de laboratorio.

17.12 Cada contenedor de muestra debe poseer una rotulo que indique como mínimo:

- (a) el nombre del material muestreado;
- (b) el número de lote;
- (c) el número del contenedor del cual se ha tomado la muestra;
- (d) el número de la muestra;
- (e) la firma de la persona que ha tomado la muestra;
- (f) la fecha de muestreo.

17.13 Los resultados fuera de especificación obtenidos durante el control de materiales o productos deben ser investigados de acuerdo con procedimientos operativos normatizados aprobados. Se deben mantener registros.

### **Requisitos de los controles**

Materias primas y material de acondicionamiento

17.14 Antes de la liberación de una materia prima o material de acondicionamiento para su uso, el encargado de control de calidad debe asegurar que los materiales han sido controlados conforme con las especificaciones para identificación, potencia, pureza y otros parámetros de calidad.

17.15 Se debe realizar un ensayo de identificación sobre una muestra de cada contenedor de materia prima (ver sección 14.14).

17.16 Cada lote de material de acondicionamiento impreso debe ser examinado después de recibido.

17.17 Los certificados de análisis deben contener al menos la siguiente información:

- (a) el nombre del material analizado;
- (b) el número de lote del material analizado;
- (c) las especificaciones y métodos usados;
- (d) los resultados obtenidos;
- (e) conclusión;
- (f) la fecha de comienzo y de fin del análisis.

Controles en proceso

17.18 Los registros de los controles en proceso deben ser mantenidos y formar parte de los registros del lote.

Productos terminados

17.19 Antes de la liberación de cada lote de producto, debe haber una aprobación por escrito por parte del responsable de control de calidad que el producto cumple con las especificaciones preestablecidas.

17.20 Los productos que no cumplan con las especificaciones o cualquier otro criterio de calidad relevante deben ser rechazados.

#### **Revisión del registro de lote**

17.21 Los registros de producción y control de calidad deben ser revisados como parte del proceso de aprobación de la liberación del lote. Cualquier divergencia con las especificaciones debe ser profundamente investigada. La investigación debe, si es necesario, extenderse a otros lotes del mismo producto y otros productos que pudieran estar asociados con la discrepancia. Se debe llevar un registro escrito de la investigación e incluir la conclusión y la acción a seguir.

17.22 Las muestras conservadas de cada lote de producto terminado deben ser mantenidas al menos por un año después de la fecha de vencimiento. Los productos terminados deben ser guardados en su envase final y almacenados bajo las condiciones recomendadas. Si envases excepcionalmente grandes son producidos, se podrían almacenar pequeñas muestras en contenedores apropiados. Las muestras de materias primas activas deben ser conservadas por al menos un año después de la fecha de vencimiento del correspondiente producto terminado. Otras materias primas (a parte de solventes, gases y agua) deberían conservarse por un mínimo de dos años si su estabilidad lo permite. Las muestras conservadas de materiales y productos deben ser de un tamaño suficiente que permita al menos tres exámenes completos.

#### **Estudios de estabilidad**

17.23 Control de calidad debe evaluar la calidad y estabilidad de los productos farmacéuticos terminados y, cuando sea necesario, de las materias primas y productos intermedios.

17.24 Control de calidad debe proponer las fechas de vencimiento y las especificaciones de vida útil en base a los estudios de estabilidad relacionados a las condiciones de almacenamiento. Lo propuesto queda sujeto a consideración de la Autoridad Sanitaria Nacional.

17.25 Se debe desarrollar e implementar un programa escrito para llevar a cabo la determinación de estabilidad que incluya como mínimo los siguientes elementos:

- (a) una descripción completa de la droga involucrada en el estudio;
- (b) la batería completa de métodos y parámetros a analizar, describiendo todos los análisis para potencia, pureza, características físicas y evidencia documentada de que los mismos indican estabilidad;
- (c) la inclusión de un número suficiente de lotes;
- (d) el esquema de análisis para cada droga;
- (e) abastecimiento para condiciones especiales de almacenamiento;
- (f) abastecimiento para conservar muestras adecuadas;
- (g) resumen de todos los datos generados, incluyendo la evaluación y las conclusiones del estudio.

17.26 La estabilidad debe ser determinada antes de la comercialización y seguir cualquier cambio significativo en procesos, equipos, material de empaque, etc.

## **18. PRODUCTOS FARMACEUTICOS ESTERILES**

### **Introducción**

18.1 La elaboración de medicamentos estériles está sujeta a requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de sustancias pirogénicas.

### **Generalidades**

18.2 La elaboración de preparaciones estériles debe llevarse a cabo en áreas limpias; el ingreso a las cuales debe efectuarse a través de esclusas, tanto para el personal como para los materiales y equipos. Las áreas limpias deben mantenerse de conformidad con normas apropiadas de limpieza, y se debe suministrar a las mismas solamente aire que ha pasado a través de filtros de eficiencia comprobada.

18.3 Las diversas operaciones de preparación de los componentes (tales como recipientes y cierres), preparación de productos, llenado y esterilización deben llevarse a cabo en áreas separadas, debiendo ser áreas limpias. Estas áreas son clasificadas en cuatro grados (ver tabla 1).

18.4 Las áreas limpias para la elaboración de productos estériles están clasificadas de acuerdo a las características del ambiente requeridas. Cada operación de elaboración requiere de un determinado grado de limpieza para minimizar el riesgo de contaminación por partículas o microbiológico de los productos o materiales que están siendo manipulados.

Para reunir las condiciones de "en operación", estas áreas deben estar diseñadas para alcanzar ciertos niveles especificados de aire limpio en el estado de "en reposo". Este último estado es la condición donde la instalación está completa, y el equipamiento de producción ha sido instalado y está operando, pero no está presente el personal. El estado de "en operación" es la condición donde la instalación está funcionando en el modo operativo definido y el número de personal especificado está presente.

- Grado A: Es el área para operaciones de alto riesgo, ejemplo: llenado y preparación asépticas. Normalmente tales condiciones son provistas por una estación de trabajo de flujo laminar. Los sistemas de corriente de aire laminar deben suministrar una velocidad de aire homogénea de aproximadamente 0,45 m/s +/- 20% (valor orientativo) en la posición de trabajo.

- Grado B: Es el área que rodea a la de grado A en llenado y preparaciones asépticas.

- Grado C y D: Son las áreas limpias para llevar a cabo los pasos menos críticos de la elaboración de productos estériles.

- Para alcanzar los grados de aire B, C y D, el número de cambios de aire debe ser apropiado para el tamaño del área y del equipo y personal presente en ella. Al menos 20 cambios de aire por hora son requeridos para áreas con un buen patrón de corriente de aire y filtros de aire de alta eficacia (HEPA).

18.5 Las condiciones de partículas indicadas en la tabla 1 para la situación "en reposo", deben recuperarse en ausencia de personal tras un breve período de "limpieza" de 15-20 minutos (valor orientativo), una vez finalizadas las operaciones. Las condiciones de partículas para el grado A "en operación" que figuran en la tabla 1 deben mantenerse en la zona inmediata que rodea al producto, siempre que el producto o envase abierto esté expuesto al entorno. Se acepta que no siempre puede demostrarse la conformidad con las normas de partículas en el punto de llenado, debido a la producción de partículas procedentes del producto.

18.6 Se deben monitorear/supervisar las diferentes áreas limpias durante la operación, a fin de controlar el nivel de partículas de los distintos grados.

18.7 Se deben establecer límites de alerta y de acción apropiados para los resultados del monitoreo de partículas y microbiológicos. Si éstos se exceden se deben tomar las acciones correctivas apropiadas según procedimientos operativo normatizados.

18.8 Los grados de las áreas como se han especificado, deben ser elegidos por el elaborador en base a la naturaleza de las operaciones del proceso y a las validaciones (ej. media fills).

La determinación de un área y límite de tiempo apropiados para el proceso se debe basar en la contaminación microbiológica y recuento de partículas encontrado.

18.9 Durante las operaciones, las áreas limpias deben controlarse a intervalos preestablecidos, mediante el recuento microbiano del aire y de las superficies como para asegurar que el ambiente esté dentro de las especificaciones. Se deben usar métodos tales como placas de exposición, aire forzado, muestreo de superficies (por ej. hisopos y placas de contacto). Las zonas no deben contaminarse por los métodos de muestreo utilizados en la operación. Deben tenerse en cuenta los resultados del control ambiental en la evaluación de los lotes para su posterior autorización. Tanto las superficies como el personal deben ser monitoreados después de operaciones críticas. Se debe controlar también regularmente la calidad del aire con respecto al contenido de partículas. Es conveniente efectuar controles adicionales, aun cuando no se efectúen operaciones de producción, como por ejemplo después de la validación de los sistemas, de la limpieza y de la fumigación.

18.10 Los niveles de detección de contaminación microbiológica deben ser establecidos como límites de alerta y de acción para monitorear la calidad del aire en las áreas. En la tabla 2 son dados los límites para el monitoreo microbiológico de áreas limpias en operación expresados en unidades formadoras de colonia (UFC). Los métodos de muestreo y los valores que incluye la tabla no representan especificaciones, son recomendaciones.

Tabla 2. Límites para el monitoreo de contaminación microbiología.

#### **Elaboración de productos estériles**

18.11 Cada operación de fabricación requiere un nivel apropiado de limpieza del aire, para reducir al mínimo los riesgos de contaminación microbiana o por partículas del producto o de los materiales que se están manipulando.

18.12 Las operaciones de elaboración se desarrollan según:

- (a) Aquellas donde el producto es esterilizado en forma terminal;
- (b) Aquellas en las que el producto se elabora de forma aséptica en alguna etapa (ej. Luego de filtración esterilizante) o en todas sus etapas (ej. A partir de materias primas estériles);
- (c) Aquellas en que se utiliza tecnología de aislador en alguna/s o en todas sus etapas;
- (d) Aquellas en que se utiliza tecnología de soplado/llenado/sellado.

Productos esterilizados en forma terminal

18.13 La preparación de componentes y de la mayoría de los productos debe realizarse, al menos, en un ambiente grado D, con el objeto de obtener recuentos microbianos y de partículas bajos, siempre y cuando se sometan a filtración antes de su llenado y posteriormente sean esterilizados en forma terminal.

18.14 Cuando el producto tenga un riesgo elevado o inusual de contaminación microbiana por ejemplo, porque el producto favorezca activamente el crecimiento microbiano o deba pasar mucho tiempo antes de la esterilización o se elabore en recipientes no cerrados, la preparación debe efectuarse en un entorno de grado C, siempre y cuando se sometan a filtración antes de su llenado y posteriormente sean esterilizados en forma terminal.

18.15 El llenado de productos parenterales esterilizados al final del proceso debe realizarse en un ambiente grado A con un entorno, al menos, de grado C.

18.16 La preparación y el llenado de ungüentos, pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones, deben hacerse en un ambiente grado C antes de la esterilización terminal.

18.17 Cuando para los productos mencionados en el punto anterior, exista un riesgo inusual de contaminación por el entorno, por ejemplo, debido a que la operación de llenado sea lenta o los recipientes tengan cuello ancho o estén expuestos necesariamente durante más

de unos segundos antes de su cierre, el llenado debe hacerse en una zona de grado A con un entorno al menos de grado C.

#### Preparación aséptica

18.18 Una vez lavados, los componentes deben manipularse en una zona de grado D. La manipulación de componentes y materiales de partida estériles, salvo que se sometan a esterilización o filtración a través de un filtro que retenga los microorganismos en una fase posterior del proceso, debe realizarse en grado A con entorno grado B.

18.19 La preparación de soluciones que deban esterilizarse por filtración durante el proceso debe hacerse en grado C. Si no se filtran, la preparación de materiales y productos debe hacerse en grado A con entorno de grado B.

18.20 La manipulación y el llenado de productos preparados asépticamente deben hacerse en grado A con entorno de grado B.

18.21 Luego de la filtración esterilizante, el producto debe manipularse y llenarse en recipientes bajo condiciones estériles en un área de grado A, con ambiente de grado B.

18.22 La transferencia de recipientes parcialmente cerrados, como los utilizados en la liofilización, antes de completar su cerrado, debe hacerse en grado A con entorno de grado B, o bien en bandejas de transporte cerradas en grado A y transportadas en zona grado B.

18.23 La preparación y llenado de ungüentos, pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones estériles deben hacerse en grado A con entorno de grado B, cuando el producto esté expuesto y no se filtre posteriormente.

#### Tecnología de aislador

18.24 La utilización de la tecnología de aislador para reducir las intervenciones humanas en las zonas de elaboración puede producir un descenso significativo del riesgo de contaminación microbiológica procedente del entorno en los productos de elaboración aséptica. El aislador y su entorno deben diseñarse de forma que pueda alcanzarse la calidad de aire requerida en las zonas respectivas. El equipo de transferencia puede variar entre diseños de una puerta simple o doble, hasta sistemas totalmente herméticos que incorporan mecanismos de esterilización.

18.25 La entrada y salida de materiales de la unidad constituye una de las mayores fuentes posibles de contaminación. El área del interior del aislador es el lugar donde se hacen las manipulaciones de riesgo elevado. La clasificación de aire requerida para el entorno depende del diseño del aislador y de su aplicación. Debe controlarse y debe ser al menos de grado D.

18.26 La transferencia de recipientes parcialmente cerrados debe hacerse en un área de grado A con entorno de grado B, antes de completar su cerrado.

18.27 Los aisladores deben utilizarse sólo después de una validación adecuada. Esta validación debe tener en cuenta todos los factores críticos de la tecnología de los aisladores, por ejemplo la calidad de aire del interior y exterior.

18.28 El monitoreo debe realizarse de forma sistemática y según procedimientos operativos normatizados. Debe incluir pruebas frecuentes de ausencia de fugas del aislador y del sistema de guantemanga.

#### Tecnología de soplado/llenado/sellado

18.29 Las unidades de soplado/llenado/sellado son equipos diseñados específicamente para que en una operación continua se formen los recipientes a partir de un granulado termoplástico, se llenan y se sellan, en una sola máquina automática. Este equipo debe estar provisto de un chorro eficaz de aire de grado A. En el caso de preparaciones asépticas, el equipo debe instalarse en un entorno al menos de grado C, utilizando vestimenta de grado

A/B. El equipo de soplado/llenado/sellado utilizado para la elaboración de productos esterilizados al final del proceso debe instalarse en un entorno al menos de grado D.

18.30 Con esta tecnología, debe prestarse especial atención a los siguientes puntos, entre otros:

- (a) diseño y calificación del equipo;
- (b) validación de la limpieza y de la esterilización;
- (c) clasificación del entorno de área limpia donde se encuentre el equipo;
- (d) formación y vestimenta de los operadores e intervenciones en la zona crítica del equipo, incluido el montaje aséptico antes del comienzo de la operación de llenado.

### **Proceso**

18.31 Durante todas las etapas del proceso deben adoptarse precauciones para minimizar la contaminación, incluso durante las etapas anteriores a la esterilización.

18.32 No deben fabricarse preparaciones que contengan microorganismos vivos en áreas usadas para el procesamiento de otros productos farmacéuticos, ni tampoco efectuarse el llenado de recipientes con dichas preparaciones; sin embargo, puede efectuarse el llenado de recipientes con vacunas de organismos inactivados o de extractos bacterianos en el mismo recinto que otros productos farmacéuticos estériles, siempre que la inactivación haya sido validada y se hayan efectuado procedimientos validados de limpieza.

18.33 La validación del proceso aséptico debe incluir la simulación del proceso utilizando un medio nutritivo (media-fills), esta simulación se debe realizar como una validación inicial con tres ensayos de simulación satisfactorios consecutivos. La simulación del proceso debe repetirse a intervalos definidos y después de cualquier modificación significativa del equipo y proceso. La selección del medio nutritivo utilizado debe estar basada en la forma farmacéutica del producto y en la selectividad, claridad, concentración y adecuación del medio para la esterilización. La prueba de simulación del proceso debe imitar, lo más exactamente posible, el proceso de fabricación aséptica normal e incluir todas las fases críticas posteriores de la fabricación. El número de envases utilizados para llenado con el medio de cultivo debe ser suficiente para que la evaluación sea válida. La tasa de contaminación debe ser inferior al 0,1% con un nivel de confianza del 95%. El elaborador debe establecer límites de alerta y de acción. Cualquier contaminación debe ser investigada.

18.34 Debe procurarse que las validaciones no pongan en peligro el proceso de elaboración.

18.35 Deben controlarse regularmente las fuentes de provisión de agua, los equipos de tratamiento de agua y el agua tratada, para verificar si existen sustancias químicas, contaminación biológica, o contaminación con endotoxinas, con el fin de asegurar, antes de usarla, que el agua cumple con las especificaciones correspondientes al uso que se le quiere dar. Deben mantenerse registros de los resultados obtenidos y de las medidas adoptadas.

18.36 Las actividades efectuadas en áreas limpias clasificadas deben reducirse al mínimo, especialmente cuando se están efectuando operaciones asépticas y el movimiento de personal debe ser metódico y controlado, con el fin de evitar el excesivo desprendimiento de partículas y microorganismos. Debido a la naturaleza de la vestimenta empleada, la temperatura y la humedad del ambiente no deben ser tan altas que causen incomodidad.

18.37 La contaminación microbiológica de las materias primas debe ser mínima. Las especificaciones deben incluir requisitos de calidad microbiológica.

18.38 La presencia de recipientes y materiales que pueden desprender fibras debe reducirse al mínimo en las áreas estériles y evitarse completamente cuando se está efectuando un trabajo aséptico.

18.39 Después del proceso final de esterilización, el manejo de los componentes, recipientes de productos a granel y equipos debe efectuarse de tal forma que no se contaminen nuevamente. Debe identificarse inequívocamente la etapa del procesado de componentes, recipientes de productos a granel y equipos.

18.40 El intervalo entre el lavado y el secado y la esterilización de los componentes, recipientes de productos a granel y otros equipos, como también el intervalo entre la esterilización y el uso, deben ser lo más breves posibles y estar sometidos a un límite de tiempo acorde con las condiciones validadas de almacenamiento.

18.41 El tiempo transcurrido entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de filtros de retención de bacterias debe ser lo más breve posible y debe ser validado.

18.42 Todo gas utilizado para purgar una solución o un envase debe pasarse a través de un filtro esterilizante de comprobada eficiencia.

18.43 La carga biológica de los productos debe ser mínima antes de la esterilización. Debe establecerse el límite funcional al que puede llegar la contaminación inmediatamente antes de la esterilización, el cual debe estar relacionado con la eficiencia del método a ser empleado y con el riesgo de sustancias pirogénicas. Todas las soluciones, especialmente las parenterales de gran volumen, deben pasar por un filtro de retención microbiana, de ser posible inmediatamente antes del proceso de llenado. Cuando se trata de soluciones acuosas en recipientes cerrados herméticamente, los orificios compensadores de presión deben estar protegidos con filtros de venteo esterilizadores hidrófobos.

18.44 Todos los componentes, recipientes de productos a granel, equipos y cualquier otro artículo que sea necesario en las áreas limpias clasificadas donde se efectúan trabajos asépticos se deben esterilizar y, de ser posible, introducir a dichas áreas a través de equipos de esterilización de doble puerta embutidos en la pared y que descarguen directamente al área limpia clasificada. En algunas circunstancias podrían ser aceptables otros procedimientos que dan los mismos resultados en lo que respecta a impedir la contaminación.

18.45 Debe validarse la eficacia de cualquier sistema de procesamiento nuevo y esa validación debe repetirse a intervalos programados, y cuando se haga un cambio importante en el proceso o en los equipos utilizados.

### **Esterilización**

18.46 Se puede efectuar la esterilización por medio del calor húmedo o seco, del óxido de etileno (u otro agente esterilizante gaseoso apropiado), por filtración y el subsiguiente llenado aséptico de los recipientes finales estériles o por irradiación con radiación ionizante (pero no con radiación ultravioleta, a menos que este procedimiento haya sido totalmente validado). Cada método tiene sus aplicaciones y limitaciones particulares. De ser posible y conveniente, el método de elección debe ser la esterilización térmica.

18.47 Todos los procedimientos de esterilización deben ser validados. Se debe prestar especial atención cuando el método de esterilización adoptado se emplea con una preparación que no sea una simple solución acuosa o aceitosa. En todos los casos, el método de esterilización debe estar de acuerdo con la respectiva autorización de comercialización.

18.48 La contaminación microbiológica de las materias primas debe ser mínima y debe ser monitoreada antes de la esterilización.

18.49 Antes de aprobar un método de esterilización, debe demostrarse que es adecuado para el producto en cuestión y que es eficaz para alcanzar los niveles de esterilización

deseados en todas las partes de cada tipo de carga a ser procesada. La validez del proceso debe verificarse a intervalos preestablecidos, o anualmente como mínimo, y siempre que se han introducido modificaciones importantes en los equipos. Asimismo, deben mantenerse registros de los resultados obtenidos.

18.50 Los indicadores biológicos deben ser considerados solamente como factores adicionales para el control de la esterilización. En caso de que se utilicen, deben tomarse precauciones estrictas para evitar que sean causa de contaminación microbiana.

18.51 Se debe contar con un medio inequívoco de distinguir los productos que han sido esterilizados de los que no lo han sido. Cada canasta, bandeja, u otro tipo de transportador debe ser claramente rotulado con el nombre del material, el número de lote y una indicación de si ha sido o no esterilizado. Pueden usarse indicadores tales como cinta de autoclave, cuando sea apropiado, para indicar si un lote ha sido sometido o no a un proceso de esterilización, pero este sistema no proporciona una indicación confiable de que un lote es, en realidad, estéril.

18.52 Debe haber registros de la esterilización de cada ciclo de esterilización. Estos registros se aprobarán como parte del procedimiento de aprobación del lote.

#### ESTERILIZACION TERMINAL

##### Esterilización térmica

18.53 Cada ciclo de esterilización térmica debe ser registrado mediante equipos apropiados, y con la debida precisión, como por ejemplo, en una tabla de tiempo/temperatura con una escala de tamaño adecuado. La temperatura debe registrarse mediante una sonda colocada en el punto más frío de la carga o de la cámara cargada, habiéndose determinado este punto durante la validación; preferiblemente la temperatura debe ser verificada, comparándola con otra temperatura tomada mediante otra sonda independiente colocada en la misma posición. La mencionada tabla de tiempo/temperatura, o bien una fotocopia de la misma, debe formar parte del registro del lote. Pueden emplearse también indicadores químicos o biológicos, pero éstos no deben reemplazar a los controles efectuados por medios físicos.

18.54 Se debe dejar transcurrir suficiente tiempo para que toda la carga alcance la temperatura requerida antes de empezar a medir el tiempo de esterilización. Para cada tipo de carga debe determinarse dicho tiempo.

18.55 Luego de la etapa de alta temperatura de un ciclo de esterilización térmica, se deben tomar precauciones para evitar que una carga esterilizada se contamine durante el enfriamiento.

##### Esterilización con calor húmedo

18.56 La esterilización con calor húmedo es apropiada solamente para materiales que pueden mojarse con agua y para soluciones acuosas. Para controlar este proceso deben tenerse en cuenta tanto la temperatura como la presión. Normalmente el instrumento que registra la temperatura debe ser independiente del utilizado para el control y se debe utilizar un indicador de temperatura también independiente, cuya lectura debe compararse regularmente con el registrador de la tabla durante el período de esterilización. Si se trata de esterilizadores que tienen un drenaje en el fondo de la cámara, tal vez sea necesario registrar también la temperatura en esta posición, durante todo el período de esterilización. Cuando forma parte del ciclo una fase al vacío, entonces deben efectuarse controles regulares para verificar si la cámara tiene pérdidas.

18.57 Los productos a ser esterilizados, siempre que no se trate de recipientes herméticamente cerrados, deben envolverse en un material que permita la eliminación del aire y la penetración de vapor, pero que impida la recontaminación después de la

esterilización. Todas las partes de la carga deben estar en contacto con el agua o el vapor saturado a la temperatura requerida y por el tiempo requerido.

18.58 Se debe asegurar que el vapor empleado en la esterilización sea de la calidad adecuada y que no contenga aditivos en un nivel tal que puedan ser causa de contaminación del producto o de los equipos.

#### Esterilización con calor seco

18.59 Cuando se emplea el proceso de esterilización con calor seco, el aire debe circular dentro de la cámara, manteniéndose una presión positiva para impedir la entrada de aire no estéril. El aire suministrado debe ser pasado por un filtro que retenga microorganismos (ej. filtro HEPA). Si el proceso de esterilización con calor seco tiene por objeto también la eliminación de pirógenos, como parte de la validación deberán efectuarse pruebas de desafío empleando endotoxinas.

#### Esterilización por radiación

18.60 La esterilización por radiación se usa principalmente para la esterilización de materiales y productos sensibles al calor. Debido a que muchos productos farmacéuticos y materiales de envasado son sensibles a la radiación, se permite emplear este método cuando la ausencia de efectos nocivos sobre el producto ha sido confirmada experimentalmente. La radiación ultravioleta no es un método aceptable de esterilización terminal.

18.61 Si la esterilización por radiación se encarga a un contratista independiente, el fabricante es responsable de asegurar que se cumplan las normas de la Sección anterior, y que el proceso de esterilización sea validado. Deben especificarse las responsabilidades del operador de la planta de radiación (de emplear la dosis correcta, por ejemplo).

18.62 La dosis de radiación debe ser medida durante el procedimiento de radiación. Con este fin, se deben emplear dosímetros que sean independientes de la tasa de radiación, que indiquen una medida cuantitativa de la dosis recibida por el producto mismo. Los dosímetros deben insertarse en la carga en número adecuado y suficientemente cercanos unos a otros para asegurar que haya un dosímetro en la cámara en todo momento. Cuando se trata de dosímetros plásticos, deben emplearse dentro del tiempo límite después de su calibración. Deben verificarse las absorbancias del dosímetro poco después de su exposición a la radiación. Los indicadores biológicos pueden emplearse solamente como un control adicional. Los discos de colores sensibles a la radiación pueden usarse para distinguir entre los envases que han sido sometidos a la radiación y aquellos que no; dichos discos no son indicadores de una esterilización adecuada. La información obtenida debe formar parte del registro del lote.

18.63 En los procedimientos de validación se debe asegurar que se tengan en cuenta los efectos de las variaciones en la densidad de los envases.

18.64 Los materiales deben manipularse de tal forma que se evite la confusión entre los materiales que han sido irradiados y los que no. Cada recipiente debe contar con un sensor de radiación que indique que ha sido sometido al tratamiento con radiación.

18.65 La dosis total de radiación debe administrarse dentro de un lapso preestablecido.

#### Esterilización por gases y productos fumigantes

18.66 Este método debe utilizarse únicamente cuando ningún otro método es viable.

18.67 Diversos gases y productos fumigantes pueden emplearse para la esterilización (ej. óxido de etileno, vapor de peróxido de hidrógeno, etc). Durante el procedimiento de validación debe demostrarse que el gas no produce ningún efecto nocivo para el producto y que las condiciones y el tiempo asignado a la desgasificación son suficientes para reducir el gas residual y los productos de reacción hasta límites aceptables definidos para el tipo de

producto o material. Dichos límites deben ser incorporados a las especificaciones.

18.68 Es esencial el contacto entre el gas y los microorganismos; deben tomarse precauciones para evitar la presencia de organismos que puedan estar ocluidos en materiales tales como cristales o proteína seca. La naturaleza y cantidad de los materiales de envasado pueden influir significativamente en el proceso.

18.69 Antes de su exposición al gas, debe establecerse un equilibrio entre los materiales y la humedad y temperatura requeridas por el proceso. El tiempo empleado en esta operación debe considerarse en relación con la necesidad de minimizar el tiempo transcurrido antes de la esterilización.

18.70 Cada ciclo de esterilización debe ser controlado mediante indicadores biológicos, utilizando un número adecuado de unidades distribuidas en toda la carga. La información obtenida por este medio debe integrar el registro del lote.

18.71 Los indicadores biológicos deben ser almacenados y usados de conformidad con las instrucciones del fabricante y su desempeño debe ser verificado mediante controles positivos.

18.72 Para cada ciclo de esterilización deben mantenerse registros del tiempo empleado para completar el ciclo, de la presión, de la temperatura y de la humedad dentro de la cámara durante el proceso, como también de la concentración del gas. La presión y la temperatura deben registrarse en una tabla durante todo el ciclo. Estos datos deben formar parte del registro del lote.

18.73 Después de la esterilización, la carga debe ser almacenada en forma controlada y con la debida ventilación, para permitir que el gas residual y los productos de reacción disminuyan hasta el nivel definido. Este proceso debe validarse.

#### ESTERILIZACION POR FILTRACION

Filtración de productos farmacéuticos que no pueden ser esterilizados en su envase final

18.74 Siempre que sea posible, los productos deben ser esterilizados en el envase final, por esterilización térmica. Ciertas soluciones y líquidos que no pueden ser esterilizados en el envase final, pueden ser filtrados a través de un filtro estéril con poros de tamaño nominal de 0,22  $\mu\text{m}$  (o menos), o de uno que tenga características equivalentes de retención de microorganismos, y cargados en envases previamente esterilizados. Mediante tales filtros pueden eliminarse bacterias y hongos, pero no todos los virus y micoplasmas. Se debe tener en cuenta la posibilidad de complementar el proceso de filtración con algún grado de tratamiento térmico.

18.75 Debido a los potenciales riesgos adicionales que podría significar el empleo del método de filtración, a diferencia de otros métodos de esterilización, es aconsejable emplear un filtro de doble capa de filtración o efectuar una segunda filtración con otro filtro que retenga microorganismos, inmediatamente antes del llenado. La filtración final esterilizante debe llevarse a cabo inmediatamente antes del llenado y lo más cerca posible al punto de llenado.

18.76 No deben emplearse filtros que desprenden fibras. El uso de filtros que contienen asbestos debe descartarse totalmente.

18.77 Debe controlarse la integridad del filtro empleando un método apropiado, tal como la prueba de punto de burbuja, inmediatamente después de cada uso (también es conveniente verificar el filtro de esta manera antes del uso). El tiempo requerido para filtrar un volumen conocido de solución a granel y la diferencia de presión a ser empleada a lo largo de la filtración deben determinarse durante la validación y, si existen diferencias significativas, éstas deben consignarse en el registro del lote.

18.78 No debe usarse el mismo filtro durante más de un día de trabajo, a menos que se compruebe la inocuidad del uso adicional.

18.79 El filtro debe ser de naturaleza tal que no afecte al producto adsorbiendo alguno de sus ingredientes o cediendo sustancias.

### **Personal**

18.80 Sólo el número mínimo necesario de personal debe estar presente en las áreas limpias; esto es especialmente importante durante los procesos asépticos. De ser posible, las inspecciones y los controles deben efectuarse desde afuera de las áreas respectivas.

18.81 Todos los empleados (incluyendo el personal de limpieza y mantenimiento) que trabajan en dichas áreas deben someterse regularmente a programas de capacitación en disciplinas relacionadas con la correcta fabricación de productos estériles, incluyendo la higiene y conocimientos básicos de microbiología. En caso de que sea necesario el ingreso a las áreas de personas que no hayan recibido dicha capacitación (por ejemplo, personal de mantenimiento contratado), deben ser capacitadas y supervisadas cuidadosamente.

18.82 El personal que haya estado involucrado en el procesado de materiales de tejidos animales o de cultivos de microorganismos distintos de los usados en el proceso de fabricación en curso no debe ingresar a las áreas de preparación de productos estériles, a menos que se hayan aplicado procedimientos rigurosos y claramente definidos de decontaminación.

18.83 Deben mantenerse elevados niveles de higiene y limpieza personal y los empleados involucrados en la fabricación de preparaciones estériles deben ser instruidos para que informen cualquier situación que pueda causar la liberación de cantidades o tipos anormales de contaminantes; es conveniente que se efectúen exámenes periódicos para determinar si existen dichas condiciones. Una persona competente designada especialmente debe responsabilizarse de decidir acerca de las medidas que deban adoptarse con respecto al personal que podría estar causando situaciones anormales de peligro microbiológico.

18.84 A las áreas limpias no deben ingresar personas que vistan ropas de calle y el personal que ingresa a los vestuarios deberá ya estar vestido con la ropa protectora que se utiliza dentro de la fábrica. Con respecto al cambio de ropas y al aseo personal, se deben seguir procedimientos operativos normatizados.

18.85 El tipo de ropas y la calidad de las mismas dependen del tipo de proceso de fabricación y del lugar de trabajo y las ropas deben vestirse de tal forma que los productos estén protegidos de la contaminación.

18.86 Las personas que ingresan en las áreas limpias no deben usar reloj de pulsera ni joyas, ni tampoco cosméticos de los cuales puedan desprenderse partículas.

18.87 La vestimenta de las personas en el lugar de trabajo debe ser acorde al grado del aire del área respectiva. A continuación se describen las ropas exigidas para cada grado de aire:

- Grado D: El cabello y, cuando corresponda, la barba deben cubrirse. Se deben usar ropas de protección y calzados o cubre calzados apropiados. Deben adoptarse medidas apropiadas para evitar la contaminación proveniente del exterior del área limpia.

- Grado C: El cabello y, cuando corresponda, la barba deben cubrirse. Se deben usar trajes de una o dos piezas, cerrados en las muñecas y con cuello alto y calzados o cubre calzados apropiados. De la vestimenta empleada no debe prácticamente desprenderse fibra o partícula alguna.

- Grado A/B: Una cofia debe cubrir totalmente el cabello y, cuando corresponda, la barba; los bordes inferiores de la misma deben meterse dentro del cuello del traje; debe usarse una máscara para evitar que la cara desprenda gotas de sudor; deben usarse guantes de goma o

material plástico esterilizados que no estén recubiertos de talco, como también calzados esterilizados o desinfectados; las botamangas de los pantalones deben meterse dentro de los calzados y los extremos de las mangas deben meterse dentro de los guantes. De la vestimenta empleada no debe prácticamente desprenderse fibra o partícula alguna y debe retener toda partícula que se desprenda del cuerpo.

18.88 La vestimenta de calle no debe introducirse en los vestuarios que llevan a las áreas de grado B y C. A cada empleado del área de grado A/B se le debe suministrar vestimenta protectora limpia y esterilizada para cada sesión de trabajo, o al menos una vez al día si los resultados del control lo justifican. Los guantes deben desinfectarse regularmente durante las operaciones y las máscaras y los guantes deben cambiarse para cada sesión de trabajo, como mínimo. Es posible que sea necesario utilizar ropas descartables. Estas medidas deben seguirse según procedimientos operativos normatizados.

18.89 La limpieza y el lavado de las ropas utilizadas en las áreas limpias deben efectuarse de tal forma que no se les adhieran partículas contaminantes que posteriormente puedan desprenderse de las mismas. Es conveniente contar con instalaciones separadas para dichas ropas. Si las ropas se deterioran debido a la limpieza o lavado inadecuados, puede aumentar el riesgo de que de ellas se desprendan partículas. Las operaciones de lavado y esterilización deben efectuarse de conformidad con procedimientos operativos normatizados.

### **Locales**

18.90 De ser posible, todos los locales deben diseñarse de tal forma que se evite el ingreso innecesario de personal de supervisión o control. El diseño de las áreas de grado B debe permitir que todas las operaciones puedan ser observadas desde el exterior.

18.91 En las áreas limpias, todas las superficies expuestas deben ser lisas, impermeables y sin grietas, para reducir al mínimo el desprendimiento o la acumulación de partículas o microorganismos y permitir la aplicación constante de sustancias limpiadoras y desinfectantes, donde sea apropiado.

18.92 Para reducir la acumulación de polvo y para facilitar la limpieza, no debe haber lugares que no puedan limpiarse y los locales deben tener un mínimo número de repisas, estantes, anaqueles y equipos. Las puertas deben estar construidas de tal forma que no tengan superficies que no puedan limpiarse; por esta razón son inconvenientes las puertas corredizas.

18.93 En caso de existir cielo rasos falsos, éstos deben cerrarse herméticamente para prevenir la contaminación proveniente del espacio libre.

18.94 En la instalación de tuberías y conductos no deben quedar huecos difíciles de limpiar.

18.95 Siempre que sea posible, se debe evitar la instalación de sumideros y drenajes o bien excluirlos de las áreas donde se efectúan operaciones asépticas. Donde haya necesidad de instalarlos, deben diseñarse, ubicarse y mantenerse de tal manera que se reduzca al mínimo el riesgo de contaminación microbiana; deben contar con sifones efectivos y cierres de aire que sean eficientes y fáciles de limpiar, con el fin de prevenir el reflujo de los líquidos.

18.96 Los vestuarios deben estar diseñados como esclusas de aire, para separar las diferentes etapas del cambio de ropa, para minimizar así la contaminación de las ropas de protección con microorganismos y partículas. Dichas habitaciones deben limpiarse eficientemente con aire filtrado. A veces es conveniente contar con vestuarios independientes para la entrada y para la salida de las áreas limpias. Las instalaciones para el lavado de las manos deben estar ubicadas solamente en los vestuarios, nunca en los lugares donde se efectúan trabajos asépticos.

18.97 Las esclusas de aire no deben abrirse simultáneamente. Se debe contar con un sistema de cierre interbloqueado y/o con un sistema de alarma visual y/o auditivo para prevenir la apertura de más de una puerta a la vez.

18.98 Una entrada de aire filtrado debe barrer eficazmente el área y crear en todas las condiciones de trabajo, una presión positiva respecto de todas las áreas adyacentes. Las áreas adyacentes de grados diferentes deben tener un gradiente de presión de 10 – 15 pascales (valor orientativo). Además, se debe prestar especial atención a la protección de la zona de mayor riesgo, es decir, al ambiente inmediato al cual están expuestos y con el cual toman contacto los productos y los componentes limpios. Es posible que las recomendaciones concernientes al suministro de aire y a las diferencias de presión tengan que ser modificadas, en caso de que sea necesario albergar materiales tales como productos patogénicos, muy tóxicos, radioactivos, o virus o bacterias vivos. Para algunas operaciones tal vez sea preciso contar con instalaciones de descontaminación y de tratamiento del aire que sale de un área limpia.

18.99 Debe demostrarse que los patrones de corriente de aire no presenten riesgo de contaminación; así, por ejemplo, se debe tener especial cuidado para asegurar que las corrientes de aire no distribuyan partículas, provenientes de personas, máquinas u operaciones, hacia un área de mayor riesgo para los productos.

18.100 Debe instalarse un sistema de advertencia que indique cuando existe una falla en el suministro de aire. Entre una y otra área, donde la diferencia de presión de aire es importante, debe instalarse un indicador de presión y las diferencias deben registrarse regularmente.

18.101 Debe restringirse el acceso innecesario a las áreas de llenado, como por ejemplo las zonas de llenado de grado A, donde podrían colocarse barreras para tal efecto.

### **Equipos**

18.102 No debe permitirse que una cinta transportadora pase a través de una división colocada entre un área de grado B y un área de menor grado de limpieza de aire, a menos que dicha cinta se someta a esterilización continua (en un túnel de esterilización, por ejemplo).

18.103 Para el procesado de productos estériles deben escogerse equipos, accesorios y servicios que puedan ser eficientemente esterilizados por medio de vapor, calor seco u otros métodos.

18.104 Siempre que sea posible, el montaje y el mantenimiento de los equipos debe realizarse de tal manera que las operaciones de puedan llevarse a cabo fuera del área estéril. Si los equipos necesitan ser esterilizados esto debe llevarse a cabo después del armado completo, si es posible.

18.105 Cuando el mantenimiento de los equipos se efectúa dentro de un área estéril, deben emplearse instrumentos y herramientas estériles y el área debe ser esterilizada y desinfectada antes de volver a iniciar el proceso.

18.106 Todos los equipos, incluyendo esterilizadores, sistemas de filtración de aire y sistema de tratamiento de agua, incluso destiladores, deben ser sometidos a un plan de mantenimiento y validación; debe registrarse la autorización de uso otorgada después del mantenimiento de los mismos.

18.107 Las plantas de tratamiento de agua deben ser diseñadas, construidas y mantenidas de tal forma que se asegure la producción confiable de agua de calidad apropiada. En su funcionamiento dichas plantas no deben exceder la capacidad para la cual fueron diseñadas. En la producción, almacenamiento y distribución se debe procurar impedir el crecimiento

microbiano, recurriendo, por ejemplo, a una circulación constante a una temperatura superior a 70°C o no más de 4°C.

### **Sanitización**

18.108 Es sumamente importante la sanitización de las áreas limpias. Deben limpiarse frecuentemente, en forma completa, de conformidad con un programa escrito aprobado. Los agentes sanitizantes utilizados deben alternarse en forma periódica de acuerdo a un procedimiento operativo normatizado. Deben efectuarse controles periódicos a fin de detectar cepas de microorganismos resistentes. En vista de su limitada eficacia, la luz ultravioleta no debe usarse en sustitución de la desinfección química.

18.109 Los desinfectantes y detergentes deben controlarse para detectar su posible contaminación microbiana; sus diluciones deben mantenerse en recipientes limpios y no deben ser guardadas por mucho tiempo a no ser que hayan sido esterilizadas. Los desinfectantes y detergentes utilizados en las áreas grado A y B deben ser esterilizados previamente a su uso (Ver tabla 1). Si un recipiente está parcialmente vacío no debe rellenarse.

18.110 La fumigación de las áreas limpias puede ser útil para reducir la contaminación microbiológica en los lugares inaccesibles.

### **Acabado de productos estériles**

18.111 Los recipientes deben ser cerrados mediante métodos debidamente validados. Los envases cerrados por fusión como, por ejemplo, las ampollas de cristal o plástico deben someterse a una prueba de integridad del 100%. Los otros envases se deben muestrear según procedimientos operativos normatizados para la prueba de integridad.

18.112 Los recipientes cerrados herméticamente al vacío deben verificarse mediante el control de muestras de los mismos, para establecer si el vacío se ha mantenido después de transcurrido un tiempo predeterminado.

18.113 Los envases de productos parenterales llenos deben inspeccionarse individualmente. Si la inspección es visual, debe efectuarse bajo condiciones adecuadas y controladas de iluminación y fondo. Los operarios que realizan la inspección deben someterse a controles periódicos de agudeza visual, con lentes si los usan normalmente, y durante las inspecciones deben tener descansos frecuentes. Si se utilizan otros métodos de inspección, éstos deben validarse y los aparatos empleados deben ser controlados a intervalos regulares. Los resultados deben quedar registrados.

### **Control de calidad**

18.114 Las muestras tomadas para el ensayo de esterilidad deben ser representativas de todo el lote, se deben incluir muestras tomadas de las partes del lote que se considere de mayor riesgo de contaminación, por ejemplo:

- a. en el caso de productos que han sido llenados asépticamente, entre las muestras se deben incluir las provenientes de envases llenados al inicio y al final del lote y luego de alguna interrupción imprevista del trabajo;
- b. si se trata de productos que han sido esterilizados por calor en sus envases finales, deben obtenerse muestras de la parte más fría de la cámara.

18.115 El ensayo de esterilidad al que se somete el producto terminado debe ser considerado sólo como la última de una serie de medidas de control, mediante las cuales, se asegura la esterilidad. Sólo puede interpretarse como parte de un conjunto que incluya los registros de las condiciones ambientales y el procesado de los lotes. La esterilidad del Producto Terminado se asegura por medio de la validación del ciclo de esterilización en el caso de productos esterilizados en forma terminal, y por medio del ensayo de "media-fills"

realizado para productos que se elaboran en forma aséptica. Se deben examinar, además, los registros del lote procesado y los registros de calidad ambiental. El ensayo de esterilidad debe ser validado para cada producto. Se deben usar los métodos codificados tanto para la validación como para la realización del ensayo.

18.116 En aquellos casos en que la liberación paramétrica ha sido autorizada por la Autoridad Sanitaria Nacional, se debe prestar especial atención a la validación y supervisión de todo el proceso de elaboración. (Ver Anexo III)

18.117 Los lotes que no pasan la prueba de esterilidad no pueden ser aprobados sobre la base de una segunda prueba, a menos que se lleve a cabo una investigación del tipo de microorganismo encontrado y de los registros sobre las condiciones ambientales y el procesamiento de los lotes y como resultado de la misma se demuestre que la prueba original no era válida. La repetición del ensayo se debe realizar con el doble de muestras.

18.118 Para productos inyectables, tanto al agua para inyectables como a los productos intermedios y terminados se les debe investigar la presencia de endotoxinas, empleando el método establecido por la Farmacopea Argentina. Cuando una muestra no pasa la prueba, debe investigarse la causa y adoptarse las medidas correctivas necesarias.

## **ANEXO I**

### **Aplicación de la Metodología de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control en la Producción de Medicamentos**

#### **1. INTRODUCCION**

Esta metodología apunta a prevenir peligros conocidos y a reducir los riesgos de su ocurrencia en puntos específicos. Este texto proporciona lineamientos generales para el uso del sistema HACCP en el aseguramiento de la calidad de medicamentos, aún cuando detalles de su aplicación puedan variar según las circunstancias. Este anexo no provee información detallada de los peligros principales.

Los procedimientos (entre los que se incluyen las BPF), atienden las condiciones de operación y proveen las bases para el sistema HACCP. El HACCP es un método sistemático para la identificación, valoración y control de peligros que afecten la seguridad. Además, el HACCP puede extender este concepto, incluyendo un análisis de las variables críticas de la calidad al igual que una valoración de los peligros que afectan la seguridad de los trabajadores y peligros de contaminación del medio ambiente directamente relacionado a los procesos concernientes (en particular en sistemas abiertos).

Las BPF para productos farmacéuticos requieren tanto la validación de los procesos críticos como de los cambios en los procesos de manufactura que pueden afectar la calidad del producto final. La experiencia muestra que muchos procesos de manufactura contienen etapas que son críticas desde el punto de vista de la variación en la calidad final.

El HACCP es una herramienta para valorar peligros y establecer sistemas de control centrados en la prevención, en lugar de confiar en acciones correctivas basadas en el control final del producto. Todo sistema HACCP es capaz de adaptarse a cambios, tales como avances en diseño de equipos y procesos productivos u otros desarrollos tecnológicos.

#### **2. PRINCIPIOS**

El sistema HACCP se basa en siete principios. Para la aplicación de estos principios, se recomienda desarrollarlos en 14 etapas, las cuales son propuestas en la sección 5.

Algunas etapas están relacionadas con principios específicos, mientras que otras sirven como una introducción a los conceptos.

Los siete principios son:

1. Realizar un Análisis de Peligros
2. Determinar los Puntos Críticos de Control
3. Establecer los parámetros y límites críticos
4. Establecer un sistema de monitoreo de los PCC
5. Establecer las acciones correctivas a realizar cuando el monitoreo indique que un PCC no está bajo control.
6. Establecer documentación concerniente a todos los procesos y conservar los registros apropiados a esos principios y su aplicación.
7. Establecer procedimientos para verificar que el sistema HACCP esta trabajando efectivamente.

### **3. REQUISITOS PREVIOS PARA LA APLICACION DEL SISTEMA HACCP**

3.1 Los siguientes lineamientos deberían ser utilizados en la aplicación del sistema HACCP:

- Antes que el sistema HACCP sea aplicado a un determinado sector, este sector debe estar operando de acuerdo con los principios de las BPF.
- Es necesario un comité de gestión de la calidad para implementar un sistema HACCP.
- El HACCP debe ser aplicado a cada etapa específica separadamente.
- Los PCC que son dados como un ejemplo determinado en algún documento (incluido las BPF) puede no ser el único identificado para una aplicación específica o puede ser de una naturaleza diferente.
- La implementación del HACCP debe ser revisada y necesariamente cambiada cuando se realice alguna modificación en el producto, proceso o etapa.
- En la implementación del HACCP es necesario tomar en cuenta la naturaleza y el tamaño de la operación.
- El formato de cada plan HACCP puede variar, pero deben ser preferentemente específicos para cada producto, proceso u operación en particular. Los planes HACCP generales pueden servir como guías útiles en el desarrollo de planes específicos para productos o procesos; sin embargo, es esencial que las condiciones únicas dentro de cada uno de ellos sean consideradas durante el desarrollo de todos los componentes del plan HACCP.

### **4. ENTRENAMIENTO Y CAPACITACION**

4.1 Para la efectiva implementación de un plan HACCP, se debe capacitar al personal en lo que respecta los principios y aplicación del HACCP.

4.2 En el desarrollo del entrenamiento específico para sustentar un plan HACCP, las instrucciones de trabajo y los procedimientos deben formularse por escrito para definir las tareas del personal operativo destinado a cada PCC. Los encargados de monitorear cada PCC deben recibir entrenamiento específico.

4.3 La capacitación, información y entrenamiento debe ser provista sobre el control de peligros en todas las etapas de producción y abastecimiento.

4.4 El personal debe comprender que el HACCP está implementado, y que el informarse es necesario para que este funcione de manera adecuada, y también que los materiales y equipamientos necesarios deben ser provistos para el control de los PCC.

4.5 Todo el entrenamiento y capacitación del personal que interviene en el plan HACCP debe ser registrado.

### **5. APLICACION**

5.1 Principio: La aplicación de los principios del HACCP debe consistir de las siguientes etapas, como una secuencia lógica para la aplicación del sistema HACCP.

5.2 Definir el alcance del Plan HACCP. Se debe definir el alcance del plan HACCP y debe

describir los segmentos de la producción involucrados e identificar las clases de peligros a ser tratados.

5.3 Ensamblar un equipo HACCP. La elaboración de productos farmacéuticos debe asegurar que el conocimiento y la experiencia de productos específicos esté disponible para el desarrollo de un efectivo plan HACCP. Esto puede ser alcanzado de mejor manera mediante la elección de un equipo multidisciplinario. Los miembros del equipo deberían provenir de todas las áreas relevantes, como ser investigación y desarrollo, producción, control de calidad, aseguramiento de calidad, microbiología, ingeniería y distribución u otras. Los miembros del equipo deben tener conocimientos específicos y experiencia relacionada a los productos y los procesos. En las áreas donde no se cuenta con experiencia, pueden ser incorporados asesores externos. Los miembros del equipo deben ser capaces de:

- (a) Realizar un análisis de peligros
- (b) Identificar los peligros potenciales
- (c) Identificar los peligros que deben ser controlados
- (d) Recomendar controles y límites críticos
- (e) Diseñar procedimientos de monitoreo y verificación
- (f) Establecer las acciones correctivas apropiadas cuando ocurra una desviación
- (g) Verificar el plan HACCP

5.4 Describir los productos y procesos. Se debe realizar una descripción total del producto y de los procesos involucrados, incluyendo información relevante relacionada con la calidad como ser, la composición, propiedades físico - químicas, estructura, pH, temperaturas, métodos de limpieza, tratamientos bacteriológicos o bacteriostáticos (por ejemplo esterilización por calor), secado, mezclado, combinación de fases, acondicionamiento y condiciones de almacenamiento. El método de distribución y transporte también debe ser descrito, especialmente cuando los productos son termolábiles.

5.5 Identificar de la intención de uso. La intención de uso debe estar basada en la expectativa de uso por parte del consumidor final. Deben ser considerados casos específicos como ser grupos vulnerables, por ejemplo, pacientes geriátricos, pacientes pediátricos e inmunosuprimidos.

5.6 Construir un diagrama de flujo. El diagrama de flujo debe ser construido por el equipo HACCP, y debe cubrir todas las operaciones y decisiones del proceso. Cuando el sistema HACCP es aplicado a una etapa específica, se deben considerar la etapa anterior y la posterior a esta operación. Un diagrama de flechas y cuadros puede ser suficientemente descriptivo.

5.7 Confirmar el diagrama de flujo. El equipo HACCP debe confirmar el diagrama de flujo en comparación con las operaciones de producción durante todos los estadios y tiempos de operación. Las modificaciones al diagrama de flujo deben ser realizadas cuando sea apropiado, lo cual debe quedar registrado.

5.8 Realizar un listado de todos los peligros potenciales asociados a cada etapa, realizar un análisis de riesgos y considerar alguna medida de control para los peligros identificados. (Principio 1). Cuando se realiza el análisis de riesgo, los peligros relacionados con la seguridad deben ser distinguidos de los peligros concernientes a la calidad.

5.8.1 El equipo HACCP debe listar todos los peligros que pueden ser razonablemente esperados a ocurrir en cada etapa consideradas de la elaboración, control, depósito y distribución.

5.8.2 Se debe realizar un análisis de peligro para identificar que, para los peligros de cada naturaleza, se elimine o reduzca su riesgo a un nivel aceptable. Se requiere un minucioso

análisis de peligros para asegurar un efectivo punto de control. Se recomienda dos etapas para el análisis de peligros.

(a) Durante la primera etapa el equipo debería revisar los materiales, actividades, equipamiento, acondicionamiento, distribución e intención de uso del producto. Debe ser diseñada una lista de los potenciales peligros (biológicos, químicos y físicos) que pueden ser introducidos, incrementados o controlados en cada etapa.

Cuando sea posible, lo siguiente debe ser incluido en el análisis de peligros:

- La probable ocurrencia de peligros y la severidad de sus efectos adversos a la salud
- La evaluación cualitativa/cuantitativa de la presencia de los peligros
- La supervivencia o multiplicación de microorganismos de preocupación
- La producción o persistencia en drogas de toxinas, químicos o agentes físicos
- Las condiciones principales para lo anteriormente dicho

(b) Durante la segunda etapa, debe realizarse una evaluación de los riesgos, donde deben ser estimada la severidad de los peligros potenciales y la probabilidad de su ocurrencia. El equipo debe luego decidir que peligros potenciales deben ser tratados en el plan HACCP, y que medidas de control pueden ser aplicadas, si existe, para cada peligro. Más de una medida de control puede ser requerida para controlar un peligro específico y más de un peligro puede ser controlado mediante una medida de control específica. Deben ser considerados, como mínimo, peligros potenciales en relación a:

- Materiales e ingredientes
- Características físicas y composición del producto
- Procedimientos productivos
- Instalaciones
- Equipamiento
- Acondicionamiento
- Sanitización e higiene
- Personal
- Riesgos de explosión
- Confusión

5.9 Determinar los Puntos Críticos de Control. (Principio 2). Se deben determinar los Puntos de Control que sean Críticos para cada etapa, proceso o segmento de la línea productiva considerada. Un PCC en el sistema HACCP puede ser más fácilmente determinado mediante el uso de un árbol de decisiones, que facilita un abordaje lógico. El modo que un árbol de decisiones es usado podría depender de la operación involucrada, por ejemplo, producción, acondicionamiento, almacenamiento o distribución. Se debe dar entrenamiento en el uso del árbol de decisiones. Si un peligro fue identificado en una etapa donde el control es necesario para la seguridad, y la medida de control no existe en esta etapa, o en alguna otra, el producto o el proceso debe ser modificado en esta etapa, o en una etapa anterior o posterior, incluyendo en tal una medida de control.

5.10 Establecer los parámetros y límites críticos para cada PCC. (Principio 3). Los límites críticos deben ser especificados y verificados para cada punto crítico de control. Más de un límite crítico puede, algunas veces, ser establecido para una etapa en particular. Con frecuencia el criterio utilizado incluye mediciones de temperatura, tiempo, nivel de humedad, pH, y parámetros sensoriales tales como apariencia y textura. Los límites críticos deben estar basados científicamente.

5.11 Establecer un sistema de monitoreo para cada PCC. (Principio 4). El monitoreo es el proceso de mediciones u observaciones de un PCC relativo a sus límites críticos. El

monitoreo debe estar establecido y ser registrado.

5.11.1 El procedimiento de monitoreo utilizado debe ser capaz de detectar una pérdida de control de un PCC, y esta información debe estar disponible en tiempo para realizar ajustes, para asegurar el control del proceso y prevenir violaciones a los límites críticos. Cuando sea posible, se debe realizar modificaciones del proceso, cuando los resultados del monitoreo indican una tendencia hacia la pérdida de control de un PCC. Estos ajustes deben ser realizados antes que ocurra la desviación.

5.11.2 Los datos derivados del monitoreo deben ser evaluados por una persona asignada, y con el conocimiento y autoridad suficiente para llevar a cabo acciones correctivas cuando lo indique.

5.11.3 Si el monitoreo es discontinuo, la cantidad o la frecuencia de las mediciones deben ser las suficientes para garantizar que el PCC está bajo control. Muchos procesos de monitoreo para PCC podrían necesitar ser realizados rápidamente porque ellos se relacionan a procesos en línea y éstos no podrían ser largos ensayos analíticos. Por esta razón, mediciones físicas y químicas son frecuentemente preferidas a ensayos microbiológicos porque ellas pueden ser realizadas rápidamente y pueden frecuentemente dar idea del estado microbiológico del producto.

5.11.4 El personal que realiza el monitoreo de PCC y las medidas de control, deben ser parte del área o departamento producción (por ej. supervisores de línea, personal de mantenimiento) y, cuando sea apropiado, personal de control de calidad. Ellos deben ser entrenados en procesos de monitoreo.

5.11.5 Cuando se utilice un monitoreo continuo, se debe establecer su frecuencia de registro y la recolección de datos debe realizarse de manera estadística o por un sistema de muestreo.

5.11.6 Todos los registros y documentos asociados con el monitoreo de PCC deben ser firmados y fechados mediante la(s) persona(s) que lleva a cabo el monitoreo y revisados por el responsable correspondiente.

5.12 Establecer acciones correctivas (Principio 5). Se deben desarrollar acciones correctivas específicas para cada PCC para ser implementadas cuando ocurre una desviación de los límites críticos.

5.12.1 Las acciones correctivas deben asegurar que el PCC vuelva a estar bajo control. Las acciones correctivas deben incluir, al menos, lo siguiente:

- (a) Determinación y corrección de la causa del incumplimiento;
- (b) Determinación del destino del producto fuera de límites;
- (c) Registro de la(s) acción(es) correctiva(s) que ha(n) sido tomada(s);

5.12.2 Las acciones correctivas específicas deben estar definidas por adelantado para cada PCC y estar incluidas en el plan de HACCP. Como mínimo, el plan HACCP debe especificar: que se debe hacer cuando ocurre una desviación, quien es responsable de ejecutar las acciones correctivas, y que el registro de las acciones tomadas sea guardado y mantenido. Se les debe asignar la responsabilidad de la aplicación de acciones correctivas a los individuos que tienen una comprensión cuidadosa del proceso, del producto y del plan de HACCP.

5.12.3 Los procedimientos de la disposición del producto y las desviaciones deben ser documentadas en los registros del plan HACCP.

5.13 Establecer un sistema de registro y documentación (Principio 6). Se debe establecer un sistema de registro y documentación eficiente y adecuado, lo cual es esencial para la aplicación de un sistema HACCP, y debe ser apropiado para la naturaleza y magnitud de la

operación.

Se debe documentar, como mínimo, las siguientes actividades:

- Análisis de Riesgos;
- Determinación de los PCC;
- Plan HACCP;
- Determinación de los límites críticos;

Se debe registrar, como mínimo, las siguientes actividades:

- Monitoreo de los PCC;
- Etapas procesadas;
- Peligros asociados;
- Límites críticos;
- Procedimientos y listados de verificación;
- Desviaciones;
- Acciones correctivas asociadas;
- Modificaciones al sistema HACCP;

5.14 Revisar el plan HACCP. Se debe realizar una revisión inicial del plan de HACCP para determinar si se han sido identificados todos los peligros y, si el plan HACCP se ejecuta correctamente, estos peligros sean controlados con eficacia.

5.15 Establecer los procedimientos de verificación (Principio 7). Se debe establecer procedimientos para verificar que el sistema HACCP implementado es efectivo.

5.15.1 Se pueden utilizar, para determinar si el sistema de HACCP está trabajando correctamente, los métodos de verificación y auditoría, procedimientos y ensayos, incluyendo el muestreo aleatorio y su análisis. La frecuencia de la verificación debe ser suficiente para confirmar el funcionamiento apropiado del sistema HACCP. Ejemplos de las actividades de la verificación incluyen:

- Revisión del sistema de HACCP y de sus registros;
- Revisión de desviaciones y la disposiciones del producto;
- Confirmación que los PCCs son mantenidos bajo control.

5.15.2 La revisión de la información para verificar el plan de HACCP debe incluir:

(a) Estudios científicos;

(b) Observaciones, mediciones y evaluaciones en planta. Por ejemplo, para la verificación del proceso de esterilización térmica por calor húmedo de inyectables estériles, debe incluir la justificación científica de una destrucción apropiada de los microorganismos patógenos y que los estudios de los tiempos de calentamiento, presión y temperaturas, son necesarias para confirmar que las condiciones de esterilización aseguren que la carga entera esté mantenida a la temperatura requerida por el tiempo requerido.

5.15.3 Las verificaciones posteriores se deben realizar y documentar por el equipo HACCP. Las verificaciones deben hacerse cuando hay un fallo inexplicable del sistema, cuando ocurre un cambio significativo en el producto, proceso o acondicionamiento, o cuando se reconocen nuevos peligros.

5.15.4 Se debe realizar una evaluación comprensiva periódica del sistema por una parte imparcial o terceros independientes del plan HACCP. Esto debe incluir una evaluación técnica del análisis de peligro y de cada elemento del plan HACCP, así como una revisión en el sitio de todos los diagramas flujo y los registros apropiados de las operaciones del plan. Esta verificación comprensiva es independiente de los otros procedimientos de verificación y se debe realizar para asegurar que el plan HACCP da como resultado el control de los todos los peligros.

5.15.5 Si los resultados de la verificación comprensiva identifican deficiencias, el equipo HACCP debe modificar el plan HACCP como sea necesario.

5.15.6 Los individuos que realicen la verificación deben tener un criterio técnico apropiado para realizar esta función. En lo posible, la verificación debe incluir acciones para confirmar la eficacia de todos los elementos del plan HACCP.

## **GLOSARIO**

### **Acción correctiva**

Cualquier acción a ser tomada cuando los resultados del monitoreo de un PCC indican una pérdida de control.

### **Análisis de Peligro**

El proceso de recolección y evaluación de información que debe ser realizado en el plan HACCP.

### **Control**

El estado en el cual se han seguido los procedimientos correctos y en el cual se están cumpliendo los criterios establecidos.

### **Controlar**

Realizar todas las acciones necesarias para asegurar el cumplimiento de los criterios establecidos en un plan HACCP.

### **Desviación**

El no cumplimiento de un límite crítico.

### **Diagrama de flujo**

Representación sistemática de la secuencia de pasos u operaciones involucradas en la fabricación de un medicamento.

### **Límite crítico**

Criterio que separa la aceptabilidad de la inaceptabilidad.

### **Medida de control**

Cualquier acción y actividad que puede ser usada para prevenir o eliminar un peligro que pueda afectar la calidad del medicamento o reducir el riesgo a un nivel aceptable.

### **Monitoreo**

El acto de conducir una secuencia planeada de observaciones o mediciones de parámetros de control para reconocer si un PCC está bajo control.

### **Plan HACCP**

Documento preparado según los principios del HACCP para asegurar, en un segmento de la línea productiva, el control de los riesgos que son significativos para la calidad del medicamento.

### **Punto Crítico de Control (PCC)**

Paso en el cual se puede aplicar el control, y que es esencial para prevenir o eliminar un peligro que puede afectar la calidad del medicamento o reducir el riesgo a un nivel aceptable.

### **Peligro**

Cualquier circunstancia en la producción, control y distribución de medicamentos que puede causar un efecto adverso para la salud o un desvío de la calidad.

### **Validación**

Colección y evaluación de datos, provenientes del proceso de etapas de desarrollo y continuando hacia las fases de producción, que asegura que los procesos de elaboración (incluyendo equipamiento, instalaciones, personal y materiales) son capaces de proporcionar los resultados esperados en forma consistente y continua. Validación es el

establecimiento de evidencia documentada que un sistema hace lo que tiene que hacer.

### **Verificación**

La aplicación de métodos, ensayos, controles y otras evaluaciones, además del monitoreo, para determinar el cumplimiento del plan HACCP.

## **ANEXO II**

### **Calificación y validación**

#### **1. PRINCIPIO**

El presente anexo describe los principios de calificación y validación aplicables a la fabricación de medicamentos. Las Buenas Prácticas de Fabricación exigen que los fabricantes identifiquen las tareas de validación que son necesarias para demostrar el control de los aspectos críticos de sus operaciones en particular. Se debe validar todo cambio significativo en las instalaciones, equipos y procesos que pueda influir en la calidad del producto. Debe emplearse un enfoque de análisis de riesgo para determinar el ámbito y la amplitud de la validación.

#### **2. PLANIFICACION DE LA VALIDACION**

2.1 Todas las actividades de validación deben estar planificadas. Los elementos clave de un programa de validación deben estar definidos y documentados con claridad en un plan maestro de validación (PMV).

2.2 El PMV de validación debe ser un documento resumido, es decir, breve, conciso y claro.

El PMV debe contener, como mínimo, datos sobre los siguientes aspectos:

- (a) Manual de calidad
- (b) Estructura organizativa de las actividades de validación.
- (c) Resumen de instalaciones, sistemas, equipos y procesos que se deben validar.
- (d) Formato de la documentación: el formato que se emplea para los protocolos e informes.
- (e) Planificación y calendario.
- (f) Control de cambios.
- (g) Referencia a documentos anteriores.

2.4 Cuando se trate de proyectos grandes, puede ser necesario crear planes maestros de validación independientes.

#### **3. DOCUMENTACION**

3.1 Se debe elaborar un protocolo por escrito en el que se especifique el método de calificación y validación. Este protocolo debe ser revisado y aprobado. Además, deben estar especificadas las etapas fundamentales y los criterios de aceptación.

3.2 Se debe preparar un informe que establezca la relación entre el protocolo de calificación y/o el de validación, que resumirá los resultados obtenidos, comentará las desviaciones observadas y extraerá las conclusiones pertinentes, incluidas las recomendaciones sobre cambios necesarios para corregir las deficiencias. Todo cambio, en el plan tal como se ha definido en el protocolo, debe documentarse con la justificación correspondiente.

3.3 Una vez llevada a cabo una calificación satisfactoria, se debe efectuar una aprobación formal para la siguiente fase de la calificación y validación en forma de autorización por escrito.

#### **4. CALIFICACION**

##### **Calificación del diseño**

4.1 El primer elemento de la validación de nuevas instalaciones, sistemas o equipos podría ser la calificación del diseño (CD).

4.2 Se debe demostrar y documentar la adecuación del diseño a las Buenas Prácticas de

Fabricación.

### **Calificación de la instalación**

4.3 La calificación de la instalación (CI) se debe realizar en caso de instalaciones, sistemas y equipos nuevos o modificados.

La calificación de la instalación debe incluir, entre otras cosas, lo siguiente:

- a) comprobación de la instalación de equipos, conductos, servicios e instrumentos respecto a diagramas y especificaciones actualizadas de ingeniería;
- b) recopilación y verificación de las instrucciones de operación y funcionamiento del proveedor y de las exigencias de mantenimiento;
- (c) requisitos de calibración;
- (d) verificación de los materiales de construcción.

### **Calificación de operación**

4.5 La calificación del funcionamiento (CO) debe realizarse tras la calificación de la instalación.

4.6 La calificación del operación debe incluir, entre otras cosas, lo siguiente:

- a) ensayos que han sido desarrollados a partir del conocimiento sobre procesos, sistemas y equipos;
- b) ensayos que incluyan una situación o un conjunto de situaciones que abarquen los límites máximos y mínimos del trabajo, estas condiciones denominadas con frecuencia como "caso más desfavorable".

4.7 La finalización de forma satisfactoria de la calificación de operación debe permitir concluir con los procedimientos de calibración, fabricación y limpieza, la capacitación de los operarios y las exigencias de mantenimiento preventivo. Así, permitirá la aprobación formal de las instalaciones, sistemas y equipos.

### **Calificación del proceso (CP)**

4.8 La calificación del proceso (CP) debe efectuarse una vez realizadas satisfactoriamente la calificación de la instalación y la calificación del operación.

La calificación del proceso debe incluir, entre otras cosas, lo siguiente:

- a) ensayos, empleando materiales de producción, componentes sustitutos calificados o simulaciones de productos, que se hayan desarrollado a partir del conocimiento sobre los procesos y las instalaciones, sistemas o equipos;
- b) ensayos que incluyan una situación o un conjunto de situaciones que abarquen los límites máximos y mínimos de operación.

4.9 Aunque la calificación de resultados se describe como una actividad independiente, en ciertos casos será apropiado realizarla junto con la calificación de operación.

### **Calificación de las instalaciones, sistemas y equipos establecidos (en uso)**

4.10 Se deben ofrecer pruebas que respalden y verifiquen los parámetros y límites de operación para las variables críticas del equipo. Además, se debe documentar la calibración, la limpieza, el mantenimiento preventivo, los procedimientos de fabricación y los procedimientos y protocolos de capacitación de los operarios.

## **5. VALIDACION DE PROCESOS**

### **Generalidades**

5.1 Las exigencias y principios mencionados en este capítulo son aplicables a la fabricación de formas farmacéuticas. Cubren la validación inicial de procesos nuevos, la validación posterior de procesos modificados y la revalidación.

5.2 La validación de procesos normalmente se debe completar antes de la distribución y venta del medicamento (validación prospectiva). En circunstancias excepcionales que

impidan dicha validación, será necesario validar los procesos durante la producción sistemática (validación concurrente). Asimismo deberán validarse los procesos de aquellos productos que ya se han comercializado, basada en datos acumulados de fabricación, ensayos y lotes de control (validación retrospectiva).

5.4 Las instalaciones, sistemas y equipos que se vayan a utilizar deben estar calificados previamente y las técnicas analíticas estar validadas. Además, el personal que participe en las tareas de validación debe haber recibido la capacitación apropiada, la cual debe estar debidamente documentada.

5.5 Las instalaciones, sistemas, equipos y procesos deben ser evaluados periódicamente para verificar que su funcionamiento sigue siendo válido.

#### **Validación prospectiva**

5.6 La validación prospectiva debe incluir, entre otras cosas, lo siguiente:

- (a) breve descripción del proceso;
- (b) resumen de las fases críticas del proceso de fabricación que se van a investigar;
- (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;
- (d) especificaciones del producto terminado para su aprobación;
- (e) listado de métodos analíticos, según corresponda;
- (f) propuesta de controles durante el proceso, junto con sus criterios de aceptación;
- (g) ensayos adicionales, junto con sus criterios de aceptación y la validación analítica;
- (h) plan de muestreo;
- (i) métodos de registro y evaluación de los resultados;
- (j) funciones y responsabilidades;
- (k) calendario propuesto.

5.7 Mediante el proceso así definido, incluidos los componentes especificados, se debe elaborar una serie de lotes del producto final en condiciones de rutina. En teoría, el número de repeticiones del proceso y de las observaciones realizadas deberá bastar para que se pueda establecer el margen normal de variación y las tendencias para facilitar datos suficientes para su evaluación. Se considera como validación aceptable para el proceso no menos de tres lotes o repeticiones consecutivas que cumplan con los parámetros especificados.

5.8 Los lotes realizados para la validación del proceso deben ser del mismo tamaño que los lotes previstos a escala industrial.

5.9 Si los lotes empleados para la validación están destinados a su venta o suministro, las condiciones de producción deben cumplir plenamente las exigencias de las Buenas Prácticas de Fabricación, incluido el resultado satisfactorio del ejercicio de validación, y las de autorización de comercialización.

#### **Validación concurrente**

5.10 La decisión de recurrir a la validación concurrente debe estar justificada, documentada y debe contar con la aprobación del personal autorizado.

5.11 Las exigencias de documentación para la validación concurrente son las mismas especificadas para la validación prospectiva.

#### **Validación retrospectiva**

5.12 La validación retrospectiva solamente es aceptable para procesos ya establecidos y será inadecuada cuando se han producido cambios recientes en la composición del producto, en los procedimientos de elaboración o en el equipamiento.

5.13 La validación de estos procesos debe basarse en datos históricos. Sus fases incluyen la

preparación de un protocolo específico y el registro de los resultados de la revisión de los datos, de los que se extraerá una conclusión y una recomendación.

5.14 Los datos empleados para esta validación se deben extraer, entre otras fuentes, de los archivos de elaboración y acondicionamiento de lotes, diagramas de control de proceso, cuadernos de mantenimiento, registros de cambios de personal, estudios de adecuación de proceso, datos sobre productos terminados, incluidas las fichas de tendencias, y resultados de los estudios de estabilidad.

5.15 Los lotes seleccionados para la validación retrospectiva deben ser representativos de todos los lotes fabricados durante el período de revisión, incluidos los que no cumplan las especificaciones, y su número será suficiente para demostrar la consistencia del proceso. Quizá sea preciso efectuar ensayos adicionales en muestras conservadas para obtener la cantidad o el tipo de datos necesarios para validar el proceso retrospectivamente.

5.16 A efectos de validación retrospectiva, generalmente se deben examinar datos de entre 10 y 30 lotes consecutivos para evaluar la consistencia del proceso.

## **6. VALIDACION DE LA LIMPIEZA**

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

6.2 Se deben utilizar métodos analíticos validados lo bastante sensibles para detectar residuos o contaminantes. El límite de detección para cada método analítico deberá ser de la sensibilidad suficiente para detectar el nivel aceptable establecido del residuo o contaminante.

6.3 Normalmente sólo es preciso validar procedimientos de limpieza para las superficies del equipo que entren en contacto con los productos, pero deben tenerse en cuenta las partes que no entren en contacto directo. Se deben validar los intervalos entre el uso del equipo y su limpieza, así como entre ésta y la reutilización del mismo. Se deben determinar los intervalos de limpieza así como los métodos empleados.

6.4 En caso de procedimientos de limpieza para productos y procesos similares, se considera aceptable seleccionar una gama representativa de productos relacionados. Se podrá realizar un único estudio de validación que siga el método del "caso más desfavorable" y tenga en cuenta los aspectos críticos.

6.5 Se deben efectuar no menos de tres aplicaciones consecutivas del procedimiento de limpieza con resultados satisfactorios para demostrar que el método está validado.

6.6 El método de "ensayar hasta que esté limpio" no se considera una alternativa apropiada para la validación de la limpieza.

## **7. CONTROL DE CAMBIOS**

7.1 Debe existir procedimientos operativos normatizados para describir las acciones que se deben realizar si se propone un cambio en una materia prima, el componente de un producto, un equipo del proceso, el entorno (o la instalación) de fabricación, el método de elaboración o ensayo, o cualquier otro cambio que pueda afectar a la calidad del producto o la reproducibilidad del proceso. Los procedimientos de control de cambios garantizarán que se generan datos justificativos suficientes para demostrar que el proceso revisado dará como resultado un producto de la calidad deseada, de acuerdo con las especificaciones aprobadas.

Los cambios que afecten las condiciones bajo las cuales se concedió la autorización de comercialización deberán ser aprobados por la Autoridad Sanitaria Nacional.

7.2 Todos los cambios que puedan influir en la calidad o reproducibilidad del proceso, o modifiquen las condiciones bajo las cuales se concedió la autorización de comercialización deben solicitarse, documentarse y aceptarse formalmente. Se debe evaluar y se realizar un análisis de riesgo de los posibles efectos que originaría un cambio de instalaciones, sistemas o equipos sobre el producto. Se debe determinar la necesidad de una nueva calificación y revalidación, y la amplitud de las mismas.

## **8. REVALIDACION**

8.1 Las instalaciones, sistemas, equipos y procesos, incluida la limpieza, deben ser evaluados periódicamente para confirmar que siguen siendo válidos. Cuando no se hayan producido cambios significativos respecto al estado validado, esta necesidad de revalidación se cubrirá con una revisión que demuestre que las instalaciones, sistemas, equipos y procesos cumplen las exigencias obligatorias.

## **GLOSARIO**

A continuación se incluyen las definiciones de términos relacionados con la calificación y validación que no se ofrecen en el glosario de las Buenas Prácticas de fabricación, pero que se utilizan en el presente anexo.

### **Análisis de riesgos**

Método destinado a evaluar y clasificar los parámetros fundamentales de la funcionalidad de un equipo o proceso.

### **Calificación de la instalación**

Verificación documentada de que los locales, sistemas y equipos, tal como se han instalado o modificado, se ajustan al diseño aprobado y a las recomendaciones del fabricante.

### **Calificación del diseño**

Verificación documentada de que el diseño propuesto para los locales, sistemas y equipos es adecuado al propósito para el que están destinados.

### **Calificación de resultados**

Verificación documentada de que los locales, sistemas y equipos, de la manera en que están conectados entre ellos, pueden ofrecer resultados eficaces y reproducibles basados en el método de elaboración aprobado y en las especificaciones del producto.

### **Calificación de operación**

Verificación documentada de que los locales, sistemas y equipos, tal como se han instalado o modificado, funcionan de la manera esperada en todas las circunstancias de funcionamiento previstas.

### **Caso más desfavorable**

Condición o conjunto de condiciones que abarquen los límites máximos y mínimos de elaboración, así como las circunstancias, dentro de los procedimientos de elaboración normatizados, que plantean mayores posibilidades de fallos para el producto o proceso en comparación con las condiciones ideales. Estas condiciones no provocan necesariamente fallos en el producto o proceso.

### **Control de cambios**

Un sistema formal por el cual representantes calificados de las disciplinas apropiadas revisan los cambios propuestos o efectuados que puedan influir en el estado validado de los locales, sistemas, equipos o procesos. Su objetivo es determinar las acciones necesarias para garantizar y documentar que el sistema se mantiene en un estado validado.

### **Revalidación**

Repetición de la validación del proceso para garantizar que los cambios en el proceso o equipo introducidos de conformidad con los procedimientos de control de cambios no

afectan negativamente a las características del proceso ni a la calidad del producto.

### **Simulación de producto**

Material cuyas características físicas y, cuando corresponda, químicas (p. ej., viscosidad, tamaño de partículas, pH, etc.) son muy parecidas a las del producto que se desea validar. En muchos casos, estas características las cumple un lote de producto placebo.

### **Sistema**

Conjunto de equipos con una finalidad común.

### **Validación concurrente**

Validación efectuada durante la producción sistemática de productos destinados a la venta.

### **Validación de la limpieza**

La validación de la limpieza es la prueba documentada de que un procedimiento de limpieza aprobado proporcionará equipos adecuados para la elaboración de medicamentos.

### **Validación del proceso**

Verificación documentada de que el proceso, realizado en los parámetros establecidos, puede ofrecer resultados eficaces y reproducibles para elaborar un medicamento que cumpla sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados.

### **Validación prospectiva**

Validación llevada a cabo antes de la elaboración sistemática de productos destinados a la venta.

### **Validación retrospectiva**

Validación de un proceso para un producto que ya se ha comercializado, basada en datos acumulados de fabricación, ensayos y lotes de control.

## **ANEXO III**

### **Liberación Paramétrica**

#### **1. PRINCIPIO**

Es un sistema de liberación que ofrece la garantía de que el producto es de la calidad deseada basándose en la información recogida durante el proceso de fabricación y en el cumplimiento de exigencias específicas de las Buenas Prácticas de Fabricación.

Para practicar la liberación paramétrica se debe cumplir con las exigencias básicas de las Buenas Prácticas de Fabricación, un sistema de Análisis de Peligro y Puntos Críticos de Control (HACCP) implementado, los anexos aplicables y las directrices que se incluyen a continuación; y los laboratorios deben ser autorizados por la ANMAT para tal fin.

#### **2. LIBERACION PARAMETRICA**

2.1 Se acepta que un conjunto completo de ensayos y controles durante el proceso podría garantizar que el producto terminado cumple las especificaciones.

2.2 La liberación paramétrica puede ser autorizada para determinados parámetros específicos como alternativa a los ensayos rutinarios de los productos terminados.

La autorización de la liberación paramétrica debe ser concedida, denegada o retirada por la Autoridad Sanitaria Nacional. para cada producto o lote.

2.3 La liberación paramétrica se debe practicar en presencia, supervisión y aprobación de una comisión de inspectores de las Buenas Prácticas de Fabricación.

#### **3. LIBERACION PARAMETRICA PARA PRODUCTOS ESTERILES**

3.1 Esta sección solamente trata la parte de la liberación paramétrica relacionada con la aprobación rutinaria de productos terminados sin llevar a cabo un ensayo de esterilidad. La eliminación del ensayo de esterilidad solamente será válida si se demuestra satisfactoriamente que se han alcanzado las condiciones predeterminadas y validadas de esterilización.

- 3.2 El laboratorio debe contar con un sistema de garantía de la esterilidad según se detalla en el glosario del presente anexo.
- 3.3 La liberación paramétrica se podrá autorizar si los datos que demuestran la correcta elaboración del lote aportan, por sí solos, garantía suficiente de que el proceso fue diseñado y validado para garantizar la esterilidad del producto.
- 3.4 La liberación paramétrica solamente es aceptable para productos esterilizados mediante esterilización terminal por calor húmedo, en su envase final.
- 3.5 El fabricante debe contar con un historial de cumplimiento adecuado de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación.
- 3.6 Al evaluar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación, deben tenerse en cuenta el historial de no esterilidad de los productos y los resultados de los ensayos de esterilidad, llevados a cabo sobre el producto en cuestión, junto con los productos procesados mediante el mismo sistema de garantía de la esterilidad.
- 3.7 Es poco probable que un producto completamente nuevo se considere adecuado para la liberación paramétrica, ya que los criterios de aceptación incluirán un período de resultados satisfactorios del ensayo de esterilidad. Puede darse el caso de que un producto nuevo no sea más que una variación menor, desde el punto de vista de garantía de la esterilidad, y que se puedan considerar aplicables por tanto, los datos existentes sobre el ensayo de esterilidad de otros productos.
- 3.8 El diseño y la validación original del producto deben garantizar que se mantiene su integridad en todas las condiciones operativas.
- 3.9 El sistema de control de cambios debe exigir la revisión de los cambios por parte del personal de garantía de la esterilidad.
- 3.10 Debe estar implementado un sistema de Análisis de Peligro y Puntos Críticos de Control (HACCP) en el sistema de garantía de la esterilidad centrado en una evaluación de la aprobación como si se tratara de productos no esterilizados.
- 3.11 La limpieza y sanitización de las partes de los equipos, utensilios y todo el material que esté en contacto directo con el producto deben estar validadas.
- 3.12 Las áreas de elaboración del producto deben estar calificadas como indica la legislación vigente para la exigencia del producto.
- 3.13 En el lugar de la elaboración y de la esterilización deben estar presentes un profesional calificado en microbiología con experiencia en la garantía de la esterilidad y la persona autorizada.
- 3.14 Debe existir un sistema para controlar la posible contaminación microbiológica en el producto antes de la esterilización.
- 3.15 No debe existir la posibilidad de que se mezclen productos esterilizados con productos no esterilizados, lo cual se debe garantizar mediante barreras físicas o sistemas electrónicos validados.
- 3.16 Se debe verificar que los protocolos de esterilización cumplan con las especificaciones mediante dos sistemas independientes, como mínimo. Estos sistemas pueden ser dos personas o un sistema informático validado más una persona.
- 3.17 Antes de la aprobación de cada lote de producto se deben confirmar los siguientes puntos adicionales:
- En el equipo de esterilización utilizado se han realizado todas las tareas de mantenimiento planificadas y las verificaciones rutinarias.
  - Todas las reparaciones y modificaciones han sido aprobadas por el responsable de garantía de la esterilidad y la persona autorizada.

- Todo el instrumental debe estar calibrado.
- El procedimiento de esterilización posee una validación actualizada para la carga de producto procesado.
- La descripción del proceso de esterilización incluyendo el tipo de ciclo, plantilla de registro, especificaciones de los parámetros del ciclo (tiempo, temperatura, presión, F0) e indicadores químicos.
- Las especificaciones y métodos o procedimientos aplicados para los controles en proceso. Ej: Pre-esterilización, carga microbiana inicial, monitoreo de los parámetros del ciclo de esterilización y verificación del registro de esterilización.

3.18 Una vez concedida la liberación paramétrica, las decisiones sobre aprobación o rechazo de un lote se basarán en las especificaciones aprobadas. El incumplimiento de las especificaciones para la liberación paramétrica no podrá compensarse por haber superado un ensayo de esterilidad.

## **GLOSARIO**

### **Liberación paramétrica**

Un sistema de aprobación que ofrece la garantía de que el producto es de la calidad deseada basándose en la información recogida durante el proceso de fabricación y en el cumplimiento de exigencias específicas de las Buenas Prácticas de Fabricación.

### **Persona autorizada**

Persona reconocida por la Autoridad Sanitaria Nacional, como Director Técnico y/o Co-Director Técnico del laboratorio titular del registro, que tiene la responsabilidad de asegurar que cada lote del producto terminado ha sido fabricado, analizado y aprobado para su liberación.

### **Sistema de garantía de la esterilidad**

Suma de todas las medidas adoptadas para garantizar la esterilidad de los productos. Para los productos esterilizados en forma terminal, debe incluir las siguientes etapas:

- (a) Diseño del producto.
- (b) Conocimiento y control de la situación microbiológica del material de partida y los componentes auxiliares de elaboración (como gases y lubricantes).
- (c) Control de la contaminación durante el proceso de fabricación para evitar la entrada de microorganismos y su proliferación en el medicamento.
- (d) Prevención de mezclas entre los productos estériles y no estériles.
- (e) Mantenimiento de la integridad de los medicamentos.
- (f) Proceso de esterilización.
- (g) La totalidad del sistema de calidad en el que está incluido el Sistema de garantía de la esterilidad, por ejemplo, control de cambios, formación, procedimientos escritos, verificaciones de la aprobación, mantenimiento preventivo planificado, análisis de modo de fallos, sistema de Análisis de Peligro y Puntos Críticos de Control, prevención de errores humanos, validación, calibración, etc.

## **ANEXO IV**

### **ESTANDARES**

#### **PARA ENSAYOS FISICO - QUIMICOS**

##### **1- CONSIDERACIONES GENERALES**

Las Sustancias de Referencia y los Estándares necesarios para la implementación de los diversos métodos analíticos que figuran en las monografías, contribuyen a resguardar la calidad de los resultados obtenidos. La ausencia de dichas referencias de materias primas codificadas o no codificadas, sustancias relacionadas e impurezas, dificulta las

posibilidades analíticas correspondientes. La preparación de Estándares Secundarios y Estándares de Trabajo por parte de los usuarios, tiende a resolver la carencia de los mencionados materiales, haciéndose necesario en estos casos, establecer criterios que permitan garantizar la confiabilidad de los mismos. De igual manera contribuirán adecuados lineamientos que abarquen el acondicionamiento, fraccionamiento, conservación, manipuleo y reanálisis de dichos materiales.

## **2- ESTANDARES SECUNDARIOS DE MATERIAS PRIMAS Y DE TRABAJO DE: MATERIAS PRIMAS**

### **2.1-De sustancias codificadas en "Farmacopea Argentina" y/o en alguna de las "Farmacopeas Internacionalmente Reconocidas". (Estándares Secundarios)**

#### **2.1.1.- ORIGEN DE LA MATERIA PRIMA**

La materia prima tendrá los siguientes orígenes alternativos:

- a.- Elaboradores o proveedores de la sustancia
- b.- Síntesis propia realizada en el país
- c.- Lotes de materia prima purificada, adquiridos para la elaboración de productos
- e.- Lotes de materia prima tal cual, adquiridos para la elaboración de productos

#### **2.1.2.- ANALISIS A REALIZAR.**

Estos "Estándares Secundarios" serán traceables a una "Sustancia de Referencia" proveniente de la "Farmacopea Argentina" o de alguna de las "Farmacopeas Internacionalmente Reconocidas"

Los análisis a realizar sobre la materia prima serán los incluidos en la monografía de la Farmacopea de la cual provenga la Sustancia de Referencia a utilizar.

Se realizarán no menos de cuatro ensayos / determinaciones independientes de cada uno de los métodos cuyos resultados sean cuantificables (punto de fusión, contenido de agua o pérdida por secado, absortividad específica, impurezas comunes e impurezas quirales, poder rotatorio, valoración volumétrica, valoración por cromatografía líquida de alta performance, debiendo aumentarse las mismas cuando las dispersiones obtenidas no sean satisfactorias. Este criterio incluye la determinación del factor de la solución titulante en las volumetrías.

### **2.2- De sustancias no codificadas en "Farmacopea Argentina" ni en ninguna de las "Farmacopeas Internacionalmente Reconocidas" ("Estándares de Trabajo")**

#### **2.2.1.- ORIGEN DE LA MATERIA PRIMA**

Tendrán los siguientes orígenes alternativos:

- a) Casa matriz del propio laboratorio innovador de la sustancia
- b) Elaboradores no innovadores o proveedores de estándares de la sustancia.
- c) Síntesis propia realizada en el país.
- d) Lotes de materia prima purificada adquiridos para la elaboración de productos.
- e) Lotes de materia prima tal cual, adquiridos para la elaboración de productos.

#### **2.2.2.- ANALISIS A REALIZAR**

A los fines de garantizar la validez de la identificación, la valoración y la pureza de las sustancias involucradas, surge la necesidad de reforzar con algunas técnicas no tradicionales el análisis de las mismas, generalizándose el siguiente listado de metodologías:

- Espectrofotometría infrarroja.
- Caracterización estructural por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y Espectroscopía de masas (EM).
- Determinación del Punto de fusión (PF).

- Calorimetría diferencial de barrido (CDB).
- Determinación del contenido de agua (por Karl Fischer o Coulombimetría) y/o Pérdida por desecación.
- Espectrofotometría ultravioleta.
- Polarimetría.
- Cromatografía en capa delgada (CCD).
- Cromatografía líquida de alta eficacia (CLAE), con detector de arreglo de diodos.
- Volumetría.

La espectrofotometría infrarroja debe realizarse de manera de no alterar el estado sólido de la muestra.

La caracterización estructural, conducente a determinar la identidad de la sustancia, se realizará a través de técnicas que permitan, según el caso, la correcta asignación de los átomos de C y de H constitutivos de la molécula, como por ejemplo a través de resonancia magnética nuclear asociada con espectroscopía de masas. De esta manera deberán descartarse isómeros y/o sustancias de estructuras estrechamente relacionadas. La mencionada caracterización será requerida solamente sobre el primer estándar de la sustancia, proveniente de alguno de los puntos 2.1.b al 2.1.d, que el usuario haya adecuado a los requerimientos de "Farmacopea Argentina". Para los posteriores estándares de la misma materia prima, el conjunto de los análisis detallados en la TABLA I, con prescindencia de la caracterización estructural, permitirá abarcar los requerimientos cualitativos y cuantitativos correspondientes.

El punto de fusión no se determinará cuando la descomposición producida por el calentamiento interfiera con el ensayo.

El perfil calorimétrico de las sustancias a través de calorimetría diferencial de barrido, contribuye significativamente tanto a identificar las mismas, como a evaluar el estado sólido en relación a las formas amorfa o polimórficas presentes.

Si la molécula de la sustancia posee centros, planos o ejes quirales, es necesario evaluar si la misma se presenta en forma de mezclas racémicas o como alguno de los estereoisómeros puro o impurificado. La determinación del poder rotatorio provee información al respecto. Se obtienen resultados significativos con adecuados sistemas quirales de cromatografía líquida de alta eficacia, que demandan menor cantidad de muestra y aportan información más específica sobre el tema.

Las impurezas desconocidas determinadas por cromatografía en capa delgada o por cromatografía líquida de alta eficacia no deben exceder, individualmente, el 0,2 % de la intensidad o del área de la sustancia principal, respectivamente, y su sumatoria no debe exceder el 0,5 % de los mismos valores.

Los métodos isocráticos de cromatografía líquida de alta eficacia a ensayar deben complementarse, durante su desarrollo, con la aplicación de gradientes antes de finalizar las corridas, para detectar la presencia de la mayor cantidad posible de impurezas presentes, y con el estudio de "pureza de picos", a través de un "detector con arreglo de diodos".

Será necesario contar, en lo posible, con testigos de impurezas y de sustancias relacionadas, especialmente de aquellas consideradas tóxicas.

Una vez conocidos los alcances de los métodos cromatográficos estudiados, se seleccionará el más eficiente para incorporarlo a la rutina de control subsiguiente, en tanto sus resultados no sean complementarios con los de otro método, en cuyo caso deberán utilizarse ambos.

Si la valoración volumétrica no fuera específica, las impurezas y las sustancias relacionadas deberán ser detectables por cromatografía en capa delgada o por cromatografía líquida de

alta eficacia, excepto cuando tengan actividad farmacológica similar a la del principio activo.

Los métodos enunciados pueden ser reemplazados por otros equivalentes o de aún mayor especificidad, en tanto éstos cumplan con el objetivo del análisis al cual sustituyen.

Los métodos presentados deberán estar validados por el usuario o por la bibliografía que los avale, la cual deberá ser de nivel reconocido.

#### TABLA I

#### ANÁLISIS A REALIZAR SOBRE MATERIAS PRIMAS

\* Análisis a realizar cuando corresponda.

### **3.-ESTANDARES DE SUSTANCIAS RELACIONADAS E IMPUREZAS DEFINIDAS POR LA AUTORIDAD SANITARIA NACIONAL**

#### 3.1.- ORIGEN.

Las "Sustancias de Referencia" y los "Estándares", provendrán de las siguientes alternativas:

- "Farmacopea Argentina" y/o "Farmacopeas Internacionalmente Reconocidas".
- Elaboradores o proveedores
- Casa matriz del laboratorio.
- Síntesis local propia.

#### 3.2.- ANÁLISIS A REALIZAR

Sólo corresponde confirmar estructuralmente la identidad de los "estándares" provenientes de:

- Elaboradores o proveedores
- Síntesis local propia

### **4.-ACONDICIONAMIENTO, FRACCIONAMIENTO, CONSERVACION, MANIPULEO Y REANÁLISIS**

#### **Lineamientos generales**

- Se conservarán a temperatura y humedad adecuadas (generalmente a  $5 \pm 1$  °C) y protegidos de la luz.
- Durante el manipuleo deben tomarse las siguientes precauciones:
  - a) Abrir el envase cuando haya alcanzado temperatura ambiente.
  - b) Proteger de la luz si la sustancia es fotosensible.
  - c) Proteger de la humedad durante la pesada si la sustancia es higroscópica.
- Las muestras seleccionadas como potenciales estándares deben homogeneizarse adecuadamente antes de comenzar los ensayos sobre las mismas.
- Una vez finalizados los ensayos, si los resultados son satisfactorios, las muestras deben fraccionarse en cantidades convenientes, preferentemente no mayores a un gramo, empleando envases de vidrio inactínico, u otro material apropiado, con cierre hermético.
- En el rótulo de los envases debe constar:
  - a) Nombre de la sustancia.
  - b) Números de lote y de identificación del envase.
  - c) Título (sobre sustancia tal cual, anhidra o desecada).
  - d) Fecha de reanálisis.
  - e) Fecha de vencimiento (si correspondiera).
  - f) Número de veces que fue abierto el envase.
- Reanalizar la sustancia en función de la estabilidad de la misma (cada 2 ó 3 años, o con mayor frecuencia en casos de sustancias altamente inestables)
- Reemplazar la sustancia cuando se detecte o se presuma degradación significativa

## **GLOSARIO**

### **Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina:**

Material de uniformidad comprobada, cuya monografía ha sido incluida en la "Farmacopea Argentina", desarrollado total o parcialmente por A.N.M.A.T. - I.NA.ME y avalado por dicha Farmacopea, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos en los que se comparan sus propiedades con las de un producto problema y que posee un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina.

### **Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina Certificada:**

Material de uniformidad comprobada, cuya monografía ha sido incluida en la "Farmacopea Argentina", desarrollado a través de ensayos colaborativos avalados por dicha Farmacopea y A.N.M.A.T. - I.NA.ME, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos en los que se comparan sus propiedades con las de un producto problema y que posee un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina.

### **Estándar Secundario:**

Material de uniformidad comprobada, cuya monografía ha sido incluida en la "Farmacopea Argentina" y/o en alguna de las "Farmacopeas Internacionalmente Reconocidas", desarrollado localmente por el usuario, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos en los que se comparan sus propiedades con las de un producto problema y que posee un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina.

### **Estándar de Trabajo:**

Material de uniformidad comprobada, cuya monografía no ha sido incluida en la "Farmacopea Argentina" ni en ninguna de las "Farmacopeas Internacionalmente Reconocidas", desarrollado localmente por el usuario, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos, en los que se comparan sus propiedades con las de un producto problema y que posee un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina.

## **ANEXO V**

### **Calificación de Proveedores de material de acondicionamiento para la industria farmacéutica**

#### **1. INTRODUCCION**

1.1 **Principio:** La industria farmacéutica debe asegurar que los materiales de acondicionamiento adquiridos cumplan con los requisitos de calidad especificados. Una de las herramientas para asegurarlo es auditar y calificar a los proveedores de los mismos.

1.2 El objetivo del presente anexo es establecer pautas básicas para la auditoría y calificación de proveedores de materiales de acondicionamiento, con el fin garantizar la calidad de sus provisiones.

1.3 Todo el proceso de auditoría y calificación deberá estar orientado a cumplir con los siguientes objetivos:

- a) Disponer de materiales que reúnan las especificaciones establecidas,
- b) Disminuir el rechazo de materiales no conformes
- c) Mejorar la confiabilidad de los sistemas de calidad de los proveedores.

#### **2. REQUISITOS PREVIOS**

2.1 El jefe del Departamento de Garantía de Calidad es la persona responsable de realizar o designar un responsable para realizar las auditorías y calificaciones de los proveedores de materiales de acondicionamiento.

2.2 El Jefe / Responsable del departamento de Garantía de la Calidad del titular del registro del Registro podrá tercerizar la ejecución de la auditoría de un proveedor en una institución, sin fines de lucro, dedicada a tal fin (preferentemente con especialidad en calidad) que no

tenga conflictos de intereses entre las partes. La institución deberá contar con la Autorización de la Autoridad Sanitaria Nacional.

2.3 El responsable de auditar y calificar un proveedor de materiales de acondicionamiento deberá contar, como mínimo, con:

a- Un programa de concientización de criterios y conceptos de calidad para los proveedores.

b- Información histórica de los proveedores

c- Procedimientos operativos normatizados que incluyan:

- programas de auditorías
- plan de auditoría
- guías y/o cuestionarios de verificación para la auditoría
- formato para el informe de la auditoría
- metodología para la evaluación y calificación de proveedores

### **3. PROCEDIMIENTO**

3.1- Las auditorías se deben planificar y programar según procedimientos operativos normatizados.

3.2- Los procedimientos operativos normatizados deben contar con guías y/o cuestionarios de auditorías. Con el fin de unificar los criterios de calificación, los lineamientos en que se basan estas guías y/o cuestionarios deben ser previamente consensuados con la Autoridad Sanitaria Nacional.

3.3 Deberá establecerse una metodología para la clasificación de proveedores en función de los resultados de las auditorías y su calificación. Los parámetros de esta clasificación estarán consensuados con la Autoridad Sanitaria Nacional.

3.4- El Departamento de Garantía de Calidad como responsable de la auditoría y calificación de proveedores deberá disponer de un registro de Proveedores calificados con su clasificación.

3.5- Todas las auditorías y calificaciones deben estar documentadas y registradas.

3.6- La Autoridad Sanitaria Nacional tendrá acceso a registros, resultados y calificación de los proveedores auditados.

3.7- El plan de auditoría deberá establecer la frecuencia de las auditorías de acuerdo con la clasificación del proveedor o según lo definido previamente por el Departamento de Garantía de Calidad.

3.8- Algunas de las herramientas recomendadas para modificar la calificación y clasificación de un proveedor son:

- Verificación de la implementación de un plan de acciones correctivas y preventivas por parte del proveedor
- Mayor frecuencia en las auditorías
- Muestreos y niveles de inspección especiales.

## **ANEXO VI**

### **Buenas Prácticas de Fabricación para Ingredientes Farmacéuticos Activos**

#### **1 INTRODUCCION**

##### **1.1 Objetivo**

Este documento está pensado para proveer lineamientos generales para la aplicación de la Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) para la manufactura de ingredientes farmacéuticos activos (APIs) bajo un sistema apropiado de manejo de la calidad. Se intenta asegurar que los APIs satisfagan los requerimientos de calidad y pureza que implican o dicen tener.

En este Anexo "Fabricación" incluye todas las operaciones de recepción de materiales,

producción, envasado, reenvasado, etiquetado, reetiquetado, control de calidad, liberación, almacenamiento y distribución de APIs y los controles relacionados.

El presente documento, como un todo no cubre aspectos de seguridad para el personal comprometido en la manufactura ni aspectos de protección para el medio ambiente. Estos controles son responsabilidad inherente al elaborador y están regidos por normativas específicas.

### 1.2 Aplicación Regulatoria

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

### 1.3 Alcances

Se aplica a la elaboración de APIs para uso en medicina humana (productos medicinales de uso humano).

Este anexo abarca APIs elaborados por síntesis química, extracción, fermentación/cultivo de células, recolección de fuentes naturales o alguna combinación de estos procesos.

Un "Material de Partida API" es un material de partida, intermediario o API que es usado en la producción de otro API, y que es incorporado como un fragmento estructural significativo en la estructura del mismo. Puede ser un artículo comercial, un material comprado de uno o más proveedores bajo contrato de acuerdo comercial o producido en el laboratorio. Un material de partida API normalmente tiene definida la estructura y las propiedades químicas.

La compañía debe señalar y documentar los fundamentos del punto en el cual la producción del API comienza. Para procesos de síntesis, es conocido como el punto en el cual el "Material de Partida API" es introducido en el proceso. Para otros procesos (por ejemplo fermentación, extracción, purificación, etc.) el fundamento deberá establecerse caso por caso. La tabla I da una guía del punto en el cual el "Material de Partida API" es introducido normalmente en el proceso.

A partir de este punto, deben aplicarse a este intermediario y/o etapas de elaboración del API las BPF apropiadas - como se define en esta guía -. Esto incluye la validación de las etapas críticas del proceso determinando el impacto en la calidad del API. Sin embargo, debe hacerse notar que el hecho que una compañía elija validar una etapa del proceso no necesariamente define a esa etapa como crítica.

Los requerimientos BPF en este documento deben aplicarse en las etapas grisadas y con letra itálica en la tabla I. Esto no implica que todas las etapas descritas en la tabla deban completarse. La rigurosidad de BPF en la elaboración de APIs debe incrementarse a medida que el proceso avanza desde las primeras etapas a las finales, purificación y embalaje. Los procesos físicos de APIs tales como granulación, recubrimiento o manipulación física de tamaño de partícula (por ejemplo micronizado, molienda) deben manejarse al menos con los estándares de esta guía.

Este anexo de BPF no se aplica a etapas previas a la introducción del definido "Material de Partida API".

Tabla I: Aplicación de esta guía a la elaboración de APIs

## **2 GERENCIA DE CALIDAD**

### **Principios**

2.1 La calidad debe ser responsabilidad de todas las personas involucradas en la manufactura.

2.2 Cada elaborador debe establecer, documentar e implementar un sistema efectivo para

procurar calidad que involucre la participación activa de la gerencia y el personal de manufactura apropiado.

2.3 El sistema de manejo de calidad debe abarcar la estructura de organización, procedimientos, procesos y recursos, así como actividades necesarias para asegurar confidencialidad, para que los APIs satisfagan las especificaciones propuestas de calidad y pureza. Todas las actividades relacionadas con la calidad deben estar definidas y documentadas.

2.4 Debe existir una/s unidad/es de calidad independiente de producción y que satisfaga las responsabilidades de aseguramiento de la calidad (QA) así como las responsabilidades de control de calidad (QC). Pueden presentarse como unidades separadas de QA y QC o como una única unidad, dependiendo del tamaño y estructura de la organización.

2.5 Deben especificarse las personas autorizadas para liberar intermediarios y APIs.

2.6 Todas las actividades relacionadas con calidad deben registrarse en el momento en que se realizan.

2.7 Cualquier desviación de los procedimientos establecidos debe documentarse y explicarse. Desviaciones críticas deben ser investigadas y la investigación y sus conclusiones deben documentarse.

2.8 Ningún material debe liberarse o usarse antes de completar satisfactoriamente la evaluación por las unidades de calidad, a menos que en el lugar haya sistemas apropiados que permitan su uso (por ejemplo, liberar en cuarentena como se describe en la sección "Procedimientos de distribución", o el uso de materiales de partida o intermediarios pendientes de evaluación completa).

2.9 Deben existir procedimientos para notificar oportunamente a la gerencia responsable de inspecciones regulatorias, serias deficiencias BPF, productos con defectos y acciones relacionadas (por ejemplo, quejas relacionadas con calidad, recolección de mercado, acciones regulatorias, etc.).

### **Responsabilidades de Unidad(es) de Calidad**

2.10 La(s) unidad(es) de calidad debe involucrarse en todas las materias relacionadas con la calidad.

2.11 La(s) unidad(es) de calidad debe revisar y aprobar todos los documentos apropiados relacionados con calidad.

2.12 Las responsabilidades de mayor importancia de la(s) unidad(es) de calidad independiente no deben delegarse. Estas responsabilidades deben estar descritas por escrito y deben incluir, pero no necesariamente estar limitadas a:

1. Liberación o rechazo de todos los APIs. Liberación o rechazo de intermediarios para uso fuera de la compañía elaboradora;
2. Establecer un sistema de liberación o rechazo de materiales de partida, intermediarios y materiales de acondicionamiento y rotulado;
3. Revisión completa de los registros del lote de producción y de los controles del laboratorio de las etapas críticas del proceso antes de la liberación del API para su distribución;
4. Asegurar que las desviaciones críticas sean investigadas y resueltas;
5. Aprobar todas las especificaciones e instrucciones de la Orden Maestra de Producción;
6. Aprobar todos los procedimientos que impactan la calidad de intermediarios o APIs;
7. Asegurar que se realicen auditorías internas (autoinspecciones);
8. Aprobar intermediarios o APIs elaborados por contrato;
9. Aprobar cambios que potencialmente impacten en la calidad de intermediarios o APIs;

10. Revisar y aprobar protocolos de validación e informes;
11. Asegurar que las quejas relacionadas con la calidad son investigadas y resueltas;
12. Asegurar que existen sistemas efectivos para el mantenimiento y calibración del equipamiento crítico;
13. Asegurar que los materiales son testeados apropiadamente y los resultados son informados;
14. Asegurar que los datos de estabilidad permitan revaloraciones, fijar fechas de vencimiento y condiciones de almacenaje en APIs y/o intermediarios, cuando corresponda;
15. Realizar revisiones de calidad del producto (como se define en "Revisión de calidad del producto").

### **Responsabilidades para las Actividades de Producción**

2.13 La responsabilidad de las actividades de producción deben describirse por escrito y deben incluir, pero no necesariamente limitarse a:

1. Preparación, revisión, aprobación y distribución de instrucciones para la producción de intermediarios o APIs acorde a procedimientos escritos;
2. Producción de APIs, y cuando corresponda, intermediarios acorde a instrucciones preaprobadas;
3. Revisión de todos los registros de lote de producción y asegurarse que estén completos y firmados;
4. Asegurar que todas las desviaciones de producción son comunicadas, evaluadas, y que las desviaciones críticas son investigadas y las conclusiones registradas;
5. Asegurar que las instalaciones de producción se encuentren limpias y con adecuada desinfección;
6. Asegurar que las calibraciones necesarias hayan sido realizadas y se mantengan los registros;
7. Asegurar que el equipamiento y sus instrucciones de uso sean mantenidos y los registros sean llevados;
8. Asegurar que los protocolos de validación y los registros son revisados y aprobados;
9. Evaluación de las propuestas de cambio en el producto, proceso o equipamiento;
10. Asegurar que los cambios en las instalaciones y equipamiento sean calificados, cuando corresponda.

### **Auditorías Internas (Autoinspecciones)**

2.14 Para cumplir con los principios de BPF para APIs deben realizarse auditorías internas regulares de acuerdo con un programa aprobado.

2.15 Los resultados de las auditorías y las acciones correctivas deben documentarse y ser consideradas por el responsable de la firma. Las acciones correctivas convenidas deben completarse en tiempo y forma.

### **Revisión de Calidad del Producto**

2.16 Deben efectuarse revisiones periódicas de calidad de APIs con el objetivo de verificar la consistencia del proceso. Normalmente, tales revisiones deben ser realizadas y documentadas en forma anual y deben incluir al menos:

- Una revisión de resultados de controles críticos en proceso y de ensayos críticos en APIs;
- Una revisión de todos los lotes que no cumplieron con las especificaciones establecidas;
- Una revisión de todos los desvíos críticos o de no conformidad e investigaciones relacionadas;
- Una revisión de todo cambio realizado en el proceso o método analítico;
- Una revisión de los resultados del monitoreo del programa de estabilidad;

- Una revisión de todos los rechazos relacionados con la calidad, quejas y recolección del mercado;

- Una revisión de adecuación de acciones correctivas.

2.17 Los resultados de estas revisiones deben evaluarse y debe emprenderse una estimación de acciones correctivas o de revalidación. Las razones para tales acciones correctivas deben documentarse. Las acciones correctivas convenidas deben completarse en tiempo y forma.

### **3 PERSONAL**

#### **Calificación de Personal**

3.1 Debe haber un número adecuado de personal calificado con la apropiada educación, experiencia y/o entrenamiento para llevar a cabo y supervisar la elaboración de intermediarios y APIs.

3.2 Las responsabilidades de todo el personal involucrado en la elaboración de intermediarios y APIs deben estar especificadas por escrito.

3.3 El entrenamiento debe hacerse regularmente por personas calificadas y debe cubrir como mínimo las operaciones que cada empleado realiza y las GMP relacionadas con las funciones del empleado. Deben mantenerse registros de entrenamiento y estos deben ser periódicamente evaluados.

#### **Higiene del Personal**

3.4 El personal debe cumplir con hábitos de salud e higiene.

3.5 El personal debe vestir ropa limpia y adecuada para la actividad de elaboración con la cual está involucrado, y debe cambiarse cuando corresponda. La ropa protectora adicional, para cabeza, cara, manos y brazos debe usarse cuando sea necesario, para proteger intermediarios y APIs de la contaminación.

3.6 El personal debe evitar el contacto directo con intermediarios o APIs.

3.7 Fumar, comer, beber, mascar, y el almacenamiento de alimentos, debe restringirse a áreas asignadas separadas de las de elaboración.

3.8 El personal que sufre enfermedades infecciosas o con lesiones abiertas en superficies expuestas del cuerpo no debe ocuparse en actividades que puedan comprometer la calidad de los APIs. Cualquier persona que muestre en algún momento (tanto por examen médico o por observación de un supervisor) tener una aparente enfermedad o lesión abierta, debe excluirse de las actividades en las cuales las condiciones de salud puedan afectar adversamente la calidad del APIs, hasta que las condiciones sean corregidas o el personal médico calificado determine que la inclusión de la persona no arriesga la seguridad o calidad del APIs.

#### **Consultores**

3.9 Los consultores asesores de manufactura y control de intermediarios y APIs deben tener suficiente educación, entrenamiento y experiencia o una combinación de todo ello, para asesorar en la materia para la cual son contratados.

3.10 Deben llevarse registros exponiendo nombre, dirección y calificaciones del consultor, y tipo de servicio provisto por éste.

### **4 EDIFICIOS E INSTALACIONES (SERVICIOS DE SOPORTE)**

#### **Diseño y Construcción**

4.1 Los edificios e instalaciones usados en la manufactura de intermediarios y APIs deben ubicarse, diseñarse y construirse facilitando la limpieza, el mantenimiento y las operaciones apropiadas al tipo y etapa de elaboración. Las instalaciones deben diseñarse para minimizar la potencial contaminación. Si se hubiesen establecido especificaciones microbiológicas para intermediarios o APIs, las instalaciones deben diseñarse en forma apropiada para

limitar la exposición a contaminaciones microbiológicas inconvenientes.

4.2 Los edificios e instalaciones deben tener espacio adecuado para la ubicación ordenada del equipamiento y mantenerlo para prevenir confusiones y contaminación.

4.3 Todo equipamiento que posea por sí mismo protección adecuada del material (por ejemplo, sistema cerrado) puede ubicarse en el exterior.

4.4 El flujo de materiales y personal a través del edificio o anexos debe diseñarse para prevenir confusiones o contaminación.

4.5 Deben definirse áreas u otros sistemas de control para las siguientes actividades:

- Recepción, identificación, muestreo y cuarentena de materiales entrantes, pendientes de liberación;

- Cuarentena antes de la liberación de intermediarios y APIs;

- Muestreo de intermediarios y APIs;

- Permanencia de materiales rechazados antes de la disposición final (por ejemplo, devolución, reprocesado o destrucción);

- Almacenamiento de materiales liberados;

- Operaciones de producción;

- Acondicionamiento y etiquetado;

- Operaciones de laboratorio.

4.6 Debe proveerse al personal de los sanitarios adecuados, provistos de agua fría y caliente, así como de jabón o detergente apropiados, secadores de aire o servicio de toallas individuales. Deben estar separados de áreas de elaboración, pero con fácil acceso desde las mismas. Cuando sea necesario debe proveerse de adecuadas áreas de duchas o cambio de ropa.

4.7 Las áreas de laboratorio deben estar separadas del área de producción. Aquellas usadas para controles en proceso, pueden ubicarse en áreas de producción, teniendo en cuenta que las operaciones del proceso de producción no afecten adversamente la exactitud de las medidas de laboratorio, y el laboratorio y sus operaciones no afecten los procesos de producción de intermediarios o APIs.

### **Servicios**

4.8 Todos los servicios que puedan afectar la calidad del producto (por ejemplo: vapor, gases, aire comprimido y calefacción, ventilación y acondicionamiento de aire) deben estar calificados y monitoreados convenientemente y deberán tomarse acciones cuando los límites sean excedidos. Debe disponerse de esquemas para estos sistemas de servicios.

4.9 Debe proveerse cuando sea necesario de adecuada ventilación, filtración de aire y sistemas de extracción. Estos sistemas deberán diseñarse y construirse minimizando riesgos de contaminación y contaminación cruzada, y deberán incluir equipos para control de la presión de aire, microorganismos (si corresponde), polvo, humedad y temperatura en forma adecuada durante la etapa de elaboración. Se deberá prestar especial atención a aquellas áreas donde los APIs se encuentren expuestos al medio ambiente.

4.10 En el caso que el aire sea recirculado a áreas de producción, deben tomarse medidas apropiadas para el control de riesgo de contaminación cruzada.

4.11 Todas las cañerías instaladas deben estar apropiadamente identificadas. Además puede existir identificación de líneas individuales, documentación, sistemas de control computarizado, o medios alternativos. Las cañerías deben ubicarse apropiadamente para evitar el riesgo de contaminación de intermediarios o APIs.

4.12 Los drenajes deben ser de tamaño adecuado y deben estar provistos de una toma de aire o un dispositivo adecuado para evitar reflujos, cuando corresponda.

## **Agua**

- 4.13 El agua usada en la elaboración de APIs debe ser adecuada para dicho uso.
- 4.14 El agua de proceso debe como mínimo seguir la guía de OMS para calidad de agua potable, a menos que se justifique otra calidad.
- 4.15 Cuando el agua potable es insuficiente para asegurar la calidad del API, y son exigidas estrictas especificaciones químicas y/o microbiológicas de calidad de agua, deben establecerse especificaciones apropiadas para parámetros físico/químicos, recuento microbiano total, organismos objetables y/o endotoxinas.
- 4.16 Si el agua utilizada en el proceso es tratada por el elaborador para alcanzar una determinada calidad, el proceso de tratamiento debe validarse y monitorearse con límites apropiados de acción.
- 4.17 Cuando se elabora un API no estéril destinado a la producción de un medicamento estéril, el agua utilizada en la aislación final y en las etapas de purificación debe monitorearse y controlarse respecto del recuento microbiano total, organismos objetables y endotoxinas.

## **Áreas de Contención**

- 4.18 En la producción de materiales sensibilizantes tales como penicilinas y cefalosporinas, las áreas de producción deben ser dedicadas. Pueden incluir instalaciones, unidades manejadoras de aire y/o equipos de producción.
- 4.19 Áreas de producción dedicadas deberán también utilizarse cuando se trate de materiales de naturaleza infecciosa, de alta actividad farmacológica o toxicidad (por ejemplo, ciertos esteroides o agentes citotóxicos anticancerosos) a menos que los procedimientos de limpieza y/o inactivación estén validados y se mantengan.
- 4.20 Deben establecerse e implementarse medidas apropiadas para prevenir contaminación cruzada entre personal, materiales, etc., que se trasladen de un área dedicada a otra.
- 4.21 Ninguna actividad productiva (incluyendo pesada, molienda o envasado) de material no farmacéutico, altamente tóxico tales como herbicidas y pesticidas, no deberá realizarse utilizando las instalaciones y/o equipamiento usado para la producción de APIs. El manejo y almacenamiento de estos materiales deberá estar separado de los APIs.

## **Iluminación**

- 4.22 En todas las áreas debe proveerse de adecuada iluminación para facilitar la limpieza, el mantenimiento y las distintas operaciones.

## **Desagües y Residuos**

- 4.23 Todos los residuos y desechos (por ejemplo, sólidos, líquidos o gases provenientes de la elaboración) producidos en y desde los edificios y las áreas adyacentes deben eliminarse oportunamente de manera inocua y en forma sanitaria. Los contenedores y los conductos para materiales de desecho deben estar claramente identificados.

## **Sanitización y Mantenimiento**

- 4.24 Los edificios utilizados para la elaboración de intermediarios y APIs deben estar mantenidos apropiadamente y en condiciones de limpieza adecuadas.
- 4.25 Deben establecerse procedimientos escritos asignando responsabilidades para la sanitización y describiendo programas, métodos y equipamiento de limpieza y los materiales utilizados en los edificios e instalaciones.
- 4.26 Cuando sea necesario, deben también ser establecidos procedimientos escritos para el uso adecuado de rodenticidas, insecticidas, fungicidas y agentes fumigantes de limpieza y sanitizantes, para prevenir la contaminación del equipamiento, de los materiales de partida, de embalaje, etiquetado, intermediarios y APIs.

## **5 EQUIPAMIENTO DE PROCESO**

### **Diseño y Construcción**

5.1 El equipamiento usado en la manufactura de intermediarios y APIs debe ser de apropiado diseño y tamaño adecuado, y estar correctamente ubicado para el uso previsto, su limpieza, sanitización (si corresponde) y mantenimiento.

5.2 El equipamiento debe estar construido de forma tal que las superficies en contacto con los materiales de partida, intermediarios o APIs no alteren su calidad, más allá de especificaciones oficiales u otras.

5.3 El equipamiento de producción debe usarse sólo dentro del rango de su calificación de operación.

5.4 El equipamiento principal (por ejemplo reactores, contenedores de almacenamiento) y líneas de proceso instaladas de manera permanente usados durante la producción del intermediario o API, deben estar adecuadamente identificados.

5.5 Ninguna sustancia asociada con el funcionamiento del equipamiento tales como lubricantes, fluidos de enfriamiento o calefacción, deben estar en contacto con los intermediarios o APIs ni alterar su calidad, más allá de especificaciones oficiales u otras. Cualquier desviación de esto debería evaluarse para asegurar que no hay detrimento en la aptitud del material. Deben usarse, cuando sea posible, lubricantes y aceites grado alimenticio.

5.6 Cuando sea necesario debe usarse equipamiento cerrado o contenido. Si se utiliza un equipo abierto o se procede a la apertura del mismo, deben tomarse adecuadas precauciones para minimizar el riesgo de contaminación.

5.7 Debe mantenerse un conjunto de esquemas actualizados de equipamiento e instalaciones críticas (por ejemplo, instrumentación).

### **Mantenimiento y Limpieza del Equipamiento**

5.8 Deben establecerse programas y procedimientos (incluyendo asignación de responsabilidades) para el mantenimiento preventivo del equipamiento.

5.9 Deben establecerse procedimientos escritos para la limpieza del equipamiento y su subsecuente liberación de uso para la elaboración de intermediarios y APIs. Los procedimientos de limpieza deben contener suficientes detalles para permitir que operarios la efectúen en cada equipo de manera efectiva y reproducible. Estos procedimientos deberán incluir:

- Asignación de responsabilidad para la limpieza del equipamiento;
- Programas de limpieza incluyendo, cuando sea necesario, programas de sanitización;
- Descripción completa de métodos y materiales incluyendo dilución de agentes limpiadores utilizados;
- Cuando corresponda, instrucciones para desarmar y rearmar cada parte del equipo para asegurar una adecuada limpieza;
- Instrucciones para remover o destruir la identificación del lote anterior;
- Instrucciones para la protección de la contaminación del equipo limpio, previo su uso;
- Inspección del equipo para la limpieza inmediatamente antes del uso;
- Cuando corresponda, establecer el máximo tiempo que puede transcurrir entre el momento en que se completa el proceso y la limpieza del equipamiento.

5.10 Los equipos y utensilios deben limpiarse, guardarse y cuando corresponda sanitizarse o esterilizarse para prevenir contaminación o arrastre de material anterior que podría alterar la calidad del intermediario o API, más allá de especificaciones oficiales u otras.

5.11 Cuando el equipamiento está asignado a producción continua o campaña de sucesivos

lotes del mismo intermediario o API, el equipamiento debe limpiarse en intervalos apropiados para prevenir formación o arrastre de contaminantes (por ejemplo, niveles de microorganismos objetables).

5.12 Para prevenir contaminación cruzada, los equipos no dedicados deben limpiarse entre producción de diferentes materiales.

5.13 Deben definirse y justificarse los criterios de aceptación para residuos, los procedimientos y agentes de limpieza.

5.14 El equipamiento debe identificarse por medios apropiados respecto de su contenido y estado de limpieza.

### **Calibración**

5.15 El equipamiento de control, pesadas, medidas, monitoreo y ensayos críticos para asegurar la calidad de los intermediarios o APIs, deben ser calibrados acorde a procedimientos escritos y un programa establecido.

5.16 Las calibraciones deben realizarse utilizando estándares trazables o certificados, si existiera.

5.17 Deben conservarse registro de estas calibraciones.

5.18 El estado de calibración actualizado de equipamiento crítico debe ser conocido y verificado.

5.19 No deben utilizarse instrumentos que no posean criterios de calibración.

5.20 Las desviaciones de estándares de calibración aprobados en instrumentos críticos, debe investigarse para determinar el impacto en la calidad de los intermediarios o APIs elaborados utilizando este equipamiento después de la última calibración satisfactoria.

### **Sistemas Computarizados**

5.21 Los sistemas computarizados relacionados con BPF deben validarse. La profundidad y extensión de la validación depende de la diversidad, complejidad y lo crítico de la aplicación computarizada.

5.22 La calificación de la instalación y la calificación operacional debe demostrar la adecuación de hardware y software para realizar la tarea asignada.

5.23 El software comercialmente disponible que ha sido calificado no requiere el mismo nivel de testeo. Si el sistema que existe no fue validado en la instalación, una validación retrospectiva puede llevarse a cabo si está disponible la documentación adecuada.

5.24 Los sistemas computarizados deben tener suficientes controles para prevenir acceso no autorizado o cambio de datos. Debe haber control para prevenir omisiones en datos (por ejemplo, sistema desconectado y datos no capturados). Debe haber registro de cualquier cambio de datos echo, el ingreso previo, quien hizo el cambio y cuando.

5.25 Deben estar disponibles los procedimientos escritos para la operación y mantenimiento de los sistemas computarizados.

5.26 Cuando se ingresan manualmente datos críticos debe haber un control adicional en la exactitud de la entrada. Dicha operatoria puede ser realizada por un segundo operador o por el mismo sistema.

5.27 Si se producen incidentes en sistemas computarizados que puedan afectar la calidad de intermediarios o APIs, la confiabilidad de los registros o resultados de análisis, deben registrarse e investigarse.

5.28 Los cambios en sistemas computarizados deben realizarse de acuerdo a los cambios de procedimiento y deben ser formalmente autorizados, documentados y testeados. Los registros deben llevarse para todos los cambios, incluyendo modificaciones y mejoras hechas al hardware, software y cualquier otro componente crítico del sistema. Estos

registros deben demostrar que el sistema se mantiene en estado de validación.

5.29 Si se produce una caída del sistema o el mismo falla, lo cual conduce a una pérdida permanente de registros debe proveerse de un sistema "back up". Para todo sistema computarizado debe establecerse un medio de protección de aseguramiento de datos.

5.30 Los datos pueden ser registrados por un segundo medio además del sistema computarizado.

## **6 DOCUMENTACION Y REGISTRO**

### **Sistema de Documentación y Especificaciones**

6.1 Todos los documentos relacionados con la elaboración de intermediarios o APIs deben prepararse, revisarse, aprobarse y distribuirse de acuerdo a procedimientos escritos. Tales documentos pueden estar en papel o en forma electrónica.

6.2 La emisión, revisión, reemplazo y retiro de todos los documentos debe ser controlada con mantenimiento de revisiones históricas.

6.3 Un procedimiento debe ser establecido para la retención de todos los documentos apropiados (por ejemplo, informes de desarrollos históricos, de scale-up, de transferencia técnica y de procesos de validación; registros de entrenamiento, de producción, de control y de distribución). Los tiempos de retención de estos documentos deben especificarse.

6.4 Todos los registros de control, de producción y distribución deben ser retenidos por lo menos durante un año posterior a la fecha de vencimiento del lote. En el caso de APIs con fecha de re-análisis los registros deben mantenerse por lo menos durante tres años posteriores a la distribución completa del lote.

6.5 Las entradas en los registros deben ser realizadas indeleblemente en los espacios provistos para tal fin, inmediatamente después de realizada la actividad e identificando a la persona que la realiza. Las correcciones a dichas entradas deben poseer fecha y firma y permitir la lectura del original.

6.6 Durante el período de retención los registros originales o sus copias deben estar disponibles en el establecimiento donde se desarrollan las actividades descritas. Los registros pueden trasladarse a otro sitio por medios electrónicos u otros.

6.7 Las especificaciones, instrucciones, procedimientos y registros pueden retenerse como originales o copias certificadas tales como fotocopias, microfilms, microfichas u otros. Cuando se utilizan técnicas de reducción tales como microfilm o registro electrónico, debe encontrarse disponible el equipamiento adecuado para obtener una copia segura.

6.8 Se deben establecer y documentar especificaciones para material de partida, intermediarios cuando fuera necesario, APIs y materiales de etiquetado y acondicionamiento. Además debe establecerse especificaciones apropiadas para otros materiales como coadyuvantes de proceso, empackado u otros materiales, utilizados durante la producción de intermediarios o APIs que puedan impactar de forma crítica en la calidad de los mismos. Se deben establecer y documentar criterios de aceptación para controles en proceso.

6.9 Si se usa firma electrónica en los documentos ésta debe ser autenticada y segura.

### **Limpieza de Equipamiento y Registros de Uso**

6.10 Los registros de uso, limpieza, sanitización y/o esterilización y mantenimiento de los equipos principales deben llevar fecha y hora (si corresponde), producto, y número de lote de cada lote procesado en el equipo y la persona que ha realizado la limpieza y el mantenimiento del mismo.

6.11 Si el equipo está dedicado a la elaboración de un intermediario o API, los registros individuales del equipo no son necesarios si los lotes del intermediario o API siguen una

secuencia trazable. En el caso en que se utilicen equipos dedicados, los registros de limpieza, mantenimiento y uso pueden formar parte del registro de lote.

### **Registros de Materiales de partida, Intermediarios, Materiales de empaque y rotulado de APIs.**

6.12 Los registros deben mantenerse incluyendo:

- El nombre del elaborador, identidad y cantidad de cada despacho de cada lote de material de partida, intermediarios, o materiales de empaque y rotulado para los APIs; el nombre del proveedor; el número de control del proveedor, si se conoce, u otro número de identificación; el número asignado y la fecha de recepción.
- Los resultados de cualquier test o análisis realizado y las conclusiones derivadas de los mismos.
- Registros trazables del uso de materiales.
- Documentación correspondiente al examen y revisión de los materiales de empaque y rotulado de APIs, en conformidad con las especificaciones establecidas.
- La decisión final respecto al rechazo de materiales de partida, materiales de empaque y rotulado de APIs y sus intermediarios.

6.13 Los rótulos maestros (aprobados) deben mantenerse para ser comparados con los emitidos

### **Instrucciones Maestras de Producción (Registros Maestros de Producción y Control)**

6.14 Para asegurar la uniformidad de lote a lote, las instrucciones maestras de producción para cada intermediario y API deben ser preparadas, fechadas y firmadas por una persona, e independientemente chequeadas, fechadas y firmadas por personal de la unidad de calidad.

6.15 Las instrucciones deben incluir:

- El nombre del intermediario o API a ser elaborado y un código de identificación de referencia si corresponde.
- Una lista completa de materiales de partida, e intermediarios designados por los nombres o códigos suficientemente específicos para identificar cualquier característica especial de calidad.
- Un informe exacto de la cantidad o proporción de cada material de partida o intermediario a ser usado, incluyendo la unidad de medida. Cuando la cantidad no es fija, el cálculo para cada tamaño de lote debe incluirse. Se deben justificar las variaciones en las cantidades.
- El área de elaboración y el equipamiento utilizado.
- Las instrucciones detalladas de producción deben incluir:
  - Secuencias a seguir.
  - Especificaciones de proceso.
  - Instrucciones de muestreo y controles en proceso con sus criterios de aceptación cuando corresponda.
  - Tiempos límites para completar etapas individuales del proceso y/o el proceso total cuando corresponda.
  - Rendimientos esperados en los tiempos y etapas del proceso.
- Cuando sea necesario anotaciones especiales y precauciones a seguir.
- Instrucciones para almacenamiento del intermediario o API, para asegurar su aptitud de uso, incluyendo materiales de acondicionamiento y rotulado, y condiciones y tiempos límites de almacenamiento.

### **Registros de lote de Producción y Control**

6.16 Los Registros de Producción deben prepararse para cada intermediario y API y deben incluir información completa relacionada a la producción y control de cada lote. El registro

de cada lote de producción debe controlarse antes de su emisión para asegurar que corresponda a la versión correcta y sea una reproducción segura de las instrucciones maestras de producción.

6.17 Los registros deben enumerarse con un único número de identificación o lote, fechados y firmados al ser emitidos. En producción continua, el código de producto junto con la fecha y la hora pueden servir como única identificación hasta que el número final se asigne.

6.18 La documentación de cada etapa significativa del proceso en el registro del lote de producción debe incluir:

- Fecha y tiempos.
- Identificación de los principales equipos (por ejemplo: reactores secadores, mezcladoras, etc.) usados.
- Identificación específica de cada lote incluyendo pesos, medidas, y número de lotes de materiales de partida, intermediarios o cualquier material reprocesado usado durante la elaboración.
- Resultados reales registrados para parámetros críticos de procesos.
- Muestreos realizados.
- Firma de las personas que llevan a cabo y supervisan o chequean directamente cada etapa crítica en la operación.
- Resultados de análisis de laboratorio en proceso.
- Rendimiento real en etapas y tiempos del proceso.
- Descripción del empaque y rotulado para intermediarios o APIs .
- Rótulos representativos del API o intermediario.
- Cualquier desviación detectada, su evaluación, su investigación si corresponde o una referencia de que la misma se realiza separadamente.
- Resultados del test de liberación.

6.19 Deben establecerse y seguirse procedimientos escritos para las desviaciones críticas o fallas observadas en lotes de intermediarios o APIs para cumplir especificaciones. La investigación debe extenderse a otros lotes que puedan estar asociados con fallas o desviaciones específicas.

### **Registros de Laboratorio de Control**

6.20 Los registros de laboratorio de control deben incluir datos completos obtenidos de los análisis realizados para asegurar el cumplimiento con los estándares y especificaciones establecidas, incluyendo:

- Una descripción de las muestras recibidas para ensayo, incluyendo el nombre del material u origen, número de lote u otro código distintivo, fecha de muestreo y, cuando corresponda, la cantidad y la fecha de recepción de las mismas.
- Una referencia de cada método de análisis utilizado.
- Una referencia sobre pesadas y medidas de muestras utilizadas para cada análisis según el método descrito; datos sobre preparación y análisis de estándares de referencia, reactivos y soluciones estándar.
- Un registro completo de los datos crudos generados en cada análisis, cromatogramas, espectros y registros debidamente identificados con el número de lote analizado.
- Hoja de cálculo incluyendo, por ejemplo unidades de medida, factores de conversión y equivalencias.
- Informe de los resultados y su comparación con los criterios de aceptación establecidos.
- Firma del analista y fecha en que se realizaron los análisis.

- Fecha y firma de un supervisor.
- 6.21 Los informes completos deben mantenerse para:
- Cualquier modificación de un método analítico establecido.
  - Calibración periódica de instrumentos y aparatos.
  - Ensayos de estabilidad realizados en APIs.
  - Investigaciones sobre datos fuera de especificaciones.

#### **Revisión de Registros de lote de producción.**

6.22 Los procedimientos escritos deben establecerse y seguirse para la revisión y aprobación de registros de lote de producción y control de laboratorio, incluyendo empaque y rotulado, para determinar el cumplimiento con las especificaciones establecidas del intermediario o API antes de liberar el lote o distribuirlo.

6.23 Los registros de lote de producción y control de laboratorio de etapas críticas del proceso deben ser revisados y aprobados por la unidad de calidad antes que el lote de API sea liberado o distribuido. Los correspondientes a etapas no críticas del proceso pueden ser revisados por personal calificado de producción u otras unidades, siguiendo procedimientos aprobados por la unidad de calidad.

6.24 Toda desviación, investigación e informe fuera de especificaciones, debe ser revisado como parte del registro de lote previo a su liberación.

6.25 La unidad de calidad puede delegar a la de producción, la responsabilidad y autoridad para liberar intermediarios, excepto en aquellos casos en que el intermediario se transfiera a un destino en el cual se halla fuera del control del fabricante.

### **7- MANEJO DE MATERIALES**

#### **Controles Generales**

7.1 Deben existir procedimientos que describan la recepción, identificación, cuarentena, almacenamiento, manipulación, muestreo, análisis y aprobación o rechazo de materiales.

7.2 Los elaboradores de intermediarios y/o APIs deben poseer un sistema para la evaluación de suministros de materiales críticos.

7.3 Los materiales deben ser adquiridos de acuerdo a especificaciones establecidas a proveedores aprobados por la unidad de calidad.

7.4 Si el proveedor de un material crítico no es el elaborador, el productor del intermediario y/o API debe disponer del nombre y la dirección del mismo.

7.5 Los cambios de proveedor de materiales de partida críticos deben ser tratados de acuerdo a la sección 13, Control de Cambios.

#### **Recepción y Cuarentena**

7.6 Desde el ingreso y hasta su aprobación, cada contenedor o grupo de contenedores de materiales debe ser examinado visualmente para un correcto rotulado (incluida la correlación entre el nombre usado por el proveedor y el utilizado en la empresa si fuesen diferentes), daños en el contenedor, sellos rotos y evidencias de descomposición o contaminación. Los materiales deben permanecer en cuarentena hasta haber sido muestreados, analizados o examinados si corresponde y liberados para su uso.

7.7 Antes de que los materiales ingresados sean mezclados con el stock existente (por ejemplo: solventes o stocks en silos) deben ser identificados correctamente, analizados si corresponde, y liberados. Los procedimientos deben estar disponibles para prevenir descarga errónea de materiales en el stock existente.

7.8 Si los graneles recibidos se almacenan en tanques no dedicados, debe asegurarse que no existe contaminación cruzada a partir de los mismos. Para asegurar que esto no ocurra debe incluirse en forma total o parcial la siguiente documentación:

- Certificado de limpieza
- Análisis de trazas de impurezas
- Auditorías del proveedor

7.9 Se deben identificar los contenedores principales y sus correspondientes conductos, así como las líneas de llenado y descarga.

7.10 Cada contenedor de materiales o grupo de ellos, debe identificarse con un código distintivo, lote o número de recepción. Dicho número debe ser usado en el registro de disposición de cada lote. Debe existir un sistema que permita identificar el estado de cada lote.

### **Muestreo y Análisis de Materiales de Producción Recibidos**

7.11 Se debe realizar al menos un análisis para verificar la identidad de cada lote de material, con excepción de los materiales descritos en 7.12. Un certificado de análisis del proveedor puede ser usado en lugar de realizar otros ensayos, con tal que el elaborador posea un sistema para la evaluación de sus proveedores.

7.12 La aprobación del proveedor debe incluir una evaluación que aporte evidencia adecuada de que el elaborador puede proveer consistentemente materiales que cumplan especificaciones. Se deben realizar análisis completos sobre por lo menos tres lotes antes de reducir los análisis internos. Sin embargo, como mínimo, un análisis completo debe ser llevado a cabo a intervalos apropiados y comparado con el Certificado de Análisis. La confiabilidad de los Certificados de Análisis debe chequearse a intervalos regulares.

7.13 Los coadyuvantes de proceso, materiales de partida altamente tóxicos o peligrosos, otros materiales especiales o materiales transferidos a otra unidad dentro del control de la compañía, no requieren análisis si el Certificado de Análisis del elaborador se obtiene, demostrando que dichos materiales de partida cumplen con las especificaciones establecidas. El examen visual de los contenedores, su rótulo y el registro de su número de lote, debe ayudar en la identificación de dichos materiales. La ausencia de análisis propios para estos materiales, debe justificarse y documentarse.

7.14 El muestreo del lote de material debe ser representativo. El método de muestreo debe especificar el número de contenedores a muestrear, que parte del contenedor es muestreada y la cantidad de material a muestrear en cada contenedor. El número de contenedor a muestrear y el tamaño de la muestra debe basarse en un plan de muestreo que tenga en consideración lo crítico del material, la variedad del material, los datos de calidad históricos del proveedor y la cantidad necesaria para el análisis.

7.15 El muestreo debe realizarse en un ambiente definido y con procedimientos diseñados para prevenir la contaminación del material muestreado y de otros materiales.

7.16 Los contenedores a muestrear deben ser abiertos cuidadosamente y posteriormente cerrados. Debe indicarse que el mismo ha sido muestreado.

### **Almacenamiento**

7.17 Los materiales deben manipularse y almacenarse de manera de prevenir degradación, contaminación y contaminación cruzada.

7.18 Los materiales almacenados en tambores, cajas, o bolsas, no deben situarse sobre el piso y, cuando corresponde, adecuadamente separados para permitir su limpieza o inspección.

7.19 Los materiales deben almacenarse en condiciones y por un período de tiempo que no afecte de manera adversa su calidad, y debe controlarse que se utilice primero el stock más antiguo.

7.20 Ciertos materiales pueden almacenarse al aire libre en contenedores adecuados,

provistos de rótulos de identificación que permanezcan legibles. Los contenedores deben limpiarse previamente a ser abiertos para su uso.

7.21 Los materiales rechazados deben identificarse y controlarse bajo un sistema de cuarentena diseñado para prevenir su uso en la elaboración.

### **Re-evaluación**

7.22 Cuando corresponda los materiales deben ser re-evaluados para determinar la conveniencia de su uso (por ejemplo, luego de un prolongado almacenamiento o exposición al calor o la humedad).

## **8. PRODUCCION Y CONTROLES EN PROCESO**

### **Operaciones de Producción**

8.1 Los materiales de partida para la elaboración de intermediarios y APIs deben pesarse bajo condiciones que no afecten su idoneidad. Los instrumentos de pesada y medida deben ser convenientemente precisos para el uso propuesto.

8.2 Si el material es subdividido para su posterior uso en operaciones de producción, los contenedores deben ser adecuados e identificarse con la siguiente información:

- Nombre del material y/o código.
- Número de control o recepción.
- Peso o medida del material en el nuevo envase.
- Fecha de reanálisis o re-evaluación, si corresponde.

8.3 Las pesadas críticas, medidas u operaciones de subdivisión del material deben estar sujetas a un control equivalente. Previo a su uso, personal de producción debe verificar que los materiales son los especificados en el registro de lote para el intermediario o API propuesto.

8.4 Otras actividades críticas deben estar sujetas a un control equivalente.

8.5 Los rendimientos reales deben compararse con los esperados en las distintas etapas de producción. Los rendimientos esperados y sus respectivos rangos deben establecerse basados en pruebas de laboratorio, escalas piloto o datos de manufactura. Las desviaciones en el rendimiento asociadas con etapas críticas del proceso, deben investigarse para determinar su impacto o potencial impacto en la calidad resultante de los lotes correspondientes.

8.6 Cualquier desviación debe documentarse, explicarse e investigarse.

8.7 El estado de las unidades principales del equipamiento de proceso debe indicarse, ya sea en las unidades individuales o por medio de documentación apropiada, sistema computarizado u otros medios.

8.8 Los materiales a ser reprocesados deben controlarse adecuadamente para prevenir su uso no autorizado.

### **Tiempos límites**

8.9 Si se establece un tiempo límite en las instrucciones maestras de producción (ver 6.14) el mismo debe asegurar la calidad de los intermediarios y APIs. Las desviaciones deben ser documentadas y evaluadas. Los tiempos límites pueden ser inapropiados cuando durante el proceso se deba alcanzar un valor previsto para determinado parámetro (por ejemplo: ajuste de pH, hidrogenación, secado hasta una especificación predeterminada). En este caso, las etapas del proceso o la finalización de las reacciones deben determinarse por muestreos y análisis en proceso.

8.10 Los intermediarios necesarios para procesos posteriores deben almacenarse bajo condiciones apropiadas que aseguren su aptitud de uso.

### **Muestreo y Controles en Proceso**

8.11 Se deben establecer procedimientos escritos que permitan monitorear la evolución y el control de etapas del proceso, las cuales puedan causar variabilidad en la calidad de intermediarios y APIs. Los controles en proceso y sus criterios de aceptación deben definirse basándose en la información obtenida durante las etapas de desarrollo o por datos históricos.

8.12 El criterio de aceptación y el tipo y alcance de los controles, dependerán de la naturaleza del intermediario o API que se esté elaborando, de la reacción o etapa del proceso que se esté realizando y del grado en que el proceso pueda producir una variación en la calidad del producto. En las primeras etapas de proceso puede ser apropiado realizar controles en proceso menos exigentes, mientras que controles más estrictos deben realizarse en las últimas etapas (por ejemplo etapas de aislación, purificación).

8.13 La unidad(es) de calidad debe escribir y aprobar controles críticos en proceso (y monitoreo de procesos críticos), incluyendo puntos de control y métodos utilizados.

8.14 Los controles en proceso pueden ser realizados por personal calificado del Departamento de producción. El proceso puede ser ajustado sin aprobación previa por la unidad(es) de calidad, si el ajuste se realiza dentro de los límites aprobados por la unidad(es) de calidad. Todos los controles y resultados deben ser exhaustivamente documentados como parte del registro de lote.

8.15 Deben existir procedimientos escritos para métodos de muestreo de materiales en proceso, intermediarios y APIs. Los planes de muestreo y procedimientos deben basarse en prácticas de muestreo científicamente ciertas.

8.16 Los muestreos en proceso deben realizarse utilizando procedimientos que eviten la contaminación del material muestreado. Los procedimientos deben establecerse de manera de asegurar la integridad de la muestra después de obtenida.

8.17 Normalmente no son necesarias investigaciones de datos fuera de especificación para aquellos análisis en proceso realizados con el propósito de monitorear y/o ajustar el mismo.

#### **Mezcla de Lotes de Intermediarios o APIs**

8.18 Para el propósito de este documento "mezcla" se define como el proceso de combinar materiales dentro de la misma especificación para producir un intermediario o API homogéneo. La mezcla de fracciones en proceso de un lote en particular (por ejemplo recolección de varias cargas de centrífuga a partir de un único lote de cristalización) para su posterior procesamiento, se considera parte del proceso de producción y no una mezcla.

8.19 Los lotes fuera de especificación no deben ser mezclados con otros lotes con el propósito de cumplir especificaciones. Cada lote incorporado en la mezcla debe ser elaborado usando el proceso establecido y debe ser analizado individualmente corroborando que cumpla especificaciones antes de ser incorporado a la mezcla.

8.20 Las operaciones aceptables en el mezclado incluyen, pero no se limitan a:

- Mezclado de pequeños lotes para incrementar el tamaño de lote;
- Mezcla de remanentes (por ejemplo pequeñas cantidades de material aislado) provenientes de lotes del mismo intermediario o API para formar un único lote.

8.21 Los procesos de mezclado deben ser adecuadamente controlados y documentados, y el lote de la mezcla debe ser analizado debiendo cumplir las especificaciones establecidas.

8.22 El registro de lotes del proceso de mezclado debe permitir la trazabilidad retrospectiva hacia los lotes individuales que dieron origen a la mezcla

8.23 Cuando los parámetros físicos de los APIs son críticos (por ejemplo: APIs usados en formas sólidas orales o suspensiones), las operaciones de mezclado deben validarse para demostrar homogeneidad del lote obtenido. La validación debe incluir el análisis de

parámetros críticos (por ejemplo, distribución de tamaño de partícula, densidad del granel) que pueden ser afectados.

8.24 Si el proceso de mezclado afecta la estabilidad, deben realizarse controles adecuados al producto obtenido.

8.25 La fecha de expiración o de re-análisis del lote obtenido por mezcla debe basarse en la fecha de elaboración del remanente o del lote más antiguo utilizado en la mezcla.

#### **Control de Contaminación**

8.26 Si existe un control adecuado, los materiales remanentes pueden ser transferidos a sucesivos lotes del mismo intermediario o API. Los ejemplos incluyen residuos adheridos a las paredes de un micronizador, capa residual de cristales húmedos posterior a la descarga de centrífuga y una descarga incompleta de fluidos o cristales provenientes de reactores hacia el siguiente paso del proceso. Esta práctica no debe dar lugar a una transferencia de degradados o de contaminación microbiana que pueda alterar el perfil de impurezas establecido para el API.

8.27 Las operaciones de producción deben realizarse de manera de prevenir la contaminación de intermediarios o APIs por otros materiales.

8.28 Se deben tomar precauciones para evitar la contaminación cuando se manipulan APIs posteriormente a su purificación.

### **9 EMPAQUE Y ROTULADO IDENTIFICATORIO DE APIS E INTERMEDIARIOS**

#### **Generalidades**

9.1 Deberán escribirse procedimientos que describan la recepción, identificación, cuarentena, muestreo, evaluación, liberación y manipuleo de los materiales de empaque y rotulado.

9.2 Dichos materiales deberán cumplir con especificaciones establecidas. Los materiales que no las cumplan deberán ser rechazados a fin de evitar su utilización accidental.

9.3 Deberán llevarse registros del movimiento de dichos materiales sean éstos aceptados o rechazados, especificando su recepción y evaluación.

#### **Materiales de Empaque**

9.4 El envase debe proveer protección adecuada del APIs o Intermediarios contra deterioro o contaminaciones que pudieran darse durante su transporte o almacenamiento.

9.5 El envase debe ser limpio y, cuando el producto lo requiera, sanitizado en forma adecuada para el uso pretendido. No debe ser reactivo, aditivo o absorbente como para alterarla calidad del producto dentro de los límites especificados.

9.6 Si el envase es reutilizable, deberá ser limpiado según procedimientos escritos.

#### **Emisión y Control de Rótulos**

9.7 El acceso a las áreas de rotulado estará restringido a personal autorizado.

9.8 Deben usarse procedimientos para conciliar las cantidades de materiales emitidos, utilizados y devueltos. Toda discrepancia deberá ser investigada, y dicha investigación deberá ser aprobada por el Departamento de Calidad.

9.9 Todo exceso de materiales ya impresos con un número de lote, deberá ser destruido. Los materiales destinados a devolución deberán almacenarse apropiadamente de forma de evitar confusiones.

9.10 Los rótulos obsoletos deberán ser destruidos.

9.11 El instrumental utilizado para la impresión de rótulos debe ser controlado de forma de asegurar que toda impresión realizada cumpla con las especificaciones del Registro de Producción de cada lote.

9.12 Los rótulos emitidos para un lote deben ser examinados cuidadosamente a fin de verificar la conformidad con las especificaciones del Registro Maestro de Producción. El resultado de dicha examinación deberá ser documentado.

9.13 El Registro de Producción de cada lote deberá guardar un ejemplar del rótulo correspondiente.

### **Operaciones de Empaque y Rotulado**

9.14 Deberán existir procedimientos documentados a fin de asegurar el uso de los materiales de empaque y rotulado apropiados.

9.15 Deberá prevenirse toda confusión durante las operaciones de rotulado, por medio de una adecuada separación espacial entre las operaciones relacionadas con distintos APIs o Intermediarios.

9.16 Los rótulos usados en los envases de APIs e Intermediarios deben indicar el nombre o código identificador del producto, el número de lote, y las condiciones de almacenamiento dado que dicha información es crítica para asegurar la calidad del producto.

9.17 Si el APIs o Intermediarios se transferirá a algún destino en el cual no se hallará bajo el control del fabricante, deberá incluirse también en el rótulo los datos correspondientes a: nombre y dirección del fabricante, cantidad de producto contenido, condiciones especiales de transporte, y requerimientos legales especiales. Si el API posee una fecha de vencimiento, ésta debe indicarse en el rótulo y en el Certificado de Análisis. Si el producto posee una fecha de re-evaluación, ésta debe indicarse en el rótulo y/o en el Certificado de Análisis.

9.18 Las instalaciones para el empaque y el rotulado deben ser inspeccionadas inmediatamente antes de ser usadas, a fin de asegurar que ningún material necesita ser cambiado para la próxima operación. El resultado de dicha inspección deberá asentarse en los registros de producción o control del lote.

9.19 Los APIs e Intermediarios empacados y rotulados deben inspeccionarse a fin de verificar que los envases llevan el rótulo correcto. El resultado de dicha inspección deberá asentarse en los registros de producción o control del lote.

9.20 Los envases de APIs o Intermediarios que se transferirán a algún destino en el cual no se hallarán bajo el control del fabricante, deberán cerrarse herméticamente, de forma que si dicho cierre es violado, el receptor estará alertado acerca de la posibilidad de que el producto se halle alterado.

## **10- ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION**

### **Procedimientos de Almacenamiento**

10.1 Las instalaciones deben ser adecuadas para el depósito de todos los materiales en condiciones apropiadas (por ejemplo, temperatura y humedad controladas cuando esto sea necesario). Deben llevarse registros de dichas condiciones cuando estas sean críticas para el mantenimiento de las características del producto.

10.2 A menos que exista un sistema alternativo para prevenir el uso no autorizado o accidental de los productos correspondientes a cuarentena, rechazo, devolución o recuperación, deberán asignarse áreas separadas de almacenamiento temporario para dichos productos hasta que se tome la decisión sobre el destino que se les dará.

### **Procedimientos de Distribución**

10.3 Los APIs e Intermediarios sólo podrán ser liberados para su distribución a terceros cuando el Departamento de Calidad los haya liberado. Los APIs e Intermediarios en cuarentena podrán ser transferidos a hacia otros Departamentos bajo el control de la empresa cuando el Departamento de Calidad así lo autorice, y si los controles y

documentación están en regla.

10.4 Los APIs e Intermediarios deben transportarse de forma de no afectar su calidad.

10.5 Las condiciones especiales de transporte o almacenamiento deben constar en el rótulo de los APIs e Intermediarios que así lo requieran.

10.6 El elaborador debe asegurar que el contratista de transporte para los APIs e Intermediarios conozca y cumpla las condiciones de almacenamiento y transporte adecuadas.

10.7 Debe existir un sistema de registros de distribución que permita la recuperación de cada lote de APIs y/o Intermediarios.

## **11 CONTROLES DE LABORATORIO**

### **Controles Generales**

11.1 Los Departamentos de Calidad independientes deben tener a su disposición instalaciones de laboratorio adecuadas.

11.2 Deberán existir procedimientos documentados para el muestreo, la evaluación, la aprobación o rechazo, y el registro y archivo de los datos de laboratorio. Los registros del laboratorio deben llevarse de acuerdo con la Sección "Registros de Laboratorio de Control".

11.3 Las especificaciones, técnicas de muestreo y procedimientos de evaluación deben ser apropiados y con fundamento científico, a fin de asegurar que las materias primas, los APIs, los Intermediarios y los materiales de rótulo y empaque cumplen con los estándares de calidad y/o pureza. Las especificaciones y procedimientos de evaluación deben ser consistentes con aquellos registrados en los archivos. Podrán existir especificaciones adicionales a las incluidas en los archivos. Las especificaciones, técnicas de muestreo y procedimientos de evaluación, incluidos los cambios en ellos, deben ser esbozados por una unidad organizacional adecuada, y aprobados por el Departamento de Calidad.

11.4 Las especificaciones para los APIs deben ser establecidas de acuerdo con estándares aceptados, y consistentes con los procesos de manufactura. Ellas deben incluir un control de impurezas (por ejemplo, impurezas orgánicas e inorgánicas, y residuos de solventes). Si los APIs tienen una especificación de pureza microbiológica, deberán establecerse y cumplirse límites apropiados para el recuento de microorganismos, y ausencia de microorganismos objetables. Si los APIs tienen una especificación para endotoxinas, deberán establecerse y cumplirse límites apropiados.

11.5 Los controles de laboratorio deben documentarse en el momento de su ejecución. Toda desviación de los procedimientos descritos deberá documentarse y explicarse.

11.6 Todo resultado fuera de especificación (OOS) deberá ser investigado y documentado de acuerdo con un procedimiento. Dicho procedimiento requerirá análisis de datos, evaluación de la existencia de algún problema de relevancia, designación de acciones correctivas, y conclusiones. Todo remuestreo y/o re-evaluación tras un OOS debe realizarse según un procedimiento documentado.

11.7 Los reactivos y soluciones estándar deben prepararse y rotularse siguiendo procedimientos escritos. Deberá establecerse adecuadamente una fecha de expiración para reactivos y soluciones estándar.

11.8 Para la elaboración de APIs se deberá contar con un Estándar de Referencia Primario adecuado, cuya fuente deberá estar documentada. Deberán llevarse registros del almacenamiento y el uso de cada Estándar de Referencia Primario, de acuerdo con las recomendaciones del proveedor. Los Estándares de Referencia Primario provistos por una fuente reconocida oficialmente se usan normalmente sin evaluación previa, siempre que se

hayan mantenido bajo las condiciones recomendadas por el proveedor.

11.9 Cuando no se dispone un Estándar de Referencia Primario de una fuente reconocida oficialmente, deberá establecerse un "Estándar Primario de la casa". Este deberá evaluarse adecuadamente para establecer totalmente su identidad y pureza. Dicha evaluación se documentará apropiadamente.

11.10 Se deberá preparar, identificar, evaluar, aprobar y almacenar un Estándar de Referencia Secundario. La aptitud de cada lote del Estándar de Referencia Secundario debe determinarse antes de ser usado por primera vez, comparándolo con el Estándar de Referencia Primario. Además, cada lote deberá ser re-evaluado periódicamente según un protocolo escrito.

#### **Evaluación de APIs e Intermediarios**

11.11 Sobre cada lote de APIs e intermediarios se realizarán ensayos de laboratorio adecuados para determinar su cumplimiento con las especificaciones.

11.12 Para cada APIs se establecerá un perfil de impurezas describiendo las impurezas identificadas o no en un típico lote, producido bajo un proceso de producción controlado específico. Dicho perfil de impurezas algún dato analítico de identidad (por ejemplo, tiempo de retención), el rango de cada impureza observada, y la clasificación de cada impureza identificada (por ejemplo, orgánica, inorgánica, solvente). Normalmente, el perfil de impurezas es dependiente del proceso de producción y del origen del APIs. El perfil de impurezas no suele ser necesario para APIs de origen vegetal o provenientes de tejidos animales. Las consideraciones biotecnológicas se hallan descritas en ICH Guideline Q6B.

11.13 El perfil de impurezas debe ser comparado, a intervalos adecuados, contra los datos históricos, a fin de detectar cambios en el APIs provenientes de modificaciones en la material de partida, en parámetros operativos de los equipos, o en el proceso de producción.

11.14 Cuando exista una especificación de calidad microbiológica, sobre cada lote de APIs e Intermediarios deberán realizarse los ensayos microbiológicos apropiados.

#### **Validación de Procedimientos Analíticos** (ver sección 12)

##### **Certificados de Análisis**

11.15 Para cada lote de APIs o intermediarios deberá emitirse un Certificados de Análisis auténtico cuando este sea solicitado.

11.16 El Certificados de Análisis deberá proveer información acerca de nombre del APIs o intermediarios, número de lote, grado y fecha de liberación cuando éstos correspondan.

Para APIs o intermediarios que posean fecha de vencimiento, ésta debe constar en el Certificado de Análisis y en el rótulo. Para APIs o Intermediarios que posean fecha de reevaluación,

ésta debe constar en el Certificado de Análisis y/o en el rótulo.

11.17 El Certificado de Análisis debe incluir cada evaluación desarrollada de acuerdo los requerimientos del cliente, incluyendo los límites de aceptación, y los resultados numéricos obtenidos cuando correspondan.

11.18 El Certificado de Análisis deberá estar fechado y firmado por personal autorizado del Departamento de Calidad, y en él debe constar el nombre, dirección y teléfono del elaborador original. Cuando el análisis lo haya llevado a cabo un reacondicionador o reprocesador, los datos (nombre, dirección y teléfono) que deberán constar el Certificado de Análisis serán los de este último, y se añadirá además una referencia con el nombre del elaborador original.

11.19 Si un nuevo Certificado de Análisis fuera emitido por o en nombre de un reacondicionador, reprocesador o agente, el Certificado deberá llevar los datos (nombre,

dirección y teléfono) del laboratorio que realizó los análisis. Además deberá incluir una referencia con el nombre del elaborador original, y una copia del Certificado de Análisis original.

### **Monitoreo de la Estabilidad de APIs**

11.20 Debe diseñarse un Programa documentado de Monitoreo "on-going" a fin de controlar las características de estabilidad de los APIs. Los resultados se utilizarán para confirmar las condiciones apropiadas de almacenamiento, y las fechas de re-evaluación y expiración.

11.21 Los procedimientos usados en la evaluación de estabilidad deben estar validados y ser indicadores de la estabilidad.

11.22 Las muestras para evaluación de estabilidad deben almacenarse en envases que simulen o se asemejen a los envases de venta.

11.23 Normalmente, los primeros tres lotes comerciales de APIs elaborados ingresan al Programa de Monitoreo para confirmar las fechas de re-evaluación y expiración. De cualquier forma, cuando los datos de estudios previos indiquen que el APIs es probablemente estable por al menos dos años, podrán ingresarse al Programa menos de tres lotes.

11.24 A partir de entonces, se agregará al Programa al menos un lote de APIs por año (salvo que no se haya elaborado ninguno) para confirmar los datos de estabilidad.

11.25 En el caso de productos con vida estable corta, la evaluación debe hacerse más frecuentemente. Por ejemplo, en el caso de productos biotecnológicos o biológicos cuya vida estable suele ser de un año o menos, la evaluación debe hacerse mensualmente durante los primeros tres meses, y a partir de ahí, a intervalos de tres meses. Cuando existan datos que confirmen que la estabilidad del producto no está comprometida, se podrá considerar la eliminación o modificación de algunos intervalos.

11.26 Cuando corresponda, las condiciones estables de almacenamiento deberán ser consistentes con la ICH Guideline de estabilidad.

### **Fechas de Re-evaluación y Expiración**

11.27 Cuando un producto se transferirá fuera del control del sistema de control de materiales del elaborador, y se le asigna una fecha de re-evaluación, deberá disponer de la información correspondiente a estabilidad (por ejemplo, fecha de publicación, resultados de la evaluación).

11.28 La fecha de re-evaluación o expiración deberá estar basada en la evaluación de datos obtenidos de estudios de estabilidad. Es de uso más común la fecha de re-evaluación que la de expiración.

11.29 Pueden obtenerse datos preliminares de la fecha de re-evaluación o expiración a partir de lotes a escala piloto si: (1) El método y procedimiento de manufactura del lote piloto simulan el proceso final a utilizarse en la manufactura a escala comercial; y (2) La calidad del producto obtenido es representativa de aquel que se obtendrá a escala comercial.

11.30 Deberá guardarse una muestra representativa que permita desarrollar la re-evaluación cuando corresponda.

### **Muestras de Retención o Reserva**

11.31 La finalidad de la toma de Muestras de Retención es permitir potenciales evaluaciones futuras de la calidad de los lotes de APIs o intermediarios. No se utilizarán para futuras evaluaciones de estabilidad.

11.32 Las Muestras de Retención se guardarán, adecuadamente identificadas, hasta un año posterior a la fecha de expiración establecida por el elaborador, o hasta tres años posteriores

a la fecha de distribución (entre ambos, se tomará el plazo más largo). Para APIs con fecha de re-evaluación, se tomarán Muestras de Retención similares, las cuales se guardarán por tres años tras la completa distribución por parte del elaborador.

11.33 Las Muestras de Retención deben almacenarse con el mismo sistema de empaque con el que se almacenen los APIs a comercializar, o de alguna forma que lo proteja aún mejor. La cantidad de producto tomado como Muestras de Retención deberá ser suficiente como para permitir realizar al menos dos análisis completos según se describan en la monografía de la Farmacopea, o, de no hallarse descriptos, dos análisis completos según las especificaciones.

## **12 VALIDACION**

### **Política en Validación**

12.1 La política general, intenciones y puntos de vista de la compañía en relación con Validación (incluyendo validación de procesos de producción, procedimientos de limpieza, métodos analíticos, controles durante los procesos, sistemas computarizados y personal responsable del diseño, revisión, aprobación y documentación de cada etapa de Validación), deberá estar documentada.

12.2 Los parámetros críticos deberán estar identificados a partir de la fase de desarrollo o de datos históricos, y deberán estar definidos los lineamientos necesarios para que las operaciones sean reproducibles. Esto incluirá:

- Definir el APIs en término de sus atributos críticos.
- Identificar los parámetros del proceso que pudieran afectar la calidad de dichos atributos críticos.
- Determinar los lineamientos para cada parámetro crítico del proceso que se utilizará rutinariamente durante la manufactura y el control del proceso.

12.3 La Validación deberá extenderse a aquellas operaciones que son críticas para la calidad y la pureza de los APIs.

### **Documentación de la Validación**

12.4 Deberá establecerse un protocolo de Validación escrito que especifique cómo debe llevarse a cabo la Validación de cada proceso en particular. Dicho protocolo deberá estar revisado y aprobado por el Departamento de Calidad y por algún otro Departamento designado.

12.5 EL protocolo de Validación deberá especificar los pasos críticos del proceso y los criterios de aceptación, así como el tipo de Validación que se llevará a cabo (por ejemplo, Retrospectiva, Prospectiva, Concurrente), y el número de corridas del proceso.

12.6 Deberá realizarse un reporte de Validación que resuma los resultados obtenidos, que comente toda desviación observada y exprese las conclusiones apropiadas, incluyendo las modificaciones recomendadas para corregir las deficiencias existentes.

12.7 Toda variación del protocolo de Validación deberá documentarse con la justificación correspondiente.

### **Calificación**

12.8 Antes de comenzar con las actividades relacionadas con los procesos de Validación, se deberá llevar a cabo la Calificación de los equipos críticos y de los sistemas auxiliares. La Calificación normalmente se lleva a cabo realizando las siguientes actividades, en forma individual o combinada:

- DQ (Calificación del Diseño): verificación documentada de que el diseño propuesto de instalaciones, equipamientos o sistemas es adecuado para su propósito.
- IQ (Calificación de las Instalaciones): verificación documentada de que los equipamientos

o sistemas, tal como se hallan instalados o con alguna modificación, cumplen tanto con el diseño aprobado, como con las recomendaciones del fabricante y/o con los requerimientos del usuario.

- OQ (Calificación Operacional): verificación documentada de que los equipamientos o sistemas, tal como se hallan instalados o con alguna modificación, se desempeñan como es deseado en todos los ámbitos en los que se anticipa que operarán.

- PQ (Calificación de Desempeño): verificación documentada de que los equipamientos y sistemas auxiliares, tal como se hallan instalados y conectados entre sí, pueden desempeñarse en forma eficiente y reproducible, basándose en los procesos y especificaciones aprobadas.

### **Enfoques del Proceso de Validación**

12.9 El Proceso de Validación es la evidencia documentada de que el proceso, operado según los parámetros establecidos, puede desempeñarse en forma eficiente y reproducible para producir el APIs o intermediarios cumpliendo con las especificaciones y los atributos de calidad predeterminados.

12.10 Existen tres enfoques para la Validación. El enfoque preferido es el Prospectivo, pero hay casos en los que se pueden usar otros enfoques, detallándose estos a continuación.

12.11 La Validación Prospectiva se lleva a cabo normalmente en todos los procesos para APIs según 12.2. La Validación Prospectiva sobre un proceso para APIs debe estar finalizada antes de la distribución comercial del producto terminado manufacturado a partir de dicho APIs.

12.12 La Validación Concurrente puede realizarse cuando no se dispone de suficientes datos replicados de la producción de distintos lotes de APIs, a causa de la elaboración de un número limitado de lotes, o de la producción poco frecuente, o de la producción a través de un proceso validado diferente. La distribución comercial del producto terminado manufacturado a partir de este APIs podrá realizarse antes de que se concluya la Validación Concurrente, basándose en la minuciosa evaluación y monitoreo de los lotes del APIs.

12.13 La Validación Retrospectiva podrá usarse en casos de excepción, para procesos en los que está bien establecido que no se han detectado cambios significativos en la calidad del APIs cuando en su elaboración hubo alguna variación en la material de partida, los equipamientos, los sistemas, las instalaciones, o el proceso de producción. Este enfoque podrá usarse si se cumple con todos los siguientes ítems:

- Se hallan identificados los atributos críticos de calidad y los parámetros críticos del proceso.

- Se han establecido controles y criterios de aceptación apropiados durante el proceso.

- No ha habido fallas significantes en el producto o en el proceso por causas distintas a errores del operador o fallas del equipo sin relación con la adecuabilidad de éste.

- Se han establecido perfiles de impurezas para el APIs.

12.14 Los lotes sobre los que se realizará una Validación Retrospectiva deberán ser representativos de todos los lotes fabricados durante el período en estudio (incluyendo los lotes que han quedado fuera de especificación), y el número de lotes utilizado deberá ser suficiente como para demostrar la consistencia del proceso. Las muestras de retención pueden ser utilizadas para evaluar el proceso en forma retrospectiva.

### **Programa de Validación de Procesos**

12.15 El número de corridas del proceso necesarias para la Validación dependerá de la complejidad del proceso o de la magnitud del cambio en el proceso. Para la Validación Prospectiva y la Concurrente, pueden usarse tres lotes sucesivos producidos exitosamente,

pero puede haber casos en los que puede necesitarse un número mayor a causa de la complejidad del proceso. Para la Validación Retrospectiva generalmente se analizan los datos de diez a treinta lotes consecutivos, pero podrán analizarse menos si se justifica apropiadamente.

12.16 Los parámetros críticos del proceso deben controlarse y monitorearse durante los estudios de Validación. Los parámetros no relacionados con la calidad no precisan ser incluidos en la Validación.

12.17 La Validación debe confirmar que el perfil de impurezas para cada APIs se encuentra dentro de los límites especificados. El perfil de impurezas debe ser similar o mejor que los datos históricos, cuando corresponda, se lo usará para estudios clínicos y toxicológicos.

#### **Revisión Periódica de los Sistemas Validados**

12.18 Los sistemas y los procesos deberán ser evaluados periódicamente para verificar que continúan trabajando en forma validada. Cuando no se verifiquen cambios significativos y se confirme que se está trabajando en forma consistente y dentro de las especificaciones, no será necesario realizar una revalidación.

#### **Validación de la Limpieza**

12.19 Los procedimientos de limpieza normalmente deben ser validados. Esta Validación debe a las situaciones o etapas del proceso donde la contaminación de los materiales representa un gran riesgo para la calidad del APIs. (por ejemplo, al inicio de la producción es importante evaluar la remoción de residuos anteriores).

12.20 La Validación de la limpieza debe reflejar el patrón de uso de los equipos. Si distintos APIs o Intermediarios se elaboran en el mismo equipo y la limpieza de éste se realiza de igual forma, se elegirá un producto representativo para la validación de la limpieza. Dicha elección se basará en la solubilidad, la dificultad de la limpieza, y en el cálculo del límite de residuos basado en la potencia, la toxicidad, y la estabilidad.

12.21 El protocolo de Validación de limpieza debe describir el equipo a ser limpiado, el procedimiento, los materiales, los niveles aceptables de limpieza, los parámetros a monitorear y los métodos analíticos. También debe indicar el tipo de muestras a tomar y como deben éstas ser tomadas y rotuladas.

12.22 El muestreo debe incluir frotado, enjuagado u otro método adecuado para detectar residuos solubles e insolubles. La técnica debe permitir evaluar cuantitativamente los niveles de los residuos remanentes en las superficies del equipo después de ser limpiado. El muestreo por frotado será impracticable en los casos en que la superficie en contacto con el producto es inaccesible.

12.23 Deberán usarse métodos analíticos validados con sensibilidad como para detectar residuos o contaminantes. Deberá establecerse el nivel de recuperación obtenido con ese método. El límite de residuos deberá ser alcanzable, verificable, práctico, y basado en el residuo más retirable. El límite se podrá establecer basándose en la mínima cantidad de APIs con actividad farmacológica, toxicológica, o fisiológica conocida.

12.24 En aquellos procesos en los que el APIs posee límites microbiológicos o de endotoxinas, los estudios de limpieza o sanitización de los equipos deben apuntar a dichas contaminaciones.

12.25 Tras la Validación, los procedimientos de limpieza deben ser monitoreados cada intervalos adecuados a fin de asegurar que se están realizando eficientemente. La limpieza de los equipos puede verificarse por ensayos analíticos y por examinación visual, cuando sea posible.

## **Validación de Métodos Analíticos**

12.26 Los métodos analíticos deberán ser validados a menos que la técnica empleada esté incluida en la Farmacopea o en algún otro Estándar de Referencia reconocido. No obstante, la aptitud de todos los métodos de evaluación usados debe ser verificada y documentada bajo las condiciones de uso actuales.

12.27 Los métodos analíticos deberán ser validados considerando las características incluidas en la ICH Guideline acerca de validación de métodos analíticos. El grado de validación desarrollado deberá reflejar el propósito del análisis y la etapa del proceso de producción del APIs.

12.28 Debe considerarse que los equipos estén adecuadamente calificados antes de comenzar con la Validación de los métodos analíticos.

12.29 Deberán llevarse registros completos de toda modificación hecha sobre un método analítico validado. Dichos registros deberán incluir la causa de la modificación y los datos adecuados para verificar que la modificación genera resultados que son certeros y confiables.

## **13 CONTROL DE CAMBIOS**

13.1 Deberá establecerse un sistema formal de control de cambios para evaluar todo cambio que pueda afectar la producción y el control de un API o intermediario.

13.2 Deberán existir procedimientos escritos para la identificación, documentación, revisión y aprobación de cambios en las materias primas, en las especificaciones, en los métodos analíticos, en las instalaciones, en los sistemas soportes, en los equipos (incluyendo el hardware), en las etapas del procesos, en el empaque y rotulado, y en el software.

13.3 Toda propuesta acerca de cambios relevantes en las GMP debe ser esbozada, revisado y aprobado por la unidad organizacional adecuada, y además será revisado y aprobado por el Departamento de Calidad.

13.4 Se deberá evaluar el impacto potencial del cambio propuesto sobre la calidad del API o el intermediario. Para determinar el nivel de evaluación, validación y documentación necesarios para justificar el cambio en un proceso validado, puede ser de ayuda un procedimiento de clasificación. Los cambios pueden clasificarse (por ejemplo, menor o mayor) dependiendo de la naturaleza y la extensión de los cambios, y de los efectos que esos cambios pueden causar en el proceso. Las evaluaciones y estudios validados adicionales necesarios para justificar el cambio se determinarán según juicio científico.

13.5 Cuando se implementen los cambios aprobados se tomarán medidas para asegurarse de que todos los documentos afectados por el cambio fueron revisados.

13.6 Tras la implementación del cambio deberá realizarse una evaluación sobre los primeros lotes producidos.

13.7 En el caso de cambios críticos deberá evaluarse el impacto potencial sobre las fechas de reevaluación y expiración establecidas. De ser necesario se tomarán muestras del APIs o I producido bajo el proceso ya modificado las cuales podrán ingresar en un programa de estudio de estabilidad acelerado y/o ser agregados al programa de monitoreo de estabilidad.

13.8 Los elaboradores de la forma de dosificación corriente deben ser notificados de los cambios en los procesos de producción y de control que puedan impactar en la calidad del APIs.

## **14 RECHAZO Y REUTILIZACION DE MATERIALES**

### **Rechazo**

14.1 Los APIs e intermediarios que no cumplieran con las especificaciones deberán ser

apropiadamente identificados y puestos en cuarentena. Dichos productos podrán ser reprocesados o reelaborados según se describe a continuación. El destino final de los productos rechazados deberá ser documentado.

### **Reprocesamiento**

14.2 Normalmente se considera como aceptable la reinserción dentro del proceso de un API o intermediario (incluyendo los que no cumplen con las especificaciones) y su reprocesamiento por medio de la repetición de un paso de recristalización u otro paso físico o químico (por ejemplo, destilación, filtración, cromatografía, molienda). Sin embargo, si dicho reprocesamiento se usa en la mayoría de los lotes, el proceso deberá incluirse dentro del proceso estándar de elaboración.

14.3 La continuación de una etapa que se hallaba en curso tras un control en proceso que mostró que esta etapa se hallaba incompleta se considerará como parte del proceso normal y no como un reprocesamiento.

14.4 La reinserción dentro del proceso de una materia que no reaccionó y la repetición de la reacción química se considerará como un reprocesamiento a menos que sea parte del proceso establecido. Dicho reprocesamiento deberá estar precedido por una evaluación cuidadosa a fin de asegurar que la calidad del API o intermediario no se verá modificada por la posible formación de productos relacionados o sustancias que han reaccionado en exceso.

### **Re-elaboración**

14.5 Antes de tomar la decisión de reelaborar un lote que no cumple con las especificaciones deberá realizarse una investigación acerca de la razón por la cual se dio dicho incumplimiento.

14.6 Los lotes que han sido re-elaborados deberán ser adecuadamente evaluados y documentados a fin de verificar que su calidad es equivalente a la de los lotes elaborados normalmente. Para los procesos de re-elaboración suele ser adecuada una Validación Concurrente. Deberá escribirse un protocolo que defina el procedimiento de re-elaboración, que lo describa y especifique los resultados esperados. Si sólo es un lote el que debió ser reelaborado,

será suficiente con escribir un reporte, y la liberación se autorizará una vez que el lote se evalúe como aceptable.

14.7 Debe contarse con un perfil de impurezas que permita comparar el lote re-elaborado con los lotes obtenidos por el proceso establecido. Cuando los métodos analíticos no sean adecuados para caracterizar el lote re-elaborado, deberán usarse métodos adicionales.

### **Recuperación de Materiales y Solventes**

14.8 La recuperación de reactivos, de APIs o los intermediarios (por ejemplo, de una solución madre o de un filtrado) se considera aceptable siempre que existan procedimientos aprobados y que los productos recuperados cumplan con las especificaciones adecuadas para lo que se los va a utilizar.

14.9 Los solventes pueden recuperarse y ser usados en los mismos procesos o en procesos diferentes, siempre que, antes de ser usados o mezclados con otros solventes aprobados, se realicen controles sobre los procedimientos de recuperación que aseguren que los solventes cumple con los estándares adecuados.

14.10 Los reactivos o solventes frescos y recuperados podrán ser mezclados si el control apropiado indica que cumple con los requisitos para lo que se los utilizará.

14.11 El uso de materiales recuperados deberá estar adecuadamente documentado.

### **Devoluciones**

14.12 Los APIs o intermediarios que se devolverán deberán ser apropiadamente identificados y puestos en cuarentena.

14.13 Si las condiciones en las que los productos a devolver han sido almacenados o transportados, antes o durante su retorno, generan dudas acerca de su calidad, dichos productos deberán ser reprocesados reelaborados o destruidos según corresponda.

14.14 Deberán llevarse registros de los APIs o Intermediarios devueltos. Por cada devolución, la documentación deberá incluir:

- Nombre y dirección del depositario
- Nombre del APIs o Intermediario, número de lote, y cantidad devuelta.
- Razón de la devolución.
- Uso o destino del APIs o Intermediario devuelto.

### **Reclamos y Retiro del Mercado**

14.15 Todo reclamo relacionado con la calidad, ya sea oral o escrito, deberá ser registrado e investigado según un procedimiento escrito.

14.16 El registro de un reclamo debe incluir:

- Nombre y dirección del reclamante;
- Nombre, título y teléfono de la persona que presentó el reclamo;
- Naturaleza del reclamo (incluyendo nombre y lote del API);
- Fecha de recepción del reclamo;
- Acción tomada inicialmente (incluyendo fechas e identidad de la persona que inició la acción);
- Toda acción subsiguiente;
- Respuesta dada al reclamante;
- Decisión final tomada sobre el lote del API.

14.17 Se llevarán registros de los reclamos que permitirán analizar tendencias, frecuencias relacionadas con el producto, y severidad; a fin de tomar medidas correctivas inmediatas de ser necesario.

14.18 Deberán existir procedimientos escritos que definan bajo qué circunstancias se considerará realizar un Retiro del mercado.

14.19 El procedimiento del Retiro del mercado debe designar quién será responsable de evaluar la información, cómo se iniciará el Retiro del mercado, quién debe ser informado acerca del Retiro del mercado, y cómo se tratará el material recuperado.

14.20 Ante una situación grave o de potencial riesgo de vida, las autoridades locales, nacionales o internacionales deberán ser informadas y se les solicitará consejo al respecto.

### **15 ELABORADORES CONTRATADOS (INCLUYENDO LABORATORIOS)**

15.1 Todos los elaboradores contratados deben cumplir con las normas BPF definidas en esta guía. Debe tenerse especial consideración acerca de la prevención de contaminaciones cruzadas y el seguimiento de la trazabilidad.

15.2 Los elaboradores contratados deben ser evaluados por el contratante acerca del cumplimiento de las BPF en las operaciones específicas que se llevan a cabo en el sitio contratado.

15.3 Debe existir un contrato escrito y aprobado o acuerdo formal entre contratante y contratado que defina en detalle las responsabilidades de cada parte acerca de las BPF.

15.4 El contrato debe permitir que el contratante audite las instalaciones del contratado en relación con el cumplimiento de las BPF.

15.5 Cuando se autoriza la existencia de un subcontratado, el contratado no debe confiarle a aquél más de la tercera parte del trabajo que se le confió, sin la evaluación y aprobación del

contratante.

15.6 Deberán llevarse registros del elaborador o el laboratorio en el sitio en el que se desarrollan las actividades, y estos deberán estar siempre disponibles para ser consultados.

15.7 No se podrá realizar ningún cambio en los procesos, equipamientos, métodos de evaluación, especificaciones, u otros requerimientos contractuales sin la aprobación previa del contratante.

## **16 AGENTES, CORREDORES, COMERCIANTES, DISTRIBUIDORES, Y REACONDICIONADORES.**

### **Aplicación**

16.1 Esta sección se aplicará a toda parte distinta del elaborador original, que pueda comercializar y/o poseer, reenvasar, rerotular, manipular, distribuir o almacenar APIs o Intermediarios.

16.2 Todos los agentes, corredores, comerciantes, distribuidores, y reacondicionadores deberán cumplir con las normas BPF según se describe en esta guía.

16.3 Trazabilidad de los APIs e Intermediarios Distribuidos

16.4 Los agentes, corredores, comerciantes, distribuidores, y reacondicionadores deberán mantener una completa trazabilidad de los productos que distribuyen. Esta documentación deberá hallarse siempre disponible, y deberá incluir:

- Identidad y dirección del elaborador original;
- Orden de compra;
- Documento de transporte;
- Documento de recepción;
- Nombre del APIs o Intermediario;
- Número de lote del fabricante;
- Registros de transporte y distribución;
- Todos los certificados de análisis auténticos, incluyendo los del elaborador original;
- Fecha de re-evaluación o expiración.

### **Gerencia de Calidad**

16.5 Los agentes, corredores, comerciantes, distribuidores, y reacondicionadores deberán establecer, documentar e implementar un sistema efectivo de gerenciamiento de la calidad, según se especifica en la sección 2.

### **Reempaque, Rerotulado y Posesión de APIs e Intermediarios**

16.6 El reempaque, rerotulado y posesión de APIs e Intermediarios debe llevarse a cabo bajo las adecuadas normas BPF, según consta en esta guía, a fin de evitar confusiones o pérdidas de la pureza o la identidad de APIs e Intermediarios.

16.7 El reempaque debe realizarse bajo las adecuadas condiciones ambientales a fin de evitar contaminaciones comunes o cruzadas.

### **Estabilidad**

16.8 Si un API o Intermediario es reempacado en un tipo de envase diferente del usado por el elaborador original, deberán realizarse estudios que verifiquen la fecha de re-evaluación o expiración asignada.

### **Transferencia de Información**

16.9 Los agentes, corredores, comerciantes, distribuidores, y reacondicionadores deberán transferir al cliente toda la información regulatoria o relacionada con la calidad del producto recibida del elaborador o un intermediario, así como del cliente al elaborador o intermediario.

16.10 Los agentes, corredores, comerciantes, distribuidores, y reacondicionadores que

provean APIs o Intermediarios a un cliente, deberán informarle el nombre y el número de lote del producto provisto.

16.11 Los agentes, corredores, comerciantes, distribuidores, y reacondicionadores también deberán informar la identidad del elaborador original a las autoridades regulatorias cuando así lo requieran. El elaborador original puede responder ante las autoridades regulatorias en forma directa o a través de agentes autorizados por el elaborador, dependiendo de la relación entre el elaborador y dichos agentes.

16.12 Deberá cumplirse con la guía específica para Certificados de Análisis incluida en la sección "Certificados de análisis".

#### **Manejo de Reclamos y Retiros del mercado**

16.13 Los agentes, corredores, comerciantes, distribuidores, y reacondicionadores deberán llevar registros de los reclamos y Retiro del mercado según se especifica en la sección 15.

16.14 Si la situación lo justifica, los agentes, corredores, comerciantes, distribuidores, y reacondicionadores deberán evaluar el reclamo a fin de determinar alguna posible acción a iniciar ya sea hacia otros clientes que pudieran haber recibido el mismo APIs, o hacia las autoridades regulatorias, o ambos. La investigación sobre la causa del reclamo será llevada a cabo y documentada por la parte que corresponda.

16.15 Cuando se transfiere un reclamo al elaborador original, el registro que llevan los agentes, corredores, comerciantes, distribuidores, y reacondicionadores deberá incluir la respuesta recibida por parte el elaborador, así como la fecha y la información provista.

#### **Manejo de las Devoluciones**

16.16 Las devoluciones deberán manejarse como se detalla en la sección 14 "Devoluciones". Los agentes, corredores, comerciantes, distribuidores, y reacondicionadores deberán llevar registro documentado de las devoluciones de APIs e Intermediarios.

### **17.- GENERALIDADES**

#### **Introducción**

17.1 Esta sección apunta a los controles específicos a realizarse sobre APIs o Intermediarios elaborados por cultivo celular o fermentación, utilizando organismos naturales o recombinantes, lo cual no ha sido adecuadamente cubierto en secciones anteriores. No pretende ser tomada como una sección aislada, en general las normas BPF de las secciones previas son aplicables en esta también. Nótese que los principios fermentativos de los procesos "clásicos" para producción de moléculas pequeñas y de los procesos que utilizan organismos recombinantes o no recombinantes para producción de proteínas y/o polipéptidos, son los mismos. Sin embargo, el grado de control será diferente, y esta sección apuntará a esas diferencias. En general el grado de control sobre procesos biotecnológicos usados para obtener proteínas o polipéptidos es mayor que sobre fermentaciones clásicas.

17.2 El término "procesos biotecnológicos" se refiere al uso de células u organismos que han sido generados o modificados utilizando técnicas de ADN recombinante, o hibridomas u otra técnica para producir APIs. Los APIs producidos por procesos biotecnológicos normalmente consisten en sustancias de alto peso molecular, como proteínas y polipéptidos, para los cuales se da la guía específica en esta sección. Ciertos APIs de bajo peso molecular como antibióticos, aminoácidos, vitaminas y carbohidratos pueden también producirse por tecnología de ADN recombinante. El nivel de control para estos productos es similar al aplicado sobre fermentaciones clásicas.

17.3 El término "fermentaciones clásicas" se refiere a procesos que utilizan

microorganismos tal como existen en la naturaleza y/o modificados por métodos convencionales (por ejemplo, irradiación o mutagénesis dirigida) para producir APIs. Estos APIs normalmente son de bajo peso molecular como antibióticos, aminoácidos, vitaminas y carbohidratos.

17.4 La producción de APIs o Intermediarios a partir de cultivos celulares o fermentación involucra procesos biológicos tal como el cultivo de las células y la extracción o la purificación de material a partir de los organismos vivos. Nótese que puede ser que involucre otros pasos adicionales que forman parte del proceso de elaboración, como modificaciones fisicoquímicas. Los materiales de partida usados (medios de cultivo, buffers) pueden ser una fuente potencial de contaminantes biológicos. Dependiendo de la fuente, del método de preparación y del uso que se le dará al APIs o Intermediario, puede ser necesario realizar controles de carga biológica, contaminación viral y/o endotoxinas durante la elaboración, y monitorear el proceso en las etapas apropiadas.

17.5 Deberán establecerse controles adecuados en todas las etapas de elaboración a fin de asegurar la calidad del APIs o Intermediario. Mientras que esta guía se aplica al proceso a partir del paso de cultivo o fermentación, los pasos previos (como el desarrollo del banco celular) deberán llevarse a cabo bajo los apropiados controles del proceso. Esta guía tendrá aplicación a partir del momento en que un vial de células es retirado del banco celular para ser usado en elaboración.

17.6 Deberán realizarse controles ambientales y del equipamiento a fin de minimizar todo riesgo de contaminación. El criterio de aceptación para la calidad del medio ambiente y la frecuencia de su monitoreo dependerá de la etapa de producción y de las condiciones en que se lleva a cabo (Sistema cerrado, abierto o contenido).

17.7 En general, los controles del proceso deben tener en cuenta:

- Mantenimiento del Banco de Células de trabajo (cuando corresponda).
- Inoculación y expansión adecuadas del cultivo.
- Control de los parámetros operativos críticos durante el cultivo o la fermentación.
- Monitoreo del proceso en relación con el crecimiento celular, la viabilidad y la productividad, cuando éstos correspondan.
- Implementar procedimientos de extracción y purificación que remuevan células, desechos celulares y componentes del medio, a fin de proteger el APIs de alteraciones de la calidad y de toda contaminación, principalmente microbiológica.
- Monitoreo de la carga biológica y, cuando sea necesario, de niveles de endotoxinas, en las etapas apropiadas de producción.
- La seguridad viral aplicable es la descrita en la ICH Guideline Q5A (Calidad de Productos Biotecnológicos)

17.8 Cuando sea apropiado, deberá demostrarse la remoción de componentes del medio, proteínas de la célula huésped, impurezas relacionadas con el proceso o con el producto, y otros contaminantes.

#### **Mantenimiento del Banco Celular y Registros**

17.9 El acceso al banco celular deberá limitarse a personal autorizado.

17.10 El banco celular deberá mantenerse bajo condiciones de almacenamiento designadas para mantener la viabilidad y evitar la contaminación.

17.11 Deben llevarse registros del uso de los viales del banco celular y de las condiciones de almacenamiento.

17.12 Cuando corresponda, el banco celular deberá ser periódicamente monitoreado a fin de determinar su aptitud para su uso.

17.13 Para una más completa discusión acerca del banco celular ver la ICH Guideline Q5A (Calidad de Productos Biotecnológicos).

#### **Cultivo Celular y Fermentación**

17.14 Cuando sea necesaria la adición aséptica de sustratos celulares, medio de cultivo, buffers o gases, deberá usarse de ser posible un Sistema contenido o cerrado. Si la inoculación inicial o transferencias o adiciones posteriores se realizan en recipientes abiertos, deberán existir procedimientos y controles a fin de minimizar el riesgo de contaminación.

17.15 Cuando la calidad del APIs puede afectarse por contaminación microbiana, la manipulación con recipientes abiertos deberá realizarse en un flujo laminar u otro ambiente controlado similar.

17.16 El personal deberá estar vestido adecuadamente, y tomará precauciones especiales en el manipuleo de los cultivos.

17.17 Se deberán monitorear los parámetros operativos críticos (temperatura, pH, velocidad de agitación, adición de gases, presión) a fin de asegurar la consistencia con el proceso establecido. Otros parámetros a monitorear cuando correspondan serán: crecimiento celular, viabilidad y productividad. Los parámetros críticos podrán variar de un proceso a otro, y para la fermentación clásica ciertos parámetros pueden no necesitar monitoreo (como viabilidad celular).

17.18 El equipamiento para cultivo celular deberá ser limpiado y esterilizado después de cada uso. El equipamiento para fermentación, cuando sea apropiado deberá ser limpiado y sanitizado o esterilizado.

17.19 Cuando sea apropiado, el medio de cultivo deberá ser esterilizado antes de ser usado, a fin de proteger la calidad del APIs.

17.20 Deberán existir procedimientos adecuados a fin de detectar contaminaciones, y establecer las acciones a tomar en dicho caso. Deberá incluir procedimientos para determinar el impacto de la contaminación sobre el producto, y para descontaminar el equipo y retornar a las condiciones de uso para lotes sucesivos. Los microorganismos extraños detectados durante la fermentación deberán ser identificados, y evaluado su efecto sobre la calidad del producto. El resultado de esta evaluación se tendrá en consideración para decidir el destino del producto elaborado.

17.21 Deberán llevarse registros de los eventos de contaminación.

17.22 Los equipamientos multiproductos (que se utilizan en varias elaboraciones distintas) deberán sufrir evaluaciones adicionales tras la limpieza realizada para cambiar de producto, a fin de minimizar el riesgo de contaminación cruzada.

#### **Extracción, Aislamiento y Purificación**

17.23 Los pasos de extracción, ya sean para la remoción de células o componentes celulares, como para la recolección de componentes celulares tras la disrupción celular, debe llevarse a cabo en equipos y áreas designadas a fin de minimizar el riesgo de contaminación.

17.24 Los procedimientos de extracción y purificación que remueven o inactivan el microorganismo productor, o desechos celulares, o componentes del medio de cultivo deben ser adecuados de forma de asegurar el mantenimiento de la calidad del APIs o Intermediario elaborado.

17.25 Todos los equipamientos deberán ser adecuadamente limpiados y sanitizados después de su uso. Sin embargo podrán elaborarse varios lotes sucesivos sin limpiar entre ellos si se demuestra que esto no compromete la calidad del APIs.

17.26 Si se están utilizando Sistemas abiertos, la purificación deberá realizarse bajo condiciones ambientales apropiadas a fin de preservar la calidad del producto.

17.27 Si se utilizan equipamientos multiproductos puede ser necesario implementar controles adicionales.

### **Etapas de Remoción o Inactivación Viral**

17.28 Para mayor información ver la ICH Guideline Q5A (Calidad de Productos Biotecnológicos).

17.29 Las etapas de remoción o inactivación viral son pasos críticos en algunos procesos y deben llevarse a cabo dentro de sus parámetros validados.

17.30 Deberán tomarse las precauciones pertinentes para prevenir la contaminación viral desde los pasos previos a la remoción/inactivación hacia los pasos posteriores. Por ese motivo, los procesos en Sistemas abiertos deberán realizarse en áreas separadas y tener diferentes unidades de ventilación o acondicionamiento del aire.

17.31 No es común que se utilice el mismo equipo en diferentes pasos de la purificación, sin embargo si esto ocurriera, dicho equipo deberá ser adecuadamente limpiado y sanitizado antes de su reutilización. Deberán tomarse las precauciones apropiadas para prevenir potenciales transferencias de virus desde pasos previos.

## **18. APIS PARA USO EN ENSAYOS CLINICOS**

### **Generalidades**

18.1 No todos los controles de las secciones previas de esta guía son adecuados para la manufactura de un nuevo APIs que se usará en investigación durante su desarrollo.

18.2 Los controles usados en la fabricación de APIs para usar en ensayos clínicos deberán ser consistentes con la etapa de desarrollo del producto droga que incorporará al API. Los procedimientos de proceso y testeo deberán ser flexibles para facilitar cambios a medida que aumenta el conocimiento del proceso y del testeo clínico de un producto droga progresando desde las etapas pre-clínicas hasta las etapas clínicas. Cuando el desarrollo de la droga alcanza la etapa en la que el APIs es producido para usarlo en productos drogas destinado a ensayos clínicos, los fabricantes deberán asegurar que los APIs son manufacturados en instalaciones aptas, utilizando procedimientos apropiados de producción y de control para asegurar la calidad del APIs.

### **Calidad**

18.3 Se deberán aplicar conceptos apropiados de BPF en la manufactura de APIs para uso en ensayos clínicos con un mecanismo adecuado de aprobación para cada lote.

18.4 Una unidad de calidad independiente de la producción deberá establecerse para la aprobación o rechazo de cada lote de APIs para usar en los ensayos clínicos

18.5 Alguna de las funciones de testeo comúnmente llevadas a cabo por la o las unidades de calidad puede ser realizada dentro de otras unidades organizacionales.

18.6 Las mediciones de calidad deberían incluir un sistema para teste de materias primas, materiales de empaque, intermediarios, y API.

18.7 Todos los problemas de procesamiento y calidad deberán ser evaluados.

18.8 El etiquetado de APIs destinados al uso en ensayos clínicos deberá ser adecuadamente controlado y se deberá identificar el material como destinado a uso en investigación

### **Equipamiento y Facilidades**

18.9 Durante todas las fases del desarrollo clínico, incluyendo el uso de instalaciones de pequeña escala o laboratorios para fabricar lotes de APIs para utilizar en ensayos clínicos, los procedimientos deberán realizarse asegurando que el equipo es calibrado, limpio y adecuado para el uso proyectado.

18.10 Los procedimientos para el uso de instalaciones deberán asegurar que los materiales son manipulados de forma que minimice el riesgo de contaminación y de contaminación cruzada.

#### **Control de Materiales de Partida**

18.11 Los materiales de partida utilizados en la producción de APIs para uso en ensayos clínicos deberán ser evaluados, o recibidos ya con análisis del proveedor y sujetos a testeo de identidad. Cuando un material es considerado riesgoso, el análisis del proveedor debería ser suficiente.

18.12 En algunas instancias, la aptitud de la materia prima puede ser determinada antes de su uso, basándose en la aceptabilidad de reacciones en pequeña escala (ej. testeo de uso) más que sobre testeo analítico solamente.

#### **Producción**

18.13 La producción de APIs para uso en ensayos clínicos deberá ser documentada en los libros de laboratorio, registros de lotes, o por otro medio apropiado. Estos documentos deberán incluir información sobre el uso de los materiales de producción, equipamiento, proceso, y observaciones científicas.

18.14 Los rendimientos esperados pueden ser más variables y menos definidos que los rendimientos esperados utilizados en los procesos comerciales. No se prevén investigaciones sobre las variaciones de rendimiento.

#### **Validación**

18.15 Un proceso de validación para la producción de APIs a ser utilizados en ensayos clínicos es normalmente inapropiado cuando se produce un solo lote de APIs o cuando el cambio del proceso durante el desarrollo del APIs hace difícil o inexacta la replicación de un lote. La combinación de controles, calibración, y donde sea apropiado, un equipo calificado, aseguran la calidad del APIs durante esta fase del desarrollo

18.16 Los procesos de validación deberán ser conducidos de acuerdo con la Sección 12 como cuando los lotes son producidos para uso comercial, aun cuando tales lotes sean producidos en pequeña escala o escala piloto.

#### **Cambios**

18.17 Son previsible los cambios durante el desarrollo, en la medida en que se gana conocimiento y la escala de producción aumenta. Cada cambio en la producción, especificaciones o procedimientos de testeo deberá ser registrado adecuadamente.

#### **Controles de Laboratorio**

18.18 En tanto los métodos analíticos destinados a evaluar un lote de APIs para ensayos clínicos no puedan aun ser validados, deberán ser científicamente aptos.

18.19 Debe establecerse un sistema para guardar muestras de retención de todos los lotes. Este sistema debe asegurar que una cantidad suficiente de cada muestra de retención queda durante un lapso apropiado después de la aprobación, terminación o discontinuación de un producto.

18.20 La fecha de vencimiento y re-evaluación tal como se define en la sección "Fechas de reevaluación y expiración" es pertinente para los APIs ya existentes utilizados en ensayos clínicos. Para APIs nuevos, la Sección "Fechas de re-evaluación y expiración" normalmente no se aplicará en las etapas iniciales de los ensayos clínicos.

#### **Documentación**

18.21 Debe ponerse en práctica un sistema para asegurar que se documenta y está disponible la información obtenida durante el desarrollo y la manufactura de los APIs a utilizar en ensayos clínicos.

18.22 Se debe documentar apropiadamente el desarrollo e implementación de los métodos analíticos utilizados para respaldar la liberación de un lote de APIs para ser utilizado en ensayos clínicos.

18.23 Deberá utilizarse un sistema para resguardar los registros de producción y control y la documentación. El sistema deberá asegurar que se resguarden los registros y documentos durante un tiempo suficientemente largo después de la aprobación, terminación o discontinuidad de un producto.

## **GLOSARIO**

### **APIs (Ingrediente farmacológico activo) = Sustancia Droga**

Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinada a ser usada en la manufactura de un producto medicinal y que, cuando es utilizada en la producción de una droga, se transforma en ingrediente activo del producto droga.

Tales sustancias están destinadas a proveer actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, alivio, tratamiento, o prevención de enfermedades o para afectar la estructura y función del cuerpo.

### **Auxiliares de proceso**

Materiales, excluyendo solventes, utilizados como ayuda en la manufactura de un intermediario o API, que no participan en sí mismos en una reacción química o biológica (ej. ayuda de filtrado, carbón activado, etc.)

### **Calibración**

La demostración que produce un instrumento o dispositivo particular, dentro de límites específicos, por comparación con aquellos producidos por un Estándar de Referencia o sustancia detectable, a través de un rango apropiado de mediciones

### **Calificación o aptitud**

Acción de probar y documentar que los equipos y sistemas auxiliares están instalados adecuadamente, trabajan correctamente, y efectivamente conducen a los resultados esperados. La calificación o aptitud es parte de la validación, pero las etapas individuales de aptitud por sí solas no constituyen un proceso de validación.

### **Carga biológica**

El nivel y tipo (sea objetable o no) de microorganismos que pueden estar presentes en las materias primas, materiales de partida APIs, intermediarios o APIs. La carga biológica puede no ser considerada contaminación a menos que los niveles hayan excedido o se hayan detectado organismos objetables definidos.

### **Contaminación**

La introducción indeseada de impurezas de naturaleza química o microbiológica, o de una sustancia extraña, dentro de un material de partida, intermediario, o APIs durante la producción, muestreo, embalaje o re embalaje, almacenamiento o transporte

### **Contaminación cruzada**

Contaminación de un material o producto con otro material o producto

### **Control de calidad (QC)**

Evaluar o testear que se cumplan las especificaciones

### **Control del proceso**

Chequeos realizados durante la producción, a fin de monitorear y, en caso de necesitarlo, ajustar el proceso y/o asegurar que el intermediario o APIs concuerda con las especificaciones.

### **Criterio de aceptación**

Límites numéricos, rangos u otras medidas adecuadas para la aceptación de los resultados

de testeo.

### **Crítico**

Describe un paso del proceso, la condición del proceso, los requerimientos de testeo u otro parámetro relevante o punto que debe ser controlado, dentro de un criterio predeterminado, para asegurar que el APIs cumple con la especificación.

### **Cuarentena**

Estado de materiales aislados físicamente o por otros medios efectivos, con decisión pendiente acerca de su aprobación o rechazo subsiguiente.

### **Departamento de calidad**

Una unidad organizacional independiente de la producción, que cumple las responsabilidades de la Garantía de calidad y del Control de calidad. Puede darse en forma separada en unidades de QA y de QC o reunidos en un solo individuo o grupo, dependiendo del tamaño y la estructura de la organización.

### **Desvío**

Alejamiento de una instrucción aprobada o Estándar establecido.

### **Elaboración**

Todas las operaciones de recepción de materiales, producción, empaque, reempaque, rotulado, rerrotulado, control de calidad, despacho, almacenaje y distribución de los APIs y sus controles asociados.

### **Elaborador contratado**

Un elaborador que realiza algún aspecto de la manufactura para el elaborador original

### **Especificación**

Una lista de pruebas referidas a los procedimientos analíticos, y de criterios adecuados de aceptación que son límites numéricos, rangos, u otro criterio para el test que se describe. Establece un conjunto de criterios con los cuales el material debe cumplir para ser considerado aceptable para su uso propuesto.

"Conforme a la especificación" significa que el material, al ser testeado de acuerdo con los procedimientos analíticos listados, concuerda con los criterios establecidos de aceptación.

### **Estándar de referencia primario**

Substancia que ha sido probada como material auténtico por un extenso juego de ensayos analíticos, siendo en consecuencia de alta pureza.

Este Estándar puede ser: 1) obtenido de una fuente oficialmente reconocida, 2) preparado por síntesis independiente, 3) obtenido de material de producción de alta calidad, existente, o 4) preparado por purificación adicional de material de producción existente.

### **Estándar de referencia secundario**

Substancia de calidad y pureza establecidas, demostradas por comparación de un Estándar de referencia primario, utilizada como Estándar de referencia para análisis de laboratorio de rutina.

### **Fecha de expiración**

La fecha colocada en el contenedor/etiqueta de un API, designando el tiempo durante el cual el APIs es supuesto que el producto permanecerá dentro de las especificaciones de su vida útil, si es almacenado en las condiciones requeridas, y después de la cual no debería ser usada.

### **Fecha de re-evaluación**

La fecha en la que el material debería ser reexaminado para asegurar que permanece apto para su uso.

### **Firma (firmado)**

Ver definición posterior de firmado

### **Firmado**

El registro del individuo que llevó a cabo una acción particular o revisión. Este registro puede ser con iniciales, firma completa a mano, sello personal, o firma electrónica asegurada y autenticada.

### **Garantía de calidad (QA)**

La suma total de las disposiciones organizadas hechas con el objeto de asegurar que todos los APIs son de la calidad requerida para el uso que están destinados y que los sistemas de calidad son constantes y mantenidos.

### **Impureza**

Todo componente presente en el intermediario o API, que no sea la entidad deseada.

### **Intermediario**

El material producido durante las etapas del proceso de un APIs que experimenta cambios moleculares adicionales antes de que se transforme en API. Los intermediarios pueden o no estar aislados (Nota: esta guía sólo se refiere a aquellos intermediarios producidos después del punto en que la Compañía ha definido como punto en el que comienza la producción del APIs)

### **Líquidos madre**

El líquido residual que resta luego de los procesos de cristalización o aislamiento. Un líquido madre puede contener materiales no reactivos, intermediarios, niveles del API y/o impurezas. Puede ser utilizado para un proceso adicional.

### **Lote**

Una cantidad específica de material producido en un proceso o serie de procesos de forma que se espera que sea homogéneo dentro de límites especificados. En el caso de producción continua, un lote puede corresponder a una fracción definida de la producción. El tamaño del lote puede ser definido ya sea por una cantidad fija o por la suma producida en un intervalo fijo de tiempo.

### **Material**

Término general utilizado para denotar materiales de partida (materiales iniciales, reactivos, solventes) auxiliares del proceso, intermediarios, APIs y materiales de embalaje y etiquetado

### **Material de embalaje**

Todo material destinado a proteger un intermediario o APIs durante el almacenaje o transporte.

### **Material de inicio API**

Una materia prima, intermedia o un APIs que es utilizada en la producción de otro APIs y que es incorporada como fragmento estructural significativo dentro de la estructura del APIs. Un material de inicio APIs puede ser un artículo comercial, un material comprado a uno o más proveedores bajo contrato o acuerdo marcial, o producido domésticamente. Los materiales de inicio APIs son definidos normalmente por sus propiedades y estructura química.

### **Materia prima**

Término general utilizado para denotar materiales de inicio, reactivos y solventes destinados a ser utilizados en la producción de intermediarios o de APIs.

### **Número de Lote**

Una combinación única de números, letras, y/o símbolos que identifica un lote y por el cual puede ser determinado el historial de la producción y distribución.

**Perfil de impureza**

Una descripción de las impurezas identificadas y no identificadas, presentes en el APIs.

**Procedimiento**

Descripción documentada de las operaciones a desarrollar, las precauciones que se deben tomar y las medidas a aplicar directa o indirectamente, relacionadas con la manufactura de un intermediario o APIs

**Producción**

Todas las operaciones involucradas en la preparación de un APIs desde la recepción de los materiales a lo largo de todo el proceso y hasta el acondicionamiento.

**Producto droga (medicinal)**

La fórmula de dosificación ya en el envase final inmediato, destinado al mercado (referencia Q1A)

**Protocolo de validación**

Un plan escrito mencionando como debe ser conducida la validación y que define el criterio de aceptación.

Por ejemplo, el protocolo para un proceso de manufactura identifica el equipo de procesamiento, los rangos críticos de parámetros de proceso y de operación, características del producto, muestras, datos del test que deben recogerse, número de corridas de validación, y resultados aceptables del testeo.

**Reelaboración**

Someter a un intermediario o API que no conforma los Estándares o especificaciones a uno o mas pasos del proceso, difiriendo del proceso de manufactura establecido, para obtener un intermediario o APIs de calidad aceptable (ej. recristalización con diferente solvente).

**Rendimiento esperado**

La cantidad de material o el porcentaje de rendimiento teóricamente esperado, en una fase apropiada de producción basado en escalas piloto de laboratorio previas, o en datos de fabricación.

**Rendimiento teórico**

La cantidad que debería ser producida en una fase apropiada de producción, basada en la cantidad de material utilizado, y en la ausencia de toda pérdida o error en la producción actual

**Reprocesamiento**

Introducción de un intermediario o APIs, incluso uno que no conforme los Estándares o especificaciones, nuevamente en el proceso y repitiendo un paso de cristalización u otro paso de manipulación química o física (ej: destilación, filtración, cromatografía, molienda) que sean parte del proceso establecido de manufactura.

A la continuación de un paso del proceso después de que el testeo de control del proceso haya demostrado que la etapa está incompleta, se la considerará parte de un proceso normal, y no un Reprocesamiento.

**Sistema computarizado**

Un grupo de componentes de hardware y su software asociado, diseñados y organizados para cumplir una función específica o grupo de funciones.

**Solvente**

Líquido orgánico o inorgánico utilizado como vehículo para la preparación de soluciones o suspensiones en la manufactura de un intermediario o API

**Sustancia droga**

Ver APIs (o sustancia droga)

## **Validación**

Programa documentado que suministra un alto grado de seguridad de que un proceso específico, método, o sistema producirán consistentemente un resultado que conformará con un criterio predeterminado de aceptación.

## **ANEXO VII**

### **BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION DE PREPARACIONES RADIOFARMACEUTICAS**

#### **1. ALCANCES**

Los presentes lineamientos se encuentran destinados a complementar aquellos establecidos en las Buenas Prácticas de Fabricación aplicables a medicamentos y medicamentos estériles.

La regulación aplicable al control de preparaciones o productos radiofarmacéuticos se encuentra determinada en gran medida, por la naturaleza de estos productos y los métodos de fabricación.

A los fines de la presente norma, las preparaciones o productos radiofarmacéuticos se clasifican en:

- (a) Productos radiactivos listos para su uso
- (b) Generadores de radionucleídos
- (c) Componentes no radiactivos ("kits fríos " o "juegos de reactivos") utilizados en la preparación de compuestos marcados con un componente radiactivo (generalmente el eluido de un generador de radionucleídos)
- (d) Precursores utilizados en la radiomarcación de otras sustancias previo a su administración (por ejemplo muestras de pacientes)

#### **2. GENERALIDADES**

La fabricación y manipulación de medicamentos radiofarmacéuticos constituyen operaciones que implican riesgos potenciales inherentes a la naturaleza de estos productos asociados al tipo de radiación emitida y a la vida media de los isótopos radiactivos utilizados.

La elaboración de Preparaciones Radiofarmacéuticas debe ser realizada de conformidad con los principios básicos de Buenas Prácticas de Fabricación. En particular la elaboración y control de estos medicamentos deben contemplar las precauciones relacionadas con la radioprotección, prevención de contaminación cruzada y diseminación de contaminantes radiactivos y la eliminación de desechos radiactivos, establecidas en reglamentaciones nacionales e internacionales.

Las consideraciones contempladas en el presente Anexo deben ser entendidas como suplementarias a los requerimientos generales de B.P.F. y específicas para estos productos. Debido a que algunos preparaciones radiofarmacéuticas son liberadas y administradas al paciente a poco de su elaboración, el control de calidad resulta en ciertos casos retrospectivo. Por lo expuesto, el cumplimiento estricto de B.P.F. resulta imprescindible así como también una evaluación continua de la eficacia del Sistema de Calidad.

#### **PERSONAL**

3.1 Las actividades de elaboración e importación de productos radiofarmacéuticos debe ser realizada bajo la responsabilidad de un profesional con formación académica y experiencia demostrada en radiofarmacia y radioprotección. El mismo deberá contar con la autorización de la Autoridad Nuclear Competente.

3.2. El personal afectado a las operaciones de fabricación y manipulación de productos radiactivos debe poseer formación complementaria ya sea de post grado o mediante

entrenamiento técnico, y experiencia apropiada para dichas funciones. Asimismo deberá recibir información y formación sobre los aspectos relacionados con la radioprotección.

3.3. El personal afectado al manipuleo de productos radiactivos o a tareas que deban realizarse en áreas limpias o asépticas debe ser cuidadosamente seleccionado. A tal fin deberá considerarse su capacidad para seguir estrictamente los principios de B.P.F. y su estado de salud de manera tal que la integridad de los productos no se encuentre comprometida .

3.4 La evaluación del estado de salud deberá realizarse antes del empleo del personal y periódicamente luego de su ingreso. Ante cualquier alteración del mismo el personal deberá ser separado de actividades que impliquen su exposición a radiaciones.

3.5. En las áreas Limpias o asépticas sólo deberá estar presente el personal mínimo necesario para la ejecución del trabajo.

3.6. Durante la elaboración de radiofármacos, juegos de reactivos o productos estériles, el acceso a estas áreas estará restringido. Los procedimientos de inspección y control deberán ser realizados, dentro de lo posible, fuera de estas áreas.

3.7. La movilización del personal entre áreas radiactivas y no radiactivas sólo podrá realizarse si son respetadas estrictamente normas de seguridad de radioprotección.

3.8. Deberá establecerse un sistema de capacitación continua del personal que contemple su entrenamiento en Buenas Prácticas de Fabricación, manejo seguro de materiales radiactivos y procedimientos de radioprotección y permita a su vez su acceso al conocimiento de los últimos desarrollos en los diferentes campos de interés. Deberán ser mantenidos los registros de la capacitación y realizar una evaluación de la eficacia del programa de entrenamiento.

3.9. Todo personal involucrado en actividades de producción, almacenamiento y control de productos radiactivos debe seguir estrictamente las normas establecidas para el manejo de estos productos y ser monitoreados por posibles exposiciones a radiaciones y/o contaminación.

#### **4. INFRAESTRUCTURA EDILICIA - EQUIPAMIENTO**

4.1 Las instalaciones deben estar localizadas, diseñadas, construidas y mantenidas conforme a las operaciones que sean realizadas en las mismas.

4.2. Las áreas donde sean manipulados materiales radiactivos deberán estar diseñadas teniendo en consideración aspectos relacionados con la radioprotección, además de aquellos relativos a las condiciones de Limpieza y esterilidad, cuando corresponda.

4.3. De acuerdo al riesgo radiológico las áreas de clasificarán en controladas, supervisadas y de libre circulación debiendo estar definidos los requisitos de acceso.

4.4. Las superficies internas (pisos, paredes y techos) no deben desprender partículas, deben ser lisas, impermeables y libres de grietas y permitir su fácil limpieza y descontaminación.

4.5. Debe disponerse de sistemas específicos para la eliminación de efluentes radiactivos. Estos sistemas deben ser efectivos y cuidadosamente mantenidos de manera de prevenir contaminación o exposición del personal a desechos radiactivos tanto dentro como fuera de las instalaciones.

Deben tomarse las precauciones necesarias para evitar contaminación del sistema de drenaje con efluentes radiactivos.

4.6. Todas las instalaciones y áreas deben encontrarse en buen estado de conservación y limpieza, realizándose revisiones regulares y reparaciones cuando y donde resulte necesario.

4.7. Las instalaciones deben proveer suficiente espacio para llevar a cabo las operaciones

permitiendo un eficiente flujo de trabajo y una comunicación y supervisión efectiva. Todas las instalaciones deben encontrarse limpias, en condiciones sanitarias y libre de contaminación radiactiva.

4.8. La iluminación, sistemas de calefacción y ventilación, y de resultar necesario de acondicionamiento de aire, debe estar diseñado para mantener una temperatura satisfactoria y humedad relativa que aseguren el confort del personal que deba trabajar con vestimenta protectora.

4.9. El sistema de ventilación de las áreas productivas de preparaciones radiofarmacéuticas debe cumplir con los requerimientos para la prevención de contaminación de los productos y la exposición del personal a la radiactividad.

4.10. Los sistemas de aire, tanto el correspondiente a las áreas radiactivas como a las no radiactivas, deben estar provistos de alarmas que permitan advertir al personal sobre posibles fallas del sistema.

4.11. Las áreas de producción y fraccionamiento deberán contar con blindajes y visores blindados.

4.12. La elaboración de productos radiofarmacéuticos derivados de sangre o plasma humano deberán realizarse en áreas segregadas y con equipos dedicados.

4.13. Las autoclaves utilizadas dentro de las áreas productivas de preparaciones radiofarmacéuticas deberán estar provistas de la protección adecuada a fin de minimizar la exposición de los operadores a la radiación. Inmediatamente luego de su utilización, deberá verificarse la ausencia de contaminación en las mismas a fin de minimizar la posibilidad de contaminación cruzada por radiactividad entre productos en los próximos ciclos de autoclavado.

4.14. A fin de prevenir riesgos por contaminación cruzada, deberán adoptarse todas o algunas de las siguientes medidas:

(a) Procesamiento y envasado en áreas segregadas

(b) Evitar la fabricación simultánea de más de un producto radiactivo en el mismo puesto de trabajo a fin de disminuir el riesgo de contaminación cruzada o sustitución, excepto que se encuentren efectivamente segregados.

(c) Transferencia de material a través de airlocks, extracción de aire, cambio de vestimenta y lavado y descontaminación cuidadosa del equipamiento.

(d) Protección contra riesgos de contaminación por recirculación de aire no tratado o por reingreso accidental de aire extraído.

(e) Utilización de sistemas cerrados de elaboración.

(f) Prevención de formación de aerosoles.

(g) Utilización de recipientes esterilizados.

4.15. Todos los envases que contengan preparaciones radiofarmacéuticas, independientemente de su estado dentro del proceso de manufactura, deberán estar correctamente identificados mediante rótulos seguros.

4.16. La elaboración de productos estériles debe realizarse en áreas bajo presión positiva. Por lo general, el material radiactivo debe ser manipulado en áreas específicamente diseñadas mantenidas bajo presión negativa.

4.17. La elaboración de productos radiactivos estériles debe ser llevada a cabo en áreas bajo presión negativa rodeada de un área con presión positiva, asegurando el cumplimiento de los requisitos en cuanto a la calidad del aire.

4.18. Deberá disponerse de unidades de manejo de aire independientes para las áreas radiactivas y áreas no radiactivas. El aire proveniente de las áreas donde hayan sido

manipulados materiales radiactivos deberá ser eliminado a través de filtros apropiados, verificando su desempeño periódicamente.

4.19. Las cañerías, válvulas y filtros de venteo deben estar diseñados de forma tal que permitan la validación de limpieza y decontaminación.

4.20. Los productos radiactivos deben ser almacenados, tratados, manipulados acondicionados y controlados en locales separados destinados a tal fin.

## **5. PRODUCCION**

5.1. Todos los procesos de producción deberán ser realizados siguiendo procedimientos escritos, llevando los registros correspondientes. Los mismos deben ser periódicamente revisados y actualizados.

5.2. Todos los registros de producción deben estar inicialados por el operador y verificado en forma independiente por otro operador o supervisor.

5.3. Las especificaciones de la materia prima deben incluir detalles de su fuente, origen y, cuando corresponda, el método de elaboración y los controles utilizados para asegurar su adecuación para el uso propuesto. En ciertos casos la liberación del producto terminado se encuentra condicionada por los resultados satisfactorios obtenidos en los ensayos de los insumos y materia prima.

5.4. Deberá prestarse especial consideración en la validación de métodos de esterilización.

5.5. En la preparación del producto radiofarmacéutico es utilizado una amplia variedad de equipamiento. Cuando se utilicen técnicas cromatográficas para la preparación y purificación de productos deberá evitarse la contaminación cruzada radioactiva, por lo general mediante el uso de equipos dedicados a uno o varios productos marcados con el mismo radionucleido. Deberá estar definida el período de vida útil de las columnas.

5.6. Deben tomarse recaudos en la limpieza, esterilización y funcionamiento de los liofilizadores utilizados en la preparación de juegos de reactivos.

5.7. Debe disponerse de un listado de equipamiento y dispositivos críticos incluyendo balanzas, estufas de depirogenado, dosímetros, filtros esterilizantes, etc,

5.8. Estos deben ser calibrados y controlados a intervalos regulares y verificados diariamente o antes del inicio de la producción, teniendo en cuenta que un error en la lectura y funcionamiento de los mismos pueden potencialmente causar un perjuicio al paciente. Los resultados de estos ensayos deben incluirse en los registros diarios de producción

5.9. Deberá disponerse de equipos y dispositivos específicos para la medición radiactiva como así también de estándares de referencia. Para la medición de vida media muy corta deberá contactarse con la Autoridad Nuclear competente para la calibración del equipamiento.

5.10. La elaboración y control de kits reactivos deberá realizarse según las recomendaciones generales de Buenas Prácticas de Fabricación aplicables a medicamentos estériles.

5.11. En caso de utilizar gas inerte para el llenado de los viales el mismo deberá ser filtrado a fin de evitar la contaminación microbiana.

5.12. El acondicionamiento y transporte de radiofármacos deberá ser realizado siguiendo las normas vigentes en materia de radioprotección.

## **6. DOCUMENTACION**

6.1. El sistema de documentación deberá seguir los lineamientos generales contemplados en la B.P.F.

6.2. Los registros para la recepción, el almacenamiento, uso y descarte de material

radiactivo deberán ser mantenidos y llevados conforme a la reglamentación vigente en materia de radioprotección.

6.3. Los registros de procesamiento de lotes deben incluir la historia completa de fabricación de cada lote de radiofármaco demostrando que el mismo ha sido elaborado, controlado, envasado y distribuido de conformidad con procedimientos escritos.

6.4. Debe llevarse un registro de distribución de todos los productos, y disponer de procedimientos escritos que indiquen las medidas a adoptar para el recupero de productos defectuosos liberados al mercado.

6.5. Dado que la devolución de productos radiactivos no resulta práctica, el objetivo del procedimiento de recupero de estos productos se encuentra relacionado con la necesidad de prevenir su uso en el paciente en lugar de lograr el recupero efectivo de los mismos. De resultar necesario, la devolución de productos radiactivos debe llevarse a cabo de conformidad con las regulaciones nacionales y/o internacionales en materia de transporte de material radiactivo.

6.6. El elaborador del producto radiofarmacéutico deberá poder demostrar que el sistema de recupero adoptado permite llevar la operatoria eficazmente y dentro de períodos relativamente cortos.

## **7. ASEGURAMIENTO DE CALIDAD Y CONTROL DE CALIDAD**

7.1. Los lotes de productos radiofarmacéuticos con radionucleídos de período de semidesintegración demasiado corto son por lo general liberados para su administración antes de la obtención de los resultados de los ensayos de control de calidad. En estos casos los ensayos constituyen controles del proceso de elaboración. Por lo expuesto, la validación del proceso de elaboración empleado resulta crítica y la implementación y cumplimiento de un Programa de Aseguramiento de la calidad esencial.

7.2. Las principales responsabilidades de Aseguramiento de Calidad y/o control de calidad son:

- (a) Preparación de instrucciones detalladas para cada ensayo y análisis.
- (b) Asegurar la identificación adecuada y la segregación de muestras para analizar evitando mezclas, sustituciones o contaminación cruzada.
- (c) Asegurar que el monitoreo ambiental y la validación de equipos y procesos sean llevados a cabo de manera apropiada a fin de evaluar la adecuación de las condiciones de elaboración.
- (d) Liberar o rechazar materias primas, insumos y productos intermedios
- (e) Aprobar o rechazar material de acondicionamiento y rotulado
- (f) Aprobar o rechazar cada lote de producto terminado.
- (g) Evaluar la adecuación de las condiciones bajo las cuales las materias primas, insumos, producto intermedio y producto terminado son almacenados
- (h) Evaluar la calidad y estabilidad de los productos terminados y, cuando resulte necesario, de las materias primas y de los productos intermedios.
- (i) Establecer las fechas de vencimiento sobre la base del período de vida útil y su relación con condiciones específicas de almacenamiento y un programa de Estabilidad.
- (j) Establecer y revisar las especificaciones y los procedimientos de control.
- (k) Asumir la responsabilidad por las muestras de retención de productos radiofarmacéuticos.
- (l) Asumir la responsabilidad para mantener registros adecuados de distribución de productos radiofarmacéuticos.

7.3. La distribución de productos radiofarmacéuticos de vida media muy corta, liberados

previo a la finalización de todos los controles, no releva al Profesional Responsable de su obligación de tomar la decisión sobre la conformidad del lote, debiendo quedar ésta formalmente registrada.

En estos casos deberá disponerse de procedimientos escritos que describan todos los aspectos relacionados a la producción y al control de calidad que deben ser considerados, examinados y evaluados previo a la liberación del lote.

Asimismo deberá existir un procedimiento escrito en el que se encuentren establecidas las acciones a tomar en caso de obtener resultados no satisfactorios una vez finalizado los controles de calidad

7.4. Las responsabilidades de Aseguramiento de la Calidad y Control de calidad deben estar organizadas en grupos separados.

7.5. Aseguramiento de la calidad debe incluir el monitoreo y validación de los procesos productivos.

7.6. Control de calidad deberá ser independiente de producción y funcionar como una unidad autosuficiente en áreas destinadas a tal fin.

El laboratorio deberá estar diseñado, instalado y equipado de manera de poder llevar a cabo todos los ensayos necesarios, llevar los registros correspondientes y permitir el correcto almacenamiento de muestras y documentación.

7.7. El elaborador de Preparaciones radiofarmacéuticas deberá realizar todos los controles cualitativos y cuantitativos establecidos en las especificaciones de materia prima.

Estos sólo podrán ser reemplazados por un sistema de certificación del material por parte del proveedor calificado y bajo las siguientes condiciones:

(a) Existencia de historia de producción confiable

(b) El elaborador o proveedor de la materia prima es auditado regularmente

(c) Por lo menos un ensayo de identidad es realizado por el elaborador del producto radiofarmacéutico.

7.8. Los procedimientos de muestreo deben ser adecuados para el propósito del muestreo, el tipo de controles y la naturaleza del material a muestrear (por ejemplo tamaño pequeño de lote, contenido radiactivo, etc.). El procedimiento debe estar descrito en un protocolo escrito.

7.9. Deberán conservarse muestras de referencia de cada lote de producto intermedio o producto terminado en cantidad suficiente, bajo condiciones de almacenamiento que permitan repetir los ensayos o verificar los ya realizados en caso de ser requerido.

Estas muestras deben ser conservadas por períodos apropiados en conforme al período de semidesintegración del componente radiactivo involucrado, no siendo esto aplicable para radiofarmacos de vida media muy corta.

## **8. ROTULADO**

Todos los productos deben encontrarse claramente identificados mediante rótulos los que deben permanecer en sus envases respectivos durante todas las etapas productivas y condiciones de almacenamiento.

## **ANEXO VIII**

### **Productos Fitoterápicos**

#### **1. CONSIDERACIONES GENERALES:**

1.1. Los lineamientos expuestos en este anexo están dirigidas a su aplicación en Productos Fitoterápicos.

1.2. Los elaboradores de Productos Fitoterápicos deberán ajustarse a estas prácticas y a las expuestas en el cuerpo principal de las Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores,

Importadores y Exportadores de Medicamentos.

1.3. Contrariamente a los productos farmacéuticos convencionales, que están fabricados generalmente a partir de materias primas sintéticas por medio de técnicas y procedimientos reproducibles de fabricación, los productos fitoterápicos están preparados a partir de material de origen vegetal que puede estar sujeto a contaminación y deterioro, de modo que estos pueden variar en su composición y características.

1.4. El control de las materias primas, el almacenamiento y el proceso de manufactura asume particular importancia debido a la naturaleza a menudo compleja y variable de muchos productos fitoterápicos, al número de principios activos y a la poca cantidad de ellos que se encuentran definidos. A tal efecto, debe aplicarse un adecuado sistema de aseguramiento de la calidad en la elaboración y el control de calidad de los productos fitoterápicos.

## **2. CALIFICACION Y VALIDACION:**

2.1. La calificación de equipamiento crítico, la validación de procesos y el control de cambios son particularmente importantes en la producción de medicamentos fitoterápicos, de los cuales a menudo no se conocen los constituyentes responsables de la actividad terapéutica. En este caso, la homogeneidad del proceso de producción asegura constancia de calidad, eficacia y seguridad lote a lote.

Ver Anexo II "Validación y Calificación".

## **3. SANITIZACION E HIGIENE:**

3.1. Durante el cultivo, cosecha, recolección y procesado las materias primas son expuestas a un gran número de contaminantes, en especial microbiológicos. En relación a reducir esta exposición, es requisito que el personal encargado del manipuleo del material vegetal y productos fitoterápicos, tenga un alto grado de higiene personal así como también que haya recibido un entrenamiento adecuado acerca de los cuidados y responsabilidades referidas a la higiene.

3.2. El personal debe estar debidamente protegido del contacto con elementos tóxicos y materiales vegetales potencialmente alergénicos por medio de una indumentaria adecuada.

3.3. Se debe prestar especial atención a la limpieza y buen mantenimiento de las áreas de producción y depósito, particularmente cuando se genera polvo.

## **4. PERSONAL Y ENTRENAMIENTO:**

4.1. El personal involucrado en el proceso de elaboración o en el control de calidad, debe estar bajo la autoridad de una persona entrenada y con la suficiente experiencia en el área específica de proceso y control de calidad de materias primas y productos fitoterápicos. Lo mismo se aplica para la persona autorizada.

4.2. Con el fin de asegurar una alta calidad en los productos fitoterápicos, el personal debe tener un adecuado nivel de entrenamiento en áreas como botánica, fitoquímica y farmacognosia. Se llevarán registros del entrenamiento y periódicamente se evaluará la efectividad de los programas de entrenamiento realizados.

## **5. AUTOINSPECCIONES:**

5.1. El equipo de autoinspección debe consistir en personas expertas en sus campos. Al menos un miembro del equipo debe poseer particular experiencia en drogas vegetales y en los procesos que se realizan sobre las mismas en la producción de preparados de drogas vegetales y medicamentos fitoterápicos.

## **6. RECLAMOS Y RETIROS DE PRODUCTOS:**

6.1. La persona responsable del manejo de quejas y reclamos, debe poseer experiencia en áreas específicas de control de calidad de materiales vegetales y productos fitoterápicos.

Debe tomarse especial atención para establecer si el reclamo fue causado por adulteración.

6.2. Los medicamentos fitoterápicos retirados del mercado deben ser segregados en un área segura, que cumpla los requerimientos especificados en el subtítulo "Áreas de depósito", hasta que se decida su destino final mediante un procedimiento previamente escrito.

## **7. INSTALACIONES:**

### **Áreas de Depósito**

7.1 Debido a que las materias primas de origen vegetal y los preparados de drogas vegetales son fácilmente degradables, atractivos para ciertos animales y sensibles a la contaminación microbiana, el correcto almacenamiento de los mismos asume especial importancia.

7.2 Las materias primas vegetales se deben almacenar en áreas separadas. El depósito debe estar bien ventilado y equipado de manera de proteger contra el ingreso de insectos y animales, especialmente roedores. Se deben tomar medidas eficaces para limitar la diseminación de microorganismos y/o insectos introducidos con las materias primas y para prevenir la contaminación cruzada.

7.3 Los envases se deben situar de tal manera que permitan la libre circulación de aire y faciliten la limpieza. A tal efecto los contenedores deben ser almacenados separados del suelo y separados entre sí con el fin de facilitar la limpieza e inspección.

7.4 Para minimizar el riesgo de contaminación, no debe existir contacto directo entre los materiales y las estanterías o pallets especialmente si éstos son de madera.

7.5 El almacenamiento de plantas, extractos, tinturas y otras preparaciones de drogas vegetales puede requerir condiciones especiales de humedad y temperatura o protección contra la luz; debe asegurarse que estas condiciones son controladas y monitoreadas.

### **Áreas de Producción:**

7.6 Con el propósito de facilitar la limpieza y evitar la contaminación cruzada, deben tomarse precauciones especiales durante el muestreo, pesada, y procesos de producción. Se debe contar con instalaciones dedicadas y/o sistemas de extracción de polvo.

7.7 Los recipientes para desechos, claramente rotulados, deben permanecer tapados hasta su vaciado y lavado que se realizará diariamente.

### **Equipamiento:**

7.8 La limpieza del equipamiento utilizado en la producción de medicamentos fitoterápicos es particularmente importante dada la cantidad de polvo y material vegetal generados, lo cual puede crear condiciones favorables para el desarrollo de microorganismos. La utilización de aspiradoras de polvo y limpieza húmeda son los métodos de elección. Por el contrario, el uso de aire comprimido y/o cepillado debe eliminarse como método de limpieza, debido a que estos incrementan el riesgo de contaminación.

7.9 Debe existir un área destinada para la limpieza y almacenamiento de los equipos y utensilios, separada de las áreas de producción.

7.10 Las partes de los equipos de producción que entran en contacto con el producto no deben ser reactivas, ni absorbentes, ni ceder ningún tipo de material, que pueda influir en la calidad del producto. Preferentemente, se utilizará equipamiento sin componentes de madera, con la finalidad de prevenir la contaminación.

## **8. DOCUMENTACION:**

### **Especificaciones para Materias Primas:**

8.1 Sólo puede ser alcanzada una consistente calidad en los productos fitoterápicos, si las especificaciones de las materias primas son definidas de manera rigurosa y detallada. Por esta razón, además de lo descrito en Guía general de Buenas Prácticas de Fabricación y Control, las especificaciones para las materias primas deben incluir lo siguiente:

- Nombre botánico (si es apropiado, el nombre de autores de la clasificación).
- Detalles del origen de la planta (país de origen, y si es aplicable métodos de cultivo, época de cosecha, procedimientos de recolección, cantidad de pesticidas utilizados y fecha, etc.)
- Describir si se utiliza la planta entera o que parte/s de ella.
- Si la materia prima adquirida es desecada, el método de secado debe estar especificado.
- Descripción de la materia prima basado en la inspección macroscópica y microscópica.
- La identificación de la materia prima, que debe incluir, cuando sea apropiado, la identificación de los componentes activos o de los marcadores conocidos. A los fines de identificación puede ser utilizado un ejemplar auténtico de la especie a analizar.
- Valoración de componentes con actividad terapéutica conocida o marcadores. Deben especificarse los límites de aceptación.
- Determinación de posible contaminación con pesticidas y límites aceptables para tal contaminación.
- Resultados de análisis para la determinación de metales pesados y posibles contaminantes, especificando los límites de aceptación, como también materiales extraños y adulteraciones.
- Resultados de análisis para contaminación microbiana, incluyendo micotoxinas, y contaminación radiactiva (en especial para materias primas que han sido irradiadas). Deben especificarse los límites de aceptación.
- Otros análisis (tamaño de partícula, índice de hinchamiento, solventes residuales en preparados de drogas vegetales, etc.).

8.2 Cualquier tratamiento utilizado para reducir la contaminación microbiana o la eliminación de insectos debe ser documentado. Se debe incluir en la documentación detalles del proceso, de los análisis para determinar el grado de contaminación y de los límites aceptados para los residuos.

8.3 La expresión cualitativa y cuantitativa de las sustancias activas en las materias primas y en las preparaciones debe realizarse de las siguientes maneras:

#### 8.3.1 Materia Prima:

- (a) Debe ser indicada la cantidad de droga vegetal; o
- (b) La cantidad de droga vegetal se puede expresar como un rango, correspondiendo a una cantidad definida de componentes con actividad terapéutica conocida.

Ejemplo:

Nombre del Ingrediente activo: Hojas de Sen.

Cantidad: (a) 900 mg.; o (b) 830-1000 mg, correspondiendo a 25 mg de glucósidos hidroxiantracénicos calculados como Senosido B.

#### 8.3.2. Preparaciones de drogas vegetales:

- (a) Debe ser indicada la cantidad equivalente o el cociente entre la cantidad de droga vegetal y la preparación (esto no se aplica a los aceites esenciales o fijos); o
- (b) La cantidad de preparación se puede expresar como un rango, correspondiendo a una cantidad definida de componentes con actividad terapéutica conocida. Ver ejemplo en 9.1.5.1.

8.4 Debe indicarse la composición de cualquier solvente o mezcla de solventes utilizados, como también el estado físico del extracto.

8.5 Si cualquier otra sustancia o mezcla de sustancias son agregadas durante el proceso de fabricación de la preparación, estas deben estar descriptas como "otros ingredientes".

#### 8.5.1 Ejemplo:

Nombre del principio activo: Hojas de Sen.

Cantidad: (a) 125 mg de extracto etanolico seco (8:1) o 125 mg de extracto etanólico, equivalente a 1000 mg de Hojas de Sen; o (b) 100-130 mg de extracto etanólico (8:1), correspondiendo a mg de glucósidos hidroxiantracénicos, calculados como Senósido B.  
Otros ingredientes: Dextrina 20-50 mg.

#### **Especificaciones para Productos Terminados:**

8.6 Los análisis de control de calidad y las especificaciones de producto terminado deben ser tales que permitan la determinación cualitativa y cuantitativa de los ingredientes activos. Si se conoce la actividad terapéutica de los componentes, éstos deben especificarse y determinarse cuantitativamente. Cuando esto no es posible, las especificaciones deben estar basadas en la determinación de marcadores.

8.7 Si el producto terminado o las preparaciones contienen varias materias primas, y la determinación de los componentes activos individuales no es posible, puede ser determinado el contenido combinado de varios componentes activos. Debe justificarse la necesidad de tal procedimiento.

8.8 Las especificaciones para productos terminados deben incluir lo siguiente:

- Contaminación microbiana y de metales pesados.
- Uniformidad de peso, desintegración, dureza, friabilidad (para comprimidos y cápsulas), viscosidad (para fluidos).
- Humedad (en caso de formas farmacéuticas sólidas).
- Características organolépticas.
- Identificación.
- Valoración de componentes activos o marcadores.
- Impurezas provenientes de degradación (identificadas o no, si es apropiado).

#### **Instrucciones de Proceso:**

8.9 Las instrucciones de proceso deben enumerar las operaciones que se realizarán sobre las materias primas, tales como secado, molienda, tamizado, etc. incluyendo el control de parámetros críticos como pueden ser temperatura, y métodos para controlar el tamaño de fragmentos o partículas, entre otros.

8.10 Las instrucciones de procedimientos utilizados para disminuir la contaminación microbiana o la eliminación de insectos en las materias primas deben estar disponibles. Las mismas deben incluir los detalles del proceso junto con métodos para determinar los residuos de los agentes utilizados con sus límites de aceptación.

#### **9. PRODUCCION:**

9.1. Lotes de materias primas provenientes de diferentes zonas geográficas pueden ser mezclados siempre y cuando se demuestre que la mezcla será homogénea microscópicamente, macroscópicamente y químicamente, entre otras. Este procedimiento debe estar documentado.

9.2. Todos los lotes deben estar previamente aprobados por control de calidad. Los lotes que se encuentran fuera de especificación no pueden ser mezclados con otros.

#### **10. CONTROL DE CALIDAD:**

10.1. El personal dedicado a esta actividad debe tener particular experiencia en productos de origen vegetal para llevar a cabo los análisis de identificación y el reconocimiento de presencia fúngica, de heterogeneidad, y de adulteraciones, etc. sobre las materias primas.

#### **Muestras de Referencia y Estándares:**

10.2 En el caso de productos fitoterápicos, un estándar de referencia puede ser un ejemplo botánico de una planta, una muestra de una preparación de una droga vegetal (ej. Extracto

conocido), una sustancia químicamente definida, un constituyente con actividad terapéutica conocida, sustancias marcadores o impurezas conocidas.

10.3 El laboratorio de control de calidad debe poseer ejemplares auténticos de las especies vegetales, utilizadas en la elaboración, con el fin de realizar pruebas comparativas. Es importante, que se cuente con ejemplares utilizados generalmente en las adulteraciones, ya que en ocasiones, la molienda y el mezclado reducen considerablemente la probabilidad de reconocimiento de las mismas.

10.4 Si el medicamento fitoterápico no está descrito en una farmacopea, puede ser utilizada una muestra de herbario estandarizada de varias plantas enteras o partes de ella.

### **Muestreo**

10.5 Debido al hecho de que las materias primas son, en general, agregados de plantas individuales y por tal motivo la heterogeneidad es considerablemente alta, el muestreo estadístico debe ser llevado a cabo por una persona particularmente experimentada. Cada contenedor debe ser identificado por su propia documentación.

### **Estudios de Estabilidad**

10.6 No será suficiente determinar la estabilidad de los componentes con actividad terapéutica conocida o los marcadores, puesto que las materias primas de origen vegetal o las preparaciones de drogas vegetales se miran en su totalidad como un principio activo. Por lo tanto, debe demostrarse lo más acertadamente posible (ej. Por comparación de perfiles cromatográficos) que las otras sustancias presentes son estables y que su contenido como proporción del conjunto sigue siendo constante. Es importante la observación de las características organolépticas y físicas de las muestras a analizar ya que pueden ser modificadas por la presencia o ausencia de diversas sustancias que se encuentran por debajo de los límites de detección.

10.7 En los productos compuestos por varias materias primas, y cuando no es posible determinar la estabilidad de cada componente en forma individual, esta podrá ser determinada mediante la comparación de perfiles cromatográficos, métodos de valoración, y otros ensayos fisicoquímicos.

## **GLOSARIO**

### **Constituyentes con Actividad Terapéutica Conocida**

Sustancias o grupos de sustancias químicamente definidas de las cuales se conoce que son responsables o contribuyen a la actividad terapéutica de preparados de drogas vegetales o productos Fitoterápicos.

### **Droga Vegetal**

Plantas enteras o sus partes, molidas o pulverizadas (flores, frutos, semillas, tubérculos, cortezas, etc.) frescas o secas, así como los jugos, resinas, gomas, látex, aceites esenciales o fijos y otros componentes similares, que se emplean puras o mezcladas en la elaboración de medicamentos fitoterápicos.

### **Materia Prima**

Droga vegetal o su preparación, con o sin actividad terapéutica, empleada en la fabricación de medicamentos fitoterápicos, excluyendo los materiales de envase.

### **Marcador**

Constituyente químicamente definido de la droga vegetal, con o sin actividad terapéutica, de interés para propósitos de control, que puede servir para calcular la cantidad de droga vegetal o de sus preparaciones en el producto final. Estos deben determinarse cuantitativamente en las materias primas.

### **Medicamentos Fitoterápicos**

Los medicamentos definidos de acuerdo con el Artículo 1° inciso a) del Decreto N° 150/92, pero que no reúnen los requisitos establecidos para las especialidades medicinales o farmacéuticas definidas en el inciso d) del Artículo 1° de dicha norma, y que contengan como principio activo drogas vegetales puras y/o mezclas definidas de éstas y/o preparados de drogas vegetales, tradicionalmente usadas con fines medicinales y que no contengan sustancias activas químicamente definidas o sus mezclas aun cuando fuesen constituyentes aislados de plantas, salvo en los casos que así se justifiquen.

### **Nombre Científico**

Nombre en latín actualizado de una droga vegetal que permite ubicarla taxonomicamente según normas internacionales reconocidas. Debe incluir Género, especie y autor. Cuando corresponda debe incluir Familia y taxa menores.

### **Preparados de Drogas Vegetales**

Productos obtenidos a partir de drogas vegetales (tinturas, extractos, digeridos, pulverizados u otros) donde se involucren procedimientos tales como extracción, destilación, purificación, secado, etc. Cada preparado se considerará en su totalidad como un principio activo. Los jugos, resinas, gomas, látex, aceites esenciales o fijos serán considerados como drogas vegetales de acuerdo a la definición (Art. 2° de la Resolución 144/98). Se excluyen de esta definición a los constituyentes aislados químicamente definidos.

## **ANEXO IX**

### **Normas para la identificación por colores de envases de las drogas de uso anestesiológico y de las soluciones parenterales**

#### **1. INTRODUCCION**

1.1 **Principio:** Considerando que la falta de identificación por color de envases de drogas de uso anestesiológico y soluciones parenterales constituyen un potencial peligro para la vida del paciente, es indispensable establecer un sistema que contribuya a la correcta identificación de las drogas de uso anestesiológico por grupo de acción.

1.2 El objetivo del presente anexo es disminuir el riesgo durante los procedimientos de anestesia y de aplicación de soluciones parenterales mediante la identificación inequívoca de los productos farmacéuticos utilizados en anestesiología.

1.3 Todos los envases deben contener la información requerida según lo indicado en las BPF y cumplir con la Normativa Nacional vigente al respecto.

#### **2. IDENTIFICACION DE ENVASES DE USO ANESTESIOLOGICO**

2.1 Todos los envases de las drogas referentes al tema deben estar identificados con bandas horizontales que cubrirán, al menos, hasta 300° de la circunferencia del envase.

2.2 Dichas bandas deben estar ubicadas una en el extremo superior y otra en el inferior, situando la leyenda entre las mismas.

2.3 Las bandas anchas medirán 2 milímetros o más y las finas medirán un milímetro. Los intervalos entre ambos tamaños de banda no serán menores a un milímetro.

2.4 Según la clasificación terapéutica de las drogas, los envases deben ser identificados con bandas de los siguientes colores:

(a) Color Rojo básico para drogas vasculotrópicas cardiovasculares (Efedrina, Etilfrina, Metaraminol, Adrenalina, Dobutamina, Dopamina, Isoprotenerol, Fenilefrina, Noradrenalina)

(b) Color Rojo y Calavera Roja para Procaína al 50 %

(c) Color Verde y Calavera Verde para drogas relajantes musculares periféricas

(d) Color Negro para los fármacos analgésicos, banda ancha superior e inferior para los

opioides y sus derivados y bandas finas banda ancha superior e inferior para los A.I.N.E.. La utilización de banda ancha negra superior y fina negra inferior en el mismo rótulo y envase para aquellos fármacos que tengan una combinación de opioides y A.I.N.E..

(e) Color Blanco y Leyenda Blanca para la Atropina

(f) Color Amarillo para los fármacos hipnóticos intravenosos (Tiopental Sódico, Propofol, Midazolam, Ketamina y Etomidato)

(g) Color Naranja básico para los fármacos reversores (Neostigmina, Flumazenil, Naxolona)

(h) Color Celeste será reservado para aquellas drogas comprendidas en dos o más grupos

2.5 Cualquier otro medicamento que deba estar presente en el quirófano durante el acto quirúrgico (medicamento de quirófano) que contenga una droga que produzca una acción terapéutica diferente a la indicada en el ítem anterior (antibióticos, otros anestésicos locales, agentes hipotensores, Furosemida, A.I.E., etc.) y que puedan ser identificado con código de colores estos no podrán ser aplicados en forma de bandas.

2.6 Si en el futuro surgieran nuevas drogas de uso anestesiológico se ubicaran en el grupo correspondiente con el color asignado en este anexo.

### **3. IDENTIFICACION POR COLORES DE LAS SOLUCIONES PARENTERALES**

3.1 Los envases de las soluciones parenterales de gran volumen deben identificarse, además de la leyenda correspondiente, con color en su arte.

3.2 Los envases de los productos deben estar identificados con los siguientes colores:

(a) Púrpura básico para Dextrosa al 5 %. Además del color púrpura básico, la Dextrosa al 10 %, Dextrosa al 25 % y Dextrosa al 50 % deben tener agregada, respectivamente, una, dos y tres banda de 2 mm. de ancho.

(b) Azul básico para Solución Fisiológica

(c) Rojo básico para Solución molar de Cloruro de Potasio

(d) Naranja básico para Agua para Inyectables

(e) Negro básico para Solución Ringer

(f) Marrón básico para Solución Ringer con Lactato

(g) Verde básico para Solución molar de Bicarbonato de Sodio

## **ANEXO X**

### **Buenas Prácticas de Fabricación de productos medicinales derivados de la sangre o del plasma humano**

#### **1. INTRODUCCION**

Los productos medicinales biológicos derivados de sangre o plasma humanos (hemoderivados) pueden tener como materias primas células o fluidos, incluidos la sangre o el plasma. Los hemoderivados presentan algunas características especiales como consecuencia de la naturaleza biológica del material del que proceden. Así por ejemplo, este material puede estar contaminado por agentes transmisores de enfermedades, especialmente virus. La seguridad de estos productos depende por tanto del control de los materiales de partida, del origen de los mismos y de los procesos de fabricación subsiguientes, incluida la eliminación e inactivación de los virus.

Salvo afirmación contraria, los capítulos generales de las Buenas Prácticas de Fabricación así como los relativos a la fabricación de productos medicinales estériles y a la fabricación de medicamentos biológicos se aplican también a los hemoderivados.

Puesto que la calidad del producto terminado se ve afectada por todas las fases de su fabricación, incluida la recolección de sangre o plasma, todas las operaciones deben por consiguiente efectuarse conforme a un sistema adecuado de aseguramiento de la calidad y a

las normas de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) vigentes.

El fabricante deberá tomar las medidas necesarias para evitar la transmisión de enfermedades infecciosas y se aplican los requisitos y normas de las monografías de la Farmacopea Europea relativos al plasma destinado al fraccionamiento y a los productos medicinales derivados de sangre o plasma humanos.

## **2. ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD**

2.1 El aseguramiento de la calidad debe abarcar todas las fases previas a la obtención del producto final, desde la extracción (incluida la selección de donantes, las bolsas de sangre, las soluciones anticoagulantes y los reactivos y equipos usados en los ensayos serológicos) al almacenamiento, el transporte, el procesamiento, el control de calidad y la distribución de producto terminado.

2.2 Los procedimientos para determinar la idoneidad de las personas para donar sangre y plasma utilizados como materias primas para la fabricación de medicamentos y los resultados del tamizaje de sus donaciones deben ser documentados por el centro de donación y estar a disposición del fabricante del medicamento.

2.3 El seguimiento de la calidad de los hemoderivados debe efectuarse a lo largo de todo el procesamiento de tal forma que pueda detectarse cualquier desviación de las especificaciones de calidad.

2.4 Por regla general, los hemoderivados que hayan sido objeto de devolución no deben volverse a comercializar.

## **3. LOCALES Y MATERIAL**

3.1 Los locales utilizados para la extracción de sangre o plasma deben tener dimensiones, estructura y localización adecuadas para facilitar su funcionamiento, limpieza y mantenimiento. La extracción, procesamiento y tamizaje de la sangre y el plasma no deben efectuarse en el mismo sitio. Deben existir instalaciones adecuadas para entrevistar a los donantes en privado.

3.2 El material de fabricación, extracción y tamizaje debe ser diseñado, certificado y mantenido conforme a su destino y no presentar ningún riesgo. Su mantenimiento y calibrado periódicos deben efectuarse y documentarse de acuerdo con los procedimientos establecidos.

3.3 En la preparación de hemoderivados, deben utilizarse procedimientos de inactivación o remoción viral y deben tomarse medidas para evitar la contaminación cruzada entre los productos tratados y los no tratados; los locales y el material utilizado para los productos tratados deben ser específicos y distintos de los utilizados para los productos no tratados.

## **4. EXTRACCION DE SANGRE Y PLASMA**

4.1 Es necesario un contrato entre el fabricante de hemoderivados y el centro de donación o el organismo encargado de la extracción de la sangre o el plasma.

4.2 Todos los donantes deben ser identificados de forma inequívoca en la recepción y de nuevo en el momento de la extracción.

4.3 Las etiquetas numeradas de cada donación deben comprobarse una segunda vez por separado para asegurarse de que el número figure en las bolsas de sangre, en los recipientes de muestra y en los registros de donación.

## **5. TRAZABILIDAD Y MEDIDAS POSTERIORES A LA RECOLECCION**

5.1 Aún respetando totalmente la confidencialidad, debe haber un sistema que permita rastrear el trayecto de cada donación, tanto a partir del donante como a partir del producto terminado, incluyendo el cliente (hospital o profesional sanitario). Por regla general, la identificación del receptor es responsabilidad del cliente.

5.2 Debe establecerse un procedimiento operativo estándar que describa el sistema de información mutua entre el centro de recolección de sangre y plasma y la instalación de fabricación y fraccionamiento de forma que puedan informarse mutuamente si, con posterioridad a la donación:

- se descubre que el donante no cumplía los criterios sanitarios requeridos para los donantes;
- una donación posterior de un donante que había tenido un resultado negativo en las pruebas de marcadores virales en ocasiones anteriores, da positivo para cualquiera de los marcadores virales;
- se descubre que las pruebas de marcadores virales no se han efectuado según lo establecido en los procedimientos operativos;
- el donante ha contraído una enfermedad contagiosa causada por un agente potencialmente transmisible a través de productos derivados del plasma (VHB, VHC, VHA y otros virus de las hepatitis no-A, no-B, no-C, HIV 1 y 2 y otros agentes a la luz de los conocimientos actuales);
- el donante contrae la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (ECJ o VECJ);
- el receptor de sangre o de un componente sanguíneo contrae con posterioridad a una transfusión una infección que implica o que puede atribuirse al donante.

Los pasos a seguir en caso de que se presente cualquiera de las situaciones anteriores deben estar establecidos en procedimientos operativos estándar. La investigación retrospectiva debe referirse a las donaciones efectuadas al menos seis meses antes de la última donación negativa. En caso de que se presente cualquiera de las situaciones anteriores, siempre debe efectuarse una reevaluación de la documentación del donante. Hay que evaluar cuidadosamente la retirada del lote de que se trate teniendo en cuenta criterios tales como el agente transmisible implicado, el tamaño de la mezcla inicial, el tiempo transcurrido entre la donación y la seroconversión, la naturaleza del producto y su método de fabricación. Cuando haya indicios de que una donación que haya servido para constituir una mezcla de plasmas estaba infectada con el VIH o el virus de la hepatitis A, B o C, el caso debe ponerse en conocimiento de la autoridad sanitaria y debe recabarse la opinión de la empresa sobre la conveniencia de continuar la fabricación a partir de la mezcla implicada o de retirar el producto o los productos del mercado.

## **6. PRODUCCION Y CONTROL DE CALIDAD**

6.1 Previamente a su fraccionamiento, las donaciones de sangre y plasma, deben ser sometidos individualmente a ensayo mediante un método validado de sensibilidad y especificidad adecuadas, para detectar los siguientes marcadores de agentes infecciosos:

- HBsAg;
- anticuerpos anti VIH 1 y VIH 2;
- anticuerpos anti VHC.

Si una de estas pruebas da un resultado positivo repetidamente, la donación no es aceptable.

6.2 Las temperaturas de almacenamiento especificadas para la sangre, el plasma y los productos intermedios deben verificarse y validarse tanto en los almacenes como durante el transporte entre los centros de donación y los locales de los fabricantes, o entre las diferentes instalaciones de fabricación. Esta disposición se aplica asimismo a la entrega de estos productos.

6.3 La mezcla inicial de plasma homogéneo (después de la separación crioprecipitado) debe ser sometido a ensayo mediante un método validado de sensibilidad y especificidad adecuadas. Los resultados deben ser negativos para los siguientes marcadores de agentes

infecciosos:

- HBsAg
- anticuerpos anti VIH 1 y VIH 2
- anticuerpos anti VHC

Las mezclas que den resultado positivo confirmado deben rechazarse.

6.4 Únicamente pueden comercializarse los lotes procedentes de mezclas de plasma analizados mediante Tecnología de amplificación de los ácidos nucleicos (TAN), con resultados negativos para el ARN del VHC, usando un método de ensayo validado de sensibilidad y especificidad adecuadas.

6.5 Los requisitos de análisis para la detección de virus u otros agentes infecciosos deben considerarse a la luz de los nuevos conocimientos sobre agentes infecciosos y a la vista de la disponibilidad de métodos de análisis adecuados.

6.6 Las etiquetas que figuren en cada unidad de plasma almacenado para la constitución de mezclas y fraccionamiento deben cumplir las disposiciones de la monografía de la Farmacopea Europea "Plasma humano para fraccionamiento" y exhibir al menos el número de identificación de la donación, el nombre y la dirección del centro de donación o las referencias del servicio de transfusión sanguínea responsable de la preparación, el número de lote del recipiente, la temperatura de almacenamiento, el volumen total o el peso del plasma, el tipo de anticoagulante utilizado y la fecha de extracción.

6.7 Con el fin de minimizar la contaminación biológica o la introducción de material extraño en el plasma destinado al fraccionamiento, el descongelamiento y la constitución de la mezcla inicial deben efectuarse en una área al menos del grado D, vistiendo ropa adecuada, máscaras faciales y guantes. Los métodos utilizados para la apertura de las bolsas, constitución de mezclas y descongelamiento deben controlarse regularmente, por ejemplo analizando la carga biológica.

6.8 Deben existir métodos para distinguir claramente entre medicamentos o productos intermedios que han sido sometidos a un proceso de eliminación o inactivación viral de los que no lo han sido.

6.9 La validación de los métodos utilizados para la eliminación o inactivación viral no debe efectuarse en instalaciones de producción para evitar cualquier riesgo de contaminación de la fabricación habitual con los virus utilizados para la validación.

## **7. CONSERVACION DE LAS MUESTRAS**

7.1 Siempre que sea posible, deben almacenarse muestras de las donaciones individuales para facilitar cualquier procedimiento de retrospectiva que pudiera resultar necesario. Por regla general, esta tarea es responsabilidad del centro de donación. Las muestras de cada mezcla de plasma deben almacenarse en condiciones adecuadas durante al menos un año tras la fecha de caducidad del producto terminado con el plazo de validez más largo.

## **8. ELIMINACION DE LA SANGRE, EL PLASMA O LOS PRODUCTOS INTERMEDIOS RECHAZADOS**

8.1 Debe haber un procedimiento operativo estándar para la eliminación segura y eficaz de la sangre, el plasma y los productos intermedios.

### **Anexo XI**

#### **Buenas Prácticas de Fabricación de productos medicinales biológicos para uso humano**

##### **1. ALCANCE**

El propósito de este ANEXO es complementar las pautas proporcionadas en las Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores / Exportadores de Medicamentos.

Los procedimientos de fabricación abarcados por este ANEXO incluyen:

- a) El crecimiento de cepas de microorganismos y células eucarióticas.
- b) La extracción de sustancias de tejidos biológicos.
- c) Técnicas de ADN recombinante (ADNr).
- d) Técnicas de hibridomas.
- e) La propagación de microorganismos en embriones o animales.

Los productos biológicos fabricados por estas metodologías incluyen vacunas, inmunosueros, antígenos, hormonas, citoquinas, enzimas y otros productos de fermentación (incluyendo anticuerpos monoclonales y productos derivados del ADNr).

## **2. PRINCIPIO**

La fabricación de productos biológicos requiere ciertas consideraciones especiales relacionadas a la naturaleza de los productos y de los procesos involucrados. La forma en que los medicamentos biológicos son producidos, controlados y administrados requiere ciertas precauciones necesarias.

A diferencia de los productos farmacéuticos tradicionales, que normalmente se fabrican y controlan usando técnicas químicas y físicas con un alto grado de consistencia, los productos biológicos se fabrican con métodos que involucran procesos y materiales biológicos, como el cultivo de células o la extracción de material de organismos vivos. Estos procesos biológicos tienen una variabilidad intrínseca y por lo tanto no son constantes la gama ni la naturaleza de los subproductos.

El control de los productos biológicos casi siempre implica el empleo de técnicas biológicas que tienen una variabilidad mayor que las determinaciones fisicoquímicas. El control durante el proceso adquiere gran importancia en la fabricación de productos biológicos porque ciertas deficiencias tal vez no sean reveladas por las pruebas del producto final.

## **3. PERSONAL**

3.1 Todo el personal empleado en áreas donde se fabrican medicamentos biológicos (incluyendo aquellos relacionados con las tareas de limpieza, mantenimiento y control de calidad) debe recibir entrenamiento específico relativo a los productos que se fabrican en su área. El personal debe recibir toda información relevante y entrenamiento en higiene y microbiología.

3.2 Los responsables de Producción y Control de Calidad deben tener un adecuado conocimiento sobre áreas científicas específicas tales como bacteriología, biología, biometría, química, medicina, farmacología, virología e inmunología además de experiencia práctica para ejercer las funciones de coordinación y gerencia del personal a cargo.

3.3 Para mantener la seguridad del producto debe tenerse en cuenta el estado inmunológico del personal. Cuando corresponda, todo el personal involucrado en producción, mantenimiento, cuidado de animales y ensayos in vivo, debe ser vacunado con las vacunas específicas y someterse a controles médicos periódicos. Es necesario evitar el riesgo de contaminación de un lote de producción con agentes infecciosos y la exposición del personal a agentes infecciosos, toxinas o alérgenos potentes. Las visitas no deben ingresar a las áreas de producción.

3.4 Debe evitarse en las áreas de producción, cualquier cambio en el estado inmunológico del personal que pueda afectar en forma adversa la calidad del producto. La producción de vacuna BCG y productos a base de tuberculinas deberá restringirse a personal cuidadosamente monitoreado por controles periódicos del estado inmunológico o

radiografía de tórax.

3.5 En el transcurso de un día de trabajo el personal no debe pasar desde áreas donde pueda estar expuesto a microorganismos vivos hacia áreas donde se manipulan otros productos o diferentes organismos. Si este pasaje es inevitable, el personal involucrado en tal producción deberá seguir procedimientos claramente definidos de decontaminación incluyendo cambio de vestimenta y calzado y de ser necesario ducha.

#### **4. INSTALACIONES Y EQUIPOS**

4.1 El grado de control de la contaminación ambiental con partículas y microorganismos en las áreas de producción debe adaptarse al producto y al proceso de manufactura que se lleva a cabo en el sector, teniendo en cuenta además el nivel de contaminación de las materias primas y el riesgo del producto final.

4.2 El riesgo de contaminación cruzada entre productos biológicos, especialmente durante los pasos del proceso de manufactura en el cual se utilizan microorganismos vivos, puede requerir de precauciones adicionales con respecto a las instalaciones y equipos, tales como el uso de instalaciones y equipamientos dedicados, producción por campaña y uso de sistemas cerrados. La naturaleza del producto así como el equipamiento usado determinarán el nivel de segregación necesaria para evitar la contaminación cruzada.

4.3 En principio se utilizarán instalaciones dedicadas para la producción de vacuna BCG y para la manipulación de organismos vivos usados en la producción de tuberculinas.

4.4 Se utilizarán también instalaciones dedicadas para el manejo de *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* y de *Clostridium tetani* hasta que se completen los procesos de inactivación.

4.5 La producción en campaña puede ser aceptada para otros microorganismos esporoformadores

solamente si se demuestra que las instalaciones son dedicadas a este grupo de productos, que no se procesa más de un producto al mismo tiempo y que se dispone de métodos validados de decontaminación, sanitización y limpieza.

4.6 Para productos tales como anticuerpos monoclonales y productos preparados por técnicas de ADNr, puede aceptarse la producción simultánea en el mismo área solamente si se utilizan sistemas cerrados de biofermentación.

4.7 Los pasos de producción posteriores a la cosecha pueden ser llevados a cabo simultáneamente en la misma área de producción si se demuestra que se toman las medidas necesarias para prevenir la contaminación cruzada. Para vacunas muertas y toxoides, tal procesamiento en paralelo solo puede realizarse después de la inactivación del cultivo o después de la detoxificación.

4.8 Deben usarse áreas con presión positiva para procesar productos estériles, pero por razones de contención puede aceptarse presión negativa en áreas específicas en los puntos de exposición a patógenos.

Donde se use presión negativa o gabinetes de seguridad para el procesado aséptico de patógenos, estos sectores deben estar rodeados de una zona estéril de presión positiva.

4.9 Las unidades de filtración de aire deben ser específicas para el área de procesamiento involucrada y no debe permitirse la recirculación del aire proveniente de áreas donde se manejan organismos patógenos vivos.

4.10 El diseño y layout de las áreas de producción y el equipamiento instalado deben permitir la limpieza y decontaminación efectiva. Debe validarse la efectividad de los procesos de limpieza y decontaminación.

4.11 El equipamiento usado para la manipulación de organismos vivos debe diseñarse de

forma de mantener los cultivos en estado puro y no contaminados por fuentes externas durante el proceso.

4.12 Los sistemas de drenaje, válvulas y filtros de venteo deben estar apropiadamente diseñados para facilitar la limpieza y esterilización. Debe priorizarse el uso de sistemas de limpieza "in situ" (clean in place) y esterilización "in situ" (sterilise in place). Las válvulas de los vasos de fermentación deberán ser totalmente esterilizables por vapor. Los filtros de venteo deben ser hidrofóbicos y debe establecerse y validarse la duración de los mismos.

4.13 Los recipientes para contención de líquidos deben diseñarse y controlarse de forma de demostrar que no hay riesgo de pérdidas de material.

4.14 Los efluentes que pueden contener microorganismos patógenos, deben ser efectivamente decontaminados.

4.15 Debido a la variabilidad de los procesos y productos biológicos, algunos excipientes o ingredientes pueden ser medidos o pesados durante el proceso de producción (p. ej. buffers). En estos casos pueden mantenerse en las áreas de producción pequeñas cantidades de estas sustancias

## **5. LOCALES PARA ANIMALES**

5.1 Para la fabricación de productos biológicos se utilizan algunos animales como por ejemplo monos (vacuna polio), caballos y cabras (antivenenos de víbora), ratones (vacuna antirábica) y caballos (gonadotrofina sérica). Además se utilizan animales para el control de calidad de la mayoría de los sueros y vacunas como por ejemplo vacuna pertussis (ratones), pirógenos (conejos) y vacuna BCG (cobayos).

5.2 Los requerimientos generales para Bioterios están dados en la Disposición ANMAT 6344/96. Los locales para animales usados en producción y control de productos biológicos deben estar separados de las áreas de producción y control. Debe monitorearse y mantenerse los registros correspondientes al estado de salud tanto de los animales que van a ser usados en producción como los que van a ser usados en control de calidad. Debe proveerse a los empleados que trabajan en estas áreas de vestimenta especial y sectores para el cambio de ropa.

## **6. DOCUMENTACION**

6.1 Las especificaciones para las materias primas de origen biológico pueden requerir documentación adicional como fuente, origen y métodos de fabricación y control (particularmente microbiológico).

6.2 Se requiere también especificaciones escritas para productos intermedios y graneles de productos biológicos.

## **7. PRODUCCION**

### **Materias primas**

7.1 La fuente, origen y aceptabilidad de las materias primas debe ser claramente definidas. De ser necesario cuando los ensayos tomen largo tiempo, puede permitirse el procesamiento de una materia prima antes de que estén disponibles los resultados de los ensayos. En tales casos, la liberación del producto final será condicionada a los resultados satisfactorios de dichos ensayos.

7.2 Cuando se requiera esterilización de las materias primas, ésta debe llevarse a cabo, de ser posible, por calor. De ser necesario pueden ser utilizados otros métodos adecuados para la inactivación de material biológico (p.ej. irradiación)

### **Banco celular madre y Banco celular de trabajo**

7.3 La producción de medicamentos de origen biológico obtenidos de cultivos microbianos, cultivos celulares y propagación de embriones o animales debe basarse en el sistema de

Banco celular madre y Banco celular de trabajo, para prevenir los cambios no buscados de las propiedades bioquímicas que se producen con subcultivos repetidos o generaciones múltiples.

7.4 El número de generaciones (duplicaciones o pasajes) entre el Banco celular de trabajo y el producto final debe ser consistente con lo presentado en la documentación de registro del producto. El escalado de los procesos no debe cambiar esta relación.

7.5 El banco celular madre y el de Trabajo deben estar adecuadamente caracterizados y probados para contaminantes. Debe demostrarse la aptitud para su uso a través de la consistencia de las características y calidad de los sucesivos lotes del producto. Los lotes semillas y bancos de células deberán ser constituidos, usados y mantenidos de forma de minimizar el riesgo de contaminación o alteración.

7.6 La preparación del Banco celular madre y del Banco celular de trabajo debe realizarse en un ambiente adecuadamente controlado para proteger ambos materiales y de ser necesario al personal que los manipula. Durante la constitución de un Banco celular madre y un Banco celular de trabajo, no deben manipularse simultáneamente otros agentes vivos o material infeccioso (p.ej. virus, líneas celulares, etc) en la misma área o por el mismo personal.

7.7 Se deben mantener registros de la evidencia de aptitud y recuperación de los bancos. Los recipientes de almacenamiento deben estar herméticamente cerrados, claramente identificados y mantenidos a una temperatura adecuada. Se debe mantener un meticuloso inventario del material almacenado. Las temperaturas de almacenamiento de los freezers deben ser continuamente registradas y para los tanques de nitrógeno líquido apropiadamente monitoreadas. Debe registrarse cualquier desviación de los parámetros establecidos y cualquier acción correctiva implementada.

7.8 La manipulación de estos materiales debe realizarse solamente por personal autorizado y bajo supervisión de una persona responsable. El acceso al material almacenado debe ser restringido y controlado. Los diferentes bancos de células deben ser mantenidos de forma tal de evitar confusión o contaminación cruzada. Se recomienda separar los bancos celulares Madre y de Trabajo y mantener las diferentes alícuotas en diferentes lugares para minimizar el riesgo de pérdida total.

7.9 Todos los contenedores de células madre o de trabajo y los lotes semillas deben ser tratados de forma idéntica durante el almacenamiento. Una vez removidos del almacenamiento, los contenedores no deben retornar al stock.

### **Operaciones**

7.10 Deberá demostrarse las propiedades de promoción del crecimiento para todos los medios de cultivo.

7.11 El agregado de materiales o cultivos a los fermentadores y otros recipientes y la toma de muestras debe realizarse bajo condiciones cuidadosamente controladas para asegurar que se mantiene la ausencia de contaminación. En los procedimientos de agregado de materiales o toma de muestra, debe aplicarse cuidados especiales para asegurar que los recipientes están conectados correctamente.

7.12 Los procesos de centrifugación y mezclados de materiales pueden llevar a la formación de aerosoles, por esto es necesario la contención de estas actividades para prevenir la transferencia de microorganismos.

7.13 De ser posible los medios deben ser esterilizados "in situ". Cuando se pueda deberán usarse filtros esterilizantes en línea para el agregado a los fermentadores de gases, medio, ácidos, álcalis, agentes antiespumantes etc.

7.14 Debe tenerse una cuidadosa consideración a la validación de cualquier proceso de remoción o de inactivación viral.

7.15 Cuando se realice un paso de inactivación o remoción viral durante el proceso de manufactura se deberán tomar medidas para evitar la recontaminación del material tratado con material no inactivado.

7.16 Para la cromatografía se utiliza una amplia variedad de equipamientos y, en general ese equipamiento debe ser dedicado a la purificación de un producto y debe ser esterilizado o sanitizado entre lotes distintos. Debe evitarse el uso del mismo equipamiento en diferentes pasos de producción. Deben definirse los criterios de aceptación, vida media, métodos de sanitización y esterilización de las columnas.

## **8. CONTROL DE CALIDAD**

8.1 Los controles en proceso juegan un rol especialmente importante para asegurar la consistencia de la calidad de los productos biológicos. Aquellos controles que son cruciales para la calidad (p. ej. remoción viral) pero que no pueden ser llevados a cabo sobre el producto final deben llevarse a cabo en los pasos de producción apropiados.

8.2 Es necesario retener muestras de productos intermedios en las condiciones de almacenamiento apropiadas y en cantidad suficiente para permitir la repetición o confirmación de un control de un lote.

8.3 Es necesario el monitoreo continuo de ciertos pasos de producción tales como la fermentación. Estos datos deberán formar parte de los registros de producción del lote.

8.4 Cuando se utilizan cultivos continuos deberán tomarse consideraciones especiales con los requerimientos de control de calidad relacionados a este tipo de métodos de producción.

## **Anexo XII**

*(Anexo incorporado por art. 2º de la Disposición N° 4844/2005 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica B.O. 5/9/2005)*

### **Normativa aplicable a la etapa analítica para la realización de Estudios de Biodisponibilidad - Bioequivalencia**

#### **INTRODUCCION:**

La calidad y la confiabilidad de los resultados analíticos de las muestras obtenidas en los estudios farmacocinéticos de bioequivalencia constituye uno de los factores más críticos en el desarrollo de los mismos ya que requiere de la determinación de bajas concentraciones de drogas en matrices complejas.

Los laboratorios que participen en estos estudios deberían adecuarse a las Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP) de manera de generar resultados técnicamente válidos.

El aseguramiento integral de la calidad de los estudios de bioequivalencia constituye un elemento crucial para acreditar la confianza en la exactitud, validez y credibilidad de los resultados obtenidos.

La implementación de procedimientos de inspección y auditoría que controlen el cumplimiento de los protocolos, la selección de los sujetos, la verificación del cumplimiento del diseño del estudio, así como la recolección, manipulación almacenamiento de las muestras biológicas y la validación de los métodos analíticos junto con los procedimientos estadísticos, constituye la mejor manera de lograr el nivel de confianza requerido.

#### **1. Estándares.**

El uso de sustancias químicas de alto grado de pureza es fundamental para asegurar la calidad de los datos analíticos en la cuantificación de los fármacos y/o de sus metabolitos. Para tal fin y de acuerdo a las Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP), se debería trabajar

con estándares desarrollados por USP, BP, INAME o de otros organismos internacionales reconocidos.

De igual manera, se podrán utilizar estándares secundarios o de trabajo siempre y cuando estén bien caracterizados de acuerdo al Anexo IV del documento de GMP.

En el caso de los estándares de metabolitos (los que usualmente no se encuentran comercialmente disponibles) el centro deberá demostrar, a través de certificados de análisis del proveedor o por ensayos realizados en el propio centro, que este presenta un grado de pureza definido y adecuado para ser utilizado como estándar de trabajo.

Los estándares internos deberán presentar un grado analítico p. A. o superior, de manera de no interferir en el análisis del analítico de interés.

En todos los casos, los estándares deberán ser trazables y contar con protocolos analíticos, así como ser almacenados conforme a las instrucciones del proveedor. Frecuentemente, éstos deben ser conservados en un lugar fresco, al abrigo de la luz, con baja humedad y siempre en frascos bien cerrados a los fines de resguardar su identidad durante todo el período de vida útil del mismo.

Se debe llevar la planilla de stock de estándares en la que debería figurar la cantidad disponible de cada uno, masa utilizada y período de validez.

El centro debe contar con un POE donde se describa la forma de conservación de los estándares y de que manera se llevará un stock de los mismos de manera de contar con estándares que se encuentren dentro del período de validez.

## 2. Solventes y Reactivos.

Los solventes y reactivos utilizados en los ensayos no deben interferir con los resultados y deben ser controlados a través de ensayos protocolizados.

Se deben establecer procedimientos de control de proveedores de manera de asegurar que los solventes y reactivos adquiridos tengan la calidad deseada.

Asimismo, se deberá solicitar a los proveedores certificados analíticos de los insumos adquiridos y mantenerlos archivados y disponibles.

El laboratorio debe contar con una infraestructura tal que permita tanto el correcto almacenamiento de estos insumos como el manejo seguro de las áreas de trabajo a los fines de evitar posibles accidentes.

Los solventes y reactivos se deben rotular apropiadamente indicando, como mínimo: procedencia, identidad, lote, grado de pureza, período de validez (de ser aplicable) e instrucción específicas de uso y almacenamiento.

El centro debe contar con procedimientos operativos (POE) para la preparación y rotulado de las soluciones, como así también la forma de descarte de las mismas.

## 3. Agua.

El agua utilizada en los ensayos debe ser de una calidad tal que no interfiera con los resultados analíticos. Esta podrá ser: deionizada, destilada, bi-destilada, ultrapura.

La pureza de la misma debe ser comprobada analíticamente mediante un protocolo previamente definido de acuerdo a las necesidades del ensayo.

En el caso que el centro cuente con equipo productor de agua, deberá redactar un POE de manejo del equipo, mantenimiento y limpieza del mismo como así también de los ensayos a ser realizados en el agua y la frecuencia de dichos ensayos.

## 4. Pipetas.

El centro debe contar con un POE para utilización, limpieza y conservación de las pipetas automáticas y toda verificación de la performance y calibraciones externas deben ser registradas y archivadas.

Los ensayos para determinar exactitud y precisión de las pipetas mecánicas de volumen fijo se deben realizar con masa de agua cada tres meses.

En el caso de pipetas de volumen variable también se debe verificar la exactitud y la precisión usando una masa de agua por lo menos cada tres meses pero en dos puntos distintos.

#### 5. Material de vidrio.

La medida precisa del volumen es tan importante en muchos métodos analíticos como la medida de la masa. Por ello, es preciso considerar algunos puntos para la medición exacta de un determinado volumen, tales como verificación, calidad y calibración periódica de dichos materiales.

Se podrán verificar los volúmenes dispensados por estos materiales utilizando una masa de agua y estos controles deberán ser documentados y archivados.

En todos los materiales de vidrio se debe mantener un nivel de limpieza tal que permitan el desplazamiento uniforme de un film de líquido.

Para ello, el centro debe contar con un POE para la limpieza de estos materiales de vidrio.

#### 6. Balanzas.

Las balanzas analíticas deben ser instaladas en un local adecuado, niveladas, libre de corriente de aire, en mesadas exclusivas para las mismas y estables. Siempre que se pueda, estarán dispuestas en ambientes con temperatura controlada.

Las balanzas deben ser acondicionadas después de su uso. Debe haber un programa de mantenimiento que incluya el mantenimiento y la calibración periódica (como mínimo, anualmente) con toda la información registrada y archivada.

En el caso de balanzas electrónicas que no posean sistema de auto-calibración, la verificación debe ser hecha diariamente, antes de su utilización, con pesas certificadas.

El registro de verificación de las balanzas debe figurar como mínimo: fecha, datos de la verificación diaria (en el caso de que la balanza no cuente con auto-calibración), nombre del operador y datos de la pesada.

Todos los registros deben ser archivados y las pesas utilizadas en las verificaciones deben ser re-certificadas anualmente.

El centro debe contar con un POE con la información básica sobre el uso y funcionamiento de la balanza, limpieza, mantenimiento y calibración de la misma.

#### 7. Freezers y refrigeradores.

Las muestras biológicas de los estudios de bioequivalencia deben ser conservadas y almacenadas en freezers o refrigeradores destinados a tal fin y de acceso restringido. De no poseer un freezer o refrigerador dedicado se destinará un espacio exclusivo con un rótulo claro que indique la existencia de dichas muestras.

Se deberá controlar y registrar diariamente la temperatura de los freezers y refrigeradores.

Se recomienda el uso de dispositivos de registro continuo de temperatura. El lugar más adecuado para colocar el termómetro es la parte central interna del equipo. Los instrumentos de medición deben ser calibrados en forma periódica.

En el caso de equipamientos que tengan registro automático de temperatura, éstos deben permitir una verificación diaria de la temperatura y los datos impresos o anotados deberán ser archivados.

El centro debe contar con POE describiendo la operatoria y frecuencia de limpieza y registro de temperatura.

#### 8. Peachímetro (pHmetro).

El procedimiento para la utilización del aparato debe contener información básica sobre el

uso, cuidados de mantenimiento, limpieza y almacenamiento de los electrodos. La eficiencia de los electrodos debe ser verificada periódicamente. En cuanto a la calibración ésta debe ser realizada antes del uso y deberán usarse por lo menos dos soluciones buffer con un pH por encima y otro debajo del valor medido. Se deben registrar dichas calibraciones en el manual o planilla de uso del equipo.

#### 9. Centrífugas.

El centro debe contar con un procedimiento operativo para el correcto uso de la centrífuga (balanceo, capacidad máxima), procedimientos de limpieza y de decontaminación de la misma.

Se debe registrar todo mantenimiento realizado en la centrífuga sea de rutina o no.

#### 10. HPLC y otros equipos destinados a la cuantificación.

Todos los equipos deben contar con un programa escrito de mantenimiento y calibración periódica. Todo mantenimiento debe ser registrado y la documentación archivada.

Para el caso de las columnas cromatográficas éstas deben contar con planilla de uso donde se registre como mínimo el tipo de columna, con qué droga fue utilizada y la cantidad de inyecciones realizadas en esa columna. De usarse una fase móvil crítica, esta información también deberá asentarse en dicha planilla.

#### 11. Sistema de evaporación de muestras.

El centro debe contar con un POE describiendo el correcto uso, limpieza y mantenimiento de rutina del evaporador.

Todo mantenimiento debe ser registrado y la documentación archivada.

#### 12. Recibo de las muestras.

A los fines de evitar confusiones y facilitar la trazabilidad de las muestras recibidas desde el centro clínico, las mismas deben ser asentadas en un libro de ingreso de muestras con indicación de la identidad de cada una y en el estado en el que arribaron al centro.

Se debe redactar un POE que describa en qué casos las muestras serán rechazadas.

#### 13. Descarte de las muestras.

El centro debe contar con un POE sobre decontaminación de materiales y desecho de las muestras biológicas. Se debe archivar el comprobante de recolección de los residuos líquidos y sólidos llevado a cabo por una empresa habilitada para tal fin.

#### 14. DEL METODO BIOANÁUTICO.

Introducción:

Teniendo en cuenta que los estudios de bioequivalencia involucran voluntarios humanos, el centro analítico donde se cuantificarán las muestras biológicas, debe asegurar que el método bioanalítico ha sido debidamente validado de manera de obtener resultados confiables y consistentes.

La realización de una búsqueda bibliográfica es la primera etapa para encontrar un método bioanalítico. De encontrarse uno, éste debe ser ensayado en cuanto a su reproducibilidad. De no hallarse un método adecuado, se deberá desarrollar un método específico para la droga de interés.

En el desarrollo de un método es necesario verificar toda la metodología analítica, la que involucra, la preparación de la muestra con los procesos de extracción y/o separación, purificación, identificación y cuantificación de la droga en la matriz biológica.

Los parámetros fundamentales para la validación de un método bioanalítico son: exactitud, precisión, selectividad, sensibilidad, linealidad, recuperación y estabilidad de corta y larga duración.

En la validación la matriz biológica utilizada debe ser preferentemente la misma matriz

objeto de estudio. De no disponer de la matriz de estudio se deberá justificar el uso de otra matriz biológica.

#### 14.1. Selectividad

La selectividad es la propiedad de un método analítico para diferenciar y cuantificar una droga en presencia de otros componentes de la muestra.

Para la selectividad, se deben analizar muestras "blanco" de matriz biológica (plasma, orina u otra matriz) obtenidas de por lo menos, seis fuentes distintas. Cada muestra blanco debe ser ensayada de interferentes y se debe asegurar la selectividad en el límite de cuantificación.

Para verificar las interferencias se trabajará con la adición de la solución patrón de la droga en tres concentraciones (alta, media y baja) y por lo menos por triplicado.

Cuando se utiliza plasma como matriz biológica, se recomienda que se ensayen cuatro plasmas normales, un plasma lipémico y un plasma hemolizado.

#### 14.2. Recuperación.

La recuperación de una droga desde una matriz biológica es la cantidad de droga obtenida después de los procesos de purificación/extracción.

Los ensayos de recuperación deben ser llevados a cabo comparando los resultados analíticos de muestras a las cuales se les agregó la droga de interés en tres concentraciones (baja, media y alta) con soluciones patrón de la droga en las mismas concentraciones representando éstas últimas, el 100% de recuperación.

La recuperación indica la eficiencia de todos los procesos envueltos en el método analítico y debe ser tratada dentro de un límite de variabilidad.

La recuperación no necesita ser del 100%, pero la cantidad recuperada de droga y de estándar interno debe ser consistente, precisa y reproducible. Cuanto más próxima al 100% sea la recuperación más efectivo es el método de purificación/extracción.

#### 14.3. Exactitud.

La exactitud de un método analítico describe la proximidad de los resultados obtenidos por el método en estudio con relación a un valor verdadero.

La exactitud se debe determinar por el análisis de tres concentraciones (baja, media y alta) por quintuplicado.

El valor medido debe ser mayor o igual al 85% del valor real, excepto para el límite de cuantificación, el cual no debe ser menor del 80%.

#### 14.4. Precisión.

La precisión de un método analítico describe la proximidad entre las diferentes medidas individuales de una droga. Se deberá determinar la precisión intra e interdía con un mínimo de tres concentraciones (alta, media y baja) por quintuplicado.

El coeficiente de variación (CV) de la precisión determinada a cada nivel de concentración no debe exceder el 15% entre los replicados, excepto para el límite de cuantificación donde el CV no debe ser mayor del 20%.

#### 14.5. Límite de cuantificación.

La respuesta de la droga en el límite de cuantificación debe ser por lo menos cinco veces mayor que la respuesta comparada con el blanco.

La señal del analito debe ser discreta y reproducible con una precisión del 20% y una exactitud del 80-120%.

#### 14.6. Linealidad.

Una curva de respuesta patrón es la relación entre la respuesta del instrumento y la concentración conocida de la droga. Se debe generar una curva de respuesta para cada

analito de la muestra. Una cantidad suficiente de muestras deben ser usadas para definir adecuadamente la relación entre concentración y respuesta.

La curva de linealidad debe ser preparada en la misma matriz biológica que las muestras a analizarse, adicionando a la matriz concentraciones conocidas de la droga. El rango de concentraciones utilizado para la construcción de la curva de linealidad será función de los valores analíticos esperados en el estudio.

La curva de calibración debe consistir en una muestra "blanco" (muestra procesada sin estándar interno), una muestra cero (si corresponde) con estándar interno y seis o más muestras que cubran la franja de valores esperados incluido el límite de cuantificación.

Los puntos de la curva no deben exceder en un 15% el valor nominal y en un 20% para el límite de cuantificación.

#### 14.7. Estabilidad.

La estabilidad de la droga en la matriz biológica es función de las condiciones de almacenamiento, propiedades químicas de la droga, de la matriz y del material de acondicionamiento o contenedor de la muestra.

La estabilidad de una droga en una matriz particular y en un material de acondicionamiento no puede ser extrapolada a otras matrices, materiales de acondicionamiento o condiciones de almacenamiento diferentes.

Las condiciones experimentales de los ensayos de estabilidad deben reflejar las situaciones a ser encontradas durante el manejo, almacenamiento y análisis de las muestras. También debe evaluarse la estabilidad de las soluciones patrón.

##### 14.7.a - Ciclos de congelamiento - descongelamiento.

La estabilidad del analito debe ser determinada después de por lo menos tres ciclos de congelado- descongelado, en un mínimo de tres alícuotas por cada concentración (baja y alta). Se debe conservar durante 24 horas a la temperatura de almacenamiento pretendida y descongelada a temperatura ambiente. Una vez descongelado totalmente, las muestras se deben re-congelar por 12 ó 24 horas en las mismas condiciones. Los ciclos de congelamiento-descongelamiento deben ser repetidos por tres veces y analizados en el tercer ciclo.

Si el analito es inestable a la temperatura de almacenamiento ensayada, se deberá analizar la estabilidad del mismo a  $-70^{\circ}\text{C}$  con tres ciclos de congelado-descongelado.

##### 14.7.b - Estabilidad a corto plazo.

Tres muestras de concentraciones alta y baja deben ser descongeladas a temperatura ambiente y mantenidas a esa temperatura durante 4 a 24 horas (basándose en el tiempo durante el cual las muestras a ser analizadas serán mantenidas a temperatura ambiente) y luego analizadas.

##### 14.7.c - Condiciones de análisis.

Se debe determinar la estabilidad de las muestras procesadas, incluyendo el tiempo de residencia en el automuestreador. Tres muestras de cada concentración (alta y baja) deben ser descongeladas a temperatura ambiente y dejadas a la temperatura del ensayo durante el tiempo que lleve el análisis del total de las muestras de ese lote.

##### 14.7.d - Estabilidad de la solución patrón.

Debe ensayarse la estabilidad de la droga y del estándar interno durante todo el tiempo de análisis del lote de muestras, incluidas las posibles interrupciones.

Se debe determinar que tanto la droga como el estándar interno, disueltos en un sistema de solventes, son estables a factores como calor, humedad, luz y exposición al aire.

La estabilidad de la solución patrón de la droga y del estándar interno debe ser ensayada

por lo menos seis horas a temperatura ambiente y durante el tiempo de almacenamiento en freezer o refrigerador. Los resultados se deberán comparar con soluciones de reciente preparación.

14.7.e - Estabilidad a largo plazo.

El tiempo de almacenamiento en el estudio de estabilidad a largo plazo debe exceder el tiempo de almacenamiento de las muestras del estudio de bioequivalencia, teniendo en cuenta el tiempo de almacenamiento de la primera muestra hasta el momento del análisis de la última muestra.

La estabilidad a largo plazo debe ser determinada en un mínimo de tres alícuotas de cada concentración (alta, media y baja) con las mismas condiciones, de almacenamiento que las muestras de estudio. Los resultados deben ser comparados con las medidas obtenidas en muestras analizadas a tiempo cero del estudio de estabilidad a largo plazo.