República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-3827-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 19 de Abril de 2018

Referencia: EX-2018-17197475-APN-ANMAT#MS

VISTO la Disposición ANMAT N° 3602/2018 y el EX-2018-17197475-APN-ANMAT#MS del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por Disposición ANMAT N° 3602/2018 se aprobó la "Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos de Uso Humano" como Anexo IF-2018-15736371-APN-ANMAT#MS.

Que se ha advertido que al generarse el referido IF 2018-15736371-APN-ANMAT#MS se han producido errores materiales en Partes y Anexos integrantes del aludido documento.

Que dichos errores son subsanables en los términos del artículo 101 del "Reglamento de Procedimientos Administrativos. Decreto 1759/72 (t.o. 2017)".

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490 de fecha 20 de agosto de 1992 y el Decreto N° 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1° - Sustitúyese el Anexo IF-2018-15736371-APN-ANMAT#MS mencionado en el artículo 1° de la Disposición ANMAT N° 3602/18 que aprobó la "Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos de Uso Humano" por el Anexo IF-2018-

17200050-APN-ANMAT#MS que forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2° - Regístrese. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Notifíquese a las Cámaras de Especialidades Medicinales (CILFA, CAEME, COOPERALA, CAPGEN, CAPEMVEL), SAFYBI, Confederación Médica de la República Argentina (COMRA) y a la Confederación Farmacéutica Argentina (COFA) Cumplido, archívese.

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.04.19 16:55:08 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.04.19 16:55:26 -03'00'

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Informe

Número: IF-2018-17200050-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 18 de Abril de 2018

Referencia: Ex-2018-17197475-APN-ANMAT#MS

Se adjunta archivo embebido

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.04.18 17:23:59 -03'00'

Norma Elizabet Belixan
Asesora
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.04.18 17:24:00 -03'00'

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

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

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

ANEXOS

ANEXO 1	**Fabricación de medicamentos estériles**
ANEXO 2	**Toma de muestras de material de partida y acondicionamiento**
ANEXO 3	**Muestras de referencia y Muestras de retención**
ANEXO 4	**Patrones de referencia -Estándares para ensayos Físico - Químicos**
ANEXO 5	**Calificación y Validación**
ANEXO 6	**Sistemas Informáticos**
ANEXO 7	**Agua para uso farmacéutico**
ANEXO 8	**Gestión de riesgos para la calidad**
ANEXO 9	**Sistema de tratamiento de aire para áreas de productos no estériles**
ANEXO 10	**Uso de radiación ionizante en la fabricación de medicamentos**
ANEXO 11	**Liberación paramétrica**
ANEXO 12	**Fabricación de líquidos y semisólidos**
ANEXO 13	**Fabricación de medicamentos en aerosol presurizado para inhalación**
ANEXO 14	**Fabricación de gases medicinales**
ANEXO 15	**Fabricación de medicamentos herbarios**
ANEXO 16	**Normas para la identificación por colores de envases de drogas de uso anestesiológico y de soluciones parenterales de gran volumen y soluciones electrolíticas de pequeño volumen**
ANEXO 17	**Fabricación de productos medicinales de origen biológico**
ANEXO 18	**Fabricación de medicamentos derivados de la Sangre o plasma humanos**
ANEXO 19	**Fabricación de radiofármacos**

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

PARTE A

Requerimientos Básicos para la Fabricación, Importación/Exportación de Medicamentos

Capítulo 1 Sistema de Calidad Farmacéutico

Capítulo 2 Personal

Capítulo 3 Locales y Equipos

Capítulo 4 Documentación

Capítulo 5 Producción

Capítulo 6 Control de Calidad

Capítulo 7 Actividades Tercerizadas

Capítulo 8 Reclamos, Defectos de Calidad y Retiros de Productos

Capítulo 9 Autoinspección

Capítulo 10 Glosario

Capítulo 1

Sistema de Calidad Farmacéutico

Principio

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

Todas las partes que integran el sistema de calidad deben estar adecuadamente dotadas de personal competente, así como de instalaciones, locales y equipos adecuados. El titular de la autorización de fabricación así como la(s) persona(s) autorizada(s) tienen responsabilidades legales adicionales.
Los conceptos básicos de Gestión de Calidad, Buena Prácticas de Fabricación (BPF) y Gestión de Riesgos para la Calidad están interrelacionados; a continuación se describen dichos conceptos con el fin de mostrar su relación y su importancia fundamental en la producción y control de medicamentos.

Sistema de Calidad Farmacéutico

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

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

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

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

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

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

(iii) los medicamentos se diseñan y desarrollan teniendo en cuenta los requisitos de las BPF;

(iv) las operaciones de producción y control se describen claramente y adoptan las BPF y Buena prácticas de control de calidad (BPL).

(v) las responsabilidades de la alta dirección se especifican claramente;

(vi) se toman las medidas necesarias para que la fabricación, suministro, utilización de materiales de partida y de acondicionamiento; la selección y seguimiento de los proveedores sean correctos, y se verifique que cada entrega proviene de la cadena de suministro aprobada;

(vii) existen procedimientos para asegurar la gestión de las actividades tercerizadas;

(viii) mediante el desarrollo y uso de sistemas efectivos de monitorización y control se establece y mantiene un estado de control de la ejecución del proceso y la calidad del producto;

(ix) los resultados del seguimiento y control del producto y del proceso se tienen en cuenta para la liberación del lote, para la investigación de las desviaciones, y para llevar a cabo acciones preventivas para evitar posibles desviaciones potenciales futuras;

(x) se llevan a cabo todos los controles necesarios sobre los productos intermedios, graneles así como los controles en proceso y las validaciones;

(xi) se facilita la mejora continua mediante la implementación de mejoras de calidad adecuadas al nivel actual de conocimiento del proceso y del producto;

(xii) existen medidas implementadas para la evaluación prospectiva de cambios planificados y su aprobación previa a su implementación, considerando la notificación y aprobación por las autoridades regulatorias cuando sea necesario;

(xiii) tras la implementación de cualquier cambio, se lleva a cabo una evaluación para confirmar que se han alcanzado los objetivos de calidad y que no se ha producido ningún impacto negativo no intencionado en la calidad del producto;

(xiv) durante la investigación de desviaciones, sospechas de defectos de productos u otro tipo de problemas, se ha aplicado un análisis de la causa raíz. Este análisis puede determinarse en base a los principios de gestión de riesgos. En los casos en los que la causa(s) raíz no pueda determinarse, debe considerarse la causa o causas más probables, y abordar éstas. Si se sospecha o identifica como causa raíz un error humano, debe justificarse teniendo en cuenta que no se han omitido errores o problemas en los procesos, procedimientos o sistemas. Deben identificarse y adoptarse acciones correctivas y/o preventivas adecuadas (CAPAs) en respuesta a las investigaciones realizadas. La efectividad de estas acciones debe evaluarse y verificarse, en línea con los principios de gestión de riesgos de la calidad.

(xv) ningún medicamento se comercializa o se suministra/distribuye sin que previamente una Persona Cualificada/Autorizada haya certificado que cada lote de fabricación se ha producido y controlado según los requisitos establecidos en la Autorización de Comercialización y cualquier otra regulación relativa a la producción, control y liberación de medicamentos;

(xvi) se adoptan medidas satisfactorias que garantizan que los medicamentos se almacenan, distribuyen y posteriormente se manejan de tal modo que la calidad se mantiene íntegra durante el periodo de validez;

(xvii) existe un procedimiento de autoinspecciones y/o de auditorías de calidad, que evalúa regularmente la eficacia y la aplicación del Sistema de Calidad Farmacéutico.

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

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

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

Buenas Prácticas de fabricación de medicamentos (BPF)

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

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

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

(iii) se proporcionan todos los medios necesarios para cumplir las BPF:
   a. personal adecuadamente formado y cualificado;
   b. instalaciones y espacios adecuados;
   c. equipos y servicios necesarios;
   d. materiales, envases y rótulos correctos;
   e. procedimientos e instrucciones aprobadas, conformes al Sistema de Calidad Farmacéutico;
   f. almacenamiento y transporte adecuados.

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

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

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

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

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

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

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

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

Control de Calidad

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

(i) se dispone de instalaciones y equipamiento adecuados, personal formado y procedimientos adecuados para el muestreo y análisis de materiales de partida, materiales de acondicionamiento, intermedios, graneles y producto terminado, y, cuando corresponda, para el control de las condiciones ambientales en lo que a BPF se refiere;

(ii) se dispone de personal y métodos aprobados para el muestreo de materiales de partida, material de acondicionamiento, producto intermedio, producto a granel y producto terminado;

(iii) se validan los métodos analíticos no compendiados en farmacopea argentina o internacionales; o se determina la adecuabilidad de los métodos codificados.

(iv) se hacen registros, de forma manual y/o a través de otros medios de registro, que demuestran que realmente se han llevado a cabo los procedimientos requeridos de muestreo, inspección y análisis. Cualquier desviación debe quedar completamente registrada e investigada;

(v) los productos terminados contienen las materias primas establecidas en la composición cualitativa y cuantitativa de la autorización de comercialización o de la autorización de ensayos clínicos, son de la pureza requerida, se encuentran en los envases adecuados y están correctamente etiquetados;

(vi) los resultados de los controles y análisis de los materiales, intermedios, graneles y productos terminados, se registran y evalúan conforme a sus especificaciones. La evaluación incluye la revisión de la documentación de producción.

(vii) se guardan suficientes muestras de referencia de materiales de partida y de productos, conforme al Anexo III, para poder realizar, en caso de necesidad, controles futuros; los productos han de guardarse en su envase final a menos que el envase sea excepcionalmente grande.

Revisión de la calidad del producto

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

(i) de los materiales de partida incluyendo los materiales de acondicionamiento, especialmente los de nueva procedencia, y en particular la revisión de la trazabilidad de la cadena de suministro de las sustancias activas;

(ii) de los controles en proceso críticos y de los resultados de los controles de producto terminado;

(iii) de los lotes no conformes con la(s) especificación(es) establecida(s) y su investigación correspondiente;

(iv) de las desviaciones importantes o de los resultados no conformes, sus investigaciones y la eficacia de las medidas correctivas y preventivas adoptadas;

(iv) de todos los cambios realizados sobre los procesos o métodos analíticos,

(vi) de las modificaciones presentadas, concedidas o denegadas, de la Autorización de Comercialización, incluidas las de productos destinados exclusivamente a terceros países;

(vii) de los resultados del programa de estabilidad en curso, y cualquier tendencia negativa;

(viii) de todas las devoluciones por calidad, reclamos y Retiros del Mercado, y de las investigaciones realizadas;

(ix) de la idoneidad de cualquier medida correctiva anteriormente adoptada en los equipos o procesos de producción;

(x) de los compromisos posteriores a la comercialización; solo en el caso de nuevas autorizaciones de comercialización o de variaciones de la autorización de comercialización,

(xi) del estado de calificación de los principales equipos y servicios, tales como sistemas de tratamiento de aire (HVAC), agua, de gases comprimidos, etc.;

(xii) de los acuerdos contractuales tal como los define el Capítulo 7, con el fin de garantizar que están actualizados.

1.11 El fabricante y el titular de la autorización de comercialización, si difieren, deben evaluar los resultados de esta revisión, y valorar la necesidad de adoptar medidas correctivas o preventivas, o bien, realizar una revalidación conforme al sistema de calidad farmacéutico. Los procedimientos han de describir la gestión y revisión de estas acciones, y la eficacia de estos procedimientos debe verificarse durante las autoinspecciones. Las revisiones de calidad pueden agruparse por tipo de producto, por ejemplo: formas farmacéuticas sólidas, líquidas, productos estériles, etc., cuando así se justifique desde un punto de vista científico.
Cuando el titular de la autorización de comercialización difiere del fabricante, debe haber un acuerdo técnico entre las partes que defina las responsabilidades respectivas en el proceso de revisión de la calidad.

Gestión de riesgos para la calidad

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

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

(i) la evaluación de todo riesgo para la calidad basado en el conocimiento científico y en la experiencia adquirida en los procesos; la evaluación debe estar ligada principalmente a la protección de los pacientes;

(ii) el nivel de esfuerzo, detalle, y volumen de documentación que suponga el proceso de gestión de riesgos para la calidad, acordes al nivel de riesgo.

Pueden encontrarse ejemplos de procesos y aplicaciones de la gestión de riesgos para la calidad, entre otros, en la guía ICH Q9, reproducida en parte en el Anexo VIII de esta Guía.

Capítulo 2

Personal

Principio

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

General

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

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

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

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

Personal responsable

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

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

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

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

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

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

i. asegurar que los productos se fabrican y almacenan de acuerdo con la documentación adecuada con el fin de obtener la calidad prevista;

ii. aprobar las instrucciones relativas a las operaciones de producción y garantizar su estricto cumplimiento;

iii. asegurar que los registros de producción son evaluados y firmados por una persona autorizada;

iv. asegurar la calibración, calificación y el mantenimiento de su departamento (locales, servicios, instrumentos y equipos);

v. asegurar que se realizan las validaciones adecuadas;

vi. asegurar que se da la formación inicial y continua necesaria para el personal de su departamento, y que dicha formación se adecua a las necesidades.

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

i. aprobar o rechazar, según proceda, los materiales de partida, los materiales de acondicionamiento, productos intermedios, a granel y terminados;

ii. asegurar que se realizan todas las pruebas necesarias y que se evalúan los registros asociados;

iii. aprobar las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de análisis y los demás procedimientos de control de calidad;

iv. aprobar y controlar los análisis por contrato;

v. asegurar la calibración, calificación y el mantenimiento de su departamento (locales, servicios, instrumentos y equipos);

vi. asegurar que se realizan las validaciones adecuadas;

vii. asegurar que se da la formación inicial y continua necesaria para el personal de su departamento y que dicha formación se adecua a las necesidades.

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

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

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

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

iii. higiene, sanitización y seguridad industrial;

iv. validación de procesos;

v. formación del personal;

vi. la aprobación y control de proveedores de materiales;

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

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

ix. la conservación de registros;

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

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

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

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

Formación

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

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

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

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

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

Higiene del personal

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

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

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

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

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

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

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

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

Consultores

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

2.23 Los consultores deben tener una adecuada formación, cualificación y experiencia, o cualquier combinación de estos aspectos, para asesorar en los asuntos para los cuales se les

requiere. Deben mantenerse registros en los que figure el nombre, la dirección, las cualificaciones y el tipo de servicio suministrado por estos consultores.

Capítulo 3

Locales y Equipos

Principio

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

Locales

Normas generales

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

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

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

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

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

Zona de producción

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zonas de almacenamiento

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

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

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

3.21 Cuando la cuarentena se asegure mediante almacenamiento en zonas separadas, estas zonas tienen que estar indicadas claramente y su acceso restringido al personal autorizado.

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

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

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

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

Zonas de Control de Calidad

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

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

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

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

Zonas auxiliares

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

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

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

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

Equipos

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

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

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

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

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

3.39 Los equipos de producción no deben 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

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

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

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

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

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

Capítulo 4

Documentación

Principio

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

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

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

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

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

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

Documentación de BPF requerida (por tipo):

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

Tipos de instrucciones (indicaciones o requerimientos):

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

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

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

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

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

Registros/ informes:

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

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

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

Generación y control de la documentación

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

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

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

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

4.5 Los documentos del sistema de gestión de calidad deben revisarse periódicamente y mantenerse actualizados según procedimientos.

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

Buenas prácticas de documentación

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

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

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

Conservación de la documentación

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

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

4.12 Para otro tipo de documentos, el periodo de conservación dependerá de la actividad que la documentación sustente. La documentación crítica, incluyendo los datos primarios (por ejemplo relativos a validación o estabilidad), que respaldan la información de la autorización de comercialización, deben conservarse mientras la autorización sigue vigente. Puede considerarse aceptable retirar cierta documentación (por ejemplo, datos primarios para respaldar un informe de validación o de estabilidad) cuando los datos se hayan reemplazado por un nuevo set completo de datos. Se debe documentar una justificación para esto y tenerse en cuenta los requerimientos de conservación de la documentación de lote; por ejemplo, en el caso de datos de procesos de validación, los datos primarios acompañantes deben conservarse por un periodo al menos tan extenso como el de los registros de todos los lotes cuya liberación se apoya en ese ejercicio de validación.
La siguiente sección proporciona algunos ejemplos de los documentos requeridos. El sistema de gestión de calidad deberá describir todos los documentos requeridos para garantizar la calidad del producto y la seguridad del paciente.

Especificaciones

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

Especificaciones de los materiales de partida y de acondicionamiento

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

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

– denominación del producto y código interno de referencia;

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

– una muestra del material impreso/digital;

b) requisitos cuali y cuantitativos con límites de aceptación;

c) condiciones de almacenamiento y precauciones;

Podrían agregarse otros datos como:

- instrucciones para el muestreo y ensayo
- período máximo de almacenamiento antes de repetir el análisis (re análisis).
- Verificación de proveedores aprobados y, de ser posible, productor original del material;

Especificaciones de productos intermedios y a granel

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

Especificaciones de los productos terminados

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

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

b) la fórmula;

c) una descripción de la forma farmacéutica y del material de acondicionamiento;

d) instrucciones del muestreo y ensayo;

e) requisitos cuali y cuantitativos, con los límites de aceptación;

f) las condiciones de almacenamiento y precauciones especiales de manejo, cuando apliquen;

g) período de caducidad.

Documento Maestro de Producción

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

4.17 La **Fórmula Maestra** debe incluir:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

g) Cualquier precaución especial que deba tenerse en cuenta.

Instrucciones de acondicionamiento

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

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

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

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

d) una relación completa de todos los materiales de acondicionamiento necesarios, en la que se incluyan las cantidades, tamaños y tipos, con el código o número de referencia correspondiente a las especificaciones de cada material de acondicionamiento;

e) cuando aplique, un ejemplo o reproducción de los correspondientes materiales de acondicionamiento impresos, y muestras que indiquen donde deben marcarse el número del lote y la fecha de caducidad del producto;

f) comprobaciones de que el equipo o lugar de trabajo se encuentran limpios sin restos de los productos anteriores, documentos o materiales que no se requieran para el proceso de acondicionamiento planificado (despeje de línea) y que los equipos están limpios y en estado adecuado para el uso;

g) precauciones especiales que deban tenerse en cuenta, incluyendo el examen cuidadoso de la zona y de los equipos para garantizar el despeje de la línea antes de que empiecen las operaciones;

h) una descripción de la operación de acondicionamiento, incluyendo cualquier operación auxiliar significativa y los equipos que deben utilizarse;

i) pormenores de los controles durante el proceso con instrucciones sobre la toma de muestras y los límites de aceptación.

Registro de fabricación de lotes

4.20 Debe conservarse un registro de fabricación por cada lote que se elabore, que estará basado en el Registro Maestro de Producción y contendrá la siguiente información:

a) denominación y número de lote del producto;

b) fechas y horas del inicio, de las fases intermedias importantes y del término de la producción;

c) identificación (iniciales) del operario/s que realizaron las diferentes fases significativas de la producción y, si aplica, de la persona que supervise cada una de estas operaciones;

d) número de lote y/o número de control analítico, así como las cantidades de cada material de partida pesadas realmente (con inclusión del número de lote y de la cantidad añadida de cualquier material recuperado o reprocesado);

e) cualquier operación o acontecimiento importante en la elaboración y equipos principales utilizados;

f) registro de los controles durante el proceso, iníciales de la persona o personas que los realicen y resultados obtenidos;

g) cantidad del producto obtenida en diferentes fases importantes de la fabricación;

h) anotación de las incidencias que hayan surgido, incluyendo la justificación de cualquier desviación, con autorización firmada, respecto a la Fórmula y al Método Patrón;

i) aprobación de la persona responsable de las operaciones de procesado.

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

Registro de Acondicionamiento de Lotes

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

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

a) denominación y número de lote del producto;

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

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

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

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

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

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

h) cantidades y número de referencia o identificación de todos los materiales impresos de acondicionamiento y productos a granel producidos, utilizados, destruidos o devueltos a almacén y las cantidades de producto obtenido, con el fin de obtener el balance adecuado.

Si hubiera instalado un sistema informatizado robusto de control durante el acondicionamiento, podría haber justificación para no incluir esta información.

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

Procedimientos y registros asociados

Recepción

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

4.23 Los registros de la recepción deben incluir:

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

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

c) fecha de recepción;

d) nombre del proveedor y nombre del fabricante;

e) número de lote o referencia del fabricante;

f) cantidad total y número de envases recibidos;

g) número de lote asignado tras la recepción;

h) cualquier otra observación relevante.

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

Muestreo

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

Ensayos

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

Otros

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

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

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

a) validaciones y calificaciones de procesos, equipos y sistemas;
b) establecimiento de las fechas de re análisis de materiales de partidas y realización de estudios de estabilidad que avalen el tiempo máximo de estiba de productos intermedios y/o graneles según corresponda;
c) montaje del equipo/s y calibración;
d) transferencia de tecnología;
e) mantenimiento, limpieza y desinfección;
f) temas de personal incluyendo listados de firmas, formación en BPF y en materias técnicas, vestuario e higiene y verificación de la efectividad de la formación;
g) control de las condiciones ambientales;
h) control de plagas;
i) reclamos;
j) retirada de productos;
k) devoluciones;
l) control de cambios;
m) investigaciones de desviaciones y no conformidades;
n) auditorías internas de calidad /de cumplimiento de BPF;
o) resúmenes de registros cuando aplique (por ejemplo, revisión de calidad de Producto);
p) auditorías a proveedores;
q) actividades relacionadas con depósitos, producción, control y garantía de calidad, recursos humanos, etc.

4.30 Debe disponerse de procedimientos claros de funcionamiento de los equipos principales de fabricación y de control.

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

4.32 Debe haber procedimientos 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.

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

4.32.2 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.

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

Capítulo 5

Producción

Principio

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

Normas generales

5.1 La producción debe realizarse y supervisarse por personal competente.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prevención de la contaminación cruzada en la producción

5.17 Normalmente, debe evitarse la producción de otros productos distintos a los medicamentos en las zonas y con los equipos destinados a la producción de medicamentos.
La producción y/o almacenamiento de productos tóxicos, tales como los plaguicidas y los herbicidas no deben permitirse en las zonas utilizadas para la fabricación y/o almacenamiento de medicamentos.

5.18 Debe prevenirse la contaminación de un material de partida o de un producto con otro material o producto. Debe evaluarse el riesgo de contaminación cruzada accidental resultante de la liberación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles, material genético u organismos procedentes de sustancias activas, de otros materiales de partida, y de productos en proceso, de residuos en los equipos, y de la ropa de los operarios. La importancia de este riesgo varía con la naturaleza del contaminante y la del producto que está siendo contaminado. Los productos en los que la contaminación cruzada tiene probablemente la mayor importancia son los administrados por inyección y los administrados durante un tiempo prolongado. Sin embargo, la contaminación de todos los productos plantea un riesgo para la seguridad del paciente dependiendo de la naturaleza y el alcance de la contaminación.

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

5.20 Un proceso de gestión de riesgos para la calidad, que incluya una evaluación de la actividad toxicológica, debe utilizarse para evaluar y controlar los riesgos de contaminación cruzada derivados de los productos fabricados. Deben tenerse en cuenta también factores que incluyan: el diseño y el uso de la instalación/equipo, el flujo de personal y materiales, controles microbiológicos, características físico-químicas de la sustancia activa (actividad biológica de corresponder), características del proceso, procesos de limpieza y capacidades analíticas relativas a los límites pertinentes establecidos a partir de la evaluación de los productos. El resultado del proceso de gestión de riesgos para la calidad debe ser la base para determinar la necesidad, y el alcance de la dedicación de las instalaciones y equipos a un determinado

producto o familia de productos. Esto puede incluir dedicar partes específicas en contacto con el producto o dedicar la instalación completa de fabricación. Puede ser aceptable, si se justifica, confinar las actividades de fabricación en un área de producción separada y autónoma (área confinada) dentro de una instalación multiproducto.

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

a) Medidas Técnicas:

i. instalaciones dedicadas de fabricación (locales y equipos);

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

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

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

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

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

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

viii. uso de tecnologías desechables de un solo uso;

ix. uso de equipos diseñados para facilitar la limpieza;

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

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

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

xiii. para las zonas comunes de lavado general, separación de las zonas de lavado de equipos, secado y almacenamiento;

b) Medidas organizativas:

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

ii. mantener la ropa de protección específica dentro de las áreas donde se procesan los productos con alto riesgo de contaminación cruzada;

iii. la verificación de la limpieza después de cada campaña de producto debe considerarse como una herramienta de detección de riesgos para la calidad de los productos;

iv. dependiendo del riesgo de contaminación, debe realizarse la verificación de la limpieza de superficies sin contacto con el producto y la monitorización del aire dentro del área de fabricación y/o áreas contiguas con el fin de demostrar la eficacia de las medidas de control contra la contaminación;

v. medidas específicas para el manejo de residuos, aguas contaminadas de lavado y enjuague y vestimenta sucia;

vi. registro de derrames, acontecimientos accidentales o desviaciones de procedimientos;

vii. diseño de los procesos de limpieza de locales y equipos de tal manera que los procesos de limpieza en sí mismos, no presenten un riesgo de contaminación cruzada;

viii. diseño de registros detallados de los procesos de limpieza para asegurar la finalización de la limpieza de acuerdo con los procedimientos aprobados y uso de etiquetas del estado de limpieza en equipos y áreas de fabricación;

ix. uso, en base a campañas, de zonas comunes de lavado general;

x. supervisión de la conducta de trabajo para asegurar la eficacia de la formación y el cumplimiento con los controles procedimentales pertinentes.

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

Validación

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

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

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

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

Materiales de Partida

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

5.28 Siempre que sea posible, los materiales de partida deben adquirirse directamente del fabricante del material de partida. Se recomienda que las especificaciones establecidas por el fabricante sean discutidas y acordadas con los proveedores, lo que incluiría aspectos de

producción (cuando corresponda) y control, manejo y requerimientos de etiquetado y acondicionamiento, como así también los procedimientos de reclamos y rechazos.

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

a) Sustancias activas

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

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

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

b) Excipientes

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

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

5.31 Si una entrega de material está compuesta por diferentes lotes, cada lote tiene que considerarse por separado para el muestreo, ensayos y liberación. Aplica el mismo criterio en caso de entregas en diferentes días de un mismo lote de material. En el caso de excipientes podrá hacerse un análisis reducido con ensayos críticos cuando los proveedores estén calificados.

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

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

II. Un número de lote dado en la recepción;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Operaciones de procesamiento: productos intermedios y a granel

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

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

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

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

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

Materiales de acondicionamiento

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

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

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

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

Operaciones de acondicionamiento

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

i. aspecto general de los envases;
ii. si los envases están completos;
iii. si se utilizan los productos y materiales de acondicionamiento correctos;
iv. si son correctas las sobreimpresiones;
v. correcto funcionamiento de los controles de línea.
vi. las muestras tomadas de la línea de acondicionamiento no se reincorporen a la misma.

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

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

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

Gases

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

5.64 Se deben realizar controles de calidad de los gases en los puntos de uso para verificar el cumplimiento de las especificaciones de Farmacopea Nacional o Internacionales o bien de los

lineamientos internacionales específicos. La frecuencia de realización estará definida de acuerdo al tipo de productos con los que están en contacto (por ejemplo sólidos no estériles, líquidos no estériles o estériles). En el punto de uso debe instalarse filtros adecuados a la calidad requerida y al uso del o de los gases. Se debe realizar un análisis de riesgo que justifique la decisión.

Agua calidad farmacéutica

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

Productos terminados

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

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

(a) el nombre del producto;

(b) una lista de los principios activos, indicando la cantidad de cada uno y una declaración del contenido neto (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.

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

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

Rechazo, reproceso y recuperación de materiales

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

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

5.71 La recuperación total o parcial, debe ser una medida excepcional y debe autorizarse de antemano. La recuperación es incorporar en un lote del mismo producto, en una etapa determinada de la fabricación, lotes anteriores conformes a la calidad requerida. Esta

recuperación debe llevarse a cabo, siguiendo un procedimiento definido, tras la evaluación de los riesgos involucrados, la que debe incluir cualquier posible efecto en su caducidad. La recuperación debe registrarse.

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

5.73 Los productos devueltos del mercado que hayan salido del control del fabricante deben destruirse salvo que su calidad sea satisfactoria sin ninguna duda; estos productos pueden considerarse para la venta de nuevo, sólo después de haber sido evaluados de forma crítica por el departamento de control de calidad conforme a un procedimiento escrito. En esta evaluación debe tenerse en cuenta la naturaleza del producto, cualquier condición especial de almacenamiento que requiera, su estado y antecedentes y el tiempo transcurrido desde su distribución. Los productos reinsertados en el mercado deberán contener una codificación de lote diferente al original y traceable.
En el caso de que surgiera alguna duda sobre la calidad del producto, éste no debe considerarse adecuado para su redistribución o reutilización. Cualquier medida adoptada debe registrarse adecuadamente.

Capítulo 6

Control de Calidad

Principio

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

El control de calidad no sólo está involucrado con el muestreo, las especificaciones y los ensayos de laboratorio sino que está relacionado con la organización, la documentación y los procedimientos de liberación en el sentido que debe garantizar que, previo a la aprobación de los materiales para el uso y a la liberación de los productos para la venta o distribución, se han realizado todos los ensayos pertinentes y necesarios y, como consecuencia, que su calidad ha sido considerada satisfactoria.
El control de calidad no se limita a operaciones de laboratorio, sino que debe intervenir en todas las decisiones que puedan afectar a la calidad del producto. La independencia del control de calidad respecto a la producción se considera fundamental para el funcionamiento satisfactorio del mismo.

Normas generales

6.1 Cada titular de una autorización de funcionamiento relacionada con medicamentos debe tener un departamento de control de calidad. Este departamento debe ser independiente de los demás y estar bajo la autoridad de una persona con las cualificaciones y experiencia adecuadas y disponer de uno o más laboratorios de control. Contará con los recursos adecuados para garantizar que todas las actividades de control de calidad se realizan de forma efectiva y confiable.

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

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

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

Buenas prácticas de laboratorio de control de calidad

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

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

Documentación

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

i. Especificaciones;

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

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

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

v. Informes y/o certificados analíticos;

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

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

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

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

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

Muestreo

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

a. El método de muestreo;

b. Los equipos que deben utilizarse;

c. La cantidad de muestra que debe tomarse;

d. Instrucciones para la posible subdivisión de la muestra;

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

f. Identificación de los envases muestreados;

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

h. Las condiciones de almacenamiento;

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

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

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

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

Ensayos

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

6.16 Los resultados obtenidos deben registrarse. Deben evaluarse las tendencias de los resultados de los parámetros identificados como atributos de calidad críticos y asegurar que son coherentes entre sí. Todos los cálculos deben evaluarse de manera crítica.

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

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

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

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

6.20 Debe establecerse patrones de referencia adecuados para el uso al que se destinan. Se debe declarar y documentar de manera clara su aptitud y su certificación para dicho uso. Cuando

existan patrones de referencia de un origen oficialmente reconocido, éstos deberán usarse preferentemente como patrones de referencia primarios; cualquier excepción debe justificarse de manera detallada (se permite el uso de patrones secundarios cuando su trazabilidad con patrones primarios se haya demostrado y documentado). Los materiales de referencia deben usarse según el propósito detallado en la monografía correspondiente, salvo que se autorice otro uso, por la Autoridad Nacional competente. (Anexo IV)

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

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

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

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

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

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

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

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

6.28 Esto es de aplicación principalmente a los productos en su envase final, pero debe también considerarse la inclusión, en el estudio de estabilidad, del producto a granel. Por ejemplo, cuando el producto a granel se almacena durante un largo periodo, antes de ser acondicionado y/o enviado de una planta de fabricación a otra planta para su acondicionamiento, se debe evaluar y estudiar el impacto en la estabilidad en el producto final y bajo las condiciones ambientales a las que está sometido. Asimismo, se deben tener en cuenta los productos intermedios que son almacenados y usados durante largos periodos de tiempo. Los estudios de estabilidad de productos reconstituidos se realizan durante el desarrollo del producto y en

principio no hay necesidad de una monitorización en curso. No obstante, cuando sea pertinente, debe monitorizarse también la estabilidad del producto reconstituido.

6.29 El estudio de estabilidad en curso debe describirse en un protocolo, según lo establecido en el Capítulo 4 de esta guía y los resultados deben reflejarse en un informe. Deben realizarse en las condiciones estandarizadas para ensayos a largo plazo, según normas vigentes nacionales o lineamientos internacionales, y en consonancia con las condiciones establecidas para el producto.

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

1. Número de lote(s) por dosis y por tamaños de lote diferentes, si procede;
2. Métodos de ensayo físicos, químicos, microbiológicos y biológicos de relevancia;
3. Criterios de aceptación;
4. Referencia a los métodos de ensayo;
5. Descripción del sistema de cierre del envase(s);
6. Frecuencia de los ensayos (periodos de tiempo);
7. Descripción de las condiciones de almacenamiento;
8. Equipos usados (por ejemplo, las cámaras de estabilidad, entre otros) calificados;
9. Otros parámetros específicos aplicables al medicamento en estudio.

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

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

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

6.34 Los resultados del estudio de estabilidad en curso deben estar disponibles para el personal responsable y en particular, para la(s) Persona(s) Autorizada(s). Cuando los estudios de estabilidad en curso se llevan a cabo en un sitio diferente de la planta de fabricación/comercialización del granel o del producto terminado, debe haber un acuerdo escrito entre ambas partes. Los resultados de los estudios de estabilidad en curso, deben estar disponibles en el sitio del titular de la autorización de comercialización, para poder ser revisados

por la autoridad competente. En el acuerdo debe figurar que la autoridad sanitaria puede llevar a cabo una auditoria en la empresa prestadora del servicio cuando corresponda.

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

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

Transferencia técnica de métodos analíticos

6.37 Antes de transferir el método analítico, el laboratorio que realiza la transferencia debe verificar que todos los métodos analíticos cumplen con aquellos descriptos en la autorización de comercialización o en el dossier técnico correspondiente. La validación original del método(s) debe revisarse para asegurar el cumplimiento con los requisitos ICH actuales. Debe realizarse y documentarse un estudio comparativo ("*gap analysis*") para identificar cualquier validación suplementaria que deba realizarse antes de comenzar el proceso de transferencia técnica.

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

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

a. Identificación del ensayo a realizar y los métodos analíticos relevantes que se transfieren;
b. Identificación de los requisitos adicionales de formación;
c. Identificación de los patrones y las muestras a analizarse;
d. Identificación de cualquier condición especial de transporte y conservación de los productos de ensayo;
e. Los criterios de aceptación, que deben estar basados en estudios de validación vigentes del método y en requerimientos de ICH;

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

Capítulo 7

Actividades tercerizadas

Principio

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

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

General

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

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

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

Agente contratante

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

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

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

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

7.8 El contratante debe ser responsable de la revisión y evaluación de los registros y de los resultados relacionados con las actividades contratadas. Además también debe asegurar, bien

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

Agente contratado

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

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

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

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

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

Contrato

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

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

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

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

Capítulo 8

Reclamos, Defectos de calidad y Retiros de productos

Principio

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

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

Personal y organización

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

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

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

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

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

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

8.6 Como no todos los reclamos recibidos por una compañía representan defectos de calidad reales, los reclamos no relacionados con un defecto potencial de calidad también deben

documentarse adecuadamente y comunicarse al grupo o a la persona responsable pertinente para la investigación y la gestión de los reclamos de esta naturaleza, tales como por ejemplo sospecha de reacciones adversas.

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

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

i. La descripción del defecto de calidad comunicado.

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

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

iv. La evaluación del riesgo ocasionado por el defecto de calidad, basado en la gravedad y el alcance del defecto de calidad.

v. El proceso de toma de decisiones a utilizar en relación con la potencial necesidad de tomar medidas de minimización de riesgos en la cadena de distribución, tales como el retiro de lote o de producto, u otras medidas.

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

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

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

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

Investigación y toma de decisiones

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

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

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

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

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

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

Análisis de causa raíz y acciones correctivas y preventivas

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

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

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

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

Retiros de productos y otras medidas potenciales de minimización de riesgos

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

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

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

8.22 Los registros de distribución del lote/producto deben estar fácilmente disponibles para las personas responsables de los retiros, y deben contener suficiente información sobre los

mayoristas y sobre los clientes abastecidos directamente (con direcciones, números de teléfono y/o fax dentro y fuera de la jornada laboral, lotes y cantidades entregadas), incluso para aquellos productos exportados y muestras médicas.

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

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

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

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

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

8.28 Para gestionar los riesgos presentados por los defectos de calidad, además de los retiros, pueden considerarse otras medidas de minimización de los riesgos potenciales. Estas medidas deben considerarse caso por caso, y discutirse con la Autoridad Sanitaria.

Capítulo 9

Autoinspección

Principio

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

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

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

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

Capítulo 10

GLOSARIO

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

ACONDICIONAMIENTO
Todas las operaciones, incluidos el envasado y etiquetado/rotulado, a que debe someterse un producto a granel para convertirse en producto terminado.
Excepto en el caso de productos estériles, donde el llenado en su envase primario no forma parte de las operaciones de acondicionamiento.

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

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

ÁREA/ ZONA LIMPIA SEGREGADA
Zona construida y que funciona de manera que cumple al mismo tiempo los objetivos de una zona limpia y de una zona segregada.

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

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.

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

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

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

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

CILINDRO
Recipiente diseñado para contener un gas a elevada presión.

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, registrados y controlados.

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

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

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

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

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

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

CONTROL DE CALIDAD
Véase el Capítulo 1.

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

CONCILIACIÓN

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

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

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

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

DIRECCIÓN O ALTA DIRECCIÓN O GERENCIA EJECUTIVA
Máximo nivel de la administración de la empresa responsable de proveer recursos y con autoridad para establecer o alterar la política y el sistema de la calidad de la misma.

DISTRIBUCIÓN
Cualquier actividad de tenencia, abastecimiento, almacenamiento y expedición de productos farmacéuticos excluido el suministro al público.

DOCUMENTACIÓN DE LOTE / REGISTRO DE LOTE
Documentos asociados a la fabricación de un lote de granel o producto terminado. Proveen la historia de cada lote del producto y todos los resultados pertinentes de control de calidad en proceso y del producto final. En otras palabras, es el registro maestro de producción con todos sus campos completos y las planillas de registros asociadas adjuntas. *Se acepta como sinónimo las palabras en ingles batch record.*

DOCUMENTO/REGISTRO MAESTRO DE PRODUCCIÓN
Documento o conjunto de documentos que contienen la fórmula maestra y el método de elaboración (incluyendo el acondicionamiento secundario) aprobados por la Autoridad Sanitaria para cada producto y tamaño de lote, que sirven de base para la documentación/registro de lote (batch record en blanco)

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

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

ELABORACIÓN/ FABRICACIÓN
Todas las operaciones de adquisición de materiales y productos, producción, acondicionamiento, control de calidad, liberación, almacenamiento, distribución de medicamentos y los controles correspondientes a dichas operaciones.

ELABORADOR/ FABRICANTE

Empresa autorizada por la Autoridad Sanitaria para la elaboración/ fabricación de producto. Empresa que realiza operaciones tales como: producción, acondicionamiento, rotulado de un producto autorizado por la Autoridad Sanitaria.

ESPECIFICACIÓN
Requisitos detallados que se deben cumplir tanto para: los materiales, sustancias o productos, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación. *Véase el Capítulo 4*

ESTERILIDAD
Es la ausencia de organismos vivos.

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

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

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

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

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

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

LOTE
- Cantidad definida de material de partida, de acondicionamiento o producto elaborada en un proceso o serie de procesos de forma que debe ser homogénea.
- Un lote de un producto comprende todas las unidades producidas a partir de la misma masa inicial de material 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.

LOTE SEMILLA
Sistema de lote semilla: es un sistema por el cual los lotes sucesivos de un producto se derivan del mismo lote semilla maestro a un nivel dado de pases. Para la producción rutinaria, se prepara un lote semilla de trabajo a partir de un lote semilla maestro. El producto final se deriva

del lote semilla de trabajo, y el número de pases realizados a partir del lote semilla maestro no es superior al utilizado para preparar la vacuna que durante los ensayos clínicos ha demostrado ser eficaz y segura. El origen y el historial de los pases del lote semilla maestro y del lote semilla de trabajo deben quedar registrados.

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

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

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

MATERIA PRIMA/MATERIAL DE PARTIDA
Toda sustancia de cualquier origen utilizada en la producción de un medicamento, con exclusión de los materiales de acondicionamiento.

MATERIA PRIMA VEGETAL
Droga vegetal o preparado de droga vegetal.

MATERIAL CODIFICADO
Aquel que posea información de número de lote y fecha de vencimiento

MEDICAMENTO/PRODUCTO FARMACÉUTICO
- Toda sustancia o combinación de sustancias utilizada para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos.
- Toda sustancia o combinación de sustancias que pueda usarse en, o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico.

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

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

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

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

PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN
Soluciones o emulsiones inyectables en base acuosa, estériles y apirógenas, acondicionadas en un recipiente para un único uso, que contienen un volumen igual o mayor a 100 ml, esterilizadas terminalmente por calor húmedo. Se considerarán 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 Regulatoria Nacional, como Director Técnico y/o Co-Director Técnico de la empresa titular de una autorización de elaboración o fabricación, que tiene entre otras la responsabilidad de asegurar que cada lote de producto terminado ha sido fabricado, controlado y aprobado para su liberación al mercado, cumpliendo los requerimientos técnicos y las reglamentaciones relacionadas vigentes en el país.

PERSONA COMPETENTE
Persona que pone en práctica habilidades específicas que muestran su aptitud para una determinada actividad.

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

PERSONA CUALIFICADA PARA LIBERACIÓN DE LOTE
Persona que posee formación profesional, pericia y entrenamiento necesario, en la cual la Persona Autorizada (Director Técnico) ha delegado la función de liberación de lote.

PLANTA MEDICINAL
Planta utilizada, en todo o en parte, con fines medicinales.

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

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

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

PRODUCTO INTERMEDIO
Material elaborado parcialmente que debe pasar aún por otras fases de la producción antes de convertirse en producto a granel.
Términos que actúan como sinónimos: semielaborados, semiterminados

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

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

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

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

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

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

REGISTRO
Ver Capítulo 4.

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

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

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

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

PARTE B

REQUISITOS BÁSICOS PARA INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFAs)

INDICE

1 **Introducción**

2 **Gestión de la Calidad**

3 **Personal**

4 **Edificios e instalaciones**

5 **Equipos de proceso**

6 **Documentación y registros**

7 **Gestión de materiales**

8 **Producción y controles en proceso**

9 **Envasado y etiquetado de IFAs e intermediarios**

10 **Almacenamiento y distribución**

11 **Controles de laboratorio**

12 **Validación**

13 **Control de cambios**

14 **Rechazo y reutilización de materiales**

15 **Reclamos y retiros del mercado**

16 **Elaboradores contratados (incluyendo laboratorios)**

17 **Agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores y reetiquetadores.**

18 **Consideraciones especiales para ingredientes farmacéuticos activos elaborados por fermentación o cultivo celular**

19 **Glosario**

1-INTRODUCCIÓN

1.1.- Objetivo

Este documento pretende proporcionar una guía sobre la aplicación de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) para la fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs), bajo un

sistema apropiado de gestión de la calidad. Su propósito incluye también asegurar que los IFAs cumplan las exigencias pertinentes de calidad y pureza.

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

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

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

1.2.- Aplicación regulatoria

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

1.3.- Alcance

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

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

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

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

El fabricante debe indicar y documentar las razones de la elección del punto en el cual se inicia la fabricación del IFA. Para procesos de síntesis, es el paso en el cual los materiales de partida del IFA entran en el proceso. Para otros procesos (p.e. fermentación, extracción, purificación, etc.) la justificación debe realizarse según cada caso. La tabla 1 proporciona una orientación sobre el punto en el cual el material de partida del IFA se introduce normalmente en el proceso.

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

Los requerimientos de BPF de este documento deben aplicarse a las etapas en gris de la tabla 1. Ello no implica que deban completarse todos los pasos indicados. El nivel de exigencia de las BPF en la fabricación de IFAs debe incrementarse conforme evolucione el proceso hacia las etapas finales, purificación y envasado. La transformación física de los IFAs, a través de

procesos como granulación, recubrimiento o manipulación física del tamaño de partícula (p.ej. molienda, micronización) debe llevarse a cabo como mínimo según las exigencias de esta guía.

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

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

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

Incremento de requerimientos de BPF

2 GESTIÓN DE LA CALIDAD

2.1.- Principios

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.2.- Gestión de riesgos de calidad.

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

2.2.2.- El sistema de la gestión de riesgos debe garantizar que:
- La evaluación de riesgos para la calidad se basa en el conocimiento científico, la experiencia sobre el proceso y en el fin último que es la protección del paciente a través de la comunicación con el usuario de la sustancia activa.

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

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

2.3.- Responsabilidades de la Unidad(es) de Calidad

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

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

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

1. Liberar o rechazar todos los IFAs. Liberar o rechazar intermedios para su uso fuera del control de la compañía.
2. Establecer un sistema para liberación o rechazo de materiales de partida, intermediarios, materiales de acondicionamiento y etiquetado.
3. Revisar la fabricación completa del lote y los registros del laboratorio de control de las etapas críticas del proceso antes de la liberación de la sustancia activa 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 puedan afectar a la calidad de los intermediarios e IFAs.
7. Asegurar que se llevan a cabo auditorías internas (autoinspecciones).
8. Aprobar intermediarios o IFAs elaborados por contrato.
9. Aprobar los cambios que puedan afectar a la calidad del intermediario o IFa.
10. Revisar y aprobar los protocolos e informes de validación.
11. Asegurar que las quejas relacionadas con la calidad se investigan y resuelven.
12. Asegurar que existan sistemas efectivos para el mantenimiento y calibración de los equipos críticos.
13. Asegurar que los materiales se analizan adecuadamente y se comunican y registran los resultados.
14. Asegurar de que existan datos de estabilidad que justifiquen las fechas de reanálisis o caducidad así como las condiciones de almacenamiento de IFAs e intermediarios.
15. Llevar a cabo las revisiones de calidad del producto (tal como se define en el apartado 2.6)

2.4.- Responsabilidades de las actividades de Producción

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

1. Preparar, revisar, aprobar y distribuir instrucciones para la producción de intermediarios o IFAs de acuerdo a procedimientos escritos.
2. Fabricar IFAs e intermediarios de acuerdo con instrucciones previamente aprobadas.
3. Revisar todos los registros de fabricación de lotes y asegurarse de que éstos han sido completados y firmados.
4. Asegurar que todas las desviaciones en producción se evalúan y se comunican, y que las desviaciones críticas se investigan y las conclusiones se registran.
5. Asegurar que las instalaciones de producción están limpias y, cuando sea necesario, desinfectadas.

6. Asegurar que se llevan a cabo las calibraciones necesarias y se guardan los registros.
7. Asegurar que se efectúa el mantenimiento de las instalaciones y equipos y se guardan registros.
8. Asegurar que los protocolos e informes de validación se revisan y aprueban.
9. Evaluar los cambios propuestos en los productos, procesos o equipos.
10. Asegurar la calificación tanto de los nuevos equipos e instalaciones como de los modificados.

2.5.- Auditorías internas (Autoinspecciones)

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

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

2.6.- Revisión de la calidad del producto

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

a- Revisión de los controles críticos en proceso y resultados críticos del análisis del IFA.

b- Revisión de todos los lotes que no cumplieron las especificaciones establecidas.

c- Revisión de todas las desviaciones críticas o no conformidades así como de las investigaciones relacionadas con las mismas.

d- Revisión de cualquier cambio en los procesos o métodos analíticos.

e- Revisión de resultados del programa de monitoreo de estabilidad.

f- Revisión de todas las devoluciones, quejas y retiros de producto de mercado relacionados con la calidad.

g- Revisión de la adecuación de acciones correctivas.

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

3-PERSONAL

3.1- Calificación del personal

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

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

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

3.2.- Higiene del personal

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

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

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

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

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

3.3.- Consultores

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

3.3.2.- Deben mantenerse registros que incluyan el nombre, dirección, calificaciones y tipo de servicio suministrado por estos consultores.

4-EDIFICIOS E INSTALACIONES

4.1.- Diseño y construcción

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

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

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

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

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

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

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

c- Muestreo de intermediarios e IFAs.

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

e- Almacenamiento de los materiales aprobados.

f- Operaciones de producción.

g- Operaciones de envasado y etiquetado.

h- Operaciones de laboratorio.

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

4.1.7.- Las operaciones/áreas del laboratorio deben estar separadas de las áreas de producción. Algunas áreas del laboratorio, en particular las dedicadas a controles en proceso, pueden estar situadas en las áreas de producción, siempre y cuando las operaciones del proceso de producción no afecten la exactitud de las medidas y las operaciones del laboratorio no afecten a los procesos de producción de intermediarios e IFAs.

4.2.- Servicios

4.2.1.- Todos los servicios que puedan afectar a la calidad del producto (por ejemplo, vapor, gases, aire comprimido, calefacción, ventilación y aire acondicionado) deben estar calificados, controlados de manera apropiada, y deben tomarse las medidas oportunas cuando se excedan los límites. Existirán planos disponibles de estos servicios.

4.2.2.- Debe proveerse cuando sea necesario de adecuada ventilación, filtración de aire y extracción. Estos sistemas deben ser diseñados y construidos para minimizar el riesgo de contaminación y contaminación cruzada, y deben incluir equipos para el control de la presión del aire, microorganismos (si corresponde), polvo, humedad y temperatura apropiados según la etapa de fabricación. Se prestará especial atención en las áreas donde los IFAs se encuentran expuestos al ambiente.

4.2.3.- En el caso que el aire sea recirculado a las áreas de producción, se tomarán las medidas apropiadas para controlar el riesgo de contaminación y contaminación cruzada.

4.2.4.- Las cañerías fijas deben identificarse de manera apropiada (mediante identificación individual de líneas, documentación, sistemas informáticos de control o medios alternativos). Deben estar situadas de manera que se eviten riesgos de contaminación de intermediarios e IFAs.

4.2.5.- Los desagües deben ser de tamaño adecuado y cuando sea oportuno, estar provistos de sifón de aire o un dispositivo adecuado para prevenir el reflujo de líquido residual.

4.3.- Agua

4.3.1.- Debe demostrarse que el agua utilizada en la fabricación de IFAs es adecuada para el uso para el cual esté destinada.

4.3.2.- A no ser que se justifique lo contrario, el agua de proceso debe cumplir, como mínimo, las directrices de la OMS para la calidad del agua potable.

4.3.3.- Cuando el agua potable es insuficiente para asegurar la calidad del IFA y se requieran especificaciones químicas y microbiológicas más estrictas, deben establecerse especificaciones adecuadas para las propiedades fisicoquímicas, recuento microbiológico total, determinados microorganismos específicos y/o endotoxinas.

4.3.4.- Cuando el agua utilizada en el proceso es tratada para alcanzar una calidad definida, el proceso de tratamiento debe ser validado y monitoreado periódicamente con los límites de acción apropiados.

4.3.5.- Cuando se elabora un IFAs no estéril destinado a la producción de un medicamento estéril, el agua empleada en el aislamiento final y los pasos finales de purificación debe monitorearse y controlarse respecto del recuento microbiológico total, organismos objetables y endotoxinas.

4.4.- Áreas dedicadas

4.4.1.- Para la fabricación de materiales altamente sensibilizantes, como penicilinas o cefalosporinas, se utilizarán áreas dedicadas, incluyendo instalaciones, unidades manejadoras de aire y/o equipos producción.

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

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

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

4.5.- Iluminación

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

4.6.- Aguas residuales y residuos

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

4.7.- Sanitización y mantenimiento

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

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

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

5-EQUIPOS DE PROCESO

5.1.- Diseño y construcción

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

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

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

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

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

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

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

5.2.- Mantenimiento y limpieza de equipos

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

5.2.2.- Se deben establecer procedimientos escritos para la limpieza de equipos, y su posterior aprobación para su utilización en la fabricación de intermediarios o IFAs. Los procedimientos de limpieza deben ser suficientemente detallados para permitir a los operarios limpiar cada tipo de equipo de una manera reproducible y efectiva. Deben incluir como mínimo:

a- asignación de responsabilidades para la limpieza de equipos,

b- programas de limpieza, incluyendo, cuando sea necesario, programas de sanitización,

c- descripción completa de métodos y materiales, incluyendo la dilución de los agentes de limpieza utilizados para limpiar los equipos,

d- cuando sea necesario, instrucciones para desarmar y rearmar cada parte del equipo, para asegurar la adecuada limpieza,

e- instrucciones para la eliminación o anulación de la identificación del lote anterior,

f- instrucciones para la protección del equipo una vez limpio, y para prevenirlo de contaminación previo a su uso,

g- si es necesario, inspección del equipo limpio antes de usarlo, y

h- cuando corresponda establecer el tiempo máximo que puede transcurrir entre el final del proceso y la limpieza de equipos.

5.2.3.- Los equipos y utensilios deben limpiarse, guardarse, y cuando sea necesario, sanitizarse o esterilizarse para prevenir la contaminación o arrastre de material que pueda alterar la calidad del intermediario o IFA, más allá de las especificaciones oficiales u otras establecidas.

5.2.4.- Cuando los equipos se destinan a producción continua o en campaña de lotes sucesivos del mismo intermediario o IFA, deben limpiarse a intervalos apropiados para impedir el desarrollo o arrastre de contaminantes (p.ej. productos de degradación, niveles inaceptables de microorganismos, etc.).

5.2.5.- Los equipos no dedicados deben limpiarse entre la fabricación de diferentes productos para evitar contaminación cruzada.

5.2.6.- Se definirán y justificarán los criterios de aceptación para los residuos y la selección de métodos y agentes de limpieza.

5.2.7.- Los equipos deben estar identificados por medios adecuados en cuanto a su contenido y estadio de limpieza.

5.3.- Calibración

5.3.1.- Los equipos de control, pesada, medida, monitoreo y ensayo que sean críticos para garantizar la calidad de intermedios y sustancias activas se calibrarán de acuerdo a procedimientos escritos y según un programa establecido.

5.3.2.- En las calibraciones de dichos equipos se deben utilizar patrones trazables a patrones certificados, si existen.

5.3.3.- Se deben mantener registros de las calibraciones efectuadas.

5.3.4.- Debe conocerse y verificarse el estado de calibración de los equipos críticos.

5.3.5.- No se deben utilizar los instrumentos que no cumplan los criterios de calibración.

5.3.6.- Las desviaciones de las especificaciones de calibración aprobadas de los equipos críticos se deben investigar para determinar si han afectado a la calidad de los intermediarios o IFAs elaborados en ese equipo desde la última calibración satisfactoria.

5.4.- Sistemas informáticos

5.4.1.- Los sistemas informáticos relacionados con las BPF deben estar validados. La profundidad y extensión de la validación depende de la diversidad, complejidad y criticidad de la aplicación informática. (Anexo VI de la Guía de BPF)

5.4.2.- Una calificación de la instalación (IQ) y una calificación de la operación (OQ) apropiadas, deben demostrar la idoneidad del sistema informático (hardware y software) para realizar las tareas asignadas.

5.4.3.- El software disponible comercialmente, que ha sido calificado, no requiere el mismo nivel de análisis. Si un sistema existente no ha sido validado durante la instalación, puede hacerse una validación retrospectiva si se dispone de la información adecuada.

5.4.4.- Deben existir suficientes controles para prevenir accesos no autorizados o cambios en los datos. Existirán controles para impedir la pérdida de datos (p. ej. si el sistema se apaga y los datos no se recuperan). Debe llevarse un registro de cualquier cambio efectuado en los datos, de la entrada anterior, de quien y cuando hizo el cambio.

5.4.5.- Deben disponerse de procedimientos escritos para el funcionamiento y mantenimiento de los sistemas informatizados.

5.4.6.- Cuando se ingresen datos críticos en forma manual, debe existir una comprobación adicional de la exactitud de los datos. Esta comprobación puede realizarla una segunda persona o el mismo sistema informático.

5.4.7.- Se registrarán e investigarán los incidentes relacionados con los sistemas informáticos, que puedan afectar la calidad de los intermediarios o IFAs, o a la fiabilidad de los registros o resultados analíticos.

5.4.8.- Todos los cambios hechos a un sistema informático deben realizarse de acuerdo a un procedimiento de control de cambios y ser formalmente autorizados, documentados y analizados. Se deben mantener registros de todos los cambios, incluyendo modificaciones y

mejoras efectuadas en el hardware, software y otros componentes críticos del sistema. Estos registros demostrarán que el sistema se mantiene validado.

5.4.9.- Si se produce una caída del sistema informático o el mismo falla, lo cual pudiese causar la pérdida permanente de registros, debe disponerse de un sistema de copias de seguridad. Debe establecerse un procedimiento para asegurar la protección de los datos en todos los sistemas informatizados.

5.4.10.- Los datos pueden registrarse por un segundo medio adicional, además del sistema informático.

6-DOCUMENTACION Y REGISTROS

6.1.- Sistema de documentación y especificaciones

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.2.- Registros de uso y limpieza de equipos

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

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

6.3.- Registros de materiales de partida, intermediarios, materiales de acondicionamiento y etiquetado de IFAs

6.3.1.- Se deben mantener registros que incluyan:

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

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

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

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

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

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

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

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

6.4.2.- Las instrucciones maestras de producción deben incluir:

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

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

c- Una descripción exacta de la cantidad o proporción de cada material de partida o intermediario a utilizar, con la unidad de medida. Si la cantidad no es fija, se debe incluir el cálculo para cada tamaño de lote o índice de producción. Las variaciones en las cantidades deberán estar justificadas;

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

e- Instrucciones detalladas de producción, incluyendo:

f- secuencias a seguir,

g- rangos de parámetros de proceso a usarse,

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

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

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

k- cuando corresponda, notas especiales o precauciones a seguir, o referencias cruzadas a éstas

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

6.5.-Registros de Lote de Producción y Control

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

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

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

a- Fechas y tiempos.

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

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

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

e- Cualquier muestreo realizado.

f- Firmas de las personas que realizan, supervisan o comprueban directamente cada paso crítico del proceso.

g- Resultados de laboratorio y de controles en proceso.

h- Rendimiento real obtenido en determinadas etapas o tiempos del proceso.

i- Descripción del envase y rótulo del intermediario o IFA.

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

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

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

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

6.6.- Registros del laboratorio de control

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

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

b- Declaración o referencia de cada método analítico utilizado.

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

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

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

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

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

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

6.6.2.- También deben conservarse registros completos de:

a- Cualquier modificación de un método analítico establecido.

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

c- Todos los ensayos de estabilidad realizados a los IFAs

d- Investigaciones de resultados fuera de especificaciones.

6.7.- Revisión de registros de lote de producción

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

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

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

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

7-GESTIÓN DE MATERIALES

7.1.- Controles generales

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

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

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

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

7.2.- Recepción y cuarentena

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

7.2.2.- Antes de que los materiales recibidos sean mezclados con el stock existente (p. ej. solventes o stocks en silos), deben ser correctamente identificados, analizados si corresponde, y liberados. Debe disponerse de procedimientos para evitar descargas erróneas de material recibido junto con stocks existentes.

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

a- certificado de limpieza

b- análisis de trazas de impurezas

c- auditorías al proveedor.

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

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

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

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

7.3.2.- La aprobación de un proveedor incluye una evaluación que aporte evidencia adecuada de que el mismo puede proveer el material según especificaciones y con un nivel de calidad constante (por ejemplo, históricos de calidad). Como mínimo se deben realizar 3 análisis completos antes de reducir los ensayos internos. Sin embargo, se debe realizar como mínimo un

análisis completo a intervalos adecuados y ser comparado con el Certificado de Análisis. La confiabilidad de los Certificados de Análisis debe chequearse regularmente.

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

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

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

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

7.4.- Almacenamiento

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

7.4.2.- Los materiales almacenados en tambores, cajas y bolsas, deben almacenarse sin tocar el piso y, cuando sea conveniente, adecuadamente separados para permitir su limpieza e inspección.

7.4.3.-Los materiales deben almacenarse bajo condiciones y durante un periodo de tiempo, de tal manera que no afecte de manera adversa su calidad, y deberá controlarse que se utilice primero el stock más antiguo.

7.4.4.- Ciertos materiales pueden almacenarse al aire libre en contenedores adecuados, siempre y cuando las etiquetas identificativas se mantengan legibles y los mismos se limpien antes de su apertura y uso.

7.4.5.- Los materiales rechazados deben identificarse y controlarse bajo un sistema de cuarentena diseñado para evitar su uso no autorizado en producción.

7.5.- Re-evaluación

7.5.1.- Los materiales deben re-evaluarse, cuando sea oportuno, para determinar que son adecuados para su uso (p. ej. después de un almacenamiento prolongado o de una exposición al calor o humedad).

8- PRODUCCIÓN Y CONTROLES EN PROCESO

8.1.- Operaciones de producción

8.1.1.- Los materiales de partida para la fabricación de intermediarios e IFAs deben pesarse o medirse en las condiciones apropiadas, de manera que no se vean afectados de manera adversa para su uso. Los instrumentos de pesada y medida, deben ser de la precisión y exactitud adecuada para el uso al que estén destinados.

8.1.2.- Si se produce una subdivisión de un material para su utilización posterior en operaciones de producción, el nuevo contenedor que recibe el material debe ser adecuado y debe ser identificado de manera que se tenga la siguiente información disponible:

a- el nombre del material y/o código del artículo,

b- el número de control o de recepción,

c- el peso o medida del material en el nuevo contenedor, y

d- la fecha de reevaluación o reanálisis, si corresponde.

8.1.3.- Las operaciones críticas de pesada, medida o subdivisión deben supervisarse o someterse a un control equivalente. Antes de su empleo, el personal de producción debe verificar que los materiales son los especificados en el registro de lote de producción del IFA o intermediario en cuestión.

8.1.4.- Otras actividades críticas deben ser supervisadas o sujetas a un control equivalente.

8.1.5.-Los rendimientos obtenidos se deben comparar con los esperados para cada etapa designada del proceso. Los rendimientos esperados y sus respectivos rangos, deben establecerse basados en datos previos de laboratorio, de escalas de planta piloto o de fabricación. Deben investigarse las desviaciones de rendimiento asociadas a procesos críticos, para evaluar su impacto o potencial impacto en la calidad resultante de los lotes afectados.

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

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

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

8.2.- Tiempos limites

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

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

8.3.- Muestreo y controles en proceso

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

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

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

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

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

8.3.6.- El muestreo en proceso debe realizarse según procedimientos diseñados para evitar la contaminación del material muestreado y otros intermediarios o IFAs. Se deben establecer procedimientos que aseguren la integridad de las muestras después de su recolección.

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

8.4.- Mezcla de lotes de intermediarios o IFAs

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

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

8.4.3.- Las operaciones aceptables de mezclado incluyen, pero no están necesariamente limitadas a:
- mezcla de lotes pequeños para aumentar el tamaño del lote,
- mezcla de remanentes (es decir, cantidades relativamente pequeñas de material aislado) de lotes del mismo intermediario o IFA para formar un único lote.

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

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

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

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

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

8.5.- Control de la contaminación

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

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

8.5.3.- Se deben tomar precauciones para evitar la contaminación cuando se manipulen IFAs después de la purificación.

9- ENVASADO Y ETIQUETADO DE IFAs E INTERMEDIARIOS

9.1.- Generalidades

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

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

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

9.2.- Materiales de empaque/acondicionamiento

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

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

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

9.3.- Emisión y control de etiquetas

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

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

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

9.3.4.- Las etiquetas obsoletas y anticuadas deben destruirse.

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

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

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

9.4.- Operaciones de acondicionamiento y etiquetado

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

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

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

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

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

9.4.6.- Los intermediarios e IFAs etiquetados y acondicionados, deben inspeccionarse para asegurar que los envases cuentan con la etiqueta correcta. El resultado de esta inspección debe formar parte de la operación de acondicionamiento. Sus resultados deben registrarse en el registro de producción del lote o en registros de control.

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

10-ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN

10.1.- Procedimientos de almacenamiento

10.1.1.- Debe haber instalaciones disponibles para almacenar los materiales en las condiciones adecuadas (p. ej. temperatura y humedad controladas, cuando sean necesarios). Deben llevarse registros de estas condiciones si éstas fueran críticas para el mantenimiento de las características del material.

10.1.2.- Deben asignarse áreas de almacenamiento separadas para el almacenamiento temporario de materiales en cuarentena, rechazados, devueltos o retirados, a menos que exista un sistema alternativo para prevenir su uso no intencional o no autorizado, antes de que se haya tomado una decisión sobre su destino final.

10.2.- Procedimientos de distribución

10.2.1.- Los IFAs e intermediarios sólo pueden ser liberados para su distribución a terceras partes luego de que hayan sido aprobados por la/s unidad/es de calidad. Los IFAs e intermediarios pueden transferirse bajo cuarentena a otra unidad bajo el control de la misma compañía, cuando la/s unidad/es de calidad lo haya/n autorizado, y siempre que existan los controles y documentación apropiados.

10.2.2.- Los intermediarios e IFAs deben transportarse de manera de no afectar negativamente su calidad.

10.2.3.- Las condiciones especiales de almacenamiento o transporte para un IFA o intermediario deberán constar en la etiqueta.

10.2.4.- El elaborador debe asegurarse de que el transportista contratado para el envío de intermediarios o IFAs conoce y sigue las condiciones para un transporte y almacenamiento adecuados.

10.2.5.- Debe existir un sistema mediante el cual pueda determinarse fácilmente la distribución de cada lote de intermediario y/o IFA para permitir su retiro en caso necesario.

11-CONTROLES DE LABORATORIO

11.1.- Controles generales

11.1.1.- La/s unidad/es de calidad independiente/s debe/n tener a su disposición instalaciones y laboratorios adecuados.

11.1.2.- Deben existir procedimientos que describan el muestreo, análisis, aprobación o rechazo de materiales, y el registro y almacenamiento de datos de laboratorio. Los registros de laboratorio se deben llevarse de acuerdo a la Sección 6.6.

11.1.3.- Todas las especificaciones, planes de muestreo y procedimientos de análisis deben tener base científica y ser apropiados para asegurar que los materiales de partida, intermediarios, IFAs, etiquetas y material de acondicionamiento cumplen con los estándares de calidad y/o pureza establecidos. Las especificaciones y métodos de análisis deben ser consistentes con los incluidos en la documentación de Registro y archivo. Pueden existir especificaciones adicionales a las del Registro/archivo. Las especificaciones, planes de muestreo y procedimientos de análisis, así como sus modificaciones, deben ser redactadas por la unidad apropiada de la compañía y estar revisados y aprobados por la/s unidad/es de calidad.

11.1.4.- Se deben establecer especificaciones apropiadas para IFAs de acuerdo con los estándares aceptados y consistentes con el proceso de elaboración. Las especificaciones deben incluir un control de impurezas (p. ej. impurezas orgánicas, inorgánicas y de solventes residuales). Si el IFA tiene una especificación para pureza microbiológica, se deben establecer y cumplir los límites de acción pertinentes para el recuento microbiológico total y de microorganismos objetables. Si el IFA tiene una especificación para endotoxinas, se deben establecer y cumplir los límites de acción apropiados.

11.1.5.- Los controles de laboratorio deben seguirse y documentarse en el momento de efectuarse. Cualquier desviación de los procedimientos existentes debe documentarse y justificarse.

11.1.6.- Cualquier resultado fuera de especificación (OOS) debe ser investigado y documentado de acuerdo a un procedimiento. El procedimiento debe requerir un análisis de los datos, la evaluación de la existencia de un problema significativo, asignación de acciones correctivas y conclusiones. Cualquier nuevo muestreo y/o análisis después de un resultado fuera de especificación debe realizarse de acuerdo a un procedimiento documentado.

11.1.7.- Los reactivos y soluciones estándar deben prepararse y etiquetarse según procedimientos escritos. Deberán establecerse fechas límites de uso cuando corresponda.

11.1.8.- El elaborador de IFAs debe disponer de estándares de referencia primarios, cuando corresponda. El origen de cada uno de ellos debe estar documentado. Deben mantenerse registros del uso y almacenamiento de cada estándar de referencia primario según las recomendaciones del proveedor. Los estándares de referencia primarios obtenidos de un proveedor oficialmente reconocido se emplean normalmente sin analizar si han sido almacenados bajo las condiciones recomendadas por el proveedor.

11.1.9.- Cuando no se dispone de un estándar de referencia primario proveniente de un proveedor oficialmente reconocido, se deberá establecer un estándar primario dentro de la compañía. Se deberán realizar los análisis adecuados para establecer por completo su identidad y pureza. Se debe mantenerse la documentación de estos ensayos.

11.1.10.- Los estándares de referencia secundarios deben ser preparados, identificados, analizados, aprobados y almacenados apropiadamente. La idoneidad de cada lote de estándar secundario debe determinarse antes de utilizarse por primera vez por comparación con un estándar de referencia primario. Cada lote de estándar de referencia secundario debe reevaluarse periódicamente de acuerdo a un protocolo escrito.

11.2.- Análisis de intermediarios e IFAs

11.2.1.- Para cada lote de intermediario o IFA se realizarán los análisis de laboratorio pertinentes para determinar su conformidad con las especificaciones.

11.2.2.- Se debe establecer para cada IFA un perfil de impurezas que describa las impurezas presentes (identificadas y no identificadas) en un lote fabricado por un proceso de producción específico. Debe incluir la identificación o alguna propiedad analítica cualitativa (p. ej. tiempo de retención), el rango y la clasificación de cada impureza identificada (p. ej. orgánica, inorgánica, solvente) de cada impureza identificada. Normalmente los perfiles de impurezas dependen del proceso de elaboración y del origen del IFA. En general, no es necesario para sustancias activas de origen vegetal o de tejidos animales. Las consideraciones para productos biotecnológicos están contempladas en la guía Q6B de la ICH.

11.2.3.- El perfil de impurezas debe compararse, a intervalos regulares, con datos históricos para detectar cambios en el IFA como resultado de modificaciones en materiales de partida, parámetros de operación de equipos, o en el proceso de elaboración.

11.2.4.- Cuando existan especificaciones de calidad microbiológica, deben realizarse los análisis microbiológicos correspondientes para cada lote de intermediario o IFA.

11.3.- Validación de procedimientos analíticos – Véase sección 12.

11.4.- Certificados de análisis

11.4.1.- Deben emitirse certificados de análisis originales para cada intermediario o IFA cuando se solicite.

11.4.2.- Los certificados de análisis deben proveer información sobre el nombre del IFA o intermediario, su grado, el número de lote y la fecha de liberación. Para intermediarios o IFAs con fecha de vencimiento, ésta constará en la etiqueta y en el certificado de análisis. Para intermediarios o IFAs con fecha de reanálisis, la fecha constará en la etiqueta y /o en el certificado de análisis.

11.4.3.- El certificado de análisis debe incluir cada ensayo realizado de acuerdo con las especificaciones compendiadas o del cliente, incluyendo los límites de aceptación y los resultados numéricos obtenidos (si los resultados del ensayo son numéricos).

11.4.4.- Los certificados de análisis deberán ser fechados y firmados por una persona autorizada de la/s unidad/es de calidad y deben incluir el nombre, dirección y teléfono del elaborador original. Si el análisis se lleva a cabo por un reacondicionador o reprocesador, el certificado deberá mostrar el nombre, dirección y teléfono del mismo y una referencia al nombre del elaborador original.

11.4.5.-Si se emiten nuevos certificados de análisis por o en nombre de un reacondicionador o reprocesador, agente o comercializador, éstos deben indicar el nombre, dirección y teléfono del laboratorio que ha efectuado el análisis. Deben contener también una referencia al nombre y dirección del elaborador original y al certificado de análisis original del lote, adjuntando una copia del mismo.

11.5.- Monitoreo de la estabilidad de IFAs

11.5.1.- Debe diseñarse y documentarse un programa de monitoreo para el seguimiento de las características de estabilidad de los IFAs y los resultados deben utilizarse para confirmar las condiciones apropiadas de almacenamiento y fechas de reanálisis o vencimiento.

11.5.2.- Los métodos de análisis empleados en ensayos de estabilidad deben estar validados y ser indicadores de estabilidad.

11.5.3.- Las muestras de estabilidad deben almacenarse en envases que simulen a los que están en el mercado. Por ejemplo, si la sustancia activa se comercializa en bolsas dentro de envases de cartón, las muestras de estabilidad se envasarán en bolsas del mismo material y envases pequeños u otros embalajes cuya composición sea idéntica o similar a la del envase en el mercado.

11.5.4.- Normalmente se someterán al programa de estabilidad los tres primeros lotes comerciales para confirmar la fecha de vencimiento o reanálisis. Sin embargo, si los datos de estudios previos demuestran que se puede esperar que la sustancia activa permanezca estable como mínimo durante dos años, pueden utilizarse menos de tres lotes.

11.5.5.- En lo sucesivo, debe incluirse como mínimo un lote de IFA elaborado por año en el programa de estabilidad (salvo que no se haya elaborado ninguno ese año), y analizarse como mínimo anualmente para confirmar la estabilidad.

11.5.6.- Para IFAs con cortos períodos de vida útil, el análisis debe hacerse más frecuentemente. Por ejemplo, para IFAs de origen biotecnológico o biológico y otros IFAs con una vida útil de un año o menos, las muestras de estabilidad deben obtenerse y analizarse mensualmente durante los tres primeros meses y, a partir de ahí, con intervalos de tres meses. Cuando existan datos que confirmen que la estabilidad del IFA no se ve afectada, podría considerarse la eliminación de algún punto del programa (p. ej. el control a los nueve meses).

11.5.7.- Cuando corresponda, las condiciones de almacenamiento de las muestras deberán ajustarse a las indicadas en las directrices de ICH sobre estabilidad.

11.6.- Fechas de vencimiento y de reanálisis

11.6.1.- Cuando se pretenda enviar un intermediario fuera del control del sistema de gestión de materiales del elaborador y se asigne una fecha de vencimiento o de reanálisis, deberá disponerse de información que justifique la estabilidad asignada, por ejemplo: resultados analíticos, datos publicados.

11.6.2.- La fecha de vencimiento o de reanálisis de un IFA debe basarse en una evaluación de los datos derivados de los estudios de estabilidad. La práctica común es emplear fechas de reanálisis en lugar de vencimiento.

11.6.3.- Las fechas preliminares de reanálisis o de vencimiento para IFAs pueden estar basadas en lotes piloto si: (1) el método de elaboración que se ha utilizado con los lotes piloto simula el

proceso de elaboración a escala industrial, y (2) la calidad del IFA obtenido representa el material a producir a escala industrial.

11.6.4.-Se debe tomar una muestra representativa del IFA a los efectos de llevar a cabo un reanálisis.

11.7.- Muestras de retención

11.7.1.- La toma de muestras de retención tiene como finalidad las posibles evaluaciones futuras de la calidad de los lotes de IFAs. No deben utilizarse para futuros análisis de estabilidad.

11.7.2.- Las muestras de retención de cada lote de IFA, debidamente identificadas, se deben guardar hasta un año después de la fecha de vencimiento del lote asignada por el elaborador, o bien, hasta tres años después de la distribución del lote, la que sea más larga. Para IFAs con fecha de reanálisis, deberán guardarse durante tres años después de la completa distribución del lote por parte del elaborador.

11.7.3.- Las muestras de retención deben almacenarse en el mismo sistema de acondicionamiento en el cual se almacena el IFA a comercializar, en uno que sea equivalente o que lo proteja aún mejor. La cantidad de muestra retenida será suficiente como para realizar como mínimo Se guardarán las cantidades suficientes para realizar como mínimo, dos análisis completos según se describa en farmacopeas vigentes o, cuando no exista la monografía correspondiente codificada, dos análisis completos según las especificaciones.

12- VALIDACIÓN

12.1.- Política de validación

12.1.1.- Debe documentarse la política general, los propósitos y el enfoque de las validaciones de la compañía, incluyendo la validación de procesos, procedimientos de limpieza, métodos de análisis, procedimientos de los controles en proceso, sistemas informatizados y las personas responsables de diseñar, revisar, aprobar y documentar cada etapa de validación.

12.1.2.- Los parámetros/atributos críticos deben identificarse durante la etapa de desarrollo o a partir de los datos históricos y deben definirse los rangos adecuados para que la operación sea reproducible. Esto incluirá:

a- Definición del IFA en términos de atributos críticos del producto.

b- Identificación de los parámetros del proceso que pueden afectar los atributos críticos de calidad del IFA.

c- Determinación del intervalo de aceptación de cada parámetro crítico del proceso de fabricación de rutina y de los controles en proceso.

12.1.3.- La validación debe extenderse a aquellas operaciones que se han determinado como críticas para la calidad y pureza del IFA.

12.2.- Documentación

12.2.1.- Debe establecerse por escrito un protocolo de validación que especifique como se llevará a cabo la validación de un proceso concreto. El protocolo debe ser revisado y aprobado por la/s unidad/es de calidad y otras unidades afectadas.

12.2.2.- El protocolo de validación debe especificar los puntos críticos del proceso y los criterios de aceptación, así como el tipo de validación a llevar a cabo (p. ej. retrospectiva, prospectiva o concurrente) y el número de repeticiones del proceso necesarias.

12.2.3.- Se preparará un informe de validación con referencia al protocolo 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.

12.2.4.- Se documentará cualquier cambio al protocolo de validación, aportando la justificación correspondiente.

12.3.- Calificación

12.3.1.- Antes de comenzar con las actividades de validación de proceso se deben efectuar las calificaciones de los equipos críticos y servicios auxiliares. Normalmente, la calificación se lleva a cabo mediante la realización de las siguientes actividades, individual o conjuntamente:

a- "Calificación del Diseño (DQ): verificación documentada de que el diseño propuesto de instalaciones, equipos o sistemas es adecuado para el uso propuesto.

b- "Calificación de Instalación" (IQ): verificación documentada de que los equipos o sistemas instalados o modificados cumplen con el diseño aprobado, las recomendaciones del fabricante y/o los requerimientos del usuario.

c- "Calificación operacional o de funcionamiento" (OQ): verificación documentada de que los equipos o sistemas instalados o modificados funcionan correctamente dentro de los rangos operacionales esperados.

d- "Calificación de desempeño" (PQ): evidencia documentada de que el equipo y sistemas auxiliares, conectados entre sí, pueden funcionar de manera efectiva y reproducible según el método de proceso y especificaciones aprobadas.

12.4.- Enfoques en la validación de procesos

12.4.1.- La validación de un proceso consiste en obtener una evidencia documentada de que el proceso, operando dentro de los parámetros definidos, es capaz de funcionar de manera eficaz y reproducible de forma de obtener un intermediario o IFA que cumple con los atributos y especificaciones de calidad preestablecidos.

12.4.2.- Existen tres maneras de abordar la validación. La validación prospectiva es la preferida, pero existen excepciones donde otros enfoques pueden emplearse. Estos enfoques y su aplicabilidad se describen a continuación.

12.4.3.- Normalmente se debe realizar una validación prospectiva para todos los procesos de IFAs, según se describe en el punto 12.12. Debe completarse la validación prospectiva del proceso de un IFA antes de la distribución comercial del producto medicinal elaborado a partir de ese IFA.

12.4.4.- La validación concurrente puede aplicarse cuando no existan datos de procesos repetidos de producción, a causa de la elaboración de un número limitado de lotes del IFA, o de la baja frecuencia de producción del IFA o porque los lotes de IFA se han elaborado mediante un proceso validado que ha sido modificado. Se puede realizar la distribución comercial del producto medicinal elaborado a partir de ese IFA antes de que se concluya la validación concurrente, basándose en un análisis exhaustivo y en un monitoreo completo de los lotes del IFA involucrados.

12.4.5.- La validación retrospectiva es aceptable, como excepción, para procesos bien establecidos, donde no se hayan observado variaciones significativas en la calidad del IFA debido a cambios en los materiales de partida, equipos, sistemas, instalaciones o en el proceso de producción. La validación retrospectiva puede utilizarse cuando:

(1) - Se han identificado los atributos críticos de calidad y los parámetros críticos del proceso.

(2) - Se han establecido criterios de aceptación y controles en proceso apropiados.

(3)- No se han producido fallas significativas en el producto/proceso atribuibles a causas diferentes a errores del operador o fallas del equipo, no relacionadas con la adecuabilidad del mismo.

(4)- Se ha establecido el perfil de impurezas para el IFA en cuestión.

12.4.6.- Los lotes seleccionados para validación retrospectiva deben ser representativos de todos los lotes fabricados durante el período de revisión, incluyendo los lotes que no cumplieron especificaciones. El número de lotes debe ser suficiente para demostrar la consistencia del proceso. Pueden analizarse muestras de retención para obtener los datos necesarios para realizar la validación retrospectiva.

12.5.- Programa de validación del proceso

12.5.1.- El número de lotes necesarios para la validación dependerá de la complejidad del proceso o de la magnitud del cambio en el proceso que se esté considerando. Para validaciones concurrentes y prospectivas, se usará como guía tres lotes de producción consecutivos y satisfactorios, sin embargo, pueden darse situaciones donde deba garantizarse un mayor número de lotes para demostrar la reproducibilidad del proceso (p. ej. proceso complejos de producción de IFAs o procesos de fabricación de larga duración). Para la validación retrospectiva deben evaluarse datos de entre diez y treinta lotes consecutivos, para establecer la reproducibilidad del proceso, pudiéndose reducir esta cifra si se justifica debidamente.

12.5.2.- Debe haber un control y seguimiento de los parámetros críticos del proceso durante los estudios de validación del mismo. No es necesario incluir en la validación del proceso aquellos parámetros no relacionados con la calidad, como por ejemplo, variables que se controlan para minimizar el consumo de energía o el uso de los equipos.

12.5.3.- La validación del proceso debe confirmar que el perfil de impurezas de cada IFA se encuentra dentro de los límites especificados. El perfil de impurezas debe ser comparable o mejor que los correspondientes a datos del histórico, al perfil determinado durante el desarrollo o al de los lotes utilizados en ensayos clínicos y toxicológicos, cuando corresponda.

12.6.- Revisión periódica de los sistemas validados

Los procesos y sistemas deben ser evaluados periódicamente para verificar que siguen operando de manera validada. Normalmente, no será necesaria una revalidación cuando no se hayan hecho cambios significativos en el proceso o sistema, y una revisión de calidad confirme que el proceso o sistema produce de manera consistente material que cumple sus especificaciones.

12.7.- Validación de limpieza

12.7.1.- Normalmente, los métodos de limpieza deben validarse. La validación de la limpieza debe dirigirse a aquellas situaciones o etapas del proceso donde la contaminación o arrastre de materiales pueda suponer el mayor riesgo para la calidad del IFA. Por ejemplo, en las primeras etapas puede no ser necesaria la validación de la limpieza, si los residuos son eliminados en las etapas de purificación siguientes.

12.7.2.- La validación de los métodos de limpieza debe reflejar el patrón de uso de los equipos. Si diferentes IFAs o intermediarios se elaboran en el mismo equipo, y la limpieza del mismo utiliza el mismo proceso, se puede seleccionar un intermediario o IFA representativo para la validación de la limpieza. La elección debe basarse en la solubilidad y dificultad de la limpieza, y en el cálculo de los límites de residuos basados en la potencia, toxicidad y estabilidad.

12.7.3.- El protocolo de validación de limpieza debe describir los equipos a limpiar, procedimientos de limpieza, materiales, niveles de limpieza aceptables, parámetros a monitorear y controlar, así como los métodos analíticos a emplear. El protocolo indicará también el tipo de muestras a tomar y como éstas deben recolectarse y etiquetarse.

12.7.4.- El muestreo debe incluir el hisopado, las aguas de enjuague o métodos alternativos (p. ej. extracción directa), según convenga, para detectar residuos solubles e insolubles. Los métodos de muestreo empleados deben ser capaces de medir cuantitativamente los niveles de residuos remanentes en las superficies del equipo después de la limpieza. El muestreo por hisopado puede no resultar práctico cuando las superficies en contacto con el producto no son fácilmente accesibles debido a limitaciones del diseño del equipo y/o del proceso (p. ej. superficies internas de mangueras, tuberías, reactores con bocas de tamaño reducido o que manejen materiales tóxicos, equipos pequeños y complejos, como micronizadores o micro-fluidificadores).

12.7.5.- Deberán utilizarse métodos analíticos validados que tengan la sensibilidad adecuada para detectar residuos o contaminantes. El límite de detección de cada método debe ser suficientemente sensible como para detectar los límites de aceptación establecidos de residuo o contaminante. Se debe establecer el nivel de recuperación que el método es capaz de alcanzar. Los límites de residuos deben ser prácticos, alcanzables, verificables y basados en el residuo más perjudicial. Estos límites pueden establecerse con base a la actividad mínima farmacológica, toxicológica o fisiológica conocida del IFA o la de su componente más perjudicial.

12.7.6.- Los estudios de limpieza/sanitización de equipos deben contemplar la contaminación microbiológica y por endotoxinas, para aquellos procesos en los que sea necesario reducir el recuento microbiológico total o de endotoxinas del IFA o en aquellos otros procesos donde este tipo de contaminación puede resultar negativa (p. ej. IFAs no estériles empleados en la producción de medicamentos estériles).

12.7.7.- Deberá realizarse un monitoreo de los procedimientos de limpieza, a intervalos apropiados después de la validación, para asegurar que estos procedimientos resultan efectivos cuando se emplean en la producción de rutina. La limpieza de los equipos podrá monitorearse por métodos analíticos y exámenes visuales, cuando sean factibles. El examen visual puede permitir la detección de una gran contaminación concentrada en un área pequeña que podría pasar inadvertida en el muestreo y/o análisis.

12.8.- Validación de métodos analíticos

12.8.1.- Los métodos analíticos deben validarse a no ser que estén incluidos en la edición actual de una farmacopea oficial u otras referencias oficialmente reconocidas. No obstante, deberá comprobarse y documentarse que todos los métodos de análisis son adecuados en las condiciones reales de uso.
12.8.2.- Los métodos deben validarse teniendo en cuenta las directrices ICH de validación de métodos analíticos. El grado de validación analítica realizada deberá reflejar el propósito del análisis y la etapa del proceso de producción del IFA.

12.8.3.- Antes de comenzar una validación de los métodos analíticos, deberá disponerse de la adecuada calificación de los equipos analíticos a emplear.

12.8.4.- Se deben mantener registros completos de cualquier modificación de un método analítico validado. Estos registros deben incluir las razones de dicha modificación así como los datos pertinentes para verificar que la modificación da resultados tan exactos y fiables como el método anteriormente establecido.

13-CONTROL DE CAMBIOS

13.- Control de cambios

13.1.1.- Debe establecerse un sistema formal de control de cambios para evaluar todos los cambios que puedan afectar a la producción o control de intermediarios o IFAs.

13.1.2.- Los procedimientos escritos deben contemplar la identificación, documentación, revisión y aprobación de cambios en materiales de partida, especificaciones, métodos analíticos, instalaciones, sistemas auxiliares, equipos (incluyendo hardware informático), etapas del proceso, material de acondicionamiento y etiquetado, y en los software informáticos.

13.1.3.- Cualquier propuesta de cambio que afecte a las BPF deberá redactarse, revisarse y aprobarse por los departamentos adecuados, y revisarse y aprobarse por la/s unidad/es de calidad.

13.1.4.- Se deberá evaluar el impacto potencial del cambio propuesto sobre la calidad del intermediario o IFA. Un sistema de clasificación puede ayudar a determinar el nivel de análisis, validación y documentación requerida para justificar los cambios en un proceso validado. Los cambios pueden clasificarse (p. ej. como mayores o menores) según la naturaleza y extensión de los mismos y según los efectos que estos cambios puedan provocar en el proceso. Se decidirán en base a un criterio científico los análisis y estudios de validación adicionales necesarios para la justificación de un cambio en un proceso validado.

13.1.5.-Cuando se implementan los cambios aprobados deberán tomarse medidas para asegurar que todos los documentos afectados han sido revisados.

13.1.6.- Deberá realizarse una evaluación sobre los primeros lotes elaborados o analizados tras la implementación del cambio aprobado.

13.1.7.- En el caso de cambios críticos deben evaluarse los posibles efectos sobre las fechas de vencimiento o reanálisis. Si es necesario deberán someterse muestras de intermediarios y/o IFAs, elaborados por el proceso modificado, a un programa de estabilidad acelerada y/o al programa de seguimiento de la estabilidad.

13.1.8.- Se debe informar a los elaboradores de formas farmacéuticas de los cambios establecidos en el proceso de producción y en los procedimientos de control que pudieran afectar la calidad del IFA.

14-RECHAZO Y REUTILIZACIÓN DE MATERIALES

14.1- Rechazo

Los intermediarios e IFAs que no cumplan las especificaciones establecidas deben identificarse como tales y colocarse en cuarentena. Estos intermediarios e IFAs pueden ser reprocesados o retrabajados según se describe a continuación. Debe registrarse el destino final de los materiales rechazados.

14.2.- Reprocesamiento

14.2.1.- Generalmente se considera una práctica aceptable la reincorporación en el proceso de un intermediario o IFA, (incluyendo aquellos que no cumplen especificaciones), y su reprocesado mediante la repetición de una etapa de cristalización u otras etapas de manipulación física o química que forman parte del proceso establecido (p. ej. destilación, filtración, cromatografía, molienda). No obstante, si se emplea el reprocesado en la mayoría de los lotes, dicho reprocesado deberá incluirse como parte del proceso de elaboración estándar.

14.2.2.- Se considera parte del procedimiento habitual el continuar con una etapa del proceso después de que algún control en proceso demuestre que ésta ha sido incompleta. Esta práctica no se considera un reproceso.

14.2.3.- Se considera reproceso, la reincorporación en el proceso de un material que no haya reaccionado y la repetición de una reacción química, a no ser que sea parte del proceso establecido. Este tipo de reproceso deberá previamente ser cuidadosamente evaluado para asegurar que la calidad del intermediario o IFA no se vea afectada negativamente debido a la formación de subproductos o materiales que hayan reaccionado en exceso.

14.3.- Retrabajo

14.3.1.- Antes de tomar la decisión de una reelaboración de lotes que no cumplen con los estándares y las especificaciones establecidos, se debe llevar a cabo una investigación de las razones de la no-conformidad.

14.3.2.- Los lotes que han sido reelaborados deberán someterse a evaluación, análisis y test de estabilidad (si así se justifica) junto con la documentación apropiada para demostrar que el producto obtenido es de calidad equivalente a la de los lotes elaborados por el proceso original. Frecuentemente, para los retrabajos, el enfoque de validación apropiado es la validación concurrente. Mediante un protocolo debe definirse el método de retrabajo, cómo va a realizarse y los resultados esperados. Así, aun cuando solamente exista un lote para retrabajar, se puede elaborar un informe que permita liberar el lote una vez hallado conforme en todos sus aspectos.

14.3.3.- Los procedimientos deben incluir una comparación entre el perfil de impurezas de cada lote reelaborado con el de los lotes elaborados por el proceso establecido. Si los métodos analíticos de rutina no resultan adecuados para caracterizar el lote retrabajado, deberán utilizarse métodos adicionales.

14.4.- Recuperación de materiales y solventes

14.4.1.- La recuperación (p. ej. de aguas madres o de filtrados) de reactivos, intermediarios o IFAs se considera aceptable, siempre y cuando existan procedimientos aprobados y los materiales recuperados cumplan con las especificaciones adecuadas para el uso al que estén destinados.

14.4.2.- Los solventes pueden recuperarse y reutilizarse en el mismo proceso o en procesos diferentes, siempre que los métodos de recuperación incluyan controles que aseguren que cumplen los niveles de calidad pertinentes antes de reutilizarse o mezclarse con otros materiales aprobados.

14.4.3.- Los solventes y reactivos nuevos y recuperados se pueden mezclar si el análisis apropiado demuestra que son adecuados para los procesos en los cuales vayan a utilizarse.

14.4.4.- El uso de solventes recuperados, aguas madres u otros materiales recuperados debe documentarse de manera adecuada.

14.5.- Devoluciones

14.5.1.- Los intermediarios o IFAs devueltos deben ser identificados como tales y colocados en cuarentena.

14.5.2.- Si las condiciones bajo las cuales los intermediarios o IFAs fueron devueltos o almacenados (antes o durante su devolución), o el estado de los contenedores hacen dudar de su calidad, los intermediarios o IFAs devueltos deberán reprocesarse, reelaborarse o destruirse, según convenga.

14.5.3.- Se deben mantener registros de los intermediarios o IFAs devueltos, incluyendo:

a- Nombre y dirección del consignatario.

b- Nombre del intermediario o IFA, número de lote y cantidad devuelta.

c- Motivo de la devolución.

d- Uso o disposición del intermediario o IFA devuelto.

15-RECLAMOS Y RETIROS DEL MERCADO

15.1.1.- Todos los reclamos relacionados con la calidad, ya se reciban de forma verbal o escrita, deben ser registrados e investigados de acuerdo a un procedimiento escrito.

15.1.2.- Los registros de reclamos deben incluir:

a- Nombre y dirección del reclamante.

b- Nombre (y, cuando corresponda, título) y número de teléfono de la persona que efectúa el reclamo.

c- Naturaleza del reclamo (incluyendo nombre y número de lote del IFA).

d- Fecha de recepción del reclamo.

e- Acción tomada inicialmente (incluyendo fechas e identificación de la persona que tomó la acción).

f- Cualquier acción de seguimiento emprendida.

g- Respuesta dada al reclamante (incluyendo la fecha en que se envió).

h- Decisión final con respecto al intermediario o IFA.

15.1.3.- Se deberán mantener registros de los reclamos para evaluar tendencias, frecuencias relacionadas con el producto y severidad, con el objeto de tomar medidas adicionales y, si corresponde, medidas correctivas inmediatas.

15.1.4.- Debe existir un procedimiento escrito que defina las circunstancias bajo las cuales debería considerarse un retiro del mercado de un intermediario o IFA.

15.1.5.- El procedimiento de retiro del mercado debe designar quién será responsable de evaluar la información, cómo se debe iniciar un retiro, quién debe ser informado sobre el mismo y cómo debe tratarse el producto retirado.

15.1.6.- En caso de una situación seria o con potencial riesgo de vida, se debe informar a las autoridades sanitarias locales, nacionales y/o internacionales, y solicitar sus recomendaciones.

16-ELABORADORES CONTRATADOS (INCLUYENDO LABORATORIOS)

16.1.1.- Todos los elaboradores y laboratorios contratados deben cumplir los requisitos de BPF definidos en esta guía. Se debe prestar especial atención a la prevención de la contaminación cruzada y al mantenimiento de la trazabilidad.

16.1.2.- Los laboratorios y elaboradores contratados deben ser evaluados por el agente contratante para asegurar que las operaciones que tienen lugar en las instalaciones del agente contratado cumplen BPF.

16.1.3.- Debe existir un contrato o acuerdo formal escrito y aprobado entre contratante y contratado que defina en detalle las responsabilidades de cada parte en cuanto a BPF, incluyendo las medidas de calidad.

16.1.4.- El contrato debe permitir al agente contratante auditar las instalaciones del agente contratado respecto al cumplimiento de BPF.

16.1.5.- Cuando se permita la subcontratación, el contratado no pasará a un tercero ninguna parte del trabajo que le haya sido confiado con arreglo al contrato sin que el contratante lo haya evaluado y aprobado previamente.

16.1.6.- Los registros de elaboración y análisis deben mantenerse en el lugar donde se realiza la actividad y estar fácilmente disponibles.

16.1.7.- No deben realizarse cambios en el proceso, equipos, métodos analíticos, especificaciones u otros requisitos contractuales a no ser que el contratante esté informado y apruebe los cambios.

17- AGENTES INTERMEDIARIOS, COMERCIALIZADORES, DISTRIBUIDORES, FRACCIONADORES, REENVASADORES Y REETIQUETADORES

17.1.- Ámbito de aplicación

17.1.1.- Esta sección aplica a cualquier parte que, no tratándose del elaborador original, pueda comercializar y/o adquirir, fraccionar, reenvasar, reetiquetar, distribuir o almacenar un intermediario o IFA.

17.1.2.- Todos los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores y reetiquetadores cumplirán las BPF según se definen en esta guía.

17.2.- Trazabilidad de los IFas e intermediarios distribuidos

Los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores y reetiquetadores dispondrán de la trazabilidad completa de los IFAs o intermediarios que distribuyan. Los documentos que deben mantenerse y estar disponibles incluyen:

a- Identidad del elaborador original.

b- Dirección del elaborador original.

c- Órdenes de compra o pedidos.

d- Documentos relacionados al transporte.

e- Documentos de recepción.

f- Nombre o designación del IFA o intermediario.

g- Número de lote del elaborador.

h- Registros de transporte y distribución.

i- Todos los Certificados de Análisis originales, incluyendo los del elaborador original.

j- Fecha de vencimiento o reanálisis.

17.3.- Gestión de la Calidad

Los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores y reetiquetadores deben establecer, documentar e implementar un sistema efectivo de gestión de la calidad tal como se especifica en la Sección 2.

17.4.- Fraccionamiento, reenvasado, reetiquetado y almacenamiento de IFAs e intermediarios

17.4.1.- El fraccionamiento, reenvasado, reetiquetado y almacenamiento del IFA o del intermediario debe realizarse bajo adecuadas normas de BPF, tal como se estipula en esta guía, para evitar confusiones y pérdidas de identidad o pureza del intermediario o IFA.

17.4.2.- El fraccionamiento y reenvasado se realizará bajo condiciones ambientales apropiadas para evitar la contaminación o contaminación cruzada.

17.5.- Estabilidad

Si el IFA o intermediario es reenvasado en un tipo de envase diferente al utilizado por el elaborador, se llevarán a cabo estudios de estabilidad para justificar las fechas de vencimiento o reanálisis asignadas.

17.6.- Transferencia de la información

17.6.1.- Los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores y reetiquetadores deberán transferir toda la información de calidad y la documentación de registro recibida del elaborador del IFA o intermediario, al cliente y viceversa.

17.6.2.- El agente intermediario, comercializador, distribuidor, fraccionador, reenvasador o reetiquetador que suministra el intermediario o IFA debe proporcionar al cliente el nombre del elaborador original y el/los número/s de lote suministrados.

17.6.3.- El agente debe proveer también la identidad del elaborador original a las autoridades regulatorias, incluyendo la autorización de funcionamiento emitida por la Autoridad Sanitaria del país de origen, cuando así lo requieran. El elaborador original puede responder a las autoridades regulatorias directamente o a través de sus agentes autorizados, dependiendo de la relación legal entre éstos y el elaborador original del IFA o intermediario (en este contexto "autorizado" significa autorizado por el elaborador).

17.6.4.- Deben cumplirse los requisitos especificados para los certificados de análisis incluidos en la Sección 11.4.

17.7.- Tratamiento de reclamos y retiros del mercado

17.7.1.- Los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores o reetiquetadores deben mantener registros de los reclamos y retiros del mercado, tal como se especifica en la Sección 15, para todos aquellos reclamos y retiros de mercado que lleguen a su conocimiento.

17.7.2.- Si la situación lo exige, los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores o reetiquetadores deberán revisar los reclamos junto con el elaborador original del IFA o del intermediario para determinar si debe iniciarse alguna acción adicional, o bien con otros clientes que puedan haber recibido el intermediario o IFA, o bien con las autoridades regulatorias. La investigación de la causa del reclamo o del retiro del mercado debe ser efectuada y documentada por la parte correspondiente.

17.7.3.- Cuando un reclamo esté referido al elaborador original del IFA o del intermediario, el registro mantenido por los agentes, intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores o reetiquetadores debe incluir cualquier respuesta recibida del elaborador original (incluyendo la fecha e información proporcionada).

17.8.- Tratamiento de las devoluciones

Las devoluciones deben tratarse tal como se especifica en la Sección 14.52. Los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores y reetiquetadores deben mantener la documentación relativa a los IFAs o intermediarios devueltos.

18 - CONSIDERACIONES ESPECIALES PARA INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS ELABORADOS POR FERMENTACIÓN O CULTIVO CELULAR

18.1.- Generalidades

18.1.1.- Este capítulo está destinado para abordar los controles específicos de los intermediarios y las sustancias activas fabricados por cultivo celular o fermentación empleando organismos naturales o recombinantes, que no se hayan tratado detalladamente en los capítulos anteriores. No se pretende que ésta sea una sección independiente. En general, serán de aplicación los

principios de BPF de los otros capítulos de este documento. Adviértase que los principios de fermentación para procesos "clásicos" de producción de moléculas pequeñas y para procesos que utilizan microorganismos recombinantes o no recombinantes para la producción de proteínas y/o polipéptidos son los mismos, aún cuando el nivel de control pueda diferir. Donde aplique, en esta sección se trataran estas diferencias. En general, el nivel de control de los procesos biotecnológicos empleados en la producción de proteínas y polipéptidos es mayor que el de los procesos clásicos de fermentación.

18.1.2.- El término "proceso biotecnológico" se refiere al empleo de células o de organismos, que se han creado o modificado por técnicas de ADN recombinante, hibridoma u otras tecnologías para producir sustancias activas. Los IFAs producidos por procesos biotecnológicos consisten normalmente en sustancias de elevado peso molecular, como proteínas o polipéptidos, para los que esta sección proporciona una guía específica. Ciertas sustancias activas de bajo peso molecular, tales como antibióticos, aminoácidos, vitaminas e hidratos de carbono también pueden prepararse por técnicas de ADN recombinante. El nivel de control de estos tipos de sustancias activas es similar al empleado en los procesos de fermentación clásica.

18.1.3.- El término "fermentación clásica" se refiere a los procesos que emplean microorganismos existentes en la naturaleza y/o modificados por métodos convencionales (p. ej. irradiación o mutagénesis química) para producir sustancias activas. Las sustancias activas preparadas por fermentación clásica son normalmente productos de bajo peso molecular como los antibióticos, aminoácidos, vitaminas e hidratos de carbono.

18.1.4.- La producción de IFAs o de intermediarios por cultivos celulares o fermentación implica procesos biológicos como cultivos celulares o de extracción y purificación de materiales procedente de organismos vivos. Nótese que pueden existir etapas de proceso adicionales, tales como una modificación físico-química, que son parte del proceso de fabricación. Los materiales de partida empleados (p.ej. medios de cultivo, buffers) pueden ser una fuente potencial de contaminantes biológicos. Según su origen, método de preparación y el uso al que se destine el intermediario o el IFA, puede ser necesario un control de la carga biológica, de contaminación viral y/o de endotoxinas durante la fabricación y monitoreo del proceso en determinadas etapas.

18.1.5.- Deben establecerse controles apropiados en todas las etapas de fabricación para garantizar la calidad de los intermediarios y/o de los IFAs. Aun cuando esta guía comienza en la etapa de cultivo celular/fermentación, las etapas previas (p. ej. generación, caracterización y mantenimiento de bancos celulares) deben realizarse bajo los controles adecuados. Esta guía tendrá aplicación a partir del momento en que un vial de células es retirado del banco celular para ser utilizado en elaboración.

18.1.6.- Para minimizar la contaminación, los equipos y el entorno dispondrán de controles apropiados. Los criterios de aceptación para la calidad del ambiente, y la frecuencia de control o seguimiento dependerán de la etapa del proceso y las condiciones de producción (equipos cerrados, abiertos o confinados).

18.1.7.- En general, los controles en proceso deben tener en cuenta:

- el mantenimiento del banco celular de trabajo,

- una apropiada inoculación y expansión del cultivo,

- el control de los parámetros críticos de operación durante el cultivo celular o la fermentación,

- el seguimiento del proceso de crecimiento celular, de la viabilidad (para la mayoría de los procesos de cultivo celular) y de la productividad, de corresponder,

- procedimientos de recolección (cosecha) y purificación que eliminen células, residuos celulares y componentes de los medios de cultivo protegiendo a su vez al intermediario o al IFA de la contaminación (en particular de naturaleza microbiológica) y de la pérdida de calidad,

- seguimiento de la carga biológica y si es necesario, de los niveles de endotoxinas en las etapas adecuadas del proceso, y

- los aspectos específicos de seguridad viral, tal como se describen en la guía de ICH Q5A "Quality of Biotechnological products: Viral safety evaluation of Biotechnology products derived from cell lines of Human or Animal origin".

18.1.8.- Cuando sea apropiado, se debe demostrar la remoción de componentes del medio, proteínas de la célula huésped, impurezas relacionadas con el proceso o con el producto y otros contaminantes.

18.2.- Mantenimiento y documentación del banco celular

18.2.1.- El acceso a los bancos celulares debe estar limitado al personal autorizado.

18.2.2.- Los bancos celulares se deben mantener en las condiciones de almacenamiento diseñadas para permitir la viabilidad y evitar la contaminación.

18.2.3.- Deben mantenerse registros de uso de cada vial de bancos celulares y de sus condiciones de almacenamiento.

18.2.4.- Cuando corresponda, los bancos celulares deben ser monitoreados periódicamente para determinar si son adecuados para su uso.

18.2.5.- Se puede obtener información más completa sobre lo bancos celulares siguiendo las directrices de ICH Q5D "*Quality of Biotechnological products: Derivation and characterization of cell substrates used for production of Biotechnological /Biological products*"

18.3.- Cultivo celular /fermentación

18.3.1.- Cuando sea necesaria la adición aséptica de substratos celulares, medios, buffers o gases, se deben usar, siempre que sea posible, sistemas cerrados o segregados. Si la inoculación inicial o las subsiguientes transferencias o adiciones (medios, buffers) se realizan en recipientes abiertos, deberán existir procedimientos y controles para minimizar la contaminación.

18.3.2.- Cuando la calidad del IFA pudiera verse afectada por contaminación microbiológica, las operaciones con recipientes abiertos se deben realizar en cabinas de seguridad biológica o en ambientes controlados similares.

18.3.3.- El personal debe estar equipado y vestido adecuadamente y tomar precauciones especiales en el manejo de los cultivos.

18.3.4.- Se deben monitorear los parámetros críticos (p. ej. temperatura, pH, velocidad de agitación, adición de gases, presión) para asegurar consistencia con respecto al proceso establecido. Se deben controlar además, cuando corresponda, el crecimiento celular, la viabilidad (en la mayoría de procesos de cultivo celular) y la productividad. Los parámetros críticos pueden variar de un proceso a otro, y para la fermentación clásica, ciertos parámetros como la viabilidad celular, pueden no ser monitoreados.

18.3.5.- El equipamiento para cultivo celular se debe limpiar y esterilizar después de su uso. El equipamiento para fermentación se debe limpiar, desinfectar o esterilizar, según corresponda.

18.3.6.- Cuando sea apropiado, los medios de cultivo deben ser esterilizados antes del uso, para proteger la calidad del IFA.

18.3.7.- Deben existir procedimientos adecuados para detectar contaminaciones y determinar el curso de acción a tomar. Entre ellos se incluirán los procedimientos para determinar el impacto

de la contaminación sobre el producto y aquellos procedimientos para descontaminar el equipo y acondicionarlo para su uso en lotes sucesivos. Los organismos extraños detectados durante los procesos de fermentación se deben identificar adecuadamente y se debe evaluar el efecto de su presencia en la calidad del producto. El resultado de dicha evaluación se debe tomar en consideración en la disposición del material producido.

18.3.8.- Se deben mantener registros de los eventos de contaminación.

18.3.9.- Según los casos, los equipos compartidos (multiproductos) pueden requerir ensayos adicionales tras la limpieza entre campañas, para minimizar la contaminación cruzada.

18.4.- Recolección, aislamiento y purificación.

18.4.1.- Las etapas de recolección, ya sean para la remoción de células o componentes celulares o para recoger componentes celulares tras la ruptura celular, deben realizarse en equipos y áreas diseñados para minimizar la contaminación.

18.4.2.- Los procedimientos de recolección y purificación deben ser adecuados para remover o inactivar el microorganismo productor, los desechos celulares y los componentes del medio de cultivo, mientras minimizan la degradación, contaminación y pérdida de calidad, con el fin de asegurar que la calidad del intermediario o sustancia activa que se recupera se mantenga.

18.4.3.- Todos los equipos empleados se deben limpiar y desinfectar después de su uso. Sin embargo, se admite la elaboración de lotes sucesivos sin limpieza intermedia, si se demuestra que no se compromete la calidad del intermediario o sustancia activa.

18.4.4.- Cuando se utilicen sistemas abiertos, la purificación deberá realizarse bajo condiciones ambientales adecuadas para la conservación de la calidad del producto.

18.4.5.- Si el equipo se va a utilizar para más de un producto, puede ser necesario disponer de controles adicionales, como resinas cromatográficas dedicadas o análisis adicionales.

18.5.- Etapas de remoción e inactivación viral.

18.5.1.- Para información más específica seguir las directrices de ICH Q5A "*Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin*".

18.5.2.- Las etapas de remoción e inactivación viral son pasos críticos para algunos procesos biotecnológicos y deben llevarse a cabo dentro de sus parámetros validados.

18.5.3.- Se deben tomar precauciones adecuadas para evitar la posible contaminación viral entre las etapas previas y posteriores a la remoción / inactivación del virus. Por consiguiente, el trabajo en equipos abiertos se debe realizar en zonas separadas de otras actividades de producción y con unidades separadas de tratamiento de aire.

18.5.4.- Normalmente el mismo equipo no se utiliza para distintas etapas de purificación. Sin embargo, si esto ocurriera, dicho equipo se debe limpiar y desinfectar adecuadamente antes de ser reutilizado. Se deben tomar las precauciones necesarias para evitar un posible arrastre de virus (p.ej. a través del ambiente o del equipo) procedentes de etapas anteriores.

19.- GLOSARIO

AGUAS MADRES
El líquido residual que queda después de los procesos de cristalización o aislamiento. Puede contener materiales sin reaccionar, intermediarios, restos del IFA y/o impurezas. Puede emplearse en otros procesos.

CALIBRACIÓN
La demostración de que un instrumento o dispositivo particular produce resultados dentro de los límites especificados cuando se compara con un patrón de referencia o trazable a través de una serie de mediciones apropiadas.

CALIFICACIÓN
Acción de probar y documentar que los equipos o sistemas auxiliares se han instalado adecuadamente, funcionan correctamente y producen realmente los resultados esperados. La calificación es una parte de la validación, sin embargo, sólo las etapas individuales de calificación no constituyen una validación de proceso.

CARGA MICROBIOLÓGICA
Nivel y tipo (objetables o no) de microorganismos que pueden estar presentes en materias primas, materiales de partida de IFAs, intermediarios o IFAs. No debe considerarse contaminación a menos que se excedan los niveles o se detecten microorganismos objetables definidos.

COADYUVANTES DEL PROCESO
También llamados auxiliares de proceso. Materiales, excluyendo solventes, empleados como ayuda en la elaboración de un intermediario o IFA que no participan directamente en la reacción química (p. ej. coadyuvantes de filtración, carbón activado, etc.).

CONTAMINACIÓN
La introducción no deseada de impurezas de naturaleza química o microbiológica, o de sustancias extrañas, dentro de un material de partida, intermediario o IFA durante la producción, muestreo, envasado o reenvasado, almacenamiento o transporte.

CONTAMINACIÓN CRUZADA
Contaminación de un material o producto con otro material o producto.

CONTROL DE LA CALIDAD (QC)
Verificación o ensayo para comprobar que se cumplen las especificaciones.

CONTROLES EN PROCESO
Verificaciones efectuadas durante la producción para monitorear y, de ser necesario, ajustar el proceso y/o asegurar que el intermediario o IFA cumple con sus especificaciones.

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN
Límites numéricos, rangos u otras medidas adecuadas para la aceptación de los resultados de ensayos.

CRÍTICO
Describe una etapa, condición del proceso, requerimiento de ensayo, u otros parámetros o aspectos relevantes que deben controlarse dentro de los criterios preestablecidos para asegurar que el IFA cumple sus especificaciones.

CUARENTENA
Estado de materiales aislados físicamente o por otros medios eficaces, pendientes de ser posteriormente aprobados o rechazados.

DESVIACIÓN
Desvío de la instrucción aprobada o del estándar establecido.

ELABORACIÓN/FABRICACIÓN
Todas aquellas operaciones de recepción de materiales, producción, envasado, reenvasado, etiquetado, reetiquetado, control de calidad, liberación, almacenamiento y distribución de IFAs y sus controles relacionados.

ELABORADOR CONTRATADO
Un elaborador que realiza algunos aspectos de la elaboración en nombre del elaborador original.

ESPECIFICACIÓN
Un listado de los ensayos, referencias a métodos analíticos y criterios de aceptación adecuados siendo estos límites numéricos, rangos u otros criterios para el ensayo descrito. Establece un conjunto de criterios que debe cumplir un material para ser considerado aceptable para el uso propuesto. "Conforme a especificación" indica que el material, cuando se analiza según los procedimientos analíticos indicados, cumple los criterios de aceptación establecidos.

ESTÁNDAR DE REFERENCIA PRIMARIO
Sustancia que ha demostrado, mediante un conjunto extenso de ensayos analíticos, ser un material auténtico de elevada pureza. Este estándar puede ser: (1) obtenido de un organismo reconocido oficialmente, o (2) preparado mediante síntesis independiente, o (3) obtenido de material de producción disponible de elevada pureza, o (4) preparado por purificación ulterior de un material de producción existente.

ESTÁNDAR DE REFERENCIA SECUNDARIO
Una sustancia de pureza y calidad establecida por comparación con un estándar de referencia primario, utilizada como estándar de referencia para los análisis de laboratorio de rutina.

FECHA DE VENCIMIENTO
La fecha indicada en el envase o etiqueta de un IFA, designando el período de tiempo durante el cual se espera que el IFA permanezca dentro de las especificaciones de vida útil, al almacenarse bajo las condiciones definidas y después de la cual no debe usarse el producto.

FECHA DE REANÁLISIS
La fecha en la que un material debe volver a analizarse para asegurar que todavía sigue siendo apto para su uso.

FIRMA
Registro de la persona que realizó una determinada acción o revisión. Puede ser en forma de iniciales, firma completa manuscrita, sello personal, o firma electrónica segura y autentificada.

GARANTÍA DE CALIDAD (QA)
La suma de todas las medidas organizativas implantadas con el fin de garantizar que todos los IFAs son de la calidad requerida para el uso al que se destinan, y que los sistemas de calidad se mantienen.

IMPUREZA
Cualquier componente presente en el intermediario o IFA que no sea la entidad deseada.

INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO (IFA)
Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinada a ser usada en la elaboración de un producto medicinal y que, cuando se emplea en la producción de un medicamento, resultan ser el componente activo del mismo. Estas sustancias están destinadas a producir actividad farmacológica u otros efectos directos en el diagnóstico, cura, alivio, tratamiento o prevención de enfermedades, o en la estructura o funcionalidad del cuerpo.

INTERMEDIARIO
Un material producido en las etapas del proceso de un IFA que sufre cambios moleculares o purificaciones antes de convertirse en el IFA. Un intermediario puede aislarse o no. (NOTA: en esta guía se tratan únicamente aquellos intermediarios producidos después del punto que la compañía ha definido como el punto inicial de la producción del IFA)

LOTE

Una cantidad específica de material producida en un proceso o serie de procesos de forma que pueda esperarse que sea homogénea dentro de límites especificados. En el caso de la producción continua, un lote puede corresponder a una fracción definida de la producción. El tamaño del lote puede ser definido ya sea por una cantidad fija o por la suma de producto fabricado en un intervalo de tiempo fijado.

MATERIA PRIMA
Término general utilizado para designar los materiales de partida, reactivos y solventes destinados a ser utilizados en la producción de un intermediario o IFA.

MATERIAL
Término general utilizado para designar materias primas (materiales de partida, reactivos, solventes), coadyuvantes del proceso, intermediarios, IFAs y materiales de envasado y etiquetado.

MATERIAL DE ENVASADO
Cualquier material destinado a proteger un intermediario o IFA durante el almacenamiento o transporte.

MATERIAL DE PARTIDA DEL IFA
Una materia prima, intermediario o IFA que es utilizada en la producción de otro IFA y que se incorpora como fragmento estructural significativo en la estructura del IFA. Puede tratarse de un producto comercial, un material adquirido de uno o más proveedores bajo contrato o acuerdo comercial, o producido por la misma compañía. Normalmente los materiales de partida de un IFA cuentan con propiedades químicas y estructurales definidas.

MEDICAMENTO (PRODUCTO FARMACÉUTICO)
Forma farmacéutica en su envase inmediato final destinado a su comercialización (referencia Q1A).

NÚMERO DE LOTE
Una combinación única de números, letras y/o símbolos que identifica un lote y a partir del cual se puede determinar el historial de producción y distribución del lote.

PERFIL DE IMPUREZAS
Descripción de las impurezas, identificadas o no, presentes en un IFA.

PROCEDIMIENTO
Descripción documentada de las operaciones a realizar, las precauciones a tomar y las medidas a aplicar relacionadas directa o indirectamente con la elaboración de un intermediario o IFA.

PRODUCCIÓN
Todas las operaciones involucradas en la elaboración de un IFA desde la recepción de materiales, a lo largo del proceso y hasta el acondicionamiento final del IFA.

PROTOCOLO DE VALIDACIÓN
Un plan escrito indicando como se hará una validación y estableciendo los criterios de aceptación. Por ejemplo, el protocolo para un proceso de elaboración identifica el equipo de fabricación, los parámetros/rangos críticos de operación, las características del producto, el muestreo, los resultados de los ensayos a recopilar, el número de repeticiones y los resultados de los ensayos que serán considerados aceptables.

RENDIMIENTO ESPERADO
La cantidad de material o porcentaje del rendimiento teórico previsto para cada etapa de producción, basado en datos previos de laboratorio, de la escala piloto o de producción.

RENDIMIENTO TEÓRICO

La cantidad que se obtendría en cada fase de producción, partiendo de una cantidad de material utilizada, en ausencia de cualquier pérdida o error en la producción real.

REPROCESO
La introducción en el proceso de un intermediario o IFA, incluyendo aquellos no conformes a estándares o especificaciones, repitiendo una etapa de cristalización u otras etapas de manipulación física o química pertinentes (p. ej. destilación, filtración, cromatografía, molienda) que sean parte del proceso de elaboración establecido. La continuación de una etapa del proceso, después de que un control en proceso indique que la etapa no se ha completado, se considera parte del proceso habitual y no un reproceso.

RETRABAJO
Someter a un intermediario o IFA no conforme a estándares o especificaciones a una o más etapas del proceso, diferentes a las del proceso de elaboración establecido, para obtener un intermediario o IFA de calidad aceptable (p. ej. la recristalización con un solvente diferente).

SISTEMA INFORMÁTICO
Conjunto de componentes de hardware y el software asociado, diseñados y construidos para realizar una función o grupo de funciones específicas.

SISTEMA INFORMATIZADO
Un proceso u operación integrados en un sistema informático.

SOLVENTE
Líquido orgánico o inorgánico utilizado como vehículo para la preparación de soluciones o suspensiones en la elaboración de un intermediario o IFA.

UNIDAD/ES DE CALIDAD
Una unidad organizativa independiente de producción que cumple tanto las responsabilidades de Control de Calidad como de Garantía de Calidad. Pueden organizarse como QA y QC por separado, o en un único individuo o grupo, según el tamaño y estructura de la organización.

VALIDACIÓN
Programa documentado que proporciona un elevado grado de garantía de que un proceso, método o sistema específico reproducirá consistentemente un resultado que cumple con el criterio de aceptación preestablecido.

ANEXO 1

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES

Principio

La fabricación de productos estériles está sujeta a requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de piretógenos. Depende, en gran parte, de la habilidad, formación y actitud del personal implicado. La Garantía de Calidad reviste una importancia especial y esta fabricación debe seguir estrictamente métodos de preparación y procedimientos cuidadosamente establecidos y validados.

La garantía de la esterilidad y de otros aspectos de calidad de los medicamentos no debe depender únicamente de los ensayos realizados al final del proceso o sobre el producto terminado.

Nota: esta guía no contiene métodos detallados para determinar la limpieza microbiológica y de partículas en el aire, las superficies, etc. Para ello se hace referencia a otras guías como las incluidas en las normas ISO (*International Organization for Standardization*).

SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICO

I. La fabricación de los productos estériles es una actividad compleja que requiere medidas de controles adicionales para asegurar la calidad de los productos manufacturados. El sistema de calidad farmacéutico (SCF) debe abarcar y abordar las necesidades específicas de producto estéril y asegurar que todas las actividades están efectivamente controladas de manera tal que los productos finales están libres de contaminación microbiológica y cualquier otra contaminación. En adición a los requerimientos detallados en el capítulo 1 de BPF, el SCF para elaboradores de productos estériles debe asegurar:

I.a. La existencia de un sistema de manejo de riesgos efectivo durante todo el ciclo de vida del producto para minimizar la contaminación microbiológica y garantizar la seguridad y calidad de los productos estériles manufacturados incluyendo aseguramiento de esterilidad y personal con suficiente conocimiento y experiencia en relación a los productos manufacturados y a los métodos empleados durante la manufactura.

I.b. Un análisis de la causa raíz de las fallas en procedimientos, procesos o equipamiento ya que es la clave para asegurar que el riesgo asociado a los productos esta correctamente entendido y que las medidas correctivas y/o preventivas están debidamente implementadas.

I.c. La identificación, evaluación, eliminación (de corresponder) y control de riesgos para: prevenir la contaminación, realizar el monitoreo y detección de la contaminación y establecer los requerimientos de proceso y criterios de aceptación para todos los elementos estériles involucrados en el proceso de manufactura. La evaluación de riesgo debe estar documentada y debe incluir la justificación de las decisiones tomadas en relación a la mitigación de los riesgos y a los riesgos residuales. Debe ser revisada regularmente como parte de la gestión de calidad en curso, durante control de cambios y en la revisión anual de producto. La evaluación de riesgo debe abarcar también los procesos asociados con la finalización del producto estéril y el transporte de manera tal que no comprometan la esterilidad del mismo en relación a la integridad de los envases y asegure que los productos medicinales son almacenados y mantenidos de acuerdo con las condiciones de almacenamiento aprobadas.

I.d. Las personas responsables de la liberación de los productos tienen acceso a la información de manufactura y calidad y poseen conocimientos y experiencias en manufactura y atributos de calidad crítica de formas farmacéuticas estériles, para comprobar que los medicamentos han

sido fabricados de acuerdo con el proceso aprobado/validado y cumplen con las especificaciones de calidad adecuada.

II. Las no conformidades son investigadas, ya sea por fallas en el test de esterilidad o por excursiones o desviaciones en el monitoreo ambiental o desviaciones de procedimientos establecidos, con un enfoque especial sobre el impacto potencial de la esterilidad, no sólo para el lote específico de que se trate, sino también sobre otros lotes potencialmente afectados. Las razones para incluir o excluir lotes del objetivo de la investigación debe estar registrado y justificado durante la investigación.

GENERAL

1. La fabricación de productos estériles debe realizarse en zonas limpias. El acceso a estas zonas debe realizarse a través de esclusas para el personal y/o los equipos y materiales. Las zonas limpias deben mantener un nivel de limpieza adecuado y han de estar dotadas de aire filtrado a través de filtros de una eficiencia comprobada. (Anexo 9)

2. Las diversas operaciones de preparación de los componentes, preparación del producto y llenado deben realizarse en zonas separadas dentro de la zona limpia. Las operaciones de fabricación se dividen en dos categorías: aquellas en que el producto se esteriliza al final y aquellas que se realizan asépticamente en todas o algunas de sus fases.

3. Las zonas limpias para la fabricación de productos estériles se clasifican según las características requeridas del entorno. Cada operación de fabricación exige un grado adecuado de limpieza del entorno, en estado de funcionamiento, para minimizar los riesgos de contaminación microbiana o de partículas en el producto o los materiales que se estén manipulando.

3.1 A fin de cumplir las condiciones "en funcionamiento", estas zonas deben diseñarse de forma que alcancen ciertos niveles especificados de limpieza del aire cuando estén "en reposo". La situación "en reposo" es aquella en la que la instalación está completa y operativa, con los equipos de producción instalados pero sin que esté presente el personal. La situación "en funcionamiento" es aquella en la que la instalación está funcionando de la forma definida de trabajo con el número específico de personas trabajando. Los estados "en funcionamiento" y "en reposo" deben estar definidos en cada sala limpia o zona de salas limpias.

3.2 Para la fabricación de medicamentos estériles se distinguen cuatro clases o grados:

Grado A: zonas donde se realizan operaciones de alto riesgo tales como las zonas de llenado, de bandejas de tapones, de ampollas/viales abiertos y de realización de conexiones asépticas. Normalmente estas condiciones son provistas por estaciones de trabajo de flujo laminar. Los sistemas de flujo laminar deben proporcionar una velocidad homogénea del aire en un intervalo de 0,36 – 0,54 m/s (valor orientativo) a la misma altura a la cual los productos y componentes están ubicados. Debe demostrarse y validarse el mantenimiento de la unidireccionalidad del flujo de aire en el área grado A. El ingreso de operadores en áreas Grado A debe ser minimizado por el correcto diseño del área, proceso y procedimiento.

Grado B: entorno para la zona de grado A en el caso de preparación y llenado asépticos. Los accesos al área deben ser de la misma clase. Grados de limpieza menores pueden ser considerados cuando se utiliza la tecnología de aislador (ítems 21 al 25).

Grados C y D: zonas limpias para realizar fases menos críticas de la fabricación de productos estériles o en un sistema cerrado para realizar actividades durante las cuales el producto no está directamente expuesto).

Clasificación de salas limpias y dispositivos de aire limpio.

4. Las salas limpias y los dispositivos de aire limpio deben clasificarse según las normas ISO 14644-1:2015.
La clasificación debe diferenciarse claramente del monitoreo ambiental del proceso en funcionamiento.
En la siguiente tabla se muestran la máxima concentración de partículas en el aire permitidas para cada grado en reposo, en funcionamiento y para monitoreo continuo.

	Número máximo de partículas indicado en la tabla permitido por tamaño igual o superior al m^3 (1)				
	Clasificación de Áreas			**Monitoreo continuo(c)**	
	En reposo	**En funcionamiento**	**Clase ISO en reposo/operación**	**En reposo**	**En funcionamiento**
Grado	**0,5µm/m^3**	**0,5µm/m^3**		**5µm/m^3**	**5µm/m^3**
A(b)	3.520	3.520	**5/5**	-20	20
B	3.520	352.000	**5/7**	29	2.900
C	352.000	3.520.000	**7/8**	2.900	29.000
D	3.520.000	No definido(a)	**8**	29.000	No definido(a)

(1).- Los valores de partículas de diferentes tamaños deben interpretarse como partículas mayores o iguales a X (por ejemplo ≥0.5 um)
(a).- Para grado D, no están definidos los límites en operación; la empresa deberá establecer sus límites basados en el análisis de riesgo y en los datos históricos (estudios de tendencias), cuando corresponda.
(b)-Para clasificar las zonas en grado A, debe tomarse en cada punto de muestreo un volumen mínimo de muestra de 1 m^3.
(c).-Los datos de partículas de este tamaño deben estar informados junto con el tamaño de 0.5u

5. Para fines de la clasificación inicial , la metodología a aplicar debe ser la descrita en la norma ISO 14644-1, que define tanto el mínimo número de puntos de muestreo, el tamaño de las muestras basado en el límite de partícula/clase y el método de evaluación de los datos recolectados. Sin embargo para áreas de llenado aséptico y el ambiente adyacente inmediato (A/B) se requiere un número mayor de muestras, basados en las operaciones a realizar y los riesgos asociados.

6. Las condiciones de partículas dadas en la Tabla 1 para el Grado A en funcionamiento deben mantenerse en la zona inmediata en torno al producto siempre que el producto o el envase abierto esté expuesto al medio ambiente. Deben utilizarse cabezales de muestreo isocinéticos en sistemas de flujo de aire unidireccional.

7. La clasificación "en funcionamiento u operación" se puede demostrar a través de operaciones habituales, simuladas o durante la simulación de llenado aséptico con medios de cultivo ya que para ello se requiere la simulación del peor caso. Los puntos de toma de muestra deberán estar definidos y basados en un documento de análisis de riesgo, conocimiento del proceso, de las operaciones a realizar en el área y de la ubicación de los operarios. La norma ISO 14644-2 proporciona información sobre las pruebas que pueden realizarse para demostrar el cumplimiento continuo de la clasificación del grado de limpieza asignado.

8. Las condiciones de las partículas suspendidas en el aire, indicadas en la Tabla 1 para el estado en reposo, para las áreas con sistemas de aire no unidireccional, deben lograrse en ausencia del personal operativo después de un período breve de limpieza o de recuperación, al terminar las operaciones. La prueba de limpieza o recuperación se debe realizar durante la calificación inicial (ISO 14644-3 cláusula B.12).

9. Otras características a determinar incluyen el diferencial de presión y renovaciones horarias que son indicativos del sentido del flujo de aire y el volumen de aire nuevo inyectado relacionado al volumen del área, respectivamente. Las especificaciones de la temperatura y humedad relativa, dependen del producto y de la naturaleza de las operaciones llevadas a cabo. Estos parámetros no deben interferir con el nivel de limpieza definido. Los resultados de los parámetros críticos deben estar sujetos a estudios de tendencias regulares para asegurar que la capacidad de los sistemas permanece dentro de los parámetros apropiados.

10. Las áreas limpias deben ser recalificadas periódicamente y luego de cambios en el equipamiento, de diseño de áreas o de procesos, basados en un estudio formal de análisis de riesgo. Para las áreas grado A/B el máximo intervalo de tiempo para la recalificación es de 6 meses. Para áreas grado C y D el máximo intervalo es de 12 meses.

Monitoreo continuo de las salas limpias y dispositivos de aire limpio.

Monitoreo de partículas no viables
Observación: Para propósito del monitoreo continuo, debe incluirse el tamaño de partículas ≥5um (ver Tabla 1), por lo cual debe utilizarse un contador de partículas con una longitud corta de tubo de toma de muestra (normalmente no mayor a 1m) debido a la tasa relativamente más alta de precipitación de partículas ≥ 5 µm Ver ítem 14 y 17

11. Para las zonas de grado A debe llevarse a cabo un monitoreo de partículas a lo largo de toda la duración de los procesos críticos (monitoreo continuo), incluyendo el montaje de los equipos, excepto cuando esté justificado, por contaminantes en el proceso que pudieran dañar el contador de partículas o representen un peligro (por ejemplo, organismos vivos y peligros radiológicos). En tales casos, el monitoreo durante las operaciones rutinarias para el ensamble del equipo se debe llevar a cabo antes de la exposición al riesgo. También se debe realizar el monitoreo durante operaciones simuladas.

11.1. El monitoreo de la zona de grado A debe efectuarse con cada lote elaborado, la ubicación de los puntos de muestreo, volumen de muestra y tiempo de toma de muestra debe determinarse basados en un análisis de riesgo y en los resultados obtenidos durante la calificación. El tiempo entre cada toma de muestra debe permitir detectar las intervenciones, acontecimientos transitorios o cualquier deterioro del sistema. Debe poseer un sistema de alarma en caso de que se excedan los límites de alerta. Los puntos de muestreos deben estar ubicados en las posiciones de mayor riesgo de contaminación para evaluar el mantenimiento de las condiciones asépticas en las superficies de los equipos, cierre de contenedores y producto durante las operaciones críticas.

11.2. Se acepta que no siempre es posible demostrar niveles bajos de partículas de tamaño ≥5µm en el punto de llenado cuando está en proceso, debido a la generación de partículas de polvo o pequeñas gotas procedentes del propio producto o productos que presentan un peligro como organismos vivos o radiológicos, por lo que la frecuencia y estrategia empleada debe ser tal que asegure la clasificación ambiental antes y después del proceso.

12. Para el monitoreo de las zonas de grado B se recomienda utilizar un sistema similar aunque puede reducirse la frecuencia de muestreo. El sistema de monitoreo de partículas debe definirse en base a la efectividad de la separación entre la zona A y la zona B adyacente. El monitoreo de la zona de grado B debe efectuarse con una frecuencia y un tamaño de muestra tales que permitan detectar cualquier cambio en los niveles de contaminación y cualquier deterioro del sistema y se activen los sistemas de alarma en caso de que se excedan los límites de alerta. El diseño del sistema de monitoreo debe estar basado en el resultado del análisis de riesgo realizado.

13. El monitoreo de las zonas de grado C y D "en funcionamiento" debe realizarse de acuerdo con los principios de gestión de riesgos de calidad para proveer suficiente cantidad de datos que permita evaluar los estudios de tendencias. Los requisitos y los límites de alerta/acción dependerán de la naturaleza de las operaciones realizadas, pero debe alcanzarse el "periodo de limpieza" determinado en la calificación inicial.

14. Los sistemas de monitoreo de partículas del aire pueden consistir en contadores de partículas independientes; una red de puntos de muestreo de acceso secuencial conectada por un colector a un único contador de partículas o la combinación de ambos. El sistema elegido debe ser adecuado al tamaño de partícula considerado. Cuando se utilicen sistemas remotos de muestreo debe tenerse en cuenta la longitud (recomendación de ISO 14644, no mayor a un metro) y el radio de cualquier curva de los tubos a efectos de pérdida de partículas en los mismos. La selección del sistema de monitoreo debe tener en cuenta cualquier riesgo que presenten los materiales usados en la operación de fabricación, por ejemplo aquellos que implican organismos vivos o radiofármacos.

15. El tamaño de las muestras tomadas para el monitoreo utilizando sistemas automáticos serán una función de la velocidad de muestreo del sistema utilizado. No es necesario que el volumen de la muestra sea el mismo que el utilizado para la clasificación formal de las salas limpias y de los dispositivos de aire limpio.

16. Se deben establecer límites de alerta y acción para el monitoreo de partículas. Los límites de alerta deben establecerse basados en los resultados de la calificación en funcionamiento o en los datos de tendencias y deben estar sujetos a una revisión periódica.

16.1. Si durante un proceso un límite de alerta o acción ha sido alcanzado o superado debe investigarse la causa raíz e implementar, de corresponder, medidas correctivas o preventivas.

17. En las zonas de grado A y B, el valor del recuento de la concentración de partículas de tamaño $\geq$ 5µm adquiere un significado especial, ya que es una importante herramienta de diagnóstico para la pronta detección de fallas. El número superior y ocasional de partículas $\geq$ 5µm puede ser debido a un falso conteo motivado por ruido electrónico, luz desviada, por coincidencia, etc. Sin embargo, contajes consecutivos o regulares de un número significativo de partículas son indicativos de una posible contaminación y debe investigarse. Estos casos pueden indicar una falla temprano del sistema HVAC, una falla en el equipo de llenado, o puede ser diagnóstico de malas prácticas durante el montaje de la máquina u operaciones de rutina.

Monitoreo de partículas viables

18. Para controlar la limpieza microbiológica de los Grados A-D en operación, se deben monitorear las áreas limpias. Cuando se realicen operaciones asépticas, el monitoreo microbiológico debe ser realizado para cada lote, utilizando métodos de placas de sedimentación, muestreo volumétrico del aire y muestreo de superficies (por ejemplo, hisopos y placas de contacto). Los métodos de muestreo utilizados "en funcionamiento" no deben interferir en la protección de la zona. Métodos rápidos de monitoreo microbiológico pueden utilizarse si los mismos están validados. Los resultados del monitoreo deben estudiarse al revisar la documentación del lote para la liberación del producto terminado. El monitoreo de las superficies y el personal debe efectuarse tras las operaciones críticas

18.1. El monitoreo del personal debe realizarse a intervalos periódicos durante el proceso. Para áreas A/B debe considerarse realizar el monitoreo del personal con cada intervención crítica y cuando se retire del sector. Los resultados deberían estar incluido en un programa permanente de monitoreo continuo del personal.

18.2 También es necesario realizar un monitoreo microbiológico y de partículas adicional distinta a la de producción como, por ejemplo, tras la validación de sistemas, limpieza y desinfección.

19. Límites recomendados para el monitoreo microbiológico de las zonas limpias "en funcionamiento".

	Límites recomendados de la contaminación microbiana[a]			
Grado	Muestra de aire ufc/m3	Placas de sedimentación (diámetro 90mm) ufc/4 horas [b]	Placas de contacto (diámetro 55mm) ufc/placa	Impresión de guantes 5 dedos ufc/guante
A[c]	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Notas:

(a) Se trata de valores medios.

(b) A excepción de las áreas grado A, cuando las placas de sedimentación individuales se expongan durante menos de 4 horas, deberán definir los límites de alerta y acción propios.

(c) El valor esperado es "0" ufc, cualquier recuperación de 1 ufc o mayor debe ser investigada.

20. Deben establecerse límites adecuados de alerta y acción para los resultados del monitoreo microbiológico y de partículas basados en los resultados de la calificación en operación (PQ) y en los estudios de tendencias. Estos deben estar sujetos a una revisión periódica. Si se exceden los límites de acción o se identifica una tendencia en los límites de alerta, se debe iniciar una investigación y tomar las acciones correctivas apropiadas, como se establece en los procedimientos de operación. Si se detectan microorganismos en un área grado A, se debe identificar el mismo a nivel de especie y determinar el impacto que tal microorganismo puede tener en la calidad del producto y el nivel de control de la limpieza debe ser re evaluado.

Tecnología de aislador.

21. 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 fabricación aséptica. Existen muchos diseños posibles de aisladores y equipos de transferencia. El aislador y su entorno deben diseñarse de forma que pueda alcanzarse la calidad de aire requerida en las zonas respectivas. Los aisladores se construyen de diversos materiales, los que pueden ser propensos a las perforaciones y a las fugas. El equipo de transferencia puede variar entre diseños de una puerta simple o doble, hasta sistemas totalmente herméticos que incorporan mecanismos de esterilización.

22. La entrada y salida de materiales de la unidad constituye una de las mayores fuentes posibles de contaminación. En general, el área del interior del aislador es el lugar donde se hacen las manipulaciones de riesgo elevado, aunque se reconoce que puede no existir flujo laminar en la zona de trabajo de estos equipos.

23. La clasificación de aire requerida para el entorno depende del diseño del aislador y de su aplicación. Debe controlarse y, en caso de elaboración aséptica, debe ser al menos de grado D.

24. 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 del aire del interior y del exterior (entorno) del aislador, desinfección del mismo, proceso de transferencia e integridad del aislador.

25. El monitoreo debe realizarse de forma habitual e incluir pruebas frecuentes de la ausencia de fugas del aislador y del sistema de guante/manga.

Tecnología de soplado/llenado/sellado.

26. Las unidades de soplado/llenado/sellado son máquinas diseñadas específicamente para que en una operación continua, se formen los recipientes a partir de un granulado termoplástico, se llenen y se sellen, todo en una sola máquina automática. El equipo de soplado/llenado/sellado utilizado para la producción aséptica, que esté provisto de un flujo eficaz de aire de grado A, puede instalarse en un entorno al menos de grado C, siempre que se utilice vestimenta de grado A/B. El entorno debe cumplir los límites microbiológicos y de partículas "en reposo" y sólo el límite microbiológico "en funcionamiento". El equipo de soplado/llenado/sellado utilizado para la fabricación de productos esterilizados al final del proceso debe instalarse en un entorno al menos de grado D.

27. Con esta tecnología particular, debe prestarse especial atención al menos a los siguientes puntos:

a. diseño y calificación de los equipos;

b. validación y reproducibilidad de la limpieza y la esterilización *in situ;*

c. clasificación del entorno de la sala limpia donde se encuentre el equipo;

d. formación y vestimenta de los trabajadores;

e. intervenciones en la zona crítica del o los equipo/s, incluido el eventual montaje aséptico antes del comienzo de la operación de llenado.

Productos sometidos a esterilización terminal.
Ver **Tabla 3**

28. La preparación de componentes y de la mayoría de los productos debe hacerse en un entorno al menos de grado D para que el riesgo de contaminación microbiana y de partículas sea bajo, adecuado para filtración y esterilización. 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 sea necesario elaborarlo en su mayor parte en recipientes no cerrados), la preparación debe realizarse en un entorno de grado C.

29. El llenado de productos sometidos a esterilización terminal debe realizarse en un entorno al menos de grado C.

30. Cuando para el producto 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 necesariamente estén expuestos algunos segundos antes de su cierre, el llenado debe hacerse en una zona de grado A con un entorno al menos de grado C. Esto aplica también para las soluciones parenterales de gran volumen. La preparación y llenado de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones debe realizarse generalmente en un entorno de grado C antes de la esterilización terminal.

Tabla 3: Ejemplos de operaciones de operaciones que deben realizarse en los diversos grados

Grado	**Ejemplos de operaciones para productos esterilizados al final** (véase párrafos 28-30)
A	Llenado de productos, cuando exista riesgo inusual

C	Preparación de soluciones, cuando exista riesgo inusual. Llenado de productos
D	Preparación de soluciones y componentes para su llenado posterior

Preparación aséptica.
Ver **Tabla 4**

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

32. La preparación de soluciones que son esterilizadas por filtración durante el proceso debe hacerse en un entorno de grado C. Si no se filtran, la preparación de materiales y productos debe hacerse en una zona de grado A con entorno de grado B.

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

34. Antes de completar el taponado, la transferencia de los recipientes parcialmente cerrados, como los utilizados en la liofilización, debe hacerse en una zona de grado A con entorno de grado B o bien en bandejas de transporte selladas en un entorno de grado B.

35. La preparación y llenado de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones estériles deben hacerse en grado A con entorno de grado B, cuando el producto esté expuesto y no sea esterilizado posteriormente.

Tabla 4: Ejemplos de operaciones de operaciones que deben realizarse en los diversos grados

Grado	Ejemplo de operaciones para preparación aséptica (véase párrafos31-35)
A	Preparación y llenado asépticos, Conexiones de equipos de llenado, Cierre de contenedores, transferencia de viales parcialmente cerrados
B	Zona de soporte directo para área crítica de proceso (Grado A). Transporte y preparación de equipamiento con protección externa, componentes y elementos auxiliares para introducir en área Grado A, Retiro de productos cerrados de la zona A, Preparación de operadores para intervenir en zona Grado A (desinfección de guantes, eliminación de la protección externa de herramientas)
C	Preparación de soluciones para filtrar
D	Limpieza de equipos. Manipulación de componentes y equipos tras su lavado. Ensamble de equipos limpios para ser esterilizados

Personal.

36. En las zonas limpias sólo debe estar presente el número mínimo de personal necesario; esto es especialmente importante durante la elaboración aséptica. Las inspecciones y los controles deberán realizarse fuera de las zonas limpias en la medida de lo posible.

37. Todo el personal (incluido el de limpieza y mantenimiento) empleado en estas zonas debe recibir formación regular en disciplinas relativas a la correcta fabricación de productos estériles. Este entrenamiento debe incluir referencias a higiene, limpieza de áreas, control de contaminación, técnicas asépticas, seguridad potencial (posibles implicaciones de seguridad para el paciente de una pérdida de esterilidad del producto) y en los elementos básicos de la microbiología.

37.1. Cuando sea necesario el acceso de personal externo que no haya recibido dicha formación (por ejemplo, personal contratado de construcción o mantenimiento), se le prestará especial atención a su formación y supervisión.

37.2. El personal que trabaja en áreas grado A/B debe estar entrenado también en el modo de colocación de la vestimenta y en buenas prácticas asépticas incluyendo movimientos en el área de trabajo. El cumplimiento de los procedimientos de vestimenta debe ser periódicamente desafiado, al menos anualmente, y debe involucrar tanto la evaluación visual como microbiológica. En las áreas de grado A/B solamente debe permitirse el ingreso de personal que ha superado el entrenamiento de vestimenta y de corresponder de llenado aséptico.

38. El personal que haya intervenido en el procesamiento de materiales de tejidos animales o de cultivos de microorganismos distintos de los utilizados en el proceso de fabricación en curso, no deberá entrar en las zonas de producción estéril salvo que hayan seguido procedimientos de entrada rigurosos y claramente definidos incluyendo descontaminación efectiva.

39. Es fundamental conseguir altos niveles de higiene personal y limpieza. El personal de fabricación de productos estériles debe recibir instrucciones para que comunique cualquier situación que pueda causar la liberación de cantidades o tipos anormales de contaminantes; es deseable realizar revisiones médicas periódicas para detectar tales situaciones. Las medidas que deban tomarse respecto al personal que pueda suponer un riesgo microbiológico indebido deberán ser decididas por una persona competente designada a tal efecto.

39.1 Los operadores deben adherirse estrictamente al procedimiento de comportamiento durante todo el tiempo de operación en el área y a la frecuencia de sanitización de manos especificada. Para prevenir cambios en las corrientes de aire que introducen aire de baja calidad, el movimiento, adyacente a la zona crítica, debe estar restringido y la obstrucción de la trayectoria del flujo de aire unidireccional debe ser evitada.

40. En las zonas limpias no deben llevarse relojes de pulsera, maquillaje ni joyas.

41. El cambio y el lavado de vestimenta se ajustarán a un procedimiento escrito para minimizar la contaminación de la vestimenta de la zona limpia o la introducción de contaminantes en dicha zona.

42. La vestimenta y su calidad serán adecuadas al proceso y al grado de la zona de trabajo. Deberá llevarse de forma que proteja al producto de la contaminación.

43. A continuación se describe la vestimenta necesaria para cada grado:

- **Grado D**: Deberá quedar cubierto el cabello y, en su caso, la barba. Deberá llevarse un traje protector general y zapatos o cubrecalzados adecuados. Deberán tomarse medidas para evitar la entrada de contaminación procedente del exterior en la zona limpia.
- **Grado C:** Deberá quedar cubierto el cabello, y en su caso, la barba y el bigote. Deberá llevarse un traje de pantalón de una o dos piezas, recogido en las muñecas y con cuello alto, junto con zapatos o cubrecalzados adecuados. Esta ropa no debe liberar prácticamente ninguna fibra ni partícula.
- **Grado A/B:** El cabello y, en su caso, la barba y el bigote se cubrirán totalmente con una cofia completa que se introducirá en el cuello del traje; deberá utilizarse una máscara para evitar la emisión de gotitas. Se utilizarán guantes apropiados esterilizados de goma o plástico, sin polvos de talco, y se llevará calzado esterilizado o desinfectado. Las partes inferiores de los pantalones se introducirán en el calzado y las mangas en los guantes. La vestimenta protectora no debe liberar ninguna fibra ni partícula y debe retener las partículas desprendidas por el cuerpo.

44. La vestimenta de exterior no debe introducirse en los vestuarios que llevan a las salas de grado B y C. Cada trabajador de las áreas de grado A/B recibirá su vestimenta protectora limpia y estéril en cada sesión de trabajo. Los guantes se desinfectarán periódicamente durante las operaciones. Las máscaras y los guantes se cambiarán al menos en cada sesión de trabajo.

45. La vestimenta de las zonas limpias se lavará y tratará de forma que no acumule contaminantes adicionales que se puedan liberar posteriormente. Estas operaciones deberán ajustarse a procedimientos escritos. Es recomendable disponer de instalaciones de lavandería independientes para esta vestimenta. El tratamiento inadecuado de la vestimenta deteriora las fibras y puede aumentar el riesgo de liberación de partículas (ver punto 76 para esterilización de vestimenta)

Locales.

46. 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 A/B, B y C debe permitir que todas las operaciones puedan ser observadas desde el exterior por medio de ventanas herméticas o a través de un sistema de monitoreo en tiempo real.

46.1. En las zonas limpias, todas las superficies expuestas deben ser lisas, impermeables y sin fisuras, con el fin de minimizar la liberación o acumulación de partículas o microorganismos y permitir la aplicación repetida de agentes de limpieza y desinfectantes de corresponder.

47. Para reducir la acumulación de polvo y facilitar la limpieza, no debe haber recovecos difíciles de limpiar y debe haber un número mínimo de repisas, estantes, armarios y equipos. Las puertas deben diseñarse cuidadosamente para evitar los citados recovecos difíciles de limpiar, por esta razón no son recomendables las puertas corredizas.

48. Los techos falsos deben quedar sellados para evitar la contaminación procedente del espacio situado por encima de los mismos.

49. Los conductos, las cañerías y demás elementos necesarios deben instalarse de manera que no se creen recovecos, aberturas sin sellar y superficies que sean difíciles de limpiar.

50. Los lavaderos y sumideros están prohibidos en las zonas de grado A/B utilizadas para la fabricación aséptica. En otras zonas, entre la máquina o lavadero y los sumideros deben instalarse sifones. Los sumideros del suelo de las salas de menor grado de limpieza deben estar provistos de trampas/sifones o tapas herméticas para evitar el reflujo.

51. Los vestuarios deben estar diseñados como esclusas y se utilizarán para proporcionar una separación física de las diferentes etapas de cambio de vestimenta, para minimizar así la contaminación microbiana y por partículas de la vestimenta protectora. Los accesos deben estar barridos de forma eficaz por aire filtrado. La última estación debe, en condición de reposo, cumplir con el mismo grado del área a la que se ingrese. A veces es recomendable utilizar vestuarios separados para la entrada y la salida de las zonas limpias. En general, sólo habrá lavabos en la primera fase de los vestuarios. Estos deben estar equipados con espejos para que el personal pueda confirmar el ajuste correcto de la vestimenta antes de salir.

5.1.1 Para las esclusas de materiales se requiere tratamiento de aire en forma similar a vestuarios. En los accesos a grado A y B, solamente materiales y equipos que han sido incluidos en la lista de materiales calificados deben ser transferidos dentro del área. El ingreso de cualquier material no autorizado debe ser considerado como una excepción. Una evaluación de riesgo y una estrategia de mitigación deben aplicarse y registrarse como parte de la estrategia de control de contaminación de la empresa y debe incluir un método de sanitización y monitoreo aprobado por Aseguramiento de la Calidad.

5.1.2 El movimiento de materiales de áreas controladas no clasificadas a áreas grado C, debe basarse en principios de análisis de riesgo incluyendo la limpieza y sanitización de los materiales.

52. Las puertas de las esclusas no deben abrirse simultáneamente. Se debe disponer de un sistema de cierre alternativo o de un sistema de alarma visual y/o auditiva para evitar la apertura simultánea de más de una puerta. La fase final del vestuario o de la esclusa de materiales debe tener, en situación de reposo, el mismo grado que la zona a la que conduzcan.

53. La entrada de aire filtrado debe mantener una presión positiva y un flujo de aire respecto a las zonas adyacentes de menor grado en todas las condiciones de trabajo y debe barrer eficazmente la zona. Las salas adyacentes de grados diferentes deben tener un gradiente de presión de 10-15 pascales (valores orientativos). Debe prestarse especial atención a la protección de la zona de mayor riesgo, es decir, el entorno inmediato al que están expuestos el producto y los componentes limpios que entren en contacto con el producto. Cuando sea necesaria la contención de ciertos materiales como, por ejemplo, materiales o productos patógenos, altamente tóxicos, radiactivos o virus y bacterias vivas, deberán modificarse las recomendaciones relativas a la entrada de aire y los gradientes de presión. Algunas operaciones pueden exigir la descontaminación de las instalaciones y el tratamiento del aire que salga de la zona limpia (Anexo 9)

54. Debe demostrarse que los patrones de flujo del aire no presentan riesgo de contaminación, por ejemplo, hay que comprobar que los flujos de aire no distribuyen partículas generadas por personas, operaciones o máquinas a una zona de mayor riesgo para el producto. Se debe considerar la posibilidad de restringir mediante alguna barrera física el acceso innecesario a las áreas críticas de llenado, por ejemplo, a las áreas de llenado Grado A.

55. Debe contarse con un sistema de alarma para detectar los fallos en el suministro de aire. En las zonas entre las cuales es importante que haya una diferencia de presión deben instalarse los correspondientes indicadores. Las diferencias de presión se deben registrar periódicamente o quedar documentadas de otra manera.

Equipos.

56. Las cintas transportadoras no deben pasar nunca a través de la separación entre una zona de elaboración de menor grado de limpieza de aire a una zona de grado A o B, salvo que la propia cinta sea esterilizada continuamente (por ejemplo, en un túnel de esterilización).

57. Siempre que sea posible:

57.1. Se debe elegir equipamiento para procesar productos estériles que pueda ser esterilizado de manera efectiva por medio de vapor o calor seco u otros métodos.

57.2. Los equipos, accesorios y servicios deben diseñarse e instalarse de forma que las operaciones, el mantenimiento y las reparaciones puedan realizarse fuera de la zona limpia. Si es necesario esterilizar, esta operación se realizará, después de montar por completo todo el equipo.

58. Cuando se hayan realizado operaciones de mantenimiento de los equipos dentro de la zona limpia, esta zona debe limpiarse, desinfectarse o esterilizarse, en su caso, antes de volver a iniciar el proceso si no se han mantenido durante el trabajo los niveles exigidos de limpieza y/o asepsia. Cuando el mantenimiento no planificado, de un equipo critico para la esterilidad de un producto, debe realizarse fuera del área, una evaluación del impacto potencial de la esterilidad del producto debe implementarse y registrarse

59. Las instalaciones de tratamiento y los sistemas de distribución de agua deben diseñarse, construirse y mantenerse de forma que se asegure la producción fiable de agua de calidad apropiada. Estas instalaciones no deben funcionar por encima de su capacidad prevista. El agua para inyectables se debe producir, conservar y distribuir de manera que se evite el crecimiento microbiano como, por ejemplo, mediante circulación constante a una temperatura superior a los 70ºC. (Anexo 7).

60. Todos los equipos, como los sistemas de esterilización, filtración y tratamiento de aire, filtros de venteo y de gases, sistemas de tratamiento, generación, almacenamiento y distribución de agua, deben ser objeto de mantenimiento planificado y validación. La utilización posterior a cualquier intervención deberá ser aprobada por persona cualificada.

Desinfección.

61. La desinfección de las zonas limpias es especialmente importante. Estas zonas deben limpiarse a fondo de acuerdo con un programa fijado por escrito. Si se utilizan desinfectantes, se deben emplear más de un tipo, con rotación programada. Deben realizarse controles periódicos para detectar la aparición de cepas resistentes. Puede ser necesario utilizar desinfectante y esporicida, pues muchos desinfectantes comunes no son efectivos contra las esporas. Se debe demostrar la eficacia de los procedimientos de limpieza y desinfección. Los programas de limpieza deben ser efectivos para eliminar los residuos de desinfectantes.

62. Los desinfectantes y los detergentes deben someterse a control en cuanto a su contaminación microbiana; las diluciones se deben mantener en recipientes previamente limpios y deben conservarse sólo durante un periodo definido si no se esterilizan. Los desinfectantes y los detergentes utilizados en las zonas de grado A y B deben ser esterilizados antes de su utilización.

63. La fumigación de zonas limpias puede ser útil para reducir la contaminación microbiana en los lugares inaccesibles. La inocuidad de tal actividad debe ser evaluada aplicando herramientas de análisis de riesgo.

Elaboración

64. Deben adoptarse precauciones para minimizar la contaminación durante todas las fases de elaboración, incluidas las fases previas a la esterilización.

65. No deben elaborarse ni envasarse preparados de origen microbiano en zonas utilizadas para otros medicamentos; sin embargo, las vacunas de microorganismos muertos o de extractos bacterianos pueden envasarse, previa inactivación, en los mismos locales que otros medicamentos estériles, siempre que la inactivación haya sido validada.

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

67. Las fuentes de agua, el equipo/s de tratamiento de agua y el agua tratada deben estar monitoreadas periódicamente para detectar su contaminación química y biológica y, en su caso, las endotoxinas. Debe conservarse registros de los resultados del monitoreo y de cualquier medida adoptada a este respecto. (Anexo 7).

68. Las actividades en las zonas limpias, especialmente cuando se estén realizando operaciones asépticas, deben mantenerse a un nivel mínimo y el movimiento de personal debe ser controlado y metódico, para evitar la liberación excesiva de partículas y microorganismos debido a movimientos excesivamente enérgicos. La temperatura y humedad del ambiente no deben ser excesivamente altas, teniendo en cuenta la naturaleza de la vestimenta utilizada.

69. La contaminación microbiológica de las materias primas debe ser mínima y la carga biológica (*bioburden*) debe ser monitoreada antes de la esterilización. Las especificaciones deberán incluir los requisitos de calidad microbiológica cuando en el monitoreo se haya especificado esta necesidad.

70. Debe minimizarse la presencia en zonas limpias de los envases y materiales que puedan desprender fibras.

71. Cuando sea pertinente, se deben tomar medidas para minimizar la contaminación por partículas del producto final, principalmente en líquidos.

72. Los componentes, los envases y los equipos deben manipularse después del proceso de limpieza final de forma que no vuelvan a contaminarse.

73. El intervalo entre el lavado y secado y la esterilización de los componentes, los envases y los equipos, así como entre su esterilización y su utilización, debe ser lo más breve posible y estar sometido a un límite de tiempo adecuado a las condiciones de almacenamiento. Todos los intervalos de tiempo deben estar validados.

74. El tiempo que pase entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de un filtro de retención microbiana, debe ser lo más breve posible. Deberá haber un tiempo máximo autorizado establecido para cada producto, teniendo en cuenta su composición y el método de almacenamiento previsto y los resultados de la validación de proceso realizada.

75. La carga biológica debe controlarse antes de la esterilización. Deben definirse límites de trabajo de la contaminación, inmediatamente antes de la esterilización, en función de la eficacia del método utilizado. El ensayo de carga biológica (*Bioburden*) debe realizarse en cada lote, tanto para productos elaborados por llenado aséptico como para productos con esterilización terminal. En el caso de productos con esterilización terminal, si se establecen parámetros de esterilización para conseguir una sobre-esterilización (*overkill*), la carga biológica podría controlarse únicamente a intervalos programados apropiados. En los sistemas de liberación paramétrica, el ensayo de carga biológica debe realizarse en cada lote y debe considerase como un control en proceso. Cuando sea pertinente, se debe controlar el nivel de endotoxinas. Todas las soluciones, especialmente las destinadas a perfusiones de gran volumen, deben pasar a través de un filtro de retención microbiana, a ser posible situado inmediatamente antes del llenado.

76. Los componentes, envases, equipos, vestimenta y demás artículos necesarios en la zona limpia, donde se esté realizando un trabajo aséptico deben esterilizarse e introducirse en la zona mediante equipos de esterilización de doble puerta situados en la pared, o mediante un procedimiento que proporcione el mismo resultado de no introducir contaminantes.

76.1 El aire comprimido y los gases en contacto directo con producto/envase primario deben cumplir con un grado de pureza y presencia de partículas apropiados, deben estar libre de aceite y deben pasar a través de filtros de retención de partículas viables y no viables en el punto de uso. Para partículas no viables la cantidad detectada debe al menos corresponderse con la clasificación de limpieza del área en donde se ubica el punto de uso. Con respecto al aire comprimido debe incluirse como variable de control, además, el punto de rocío. Cuando se utilizan para la manufactura aséptica, se debe confirmar la integridad de los filtros utilizados como parte de la documentación para la liberación de los productos.

76.2. Cuando se trata de soluciones acuosas en recipientes cerrados herméticamente, los orificios compensadores de presión deben estar protegidos con filtros de venteo hidrófobos esterilizados.

77. Debe validarse la eficacia de cualquier procedimiento nuevo, y la validación se debe verificar a intervalos programados en función del comportamiento histórico o cuando se realice algún cambio importante en el proceso o en el equipamiento.

PRODUCCIÓN Y TECNOLOGÍAS ESPECÍFICAS

Esterilización.

78. Deben validarse todos los procesos de esterilización. Se prestará especial atención cuando el método de esterilización adoptado no esté descrito en ediciones vigentes de Farmacopea Nacional o Farmacopeas Internacionales, o cuando se utilice un producto que no sea una solución acuosa u oleosa simple. Siempre que sea posible, el método de elección es el de esterilización terminal por calor húmedo. En cualquier caso, el proceso de esterilización debe realizarse de acuerdo con las autorizaciones de comercialización y fabricación.

79. Para lograr una esterilización eficaz, todo el material deberá someterse al tratamiento necesario y el proceso debe diseñarse para garantizar que se consigue este objetivo. La selección, diseño y localización de los equipos y ciclos/programas usados para la esterilización deben ser decididos utilizando las herramientas de un análisis de riesgo apropiado. Los parámetros críticos deben estar definidos y monitoreados.

80. Se deben establecer patrones validados de carga para todos los procesos de esterilización. Deben existir mecanismos para detectar un ciclo que no cumpla con los parámetros validados. Cualquier falla o cualquier ciclo atípico de esterilización deben estar formalmente investigados.

81. Antes de que se adopte un proceso de esterilización, se debe demostrar su idoneidad para el producto y su eficacia para lograr las condiciones deseadas de esterilización, abarcando todo el volumen de la cámara y para cada tipo de carga a ser procesada, mediante mediciones físicas e indicadores biológicos cuando sea pertinente. La validez del proceso (recalificación) debe verificarse a intervalos programados, al menos una vez al año, y siempre que se hayan realizado modificaciones significativas en los productos, en el envasado de los productos, en la configuración de la carga, en los equipos de esterilización o en los parámetros del proceso. Deben conservarse registros de los resultados.

81.1. Los materiales, vestimenta, equipamiento y componentes deben estar esterilizados por métodos validados adecuados al material específico de cada ítem. Se debe implementar una apropiada protección para prevenir la recontaminación. Si los ítems esterilizados no son utilizados inmediatamente después de la esterilización, deben estar almacenados debidamente protegidos y sellados en un ambiente al menos de la misma clase que el área en la cual van a ser utilizados.

81.2. Los componente, envases, equipos y demás artículos necesarios en la zona limpia, donde se esté realizando un trabajo aséptico deberán esterilizarse e introducirse (transferencia) en la zona en forma unidireccional, por ejemplo mediante equipos de esterilización de doble puerta situados en la pared, o mediante un procedimiento que proporcione el mismo resultado de no introducir contaminantes. Los gases no combustibles deberán pasar a través de filtros de retención microbiana.
Cuando se trata de soluciones acuosas en recipientes cerrados herméticamente los orificios compensadores de presión deben estar protegidos con filtros de venteo esterilizadores hidrófobos.

81.3. Para los paquetes sellados o los contenedores seleccionados para esterilizar materiales, equipamiento, componentes y otros accesorios se debe demostrar que actúan como barrera de protección y que la integridad es mantenida durante el máximo tiempo de estiva antes de su uso.

Este estudio debe incluir inspección de cada ítem estéril para asegurar que las medidas de protección permanecen inalterables.

81.4 Los procesos de despirogenado para equipamientos en contacto con producto o cualquier componente, se deben validar para demostrar que el proceso reduce en un mínimo de 3 log la contaminación con endotoxinas.

82. Los indicadores biológicos se consideran como un método adicional de control de la esterilización. Deben conservarse y utilizarse de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y antes de su uso debe confirmarse la identidad y viabilidad y recuento de las esporas. Cuando los indicadores biológicos son utilizados para validar o monitorear un proceso de esterilización, deben ser testeados utilizando controles positivos. En caso de que se utilicen indicadores biológicos, deberán adoptarse precauciones estrictas para evitar la transferencia de contaminación microbiana a partir de los mismos.

83. Debe existir un medio claro para diferenciar los productos que no han sido esterilizados de aquellos que sí lo han sido. Cada cesto, bandeja u otro sistema de transporte de productos o componentes debe estar rotulado claramente con el nombre del material, su número de lote y la indicación de si ha sido o no esterilizado. Pueden utilizarse indicadores como cinta de autoclave, o indicadores de irradiación cuando sea apropiado, para indicar si un lote (o sublote) ha pasado o no por un proceso de esterilización. Sin embargo, estos indicadores solamente no aseguran la esterilidad del producto o el logro del nivel de garantía de esterilidad requerida.

84. Debe haber registros de la esterilización de cada ciclo de esterilización. Estos registros se deben aprobar como parte del procedimiento de liberación del lote.

Esterilización por calor.

85. Cada ciclo de esterilización por calor debe registrarse en un gráfico de temperatura/tiempo con una escala suficientemente amplia o mediante otro equipo adecuado que disponga de la precisión y exactitud necesarias. Los registros se deben incluir en la documentación del lote. La posición de las sondas de temperatura utilizadas para controlar y/o registrar estos datos debe estar determinada durante la validación y, donde corresponda, también comprobada con una segunda sonda de temperatura independiente situada en la misma posición.

86. Durante la validación también deben utilizarse, asociados a las sondas, indicadores químicos o biológicos.

87. Debe dejarse tiempo suficiente para que toda la carga alcance la temperatura necesaria antes de iniciar el cómputo del tiempo de esterilización. Dicho tiempo debe estar determinado para cada tipo de carga que se vaya a tratar.

88. Después de la fase de temperatura elevada en un ciclo de esterilización por calor, deberán tomarse precauciones para evitar la contaminación de la carga esterilizada durante el enfriamiento. Cualquier líquido o gas de refrigeración en contacto con el producto deberá estar esterilizado a menos que se demuestre que cualquier fuga en el envase pueda ser detectada.

Calor húmedo.

89. El proceso se controlará mediante mediciones de tiempo, temperatura y presión. Los instrumentos para ajustar las condiciones serán normalmente independientes de los instrumentos de control y de los gráficos de registro. Cuando se utilicen sistemas automáticos de ajuste y control para estos parámetros, deben estar validados para garantizar el cumplimiento de los requisitos críticos del proceso.

89.1 La validación debe incluir consideraciones de tiempo de equilibrio, tiempo de exposición, correlación de presión y temperatura y máxima temperatura alcanzada durante el ciclo para materiales porosos y tiempo y F0 para ciclos de fluidos. Estos parámetros críticos deben estar sujetos a límites definidos (incluyendo límites de tolerancia) y deben ser confirmados durante la validación de esterilización y formar parte de los criterios de aceptación en los ciclos de rutina.

90. Los defectos del sistema y del ciclo deberán quedar registrados por el sistema y ser observados por el operario. La lectura del indicador independiente de temperatura debe comprobarse sistemáticamente frente al registro gráfico durante el periodo de esterilización. En caso de esterilizadores provistos de un sumidero en el fondo de la cámara, puede ser necesario también registrar la temperatura en este lugar a lo largo de todo el periodo de esterilización.

91. Debe comprobarse frecuentemente la ausencia de fugas en la cámara cuando una fase de vacío forme parte del ciclo. La frecuencia del test debe basarse en un análisis de riesgo.

92. Cuando el proceso de esterilización incluye purga de aire debe asegurarse la remoción del aire antes del ciclo de esterilización. La distribución de la carga en la cámara debe diseñarse para asegurar la efectiva remoción y permitir el libre drenaje para prevenir la formación del condensado.

93. Todas las partes de la carga deben estar en contacto con el agente esterilizador (por ejemplo agua o vapor de agua saturado) a la temperatura requerida, durante el tiempo necesario.

94. Los artículos que se vayan a esterilizar, que no estén en envases cerrados, deben envolverse en un material que permita la eliminación del aire y la penetración del vapor pero que impida la recontaminación tras la esterilización. Todos los artículos deben ser descargados secos del esterilizador. El tiempo de secado debe ser confirmado como parte de la aceptación del proceso de esterilización.

95. Deberán tomarse medidas para garantizar que el vapor utilizado en la esterilización tenga la calidad adecuada y no contenga aditivos en un grado que pudiera provocar la contaminación del producto o del equipo/s. El vapor una vez condensado, debe cumplir con las especificaciones de agua para inyectables (WFI). (Ver Anexo 7 - Agua para Uso Farmacéutico)

95.1 En caso de utilizar agua en forma de lluvia para el enfriamiento de las unidades antes de finalizar el ciclo, la misma debe cumplir al menos requerimientos de agua purificada, con bajo nivel de endotoxinas.

96. Cuando se utiliza un sistema de vapor para la limpieza de las cámaras (*steam in place -SIP*) y de las cañerías asociadas, el sistema debe estar diseñado y validado para asegurar que todas las partes del esterilizador reciben el tratamiento adecuado. El sistema debe estar monitoreado para asegurar que la temperatura, presión y tiempo es uniforme en todos los puntos durante el proceso para garantizar que toda la cámara es efectivamente esterilizada y el proceso es reproducible, incluyendo el punto de menor temperatura. El tiempo máximo de la condición estéril antes del uso debe estar validado.

Calor seco.

97. La esterilización por calor seco puede ser adecuada para productos líquidos no acuosos o productos de polvo seco. El proceso utilizado debe incluir la circulación de aire dentro de la cámara y el mantenimiento de una presión positiva para evitar la entrada de aire no estéril. En el caso de que se introduzca aire, éste deberá pasar a través de un filtro HEPA. Cuando este proceso tenga también el objetivo de eliminar los piretógenos, deberán utilizarse como parte de la validación pruebas con carga de endotoxinas. Esterilización en cámaras de calor seco o

túneles de despirogenado son normalmente empleados para preparar componentes para operaciones de llenado aséptico pero pueden ser usados para otros procesos.

97.1. La esterilización en cámaras por calor seco es empleada normalmente para esterilizar o despirogenar materiales de acondicionamiento primario, ingredientes farmacéuticos activos, y productos terminados pero puede ser usada para otros procesos. Los parámetros críticos del ciclo deben ser determinados durante la calificación y ser incluidos como parte de los procesos de rutina. Estos parámetros incluyen, pero no están limitados, Temperatura, Tiempo de exposición, presión de la cámara, penetración del calor en los materiales de las diferentes cargas, uniformidad/distribución del calor e integridad del envase cerrado cuando este se utiliza

97.2. Los túneles deben estar diseñados para asegurar la integridad y operación de la zona de esterilización manteniendo un diferencial de presión estable y un flujo de aire a través de todo el túnel desde el área de mayor grado de limpieza hacia la de menor grado. Todo el túnel debe estar provisto de aire filtrado por filtros HEPA. Periódicamente debe demostrarse la integridad de dichos filtros. Cualquier parte del túnel que esté en contacto con los componentes a esterilizar deben estar esterilizada o sanitizada. Los parámetros críticos que deben considerarse durante la calificación y ser incluidos como parte de los procesos de rutina, aunque no están limitados al siguiente listado, son: velocidad de la cinta o el tiempo de permanencia dentro de la zona de esterilización, temperatura con sus límites de tolerancia, penetración del calor en los materiales, uniformidad/distribución del calor, flujos de aire correlacionados con los estudios de distribución y penetración del calor.

97.3 Cuando se utilizan ampollas de endotoxinas para la validación del proceso, debe realizarse una conciliación de la cantidad de unidades utilizadas. La eficiencia de recuperación y la cuantificación de las endotoxinas deben estar demostradas.

Esterilización por radiación.

98. La esterilización por radiación se utiliza principalmente para esterilizar materiales y productos sensibles al calor. Muchos medicamentos y algunos materiales de acondicionamiento son sensibles a las radiaciones, por lo que este método sólo podrá permitirse cuando se haya confirmado experimentalmente la ausencia de efectos nocivos sobre el producto. La irradiación ultravioleta no constituye normalmente un método aceptable de esterilización.

99. Durante el procedimiento de esterilización debe medirse la dosis de radiación. Con este fin, se utilizarán indicadores dosimétricos, independientes de la velocidad de dosis, que den una medida cuantitativa de la dosis recibida por el propio producto. Los dosímetros se deben incluir en la carga en número suficiente y lo bastante próximos para garantizar que siempre haya un dosímetro en el irradiador. Cuando se utilicen dosímetros de plástico, no deberá excederse el periodo de validez fijado en su calibración. Las mediciones de absorbancia de los dosímetros se deben leer en un corto periodo de tiempo después de su exposición a la radiación. (Anexo 10)

100. Se deben utilizar indicadores biológicos como control adicional.

101. Los procedimientos de validación deben garantizar que se tienen en cuenta los efectos de las variaciones en la densidad de los envases.

102. Los procedimientos de manipulación de materiales deben evitar la confusión entre los materiales irradiados y los no irradiados. Cada envase debe llevar discos de color sensibles a la radiación para distinguir los envases que se han sometido a la radiación y los que no.

103. La dosis de radiación total debe administrarse durante un periodo de tiempo determinado previamente.

Esterilización con óxido de etileno.

104. Este método sólo debe utilizarse cuando no pueda seguirse ningún otro. Durante la validación del proceso, debe demostrarse que no se produce ningún efecto nocivo sobre el producto y que las condiciones y el tiempo permitidos para la eliminación del gas son suficientes para reducir el gas residual y los productos de reacción a unos límites aceptables definidos según el tipo de producto o material.

105. El contacto directo entre el gas y las células de los microorganismos es fundamental. Deben tomarse precauciones para evitar la presencia de organismos que puedan estar encubiertos por materiales como cristales o proteínas desecadas. La naturaleza y la cantidad de los materiales de acondicionamiento pueden afectar al proceso de forma significativa.

106. Antes de exponerse al gas, la humedad y la temperatura de los materiales deben equilibrarse con los valores requeridos por el proceso. El tiempo necesario para ello se debe ajustar teniendo en cuenta la necesidad opuesta de reducir el tiempo previo a la esterilización.

107. Cada ciclo de esterilización debe controlarse con indicadores biológicos apropiados, utilizando el número adecuado de unidades de indicadores distribuidas por toda la carga. La información así obtenida debe incluirse en la documentación del lote.

108. Para cada ciclo de esterilización se debe llevar registros del tiempo empleado en completar el ciclo, de la presión, la temperatura y la humedad dentro de la cámara durante el proceso, y de la concentración del gas así como de la cantidad total de gas utilizada. La presión y la temperatura deberán registrarse a lo largo de todo el ciclo en una gráfica. El registro o registros deben incluirse en la documentación del lote.

109. Tras la esterilización, la carga debe conservarse de forma controlada en condiciones de ventilación que permitan que el gas residual y los productos de reacción se reduzcan hasta el nivel definido. Este proceso deberá ser validado.

Filtración de medicamentos que no pueden esterilizarse en su envase final

Esterilización por filtración

110. La mera filtración no se considera suficiente cuando puede realizarse la esterilización en el envase final. Respecto a los métodos aplicables actualmente, debe preferirse la esterilización por vapor. Si el producto no se puede esterilizar en su envase final, los líquidos o las soluciones pueden filtrarse a través de un filtro estéril de 0,22 micras (o menos) de tamaño de poro nominal, o al menos con propiedades equivalentes de retención de microorganismos, y subsecuentemente ser fraccionados en áreas de llenado aséptico pasando el producto a un recipiente previamente esterilizado. Estos filtros pueden eliminar la mayor parte de las bacterias y los hongos, pero no todos los virus o micoplasmas. Debe considerarse complementar el proceso de filtración con alguna forma de tratamiento por calor.

110.1 Durante el proceso de manufactura pueden usarse técnicas para la reducción del *bioburden* como uso filtros de diferentes porosidades para asegurar un bajo y controlado *bioburden* antes del uso del filtro esterilizante.

111. Debido a los posibles riesgos adicionales del método de filtración respecto a otros procesos de esterilización, es recomendable realizar una segunda filtración por medio de otro filtro esterilizado de retención microbiana, inmediatamente antes del llenado. La filtración estéril final debe realizarse lo más cerca posible del punto de llenado.

112. La selección del sistema o sistemas de filtración (incluyendo filtros de venteo, de aire o de gases) y su interconexión y ensamblaje, incluyendo los pre-filtros debe estar basada en los atributos de calidad críticos de los productos, documentada y justificada. El sistema de filtración no debe generar fibras, niveles inaceptables de impurezas o alterar la calidad y eficacia de los productos. Los productos a filtrar no deben afectar las características de los filtros. Se deben evaluar la adsorción de componentes de los productos y realizar pruebas de extracción y lixiviación. (Ver ítem 115).

113. Es necesario comprobar antes de su utilización, la integridad del filtro esterilizante, y debe confirmarse inmediatamente después de su utilización por un método adecuado, como la prueba de punto de burbuja, velocidad de difusión o mantenimiento de la presión.

114. Después de cada utilización debe confirmarse la integridad de los filtros críticos de gas y de venteo. La integridad de los demás filtros debe confirmarse a intervalos apropiados. Se debe considerar la posibilidad de un mayor control de la integridad del filtro en los procesos que involucran condiciones extremas, por ejemplo, la circulación de aire a temperatura elevada.

115. Deben determinarse durante la validación, aunque no está limitado al tiempo máximo de la solución antes de su prefiltración y el efecto sobre el *bioburden*, acondicionamiento del filtro con el volumen de fluido retenido si es necesario, tiempo empleado en filtrar un volumen conocido de solución a granel, flujo y diferencia de presión que debe aplicarse en el filtro, temperatura y máximo volumen de un producto a filtrar. Cualquier diferencia observada en el proceso de rutina con los parámetros validados debe ser registrada e investigada. Los resultados de estas comprobaciones deben estar registrados en la documentación del lote.

116. Los filtros esterilizante de líquidos debe ser descartados después del proceso de un lote. El mismo filtro esterilizante no debe ser usado durante más de una jornada de trabajo, a menos que dicho uso haya sido validado.

Procesamiento aséptico

117. El proceso aséptico es el manejo de producto estéril, envases primarios y/o accesorios en un ambiente controlado, en el cual el aire administrado, materiales y personal están regulados y dirigidos para prevenir la contaminación microbiana. Requerimientos adicionales aplican a tecnología de aislador o soplado/llenado/sellado (ver ítems 21 al 27)

118. El proceso aséptico debe estar claramente definido. Los riesgos asociados con el proceso aséptico, y cualquier requerimiento asociado, deben estar identificados, evaluados y apropiadamente controlados. La "estrategia de control de contaminación" de la empresa debe tener claramente definidos los criterios de aceptación de los puntos críticos de proceso, los requerimientos para el monitoreo y la revisión de la efectividad. Los métodos y procedimientos de control de los riesgos deben estar descriptos e implementados. Los riesgos residuales deben estar justificados.

119. Las precauciones para minimizar la contaminación microbiológica, con piretógenos y partículas, como parte de la "estrategia de control de contaminación" de la empresa, deben ser aplicadas durante la preparación del ambiente aséptico, durante todas las etapas del proceso incluyendo etapas previas o posteriores a la elaboración y hasta el sellado o cierre del producto en su envase final. Los materiales que puedan generar fibras no deben estar permitidos en las áreas limpias.

120. La duración de cada etapa del proceso de manufactura aséptica debe estar limitada a un tiempo máximo definido y validado incluyendo:

a) Tiempo entre la limpieza y la esterilización de equipos, componentes, envases y contenedores

b) Tiempo máximo antes del uso de los equipos, componentes, envases y contenedores luego de la esterilización. (*Holding time*)

c) Tiempo entre el comienzo de la preparación de la solución y el inicio de la etapa de fraccionamiento o llenado. Este tiempo debe estar definido para cada producto de acuerdo a su composición y al método de almacenamiento propuesto.

c) Tiempo máximo admisible de la etapa de llenado y sellado. Este tiempo debe estar definido para cada producto teniendo en cuenta su composición y el tipo de envase a utilizar.

d) Tiempo máximo para el ensamble aséptico de tubuladuras, equipos y accesorios.

f) Tiempo máximo entre la obtención del producto estéril y su llenado.

g) Tiempo máximo de exposición de los envases primarios esterilizados abiertos (incluyendo el llenado) antes de su cierre.

Validación del proceso aséptico

121. La validación del proceso aséptico debe incluir una prueba de simulación del proceso utilizando un medio nutritivo (llenado con medio de cultivo). La selección del medio de cultivo utilizado debe hacerse basándose en la forma farmacéutica del producto y en la selectividad, la claridad, la concentración y la idoneidad para la esterilización del medio de cultivo.

122. La prueba de simulación del proceso debe imitar, lo más exactamente posible, el proceso de fabricación aséptica habitual e incluir todas las fases críticas posteriores a la fabricación. Esta prueba de simulación también debe tener en consideración las diversas intervenciones conocidas que se produzcan durante la fabricación habitual, así como las situaciones de peor caso.

123. La prueba de simulación del proceso (PSP, *media fill*) debe realizarse como validación inicial con tres pruebas de simulación, consecutivas y satisfactorias, por turno y repetirse a intervalos definidos y después de cualquier modificación significativa del sistema HVAC, equipos, proceso, número de turnos y ante la necesidad de incluir nuevo personal. Normalmente las pruebas de simulación del proceso deben repetirse dos veces al año por turno y proceso. El número de simulaciones y la cantidad de unidades a llenar deben estar justificados por un análisis de riesgo.

124. El número de envases utilizados para el llenado con medio de cultivo debe ser suficiente para que la evaluación sea válida. Para lotes pequeños, el número de envases para llenado con medio de cultivo debe ser al menos igual al tamaño del lote del producto. El objetivo debe ser crecimiento cero y debe tenerse en cuenta lo siguiente:

- Cuando se llenen menos de 5.000 unidades, no debe detectarse ninguna unidad contaminada.
- Cuando se llenen entre 5.000 y 10.000 unidades:

  a) Si se detecta una unidad contaminada, se debe llevar a cabo una investigación, incluida la consideración de repetir el llenado con medio de cultivo;

  b) Si se detectan dos unidades contaminadas, se debe hacer una revalidación tras la pertinente investigación.

- Cuando se llenen más de 10.000 unidades:

a) Si se detecta una unidad contaminada, se debe llevar a cabo una investigación;

b) Si se detectan dos unidades contaminadas, se debe hacer una revalidación tras la pertinente investigación.

La investigación de un resultado positivo debe realizarse para determinar la causa raíz (si es posible) y para establecer las medidas correctivas y preventivas (CAPA) a implementar. Luego de la implementación de CAPA debe repetirse la prueba de simulación del proceso para validar la efectividad de las mismas. El número de repeticiones del PSP debe estar determinado por un análisis de riesgo, teniendo en consideración el número y tipo de CAPA y el nivel de contaminación encontrado. Normalmente el número mínimo es de 3 repeticiones, cualquier otra decisión debe estar debidamente justificada.

125. La obtención de incidentes intermitentes de contaminación microbiológica pueden ser indicativos de un nivel bajo de contaminación que debe ser investigado para corridas de cualquier tamaño. La investigación de fallos graves debe incluir el impacto potencial sobre la garantía de la esterilidad de los lotes fabricados desde el último llenado con medio de cultivo satisfactorio.

126. Si en los procesos de rutina se utiliza un gas inerte, en la PSP se debe sustituir por aire filtrado estéril igual que para romper el vacío.

127. Cuando en el monitoreo ambiental o pruebas de esterilidad se detecten microorganismos anaerobios, el uso de un gas inerte debe ser considerado para una PSP, ya que el gas inerte favorece su crecimiento.

128. Para los procesos que requieren fraccionamiento de polvos estériles, se deben reemplazar los mismos con placebos empleando envases idénticos a los utilizados en el proceso a evaluar. El agregado de medio de cultivo debe realizarse en línea, incorporando un dosificador de líquidos.

129. Las PSP para productos liofilizados deben incluir toda la línea del proceso de rutina incluyendo llenado, transporte, carga de la cámara, descarga y el sellado. El proceso de simulación debe representar el proceso de liofilizado con la excepción de la fase de congelamiento y de sublimación. Debe definirse el tiempo de vacio parcial, los parámetros a utilizar de acuerdo al medio empleado (temperatura de la cámara) y el tiempo de duración del ciclo.

130. Debe existir una lista aprobada de intervenciones inherentes al proceso y correctivas, que pueden ocurrir durante la producción de rutina y ser reproducible durante la PSP. Este listado debe estar incluido en un POE en el cual se incluya además la forma de realizar cada intervención. El mismo debe mantenerse actualizado para asegurar consistencia con las actividades de manufactura normales.

131. El tiempo máximo de llenado del proceso de rutina debe ser respetado durante la PSP. Si esto no es posible, la simulación debe ser de una duración tal que desafíe el proceso por ejemplo se realicen todas las intervenciones, se refleje la posible fatiga de operadores u equipos y la capacidad de mantener las condiciones ambientales requeridas.

132. La PSP debe incluir además el tiempo en el cual el proceso está interrumpido. Para este intervalo de tiempo debe quedar registro asociado del monitoreo ambiental, para asegurar el mantenimiento de las condiciones de grado A.

133. Si se realiza la manufactura en campaña, por ejemplo cuando se emplean aisladores o se fracciona un activo estéril, la PSP debe realizarse al inicio y al final de la campaña para

demostrar que durante todo el período de la campaña se mantienen las condiciones requeridas para la elaboración de todos los lotes incluidos.

134. Para la simulación de fraccionamiento de polvos estériles, el tamaño de lote utilizado en la PSP debe ser del mismo tamaño que el utilizado en las operaciones de rutina. Además, se debe incluir la evaluación microbiológica del resultado del placebo más medio de cultivo líquido seleccionado. El porcentaje de recuperación debe ser suficientemente alto para poder realizar una evaluación satisfactoria del proceso simulado y no comprometer la recuperación de ningún microorganismo.

135. Los envases seleccionados para la realización de la PSP deben ser del mismo formato y tamaño que los utilizados en las operaciones de rutina. En caso de utilizar envases de color, éstos deben reemplazados por unidades transparentes para asegurar la detección visual del crecimiento microbiano luego de la incubación.

136. Las unidades obtenidas en la PSP deben ser invertidas repetidas veces, antes de su incubación, para asegurar el contacto del medio de cultivo con toda la superficie interior de los envases. Las unidades con defectos cosméticos, las muestras retiradas para control de peso (no destructivo) deben estar identificadas e incubadas junto con las otras unidades. El número de unidades descartadas y no incubadas durante la PSP debe ser comparable con las descartadas durante la rutina.

137. La incubación debe realizarse por 14 días, los primeros 7 días a temperatura de 22,5 ± 2,5°C y los restantes a 32,5± 2,5°C. Para cada condición de incubación debe realizarse el control visual de todas las unidades involucradas en la PSP y el resultado registrarse. Los equipos o cámaras de incubación calificados deben tener la capacidad adecuada para incubar todas las unidades al mismo tiempo.

138. Los microorganismos aislados de las unidades contaminadas deben ser identificados a nivel de especie para facilitar la determinación de la posible causa de la contaminación.

139. Los lotes de productos manufacturados en la misma línea, con posterioridad a la realización de la PSP, deben quedar en cuarentena hasta la resolución favorable de la simulación realizada.

140. La cualificación de los operarios para trabajar en las áreas asépticas es fundamental y debe incluir la realización exitosa de una PSP. Cuando el resultado de la PSP indica que el operador ha fallado en la simulación, se debe restringir el acceso a las áreas del operador, como acción inmediata, hasta que quede demostrada su idoneidad para realizar tareas asépticas.

141. Toda prueba de simulación de proceso debe estar completamente documentada incluyendo conciliación de unidades procesadas, cambio de custodia del lote de la PSP, intervenciones realizadas con horario de inicio y fin, revisación visual a las diferentes temperaturas de incubación, resultados obtenidos y conclusión.

Sistema cerrado

142. Un sistema cerrado puede ser de un solo uso (descartable) o fijo con tanques y cañerías instaladas en las áreas. Las consideraciones en este apartado se aplican a ambos sistemas

143. El uso de un sistema cerrado reduce el riego de contaminación microbiológica y química debido a las intervenciones del personal. Los monitoreos de partículas viables y no viables deben estar asociados a la documentación de lote.

144. El diseño y la selección de cualquier sistema cerrado debe asegurar el mantenimiento de la esterilidad. Las tuberías/cañerías que no son ensambladas antes de la esterilización deber estar diseñadas para ser conectadas asépticamente, por ejemplo con conectores asépticos o por sistemas de fusión.

145. Deben realizarse test de integridad de los componentes del sistema cerrado cuando existe un riesgo que compromete la esterilidad del producto. La forma en la cual se realizan debe estar sujeta a un análisis de riesgo.

146. El entorno donde se ubica el sistema cerrado depende exclusivamente del propio sistema. Si existe un riesgo por el cual no se garantice que el sistema permanece íntegro durante todo el proceso el entorno debe cumplir especificaciones de grado A. Si el sistema permanece íntegro puede estar ubicado en áreas de menor grado incluyendo las de grado D.

Tecnología de soplado/llenado/sellado.

147. Se debe usar un análisis de riesgo para justificar el diseño del equipo de soplado/llenado/sellado (ESLS) y los controles operacionales. Estos controles deben estar alineados con la "estrategia de control de contaminación" de la empresa. Los aspectos a ser considerados deben incluir:

a) Determinación de la zona crítica que debe ser protegida de la contaminación y su control

b) Control ambiental y su monitoreo, ambos para el ESLS y el ambiente circundante en el cual está ubicado.

c) Test de integridad de las estaciones de alimentación del ESLS

d) Tiempo de duración del llenado del lote y de la campaña (de corresponder)

e) Control del polímero del envase primario

f) Limpieza en el lugar y sanitización del equipo, aire y estaciones de alimentación.

148. Todas las etapas del proceso con producto expuesto deben cumplir requerimientos de Grado A.

149. Los materiales usados para la formación del envase primario deben ser controlados para determinar la contaminación externa por partículas y microorganismos. Se debe realizar un análisis de riesgo para determinar el control de los materiales, almacenamiento y sistema de distribución, con el fin de asegurar el mantenimiento de las condiciones requeridas de seguridad.

150. En el procedimiento de llenado aséptico deben estar claramente definidas las intervenciones que requieran cese del llenado y, cuando corresponda, la re-esterilización de la máquina llenadora. Si estas situaciones ocurren durante los procesos de rutina, deben estar incluidas durante la simulación de llenado aséptico.

151. Durante la validación de funcionamiento las muestras de los envases llenos deben ser analizadas por ejemplo para verificar facilidad de apertura y grosor de la pared del envase primario. El tamaño de muestra y la frecuencia de estos análisis deben basarse en un análisis de riesgo.

Sistema de un solo uso

152. La tecnología de un sistema de un solo uso (SSU) utilizada en la manufactura de los productos medicinales estériles están diseñados para reemplazar los equipos reusables. Los componentes que integran un SSU son, entre otros, bolsas, filtros, tubos, conectores, tanques de almacenamiento y sensores.

153. Existen riesgos asociados a SSU que incluyen, pero no están limitados, a:

a) Interacción entre el producto y la superficie de contacto (adsorción, lixiviables y extractables);

b) Mayor fragilidad que los sistemas reusables;

c) Mayor número y complejidad de operaciones y conexiones manuales:

d) Diseño de ensamblaje;

e) Para los filtros grado esterilizante la posibilidad de realizar el test de integridad previo a su uso (se requiere análisis de riesgo);

f) Test de integridad del sistema cerrado;

g) Riesgo de pinchaduras y pérdidas, que debe ser minimizado;

h) Asegurar que la esterilidad del sistema cerrado no se compromete cuando es extraído del envoltorio externo;

i) Calificación de los proveedores del SSU, incluyendo esterilización de los componentes del sistema.

154. La superficie en contacto con producto del SSU, en las condiciones del proceso, no deben ser adsortivas, aditivas ni reactivas.

155. Los datos aportados por el proveedor del SSU deben ser tenidos en cuenta para asegurar que los extractables y lixiviables no alteran la calidad del producto. Un análisis de riesgo debe ser realizado para cada componente para evaluar los datos de los extractables. Para los componentes considerados de alto riesgo, en caso de almacenamiento prolongado, se debe realizar, además, un estudio de las sustancias lixiviables, incluyendo su relación con la seguridad del producto.

156. El diseño del SSU debe garantizar el mantenimiento de la integridad durante todas las actividades involucradas en el proceso, especialmente la integridad estructural del componente de SSU bajo procesos extremos y sus condiciones de transporte, como por ejemplo procesos de congelamiento y descongelamiento. En este caso debe incluirse verificación integral de conexiones asépticas bajo estas circunstancias.

Liofilización

157. La liofilización es un proceso crítico para los productos o materiales estériles. Como toda actividad que puede afectar la esterilidad de un producto o material debe estar considerada como una extensión del proceso de llenado aséptico. Los equipos de liofilizado y sus procesos deben estar diseñados para asegurar que la esterilidad de un producto o material se mantiene durante todo el tiempo de la liofilización, previniendo la contaminación microbiológica y de partículas. Las medidas de control deben estar determinadas en la "estrategia de control de contaminación" de la empresa.

158. Los liofilizadores deben ser esterilizados antes de cada carga, incluyendo, de corresponder, el sistema de cierre de los envases parcialmente taponados. El equipo debe ser protegido de la contaminación luego de la esterilización.

159. Las bandejas de los liofilizadores deben ser revisadas con frecuencia predeterminada para asegurar que no existan deformidades.

160. La integridad del sistema debe ser monitoreada incluyendo el test de fuga. La fuga máxima permitida de aire en el liofilizador debe estar especificada.

161. En relación a la carga y descarga del liofilizador:

a) La forma de realizar la carga del liofilizador debe estar especificada y documentada.

b) El transporte de los insumos a liofilizar debe realizarse en ambiente grado A.

c) Los patrones de flujo de aire no deben verse afectados negativamente por los dispositivos de transporte y ventilación de la zona de carga. Un nivel de limpieza Grado A debe ser mantenido y verificado cuando los recipientes no sellados se exponen al medio ambiente.

d) Los utensilios utilizados durante la transferencia, para la carga o descarga del liofilizador (como bandejas, bolsas, dispositivos de colocación, pinzas, etc.), deben ser sometidos a un proceso de esterilización validado.

e) Cuando los tapones no son presionados para cerrar los envases antes de abrir la cámara de liofilizador, los productos descargados deben permanecer en un ambiente grado A durante la manipulación posterior.

Acabado de productos estériles.

162. Los viales liofilizados parcialmente cerrados o las jeringas prellanadas deberán mantenerse en todo momento bajo condiciones de grado A hasta que el tapón sea completamente insertado o cerradas.

163. Los envases se cerrarán mediante métodos validados adecuadamente. El 100%de los envases cerrados por fusión como, por ejemplo, las ampollas de vidrio o plástico deben someterse a una prueba de integridad. De los otros envases, se someterán muestras a la prueba de integridad según procedimientos adecuados.

164. El sistema de cerrado para viales llenados asépticamente no está totalmente terminado hasta que el precinto de aluminio ha sido sellado en el vial taponado. Por tanto, el sellado del precinto debe realizarse lo más pronto posible tras la inserción del tapón.

164.1. Dado que el equipo utilizado para sellar los precintos de los viales puede generar grandes cantidades de partículas no viables, éste debe colocarse en una estación separada dotada de una extracción de aire adecuada.

164.2. El precintado de los viales puede llevarse a cabo como un proceso aséptico utilizando precintos esterilizados, o como un proceso limpio fuera de la zona aséptica. Cuando se lleva a cabo este último procedimiento, los viales deben protegerse por condiciones de grado A hasta que abandonen la zona aséptica, y después, los viales tapados deben protegerse con un suministro de aire de grado A hasta que el precinto haya sido sellado.

164.3. Los viales sin tapones o con tapones desplazados deberán rechazarse antes del precintado. Cuando en la estación de precintado sea necesaria la intervención humana, se

utilizará la tecnología adecuada para prevenir el contacto directo con los viales y minimizar la contaminación microbiana.

164.4. Para asegurar las condiciones requeridas y minimizar las intervenciones humanas directas en el proceso de precintado, pueden ser beneficiosas las barreras de acceso restringido y los aisladores.

165. En los envases cerrados al vacío se comprobará el mantenimiento de este vacío tras un periodo adecuado y previamente determinado y durante su vida útil.

166. Los envases de productos parenterales llenos deben inspeccionarse individualmente para detectar la contaminación por materia extraña u otros defectos. Si la inspección se hace visualmente, debe llevarse a cabo en condiciones adecuadas y controladas de iluminación y fondo. Los operarios cualificados que realicen la inspección deben someterse a controles periódicos de agudeza visual (al menos semestralmente) con lentes si los usan. Durante dicha inspección deben tener descansos frecuentes, los que deben registrarse. La cualificación debe realizarse usando sets de muestras apropiados y teniendo en consideración los peores escenarios (por ejemplo: tiempo de inspección, velocidad de línea, tamaño de los componentes o fatiga al final del turno). Cuando se utilicen otros métodos de inspección, el proceso debe validarse y se debe comprobar la eficacia del equipo/s al inicio y periódicamente. Dichos desafíos deben quedar registrados.

167. Los resultados de la inspección, los tipos de defectos y los niveles de las tendencias deben registrarse. El porcentaje de rechazados por diferentes defectos debe también ser analizados en los estudios de tendencias. Se deben investigar las tendencias adversas o descubrimientos de nuevos tipos de defectos. En el caso de productos ya comercializados, debe evaluarse el impacto del defecto como parte de la investigación.

Control de calidad.

168. El ensayo de esterilidad aplicado al producto terminado debe considerarse sólo como el último elemento de una serie de medidas de control mediante las que se garantice la esterilidad. Debe interpretarse como parte de un conjunto que incluya la revisión de los registros de las condiciones ambientales y del procesado del lote. El ensayo debe validarse respecto al producto correspondiente.

168.1 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 que demuestre que la prueba original no era válida.

169. En aquéllos casos en los que se haya autorizado la liberación paramétrica, debe prestarse especial atención a la validación y la supervisión de todo el proceso de fabricación. (Anexo 11)

170. Las muestras que se tomen para el ensayo de esterilidad deberán ser representativas del conjunto del lote, pero entre ellas deberán incluirse especialmente muestras tomadas de las partes del lote que se consideren con mayor riesgo de contaminación como, por ejemplo:

a) en el caso de productos que se hayan llenado asépticamente, las muestras incluirán envases llenados al principio y al final del lote y después de cualquier intervención significativa;

b) en el caso de productos que se hayan sometido a esterilización por calor en su envase final, deberá procurarse tomar muestras procedentes de la parte potencialmente más fría de la carga.

171. Para los productos inyectables, el agua para inyección, el producto intermedio (si corresponde) y el producto final deben ser controlados para detectar endotoxinas empleando un método establecido en la farmacopea y que haya sido validado para cada tipo de producto. Para soluciones parenterales de gran volumen, siempre se debe hacer el monitoreo de agua, los productos intermedios y el producto final. Cuando una muestra no pasa la prueba, se debe investigar la causa de la falla y se deben tomar las medidas necesarias. Se pueden utilizar métodos alternativos a los de la farmacopea si están validados, justificados y autorizados

172. La esterilidad del producto terminado está garantizada por la validación del ciclo de esterilización en el caso de los productos terminalmente esterilizados, y por pruebas de simulación de proceso para corridas de productos procesados asépticamente. Los registros de procesamiento por lotes y, en el caso de procesamiento aséptico, los registros de la calidad ambiental, se deben examinar en conjunto con los resultados de las pruebas de esterilidad. El procedimiento de prueba de esterilidad se tiene que validar para un producto determinado.

173. Se puede considerar el uso de métodos rápidos microbiológicos para sustituir los métodos microbiológicos tradicionales, y obtener resultados prontos sobre la calidad microbiológica de, por ejemplo, el agua, el medio ambiente o la biocarga, sólo si están correctamente validados y si se realiza una evaluación comparativa del método rápido propuesto respecto del método de farmacopea.

ANEXO 2

TOMA DE MUESTRAS DE MATERIALES DE PARTIDA Y DE ACONDICIONAMIENTO

Principio

La toma de muestras es una operación importante en la que sólo se toma una pequeña fracción de un lote. No pueden sacarse conclusiones válidas sobre la totalidad basándose únicamente en pruebas que se han realizado en muestras no representativas. Así pues, la correcta toma de muestras es una parte esencial de un sistema de Garantía de Calidad.

Nota: La toma de muestras se trata en la Parte A - Capítulo 6 de la presente Guía, puntos del 6.11 al 6.14. Éste Anexo proporciona información adicional sobre la toma de muestras de los materiales de partida y de acondicionamiento.

Personal

1. El personal que toma las muestras recibirá una formación regular, tanto inicial como continua, en las disciplinas pertinentes para la correcta toma de muestras.
Esta formación incluirá:

a) planes de toma de muestras,
b) procedimientos escritos de toma de muestras y condiciones de almacenamiento hasta su análisis,
c) técnicas y equipos para la toma de muestras,
d) riesgos de contaminación y/o contaminación cruzada,
e) precauciones que hay que tomar con respecto a sustancias inestables y/o estériles, tipos de envases,
f) importancia de la evaluación del aspecto visual de materiales, envases y etiquetas,
g) importancia del registro de cualquier circunstancia inesperada o inusual.

Materiales de partida

2. La identidad de un lote completo de un material de partida sólo puede garantizarse si se toman muestras individuales de todos los envases y se lleva a cabo un ensayo de identidad en cada muestra.

3. Se puede permitir tomar muestras de sólo algunos de los envases del lote, cuando se haya establecido un procedimiento validado para garantizar que ningún envase individual de material de partida se haya etiquetado incorrectamente. La validación tendrá en cuenta al menos los siguientes aspectos:

- naturaleza y grado de cumplimiento de los estándares de BPF del fabricante, del proveedor, del medio de transporte y las condiciones de almacenamiento previo a la recepción (si corresponde) y el conocimiento que tienen éstos de los requisitos de las Buenas Prácticas de Fabricación de la industria farmacéutica;
- el sistema de Garantía de Calidad del fabricante del material de partida; por inspecciones o estudios de tendencias de datos de control de calidad completos de los materiales de partida.
- las condiciones de fabricación en las que se ha producido y controlado el material de partida; naturaleza del material de partida y de los medicamentos en los que vaya a usarse.

Bajo estas premisas, es posible que pueda aceptarse un procedimiento validado que exima del ensayo de identidad en cada envase de material de partida que llegue, en los casos siguientes:

- materiales de partida procedentes de un fabricante o planta de fabricación de un único producto
- materiales de partida que llegan directamente de un fabricante o en el envase sellado del fabricante, cuando hay antecedentes de confianza y el comprador (el fabricante de medicamento) o un organismo acreditado han llevado a cabo auditorías regulares del sistema de Garantía de Calidad del fabricante y del sistema de transporte.

Debe validarse satisfactoriamente este procedimiento en el caso de:

- materiales de partida suministrados por intermediarios como los corredores (*brokers*) si no se conoce el origen de fabricación o no ha sido sometido a auditoría;
- materiales de partida destinados a ser usados en productos parenterales.

4. Podrá evaluarse la calidad de un lote de materiales de partida tomando y ensayando una muestra representativa. Pueden usarse para este propósito las muestras tomadas para los ensayos de identidad. El número de muestras tomadas para la preparación de una muestra representativa se determinará estadísticamente y se especificará en un plan de toma de muestras. También se definirá el número de muestras individuales que pueden mezclarse para formar una muestra compuesta, teniendo en cuenta la naturaleza del material, la información sobre el proveedor y la homogeneidad de la muestra compuesta.

5. Para los materiales de partida estériles deberá justificarse y registrarse el momento de realizar la toma de muestra para identificación de cada envase antes de su uso. Es aceptable la toma de muestra de materiales de partida estériles en forma concurrente con la elaboración del producto a efectos de minimizar los riesgos asociados a las aperturas y manipuleos de envases.

Material de acondicionamiento

6. El plan de toma de muestras para los materiales de acondicionamiento tendrá en cuenta al menos los puntos siguientes:

- la cantidad recibida,
- la calidad exigida,
- la naturaleza del material (p.ej. materiales de acondicionamiento primario y/o materiales impresos),
- los métodos de producción y
- el conocimiento que se tenga del sistema de Garantía de Calidad del fabricante de materiales de acondicionamiento basado en auditorías.

7. El número de muestras tomadas se determinará estadísticamente y se especificará en un plan de toma de muestras.

ANEXO 3

MUESTRAS DE REFERENCIA Y MUESTRAS DE RETENCIÓN

1. Alcance

1.1 El presente Anexo contiene requerimientos sobre la toma y conservación de muestras de referencia de materiales de partida, material de acondicionamiento y de productos terminados y de muestras de retención de productos terminados.

2. Principio

2.1 Las muestras se mantienen con dos propósitos; en primer lugar, para servir como muestra para controles analíticos y, en segundo lugar, para tener un ejemplar de producto completamente terminado. Por lo tanto, las muestras pueden incluirse en dos categorías:

Muestras de referencia: muestra de un lote de material de partida, material de acondicionamiento o de producto terminado que se conserva con el propósito de servir como muestra para análisis en caso de que sea necesario, durante el periodo de validez del lote en cuestión. Siempre que la estabilidad lo permita, se conservarán asimismo muestras de productos obtenidos en fases intermedias críticas de la fabricación (p. ej. aquellos que requieran controles analíticos y liberación) o de productos intermedios que se envíen fuera del control del fabricante.

Muestras de retención: muestra de un producto completamente acondicionado tomada de un lote de producto terminado. Se almacena con fines de identificación, por ejemplo, en lo referente a la presentación, material de acondicionamiento, etiquetado, prospecto, número de lote o fecha de caducidad si es necesario, durante el período de validez del lote en cuestión. En casos excepcionales, pueden satisfacerse estas necesidades sin almacenar muestras duplicadas, p. ej. cuando se acondicionan pequeñas cantidades de un lote para distintos mercados o en la producción de medicamentos muy caros.

Para los productos terminados, en muchos casos las muestras de referencia y de retención tendrán una apariencia idéntica, es decir, como unidades completamente acondicionadas. En tales circunstancias, las muestras de referencia y de retención pueden considerarse como intercambiables.

2.2 Es necesario que el titular de la autorización de comercialización, tal y como se especifica en las secciones 7 y 8, conserve muestras de referencia y/o retención de cada lote de producto terminado y, en el caso del fabricante, que conserve muestras de referencia de cada lote de material de partida (con ciertas excepciones, véase 3.2. más abajo) y/o productos intermedios cuando corresponda. Se puede aceptar que las muestras de los materiales de acondicionamiento impresos estén disponibles formando parte de los productos terminados que se conserven como muestras de referencia y/o retención.

2.3 Las muestras de referencia y/o retención sirven como un modelo del lote de producto terminado o de los materiales de partida, y pueden ser estudiadas en caso de, por ejemplo, reclamos de calidad relativas a la forma farmacéutica, dudas sobre el cumplimiento de las especificaciones contenidas en la autorización de comercialización, sobre etiquetado/acondicionado o informes de farmacovigilancia.

2.4 Se deben conservar registros de trazabilidad de las muestras y deberán estar disponibles para su revisión por las autoridades competentes.

3. Duración del almacenamiento

3.1 Las muestras de referencia y retención de cada lote de producto terminado deberán conservarse al menos hasta un año después de la fecha de caducidad. La muestra de referencia deberá encontrarse con el acondicionamiento primario correspondiente al producto terminado o en un envase del mismo material que el material de acondicionamiento primario en el que se comercializa el medicamento.

3.2 Las muestras de materiales de partida (distintas de los disolventes, gases o agua empleados en la fabricación) se conservarán durante al menos hasta un año después de la fecha de vencimiento del último lote del medicamento elaborado. Ese tiempo podrá ser más breve si el periodo de estabilidad del material, según conste en las especificaciones correspondientes, es más corto. Los materiales de acondicionamiento deberán conservarse durante el periodo de validez del producto terminado en cuestión.

4. Tamaño de las muestras de referencia y retención

4.1 La cantidad entre ambos tipos de muestras, de referencia y de retención, debe ser de un tamaño suficiente que permita llevar a cabo, al menos en tres ocasiones (dos obligatorias destinadas a la autoridad sanitaria y una opcional para uso del laboratorio), los controles analíticos completos del lote de acuerdo con el dossier de autorización de comercialización que ha sido evaluado y aprobado por la(s) autoridad(es) competente(s). Cuando el lote sea compartido por distintas presentaciones, las unidades para realizar los ensayos podrán provenir de las diferentes presentaciones del lote en cuestión. Cuando esto sea necesario, deberán utilizarse envases sin abrir para llevar a cabo cada serie de ensayos. Cualquier excepción propuesta a esto deberá justificarse, y ser acordada con la autoridad competente.

4.2 Las muestras de referencia deben ser representativas del lote de material de partida, producto intermedio o producto terminado del que se tomen. Pueden tomarse otras muestras para controlar alguna etapa crítica de un proceso (p. ej. comienzo o fin de un proceso). Cuando un lote se acondicione en dos o más operaciones distintas de acondicionado se deberá tomar, al menos, una muestra de retención de cada operación individual. Cualquier excepción propuesta a esto deberá justificarse, y ser acordada con la autoridad competente.

4.3 Se debe asegurar que todos los materiales y equipos analíticos necesarios para llevar a cabo todos los análisis establecidos en las especificaciones del producto están disponibles o pueden obtenerse fácilmente hasta un año tras la fecha de caducidad del último lote fabricado.

5. Condiciones de almacenamiento.

5.1 La conservación de las muestras de referencia de sustancias activas debe estar de acuerdo con las condiciones de conservación expresadas en el certificado del proveedor.

5.2 Las condiciones de almacenamiento de producto terminado deberán estar de acuerdo con la autorización de comercialización (p. ej. almacenamiento en refrigeración cuando sea pertinente).

6. Acuerdos por escrito

6.1 Cuando el titular de la autorización de comercialización no sea la misma entidad legal que la de la planta de fabricación, dentro del territorio Nacional, la responsabilidad de tomar las muestras de referencia/retención se establecerá en un acuerdo escrito entre ambas partes, conforme a lo dispuesto en el Capítulo 7 de la Guía de BPF.

6.2 La Persona Cualificada que certifique un lote para su puesta en el mercado deberá asegurar que todas las muestras de referencia y retención pertinentes estén disponibles en todo momento. Cuando sea necesario, las medidas que aseguren esta disponibilidad constarán en un acuerdo por escrito.

6.3 Cuando en la fabricación de un producto terminado intervenga más de una planta, la disponibilidad de acuerdos por escrito es clave para regular el muestreo.

7. Muestras de referencia - Generalidades

7.1 Las muestras de referencia están destinadas a la realización de controles analíticos y, por lo tanto, deberán estar, cuando sea necesario, a disposición del laboratorio de control de calidad. En el caso de materiales de partida y/o material de empaque, pueden estar en poder del elaborador y/o del titular del certificado de comercialización, conforme a lo establecido en el contrato. En el caso de productos terminados, las muestras se encontrarán en las instalaciones habilitadas del titular de la autorización de comercialización. Cualquier excepción propuesta a esto deberá justificarse, y ser acordada con la autoridad competente.

8. Muestras de retención - Generalidades

8.1 La muestra de retención debe representar el lote de producto terminado tal y como se ha distribuido.

9. Muestras de Referencia y Retención de productos de importación.

9.1 Cuando se abra el material de acondicionamiento secundario, por ejemplo, para sustituir el estuche o el prospecto, deberá conservarse una muestra de retención del medicamento por cada operación de acondicionamiento, dado que existe un riesgo de contaminación cruzada durante el estuchado. Es importante tener la capacidad de identificar rápidamente quien es el responsable en el caso de contaminación cruzada durante el acondicionamiento (el fabricante original o el importador que acondiciona), dado que esto afectaría al ámbito de cualquier retiro que se produzca.

10. Muestras de Referencia y retención en el caso de cierre de una empresa

10.1 Cuando un titular de una autorización de comercialización cesa en sus actividades definitivamente, es probable que sigan en el mercado muchos lotes de medicamentos que no hayan caducado. Para que esos lotes puedan seguir en el mercado, el titular deberá tomar medidas concretas para la transferencia de las muestras de referencia y retención (y la documentación pertinente a efectos de BPF) a una instalación autorizada para su almacenamiento. El titular de una autorización de comercialización debe demostrar a la Autoridad Competente que las medidas para el almacenamiento son satisfactorias y que las muestras están disponibles para su análisis en caso necesario.

10.2 Si el laboratorio fabricante no está en condiciones de realizar las medidas necesarias, estas se podrán delegar en otro fabricante. El laboratorio titular de la autorización de comercialización es responsable de dicha delegación y de aportar toda la información que sea necesaria a la Autoridad Competente.

10.3 Estos requisitos son asimismo de aplicación en los casos de cese de actividades de un fabricante ubicado fuera del país. En estos casos, el importador es especialmente responsable de asegurar que se adoptan medidas necesarias para garantizar la disponibilidad de dichos tipos de muestras.

ANEXO 4

MATERIALES DE REFERENCIA

PARA ENSAYOS FÍSICO - QUÍMICOS

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

A.- MATERIALES DE REFERENCIA DE MATERIAS PRIMAS DE USO FARMACÉUTICO

2. Consideraciones correspondientes a Sustancias Codificadas en Farmacopea Argentina y/o en alguna de las Farmacopeas internacionalmente reconocidas

2.1 El análisis de materias primas codificadas en Farmacopea Argentina y/o en Farmacopeas Internacionalmente reconocidas, como así también el análisis de productos terminados que las contengan, deberá llevarse a cabo utilizando, toda vez que la metodología analítica lo requiera, Materiales de Referencia incluidos en el punto 2.2

2.2 Materiales de Referencia admitidos para Sustancias Codificadas

a) Sustancias y Espectros Infrarrojo de Referencia provenientes de A.N.M.A.T. - I.NA.ME., Farmacopea Argentina o Farmacopeas Internacionalmente reconocidas.
b) Estándares Secundarios, desarrollados en el país, bajo responsabilidad del usuario, traceables a Materiales de Referencia mencionados en el ítem 2.2 a).

2.3 Origen de la materia prima para el desarrollo de Estándares Secundarios: La materia prima tendrá los siguientes orígenes alternativos:

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

2.4 Análisis a realizar para el desarrollo de Estándares Secundarios: Las metodologías analíticas a utilizar para el desarrollo de Estándares Secundarios y las especificaciones adoptadas para los mismos, deberán ser, preferentemente, aquellas incluidas en la correspondiente monografía de la Farmacopea de la cual provenga la Sustancia de Referencia a la cual será traceable dicho Estándar, o bien las incluidas en la correspondiente monografía de alguna de las otras Farmacopeas mencionadas en 2.2 a).
Para metodologías que requieran el uso de Sustancias de Referencia, deberán hacerse tantas determinaciones independientes de las mismas como del Estándar Secundario en desarrollo.

2.5 Cantidad mínima de determinaciones a realizar:

a) cuatro para los siguientes ensayos:

- Contenido de agua
- Valoración volumétrica y determinación del factor de la solución titulante
- Valoración por Cromatografía Líquida de Alta Eficacia
- Impurezas de sustancias no quirales y quirales por Cromatografía Líquida de Alta Eficacia
- Valoración por Cromatografía Gaseosa

b) tres para los siguientes ensayos:

- Absortividad específica y/o relación de absorbancias
- Polarimetría
- Punto de fusión
- Pérdida por secado
- Impurezas por Cromatografía en Capa Delgada

c) dos para los siguientes ensayos:

- Impurezas orgánicas volátiles por Cromatografía Gaseosa
- Cenizas sulfatadas

d) una determinación de:

- Espectroscopía Infrarroja
- Metales Pesados

Cuando las dispersiones obtenidas en los métodos precedentes no sean satisfactorias, deberá aumentarse la cantidad de determinaciones independientes.

2.6- Vigencia y Reanálisis de Materiales de Referencia de Sustancias Codificadas

2.6.1 La vigencia de las Sustancias y Espectros Infrarrojo de Referencia provenientes de A.N.M.A.T. - I.NA.ME., Farmacopea Argentina o Farmacopeas internacionalmente reconocidas, será determinada por las respectivas entidades que los desarrollan y establecen.

2.6.2 La vigencia de los Espectros Infrarrojo desarrollados en el país bajo responsabilidad de los usuarios, será determinada por los mismos.

2.6.3 Los Estándares Secundarios podrán reanalizarse. Se mantendrán vigentes en tanto sigan cumpliendo con las correspondientes especificaciones, evitando el innecesario descarte de sustancias que conservasen su aptitud. Los reanálisis de los Estándares Secundarios serán programados por los respectivos usuarios en función de la estabilidad de la sustancia (generalmente con una frecuencia de 2 ó 3 años), o definiendo períodos más cortos para los casos de sustancias altamente inestables, considerando las condiciones de fraccionamiento, manipuleo, acondicionamiento y conservación empleadas.

2.6.4 Deberán realizarse, por lo menos, dos determinaciones independientes de cada uno de los ensayos descriptos en la monografía correspondiente, con excepción de las identificaciones y del poder rotatorio. En caso de que los métodos de análisis requieran el uso de Sustancias de Referencia, deberán hacerse tantas determinaciones independientes de las mencionadas sustancias como del Estándar Secundario en reanálisis.

2.7 Trazabilidad de Estándares Secundarios: Durante el desarrollo y/o reanálisis de los Estándares Secundarios, deberá implementarse la trazabilidad a la correspondiente Sustancia de

Referencia vigente, proveniente de A.N.M.A.T. - I.NA.ME., Farmacopea Argentina y/o Farmacopeas internacionalmente reconocidas.

3. Consideraciones correspondientes a Sustancias No Codificadas en Farmacopea Argentina ni en Farmacopeas internacionalmente reconocidas

3.1 El análisis de materias primas que no se encuentren codificadas en Farmacopea Argentina ni en Farmacopeas internacionalmente reconocidas, como así también el análisis de productos terminados que las contengan, deberá llevarse a cabo utilizando, toda vez que la metodología analítica lo requiera, los Materiales de Referencia incluidos en el ítem 3.3.

3.2 Si Farmacopea Argentina y/o alguna Farmacopea internacionalmente reconocida, en el transcurso de la vida útil del Estándar de Trabajo, codificaran la sustancia y/o establecieran la correspondiente Sustancia de Referencia, los requisitos a cumplimentar por el Estándar en cualquiera de los mencionados aspectos, pasarán a ser, en un término no mayor a dos años, los correspondientes a un Estándar Secundario.

3.3 Materiales de Referencia admitidos para Sustancias No Codificadas

Estándares de Trabajo y Espectros Infrarrojo desarrollados en el país bajo responsabilidad del usuario.

La materia prima para el desarrollo de Estándares de Trabajo tendrá los siguientes orígenes alternativos:

- Casa matriz del propio laboratorio innovador de la sustancia
- Elaboradores no innovadores
- Síntesis propia realizada en el país
- Lotes de materia prima purificada, adquiridos para la elaboración de productos
- Lotes de materia prima tal cual, adquiridos para la elaboración de productos

3.4 Análisis a realizar para el desarrollo de Estándares de Trabajo

3.4.1 Los métodos empleados deberán estar validados por el usuario o por bibliografía que los avale, la cual deberá ser de nivel reconocido.

3.4.2 A fines de garantizar la validez de la identificación, la valoración y la pureza de estos estándares en desarrollo, surge la necesidad de reforzar los análisis con algunas técnicas complementarias, dando origen al siguiente listado de metodologías:

a) Caracterización estructural por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y Espectroscopía de Masas (EM).
b) Espectroscopía Infrarroja (EI).
c) Determinación de Punto de fusión (PF) y Punto de fusión mezcla (PFM), cuando corresponda.
d) Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB).
e) Determinación del Contenido de agua (por Karl Fischer o Coulombimetría) y/o Pérdida por desecación.
f) Espectrofotometría Ultravioleta, cuando corresponda.
g) Polarimetría, cuando corresponda.
h) Cromatografía en Capa Delgada (CCD).
i) Impurezas orgánicas por Cromatografía Líquida de Alta Eficacia (CLAE), con detector de arreglo de diodos.
j) Solventes residuales por Cromatografía Gaseosa (CG).
k) Impurezas inorgánicas por análisis de metales pesados, cenizas sulfatadas o Espectroscopía de Absorción Atómica.
l) Volumetría, toda vez que sea factible.

3.4.3 La caracterización estructural, conducente a determinar la identidad de la sustancia, se realizará a través de técnicas que permitan la correcta asignación de los átomos de C y de H constitutivos de la molécula, siendo adecuada la Resonancia Magnética Nuclear asociada con Espectroscopía de Masas. De esta manera podrán descartarse isómeros y/o sustancias de estructuras estrechamente relacionadas.

3.4.4 La Espectroscopía Infrarroja deberá realizarse de manera de no alterar el estado sólido de la muestra. Cuando se utilice esta técnica a partir del desarrollo de un segundo Estándar de Trabajo, podrá establecerse la trazabilidad al Estándar de Trabajo anterior, analizando ambos estándares en paralelo. Si la finalidad del ensayo fuera solamente identificar la estructura molecular y se encontraran diferencias entre los espectros de los Estándares, deberá buscarse un solvente adecuado para la recristalización simultánea de ambos, proceder a la misma, repetir los espectros y compararlos.

3.4.5 El Punto de fusión y el Punto de fusión mezcla no se determinarán cuando el calentamiento produzca descomposición y la misma interfiera en la determinación. El Punto de fusión mezcla se realizará, cuando corresponda, sobre la mezcla con el estándar anterior.

3.4.6 El perfil calorimétrico de las sustancias a través de Calorimetría Diferencial de Barrido, contribuye significativamente a la identificación de las mismas, a la evaluación del estado sólido en relación a las formas amorfas o polimórficas presentes y a la tipificación del tipo de isomería óptica presente en las sustancias quirales.

3.4.7 Se seleccionará para su implementación uno de los siguientes ensayos: Contenido de agua ó Pérdida por secado. La selección se basará en las características particulares del estándar en desarrollo.

3.4.8 Si la molécula de la sustancia posee centros, planos o ejes quirales, será necesario evaluar si la misma se presenta en forma de racemato, compuesto racémico o como alguno de los isómeros ópticos puro o impurificado. La determinación de la Rotación Óptica provee información al respecto cuando el Poder Rotatorio es de magnitud considerable. Se obtienen resultados satisfactorios con adecuados sistemas quirales de Cromatografía Líquida de Alta Eficacia, que demandan menor cantidad de muestra y aportan información más específica sobre el tema.

3.4.9 Las impurezas orgánicas determinadas por Cromatografía en Capa Delgada, por Cromatografía Líquida de Alta Eficacia, o por Cromatografía Gaseosa, no deberán estar presentes en cantidades que individualmente excedan el 0,2 %, y la sumatoria de las mismas no deberá ser mayor al 1 %. De no cumplimentarse estos requerimientos, deberán presentarse estudios toxicológicos para garantizar la inocuidad de las impurezas presentes, estableciéndose nuevos límites de aceptación.
Además, los solventes residuales determinados por Cromatografía Gaseosa deberán satisfacer las especificaciones que al respecto figuren en Farmacopea Argentina o en alguna de las Farmacopeas internacionalmente reconocidas.

3.4.10 Los métodos isocráticos de Cromatografía Líquida de Alta Eficacia a ensayar deberán 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 además con el estudio de pureza de picos, a través de un detector con arreglo de diodos.

3.4.11 Será necesario contar, de ser posible, con testigos de impurezas, especialmente de aquellas consideradas tóxicas.

3.4.12 Una vez conocidos los alcances de los métodos cromatográficos estudiados, se seleccionará el más eficiente para incorporarlo a la rutina de control subsiguiente. Si sus resultados fueran complementarios con los de otro método, deberán utilizarse ambos.

3.4.13 Si la Valoración volumétrica no fuera específica, las impurezas 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.

3.4.15 Los métodos enunciados podrán ser reemplazados por otros equivalentes o de mayor especificidad, en tanto éstos cumplan con el objetivo del análisis al cual sustituyan.

VER TABLA 1

Tabla 1: Análisis a realizar para el desarrollo de Estándares de Trabajo

Ensayo	**Requerimientos**	**Estándar de Trabajo inicial**	**Estándares de Trabajo posteriores**	**Cantidad mínima de determinaciones independientes**
Caracterización estructural por RMN y EM	----------	SI	NO (1)	1
Espectroscopía Infrarroja	entre 4000 y 300 cm^{-1}	SI	SI (1) Preferentemente en paralelo con el estándar anterior	1
Identificación por CLAE, a través del tiempo de retención	----------	NO	SI (1) y (2) en paralelo con el estándar anterior	Las necesarias para corroborar la identificación
Punto de fusión (3)	*Temperatura inicial y velocidad de calentamiento:* 10 °C antes del comienzo de la fusión y 2°C/min para sustancias térmicamente estables. 15 °C antes del comienzo de la fusión y 3 °C/min para sustancias térmicamente inestables.	SI	SI	3
Punto de fusión mezcla (3)	Sobre la mezcla con el estándar anterior	NO	SI (1)	2
Calorimetría Diferencial de Barrido	*Rango de calentamiento*: entre temperatura ambiente y de fusión/descomposición de la forma cristalina estable a mayor temperatura. *Velocidad de calentamiento*: entre 10 y 20 °C/min.	SI	SI (1)	1

Ensayo		Requerimientos	Estándar de Trabajo inicial	Estándares de Trabajo posteriores	Cantidad mínima de determinaciones independientes
Contenido de agua ó Pérdida por secado		----------	SI	SI	4 3
Espectro Ultravioleta [3]		----------	SI	SI [1]	1
Absortividad específica y/o Relación de absorbancias [3]		----------	SI	SI [1]	3
Impurezas de sustancias no quirales (CCD o CLAE)	CCD	Desarrollar el método evaluando impurezas en por lo menos 2 ó 3 sistemas de distintas características	SI (en los 2 ó 3 sistemas de distintas característica)	SI (en el/los sistemas que resuelvan más impurezas, incluyendo las tóxicas)	3 (en el/los sistemas que resuelvan más impurezas, incluyendo las tóxicas)
	CLAE	Desarrollar el método evaluando impurezas y pureza de pico en por lo menos 2 ó 3 fases móviles de distintas características	SI (con las 2 ó 3 fases móviles de distintas característica)	SI (con la/las fases móviles que resuelvan más impurezas, incluyendo las tóxicas)	4 (con la/las fases móviles que resuelvan más impurezas, incluyendo las tóxicas)
Impurezas de sustancias quirales (CLAE con sistemas quirales) [3]		Desarrollar el método evaluando impurezas y pureza de pico en por lo menos 2 ó 3 fases móviles de distintas características	SI (en 2 ó 3 fases móviles de distintas característica)	SI (con la/las fases móviles que resuelvan más impurezas, incluyendo las tóxicas)	4 (con la/las fases móviles que resuelvan más impurezas, incluyendo las tóxicas)
Rotación Óptica [3]		----------	SI	SI	3
Solventes residuales (CG)		----------	SI	SI	2
Impurezas inorgánicas (por análisis de metales pesados o cenizas sulfatadas o Espectroscopía de Absorción Atómica)		----------	SI	SI	2

Ensayo		Requerimientos	Estándar de Trabajo inicial	Estándares de Trabajo posteriores	Cantidad mínima de determinaciones independientes
Volumetría	Sobre la sustancia	----------	SI	SI	4
Volumetría	Determina-ción del factor de la solución titulante	----------	SI	SI	4

(1) A partir del segundo Estándar de Trabajo y siempre que el Estándar anterior no presente variaciones significativas, la trazabilidad a dicho Estándar, podrá involucrar los siguientes ensayos: EI, CLAE, PFM, CDB, Espectro UV y Absortividad específica. En caso de presentarse alguna variación significativa o de haberse agotado el Estándar anterior, deberán cumplimentarse los análisis detallados en la Tabla I como si fuera el Estándar de Trabajo inicial (incluyendo las determinaciones estructurales por RMN y EM).

(2) Para sustancias no quirales, en las que se determinen impurezas por CLAE, se utilizará como criterio de identificación el t_r proveniente de dicho método.
Para sustancias no quirales cuyas impurezas se determinen por CCD, deberá establecerse un sistema de CLAE cuyo t_r será utilizado como criterio identificatorio.
Para sustancias quirales se utilizará como criterio de identificación el t_r proveniente del sistema de CLAE adoptado para determinar impurezas quirales y/o no quirales.
En los casos detallados en este punto, se inyectarán soluciones de concentraciones adecuadas.

(3) Ensayo a realizar cuando corresponda.

3.4.16 Cuando no se dispone de un método absoluto para asignar el título del Estándar de Trabajo, el valor de pureza podrá calcularse por alguna de las dos fórmulas siguientes,

$$\% \text{ Pureza} = 100\ \% - (A+B+C+D)$$

ó

$$\% \text{ Pureza} = 100\ \% - (B+C+E)$$

Donde:
A: porcentaje del contenido de agua
B: porcentaje del contenido de impurezas orgánicas no volátiles por CLAE
C: porcentaje del contenido de impurezas inorgánicas *
D: porcentaje del contenido de solventes residuales por CG
E: porcentaje de pérdida por secado

* *Estos valores a menudo no son significativos. Deberán ser tenidos en cuenta cuando igualen o superen el 0,05 %.*

3.5 Cantidad mínima de determinaciones independientes a realizar para aplicar este cálculo, según corresponda:

3.5.1 cuatro para los siguientes ensayos:

- Contenido de agua

- Impurezas de sustancias no quirales y quirales por Cromatografía Líquida de Alta Eficacia

3.5.2 **tres** para los siguientes ensayos:

- Pérdida por secado
- Impurezas por Cromatografía Gaseosa
- Cromatografía en Capa Delgada
- Cenizas sulfatadas
- Metales Pesados

3.5.3 Cuando las dispersiones obtenidas en los métodos precedentes no sean satisfactorias, deberá aumentarse la cantidad de determinaciones independientes.

3.6 - Vigencia y Reanálisis de Materiales de Referencia de Sustancias No Codificadas

3.6.1 La vigencia de los Espectros Infrarrojo desarrollados en el país bajo responsabilidad de los usuarios, será determinada por éstos últimos.

3.6.2 Los Estándares de Trabajo podrán reanalizarse. Se mantendrán vigentes en tanto sigan cumpliendo con las correspondientes especificaciones, evitando el innecesario descarte de sustancias que conservasen su aptitud. Los reanálisis de los Estándares de Trabajo serán programados por los respectivos usuarios en función de la estabilidad de la sustancia (generalmente con una frecuencia de 1 ó 2 años) o definiendo períodos más cortos para los casos de sustancias altamente inestables, considerando las condiciones de acondicionamiento, fraccionamiento, conservación y manipuleo empleadas.

3.6.3 Deberán realizarse, cuando corresponda, por lo menos, dos determinaciones independientes de cada uno de los siguientes ensayos: Punto de Fusión, Contenido de agua, Pérdida por secado, Absortividad específica y/o relación de Absorbancias, Impurezas de las sustancias quirales y no quirales por CCD o CLAE y Volumetría.

3.7 Trazabilidad de Materiales de Referencia de Sustancias No Codificadas: Durante el desarrollo de los Estándares de Trabajo, a partir del segundo, podrá implementarse la trazabilidad al Estándar de Trabajo anterior, si hubiera disponibilidad del mismo. Para que dicha trazabilidad sea aplicable, los resultados de los análisis deberán mostrar coherencia con los obtenidos oportunamente para el Estándar precedente, particularmente para los ensayos por Calorimetría Diferencial de Barrido. El Espectro Infrarrojo del Estándar de Trabajo en desarrollo, a partir del segundo, deberá ser traceable al registro impreso obtenido durante el desarrollo del Estándar de Trabajo anterior.

B- MATERIALES DE REFERENCIA DE IMPUREZAS DEFINIDAS POR LA AUTORIDAD SANITARIA NACIONAL

4.1- Materiales de Referencia admitidos para Impurezas

a) Sustancias de Referencia provenientes de ANMAT - I.NA.ME, Farmacopea Argentina o Farmacopeas Internacionalmente reconocidas.
b) Sustancias provenientes de catálogos comerciales reconocidos.
c) Impurezas provenientes de elaboradores o proveedores.
d) Casa matriz del propio laboratorio innovador de la sustancia.
e) Síntesis local propia.

4.2 Análisis a realizar sobre los Materiales de Referencia de Impurezas

Solamente se analizarán las impurezas provenientes de elaboradores o proveedores y de síntesis local propia, efectuando los siguientes ensayos:

a) Confirmación estructural de la identidad a través de RMN y EM.
b) Pureza utilizando un método de análisis adecuado. El resultado no deberá ser inferior al 97 %.

ACONDICIONAMIENTO, FRACCIONAMIENTO, CONSERVACIÓN Y MANIPULEO DE SUSTANCIAS DE REFERENCIA Y ESTÁNDARES

5. Lineamientos generales

Se recomienda que las muestras seleccionadas como potenciales Estándares sean homogeneizadas adecuadamente antes de comenzar los ensayos.

5.1 Durante el manipuleo deberán tomarse las siguientes precauciones:

a. Abrir el envase una vez que el mismo haya alcanzado temperatura ambiente.
b. Proteger la sustancia de la luz si fuera fotosensible.
c. Proteger la sustancia de la humedad durante la pesada, si fuera higroscópica.

5.2 Una vez finalizados los ensayos para el desarrollo de Estándares, si los resultados fueran satisfactorios, la sustancia deberá fraccionarse preferentemente en cantidades no mayores a 500 mg, empleando envases de vidrio neutro inactínico, u otro material apropiado, con un cierre que garantice la hermeticidad.

5.3 En el rótulo de los envases de las Sustancias de Referencia y de los Estándares deberá constar como mínimo:

a. Nombre de la sustancia.
b. Número de lote.
c. Fecha de vencimiento o reanálisis, cuando corresponda.
d. Número de veces que fue abierto el envase.

5.4 Se conservarán a temperatura y humedad adecuadas respetando las indicaciones del proveedor y protegidos de la luz.

5.5 Deberán reemplazarse las Sustancias de Referencia o los Estándares cuando concluyan su vigencia, dejen de cumplir las especificaciones correspondientes o cuando se detecte degradación significativa.

6. DOCUMENTACION

6.1 Toda la documentación correspondiente a los ensayos efectuados y a los Materiales de Referencia utilizados, deberá estar disponible y conservarse

6.1.1 Estándares Secundarios (sustancias codificadas), continúan vigentes mientras cumplan con especificaciones y conserven su aptitud. Pueden reanalizarse y prolongar su vigencia, por lo tanto, mientras continúen vigentes, para garantizar la trazabilidad, debe conservarse la documentación de los ensayos realizados y la de los Materiales de Referencia utilizados en su desarrollo.

6.1.2 Estándares de Trabajo (sustancias no codificadas), en el primer estándar desarrollado la caracterización estructural se realiza por única vez siendo indispensable conservar esta documentación con el fin de garantizar la trazabilidad de los estándares posteriores. En caso contrario, deberá realizarse nuevamente la caracterización estructural cada vez que se requiera desarrollar el mismo estándar. Pueden reanalizarse y prolongar su vigencia, por lo tanto, mientras continúen vigentes debe conservarse la documentación de los ensayos realizados

GLOSARIO

DETERMINACIONES INDEPENDIENTES
Son aquellas realizadas a partir de distintas pesadas (para ensayos cuantitativos) o distintas porciones (para ensayos no cuantitativos) de la sustancia a analizar.

MATERIALES DE REFERENCIA
Sustancias y Espectros Infrarrojo de Referencia provenientes de A.N.M.A.T. - I.NA.ME., Farmacopea Argentina o Farmacopeas Internacionalmente reconocidas, Estándares Secundarios y Estándares de Trabajo, todos correspondientes a materias primas de uso farmacéutico e impurezas provenientes de catálogos comerciales reconocidos y de elaboradores o proveedores.

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 en análisis y que posee un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina.

SUSTANCIA DE REFERENCIA DE FARMACOPEA INTERNACIONAL: Material de uniformidad comprobada, cuya monografía ha sido incluida en farmacopeas reconocidas internacionalmente, como USP, EP, BP entre otras, desarrollado total o parcialmente por esa institución 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 en análisis 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 en el país bajo responsabilidad del usuario, traceable a una Sustancia de Referencia de alguna de las mencionadas Farmacopeas, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos en los que se comparan sus propiedades con las de un producto en análisis 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 Farmacopeas Internacionalmente reconocidas, desarrollado en el país bajo responsabilidad del usuario, traceable (a partir del segundo), si fuese posible, al Estándar anterior, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos, en los que se comparan sus propiedades con las de un producto en análisis y que posee un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina.

ANEXO 5

CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

Principio

Este Anexo describe los principios de calificación y validación que son aplicables a las instalaciones, los equipos, los servicios y los procesos utilizados para la fabricación de medicamentos y puede ser, asimismo, utilizado como una orientación suplementaria para los principios activos según Parte B de la presente Disposición.

Es un requisito de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación el que los fabricantes controlen los aspectos críticos de sus operaciones particulares mediante la calificación y la validación a lo largo del ciclo de vida del producto y del proceso. Los fabricantes deben planificar las actividades de validación de manera tal que aseguren el cumplimiento de las exigencias regulatorias y la consistencia de los procesos y la seguridad y calidad de los productos.

Cualquier cambio planificado de las instalaciones, los equipos, los servicios y los procesos que pueda afectar a la calidad del producto, debe documentarse formalmente y debe evaluarse el impacto sobre el estado validado o sobre la estrategia de control.

Los sistemas informatizados utilizados para la fabricación de medicamentos también deben validarse, de acuerdo con los requisitos del Anexo VI. Asimismo, deben tenerse en cuenta los conceptos y las orientaciones pertinentes expuestas en ICH Q8, Q9, Q10 y Q11.

General

Debe emplearse un enfoque de la gestión de riesgos para la calidad a lo largo de todo el ciclo de vida de un medicamento. Como parte de un sistema de gestión de riesgos para la calidad, las decisiones sobre el ámbito y el alcance de la calificación y de la validación deben basarse en una evaluación de riesgos justificada y documentada de las instalaciones, los equipos, los servicios y los procesos.
La validación retrospectiva ya no se considera un enfoque válido.
Los datos que respaldan los estudios de calificación y/o de validación, los cuales hayan sido obtenidos de fuentes externas a los programas propios de los fabricantes, podrán utilizarse siempre que este enfoque se haya justificado y exista una garantía suficiente de la existencia de sistemas de control adecuados durante todo el proceso de adquisición de tales datos.

1. ORGANIZACIÓN Y PLANIFICACIÓN DE LA CALIFICACIÓN Y DE LA VALIDACIÓN

1.1. Todas las actividades de calificación y de validación deben planificarse y debe tenerse en cuenta el ciclo de vida de las instalaciones, de los equipos, de los servicios, de los procesos y del producto.

1.2. Las actividades de calificación y de validación deben llevarse a cabo exclusivamente por personal cualificado, formado adecuadamente y con experiencia. El equipo responsable de realizar la validación debería representar a diferentes departamentos involucrados en las actividades a calificar/validar. Deben seguir procedimientos aprobados.

1.3. El personal responsable de calificación y de validación, dependiente del sistema de calidad definido por la empresa, puede no ser un gerente de calidad o un responsable de garantía de calidad. Sin embargo, debe haber una supervisión apropiada de la unidad de calidad sobre la totalidad del ciclo de vida de la validación.

1.4. Los elementos claves del programa de calificación y de validación de la planta deben definirse con claridad y documentarse en un Plan Maestro de Validación (PMV) o en un documento equivalente.

1.5. El PMV o documento equivalente debe definir el sistema de calificación y/o de validación e incluir, como mínimo, la información, o hacer referencia a la misma, sobre los siguientes aspectos:

i. Política de calificación y de validación;
ii. Estructura organizativa, incluidos los roles y las responsabilidades sobre las actividades de calificación y de validación;
iii. Resumen de las instalaciones, los equipos, los sistemas y los procesos de la planta de producción y el estatus de calificación y de validación;
iv. Gestión de los controles de cambios y de las desviaciones para la calificación y la validación;
v. Orientación sobre el desarrollo de los criterios de aceptación; análisis estadísticos a aplicar;
vi. Referencias a los documentos existentes;
vii. La estrategia de calificación y de validación, su vigencia incluida la recalificación, cuando sea de aplicación.
viii. Formato de la documentación: el formato que se emplea para los protocolos e informes.
ix. Planificación y calendario.

1.6. Cuando se trate de proyectos grandes y complejos, la planificación adquiere una mayor importancia y la elaboración de planes de validación independientes puede mejorar la claridad.

1.7. Se debe utilizar un enfoque de gestión de riesgos para la calidad para las actividades de calificación y de validación. Las evaluaciones de riesgos deben repetirse, si se requiere, a la luz de un mayor conocimiento y comprensión provenientes de cualquier cambio durante la fase del proyecto o durante la producción comercial. Debe estar claramente documentada la manera en que las evaluaciones de riesgos se usan para apoyar las actividades de calificación y de validación.

1.8. Deben incorporarse los controles adecuados al trabajo de calificación y de validación para asegurar la integridad de todos los datos obtenidos.

2. DOCUMENTACIÓN, INCLUIDO EL PMV

2.1. Las Buenas Prácticas de Documentación son importantes para apoyar la gestión del conocimiento a lo largo de todo el ciclo de vida del producto.

2.2. Todos los documentos generados durante la calificación y la validación deben ser aprobados y autorizados por el personal cualificado, de acuerdo a lo definido en el sistema de calidad farmacéutico.

2.3. En los proyectos de validación complejos, se debe definir con claridad la interrelación entre los distintos documentos.

2.4. Se deben elaborar protocolos de validación que definan los sistemas, los atributos y los parámetros críticos, y los criterios de aceptación asociados.

2.5. Los documentos de calificación se pueden combinar, cuando sea apropiado, por ejemplo, la calificación de la instalación (del inglés *Installation Qualification*, IQ) y la calificación de operación (del inglés *Operational Qualification*, OQ).

2.6. Cuando los protocolos de validación y demás documentación sean suministrados por un tercero que provee los servicios de validación, personal apropiado de la planta de producción debe confirmar su idoneidad y el cumplimiento con los procedimientos internos, antes de su aprobación. Los protocolos de dicho tercero pueden ser complementados con documentación y/ o protocolos de prueba adicionales antes de su uso.

2.7. Cualquier cambio importante del protocolo aprobado producido durante la ejecución del mismo, como por ejemplo, de los criterios de aceptación, parámetros de funcionamiento, etc., debe documentarse como una desviación y justificarse científicamente.

2.8. Los resultados que no cumplan los criterios de aceptación previamente definidos, deben registrarse como una desviación, e investigarse completamente, de acuerdo con los procedimientos operativos estandarizados relacionados. Se analizarán en el informe las posibles consecuencias para la validación.

2.9. Se deben incluir en el informe la revisión y las conclusiones de la validación, y los resultados obtenidos se deben resumir contrastándolos con los criterios de aceptación. Cualquier cambio posterior de los criterios de aceptación debe justificarse científicamente y se debe realizar una recomendación final como resultado de la validación.

2.10. Se debe autorizar la liberación de manera formal para la realización de la siguiente etapa del proceso de calificación y de validación por el personal responsable pertinente, o bien como parte de la aprobación del informe de validación o bien como un documento resumido independiente.

2.10.1 La aprobación condicional para proceder a la realización de la siguiente etapa de calificación puede emitirse cuando ciertos criterios de aceptación o ciertas desviaciones no se hayan abordado plenamente, y exista una evaluación documentada, en la que se concluya que no hay un impacto significativo sobre la siguiente actividad.

2.11 Para resumir, los requerimientos relacionados con la Documentación asociada con la validación /calificación incluyen:

- Procedimientos operativos estándares (en inglés SOP's)
- Especificaciones
- Plan Maestro de Validación (PMV)
- Protocolos de calificación y reportes
- Conclusiones

3. ETAPAS DE CALIFICACIÓN DE EQUIPOS, INSTALACIONES, SERVICIOS Y SISTEMAS.

3.1. La calificación debe estar completa antes de iniciar las actividades de validación.

3.1.1 En las actividades de calificación deben considerarse todas las etapas, desde el desarrollo inicial con los requerimientos de usuario hasta la finalización del uso del equipo, la instalación, el servicio o el sistema.
A continuación se indican las principales etapas y se proponen algunos criterios, que podrían incluirse en cada etapa (aunque esto depende de las circunstancias individuales de cada proyecto y podrían ser diferentes en cada caso):

Especificación de los requisitos de usuario (del inglés *User Requirements Specification*, URS)

3.2. La especificación de los equipos, las instalaciones, los servicios o los sistemas debe definirse en una URS y/o en una especificación funcional. Los elementos esenciales de la

calidad deben ser elaborados en esta etapa y cualquier riesgo de las BPF debe minimizarse hasta un nivel aceptable. El URS debe ser un punto de referencia a lo largo de todo el ciclo de vida de la calificación.

Calificación del diseño (del inglés *Design Qualification*, DQ)

3.3. El siguiente elemento en la calificación de equipos, instalaciones, servicios o sistemas es la DQ, donde se debe demostrar y documentar que el diseño cumple con las BPF. Durante la fase de calificación del diseño se deben verificar las URS.

Pruebas de aceptación en fábrica (del inglés *Factory Acceptance Testing*, FAT) y Pruebas de aceptación en planta (del inglés *Site Acceptance Testing*, SAT)

3.4. El equipo, especialmente si incorpora una tecnología novedosa o compleja, se puede evaluar, si procede, antes de la entrega, en la instalación del proveedor.

3.5. Antes de su instalación, se debe confirmar, en la instalación del proveedor, que el equipo cumple con la URS y/ o la especificación funcional, si procede.

3.6. Cuando sea apropiado y esté justificado, la revisión de la documentación y algunas de las pruebas pueden realizarse durante la etapa FAT u otras etapas, sin la necesidad de repetirlas durante la ejecución de la IQ/ OQ en la propia planta de producción, siempre que se pueda demostrar que la funcionalidad no se ve afectada por el transporte y la instalación del equipo.

3.7. Las pruebas FAT deben complementarse con la ejecución de las pruebas SAT tras la recepción del equipo en la planta de producción.

Calificación de la instalación (del inglés *Installation Qualification*, IQ)

3.8. La IQ se debe realizar en el caso de equipos, instalaciones, servicios o sistemas.

3.9. La IQ debe incluir, entre otros aspectos, lo siguiente:

i. Comprobación de que la instalación de los componentes, los instrumentos, los equipos, las conexiones y los servicios es conforme con los planos y especificaciones de ingeniería;
ii. Verificación de la correcta instalación según los criterios previamente definidos;
iii. Recopilación y cotejo de las instrucciones de funcionamiento y de trabajo del proveedor y de las exigencias de mantenimiento. Comprobación de la existencia de especificaciones, esquemas, manuales, listados de los componentes y detalles del proveedor;
iv. Calibración del instrumental;
v. Verificación de los materiales de construcción.

Calificación de operación (del inglés *Operational Qualification*, OQ)

3.10 La OQ normalmente se realiza después de la ejecución de la IQ, pero dependiendo de la complejidad del equipo, puede llevarse a cabo como una calificación de la instalación y de operación (IOQ) conjunta.

3.11 La OQ debe incluir, entre otros aspectos, lo siguiente:

i. Pruebas que se hayan desarrollado a partir del conocimiento sobre los procesos, los sistemas y los equipos, para asegurar que el sistema opera en concordancia con lo diseñado;

ii. Pruebas para confirmar los límites de funcionamiento máximos y mínimos y/ o las condiciones representativas del "peor caso" incluyendo funcionamiento de alarmas de corresponder.
iii. Verificación de la calibración de los instrumentos, de corresponder.

3.12 La conclusión de una OQ de forma satisfactoria debe permitir la finalización y aprobación de los procedimientos estándares de trabajo y de limpieza, la formación de los operarios y la definición de las exigencias sobre el mantenimiento preventivo.

Calificación de desempeño /ejecución del proceso (del inglés *Performance Qualification*, PQ)

3.13 Normalmente la PQ debe efectuarse una vez concluidas satisfactoriamente la IQ y la OQ. Sin embargo, en ciertos casos puede ser apropiado realizarla junto con la OQ o la validación del proceso.

3.14 La PQ debe incluir, entre otros aspectos, lo siguiente:
i. Pruebas, empleando materiales de producción, o producto simulado, que hayan demostrado tener un comportamiento equivalente, en condiciones normales de funcionamiento, al de los tamaños de lote considerados como "peor caso". Se debe justificar la frecuencia del muestreo utilizada para confirmar que el proceso está controlado;
ii. Las pruebas deben cubrir el rango de funcionamiento del proceso previsto, salvo que se disponga de pruebas documentadas procedentes de las fases de desarrollo que confirmen los rangos de funcionamiento.

4. RECALIFICACIÓN

4.1. Se deben evaluar los equipos, las instalaciones, los servicios y los sistemas, con una frecuencia apropiada, para confirmar que permanecen en un estado de control. La frecuencia de la recalificación puede estar determinada en base a factores tales como análisis de resultados de la calibración, verificación y mantenimiento.

4.2. Cuando se requiera una recalificación y ésta se deba ejecutar en un periodo de tiempo específico, dicho período debe estar justificado y los criterios de evaluación definidos. Además, se debe evaluar la posibilidad de que se produzcan pequeños cambios conforme al avance del tiempo.

5. Calibración y verificación

5.1 La calibración y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos, de corresponder, usados en producción y control de calidad deben programarse a intervalos regulares.

5.2 El personal responsable de realizar la calibración y el mantenimiento preventivo debe poseer la cualificación y formación adecuada a sus responsabilidades.

5.3 El programa de calibración debe estar disponible y debe proveer la información relacionada a las personas responsables, la frecuencia de realización con sus intervalos y las acciones a realizar con sus respectivos registros. La información relacionada a los estándares de calibración a utilizar, los límites de aceptación y acciones a realizar en caso de identificar problemas se detallarán en los protocolos propios de cada instrumento o equipo.
5.3.1 El programa de mantenimiento preventivo debe estar disponible. Debe incluir descripción de las actividades a realizar en tiempo y forma para el funcionamiento estable del equipo/instrumento/servicio. Se deben mantener los registros correspondientes y se debe iniciar un desvío en caso de no cumplimiento de la actividad.

5.4 Los registros de la calibración deben incluir la identificación de los estándares usados (por ejemplo nacionales, regionales o internacionales) y su certificación correspondiente.

5.5 Los instrumentos, equipos y otros dispositivos deben estar codificados y rotulados indicando el estatus de la calibración, la fecha de la siguiente recalibración.

6. VALIDACIÓN DEL PROCESO - CONSIDERACIONES GENERALES

6.1. Las exigencias y principios esbozados en esta sección son aplicables a la producción de todas las formas farmacéuticas. Estos cubren la validación inicial de los procesos nuevos, la validación posterior de los procesos modificados, la transferencia de procesos entre plantas de producción y la verificación de los procesos en curso. Está implícito en este Anexo, que debe estar disponible un proceso de desarrollo del producto robusto, que posibilite efectuar una validación del proceso satisfactoria.

6.2. El enfoque, incluido en este Anexo, debe aplicarse para vincular el desarrollo del producto y el proceso de fabricación. Las actividades deben asegurar la validación del proceso de producción comercial y el mantenimiento del proceso en un estado de control durante la producción comercial rutinaria.

6.3. Los procesos de producción pueden desarrollarse utilizando un enfoque tradicional o un enfoque de verificación continua. Sin embargo, independientemente del enfoque utilizado, debe demostrarse que los procesos son robustos y se debe garantizar una calidad constante del producto, antes de que cualquier producto sea liberado al mercado. Los procesos de producción en los que se utiliza el enfoque tradicional deben someterse a un programa de validación prospectiva, siempre que sea posible, antes de la certificación del producto. La validación retrospectiva solamente es aceptable para procesos ya establecidos y será inadecuada cuando se han producido cambios recientes en la composición de producto, en los procedimientos de elaboración o en el equipamiento empleado.

6.4. La validación del proceso de nuevos productos debe cubrir todas las concentraciones que se pretende comercializar y todas las plantas de producción. Se podría justificar el *"bracketing"* para nuevos productos basándose en un conocimiento amplio del proceso desde la etapa de desarrollo, en conjunción con un programa de verificación en curso apropiado.

6.5. En la validación del proceso de productos que son transferidos de una planta de producción a otra o dentro de la misma planta de producción, el número de lotes de validación podría reducirse utilizando el enfoque de *"bracketing"*. Sin embargo, debe estar disponible el conocimiento existente sobre el producto, incluido el contenido de la validación anterior. Se puede usar el enfoque de *"bracketing"*, si estuviera justificado, para las diferentes concentraciones, tamaños de lote, presentaciones y tipos de envases.

6.6. Para la transferencia de productos a otra planta de producción, el proceso de producción y los controles deben cumplir con la autorización de comercialización. Si fuera necesario, se deben presentar las modificaciones de la autorización de comercialización pertinentes.

6.7. La validación del proceso debe establecer si todos los atributos de calidad y los parámetros de proceso, que se consideran importantes para garantizar el estado validado y una calidad del producto aceptable, pueden alcanzarse de forma constante mediante el proceso. Se debe documentar claramente la base sobre la cual los parámetros de proceso y los atributos de calidad se identificaron como críticos o no críticos, teniendo en cuenta los resultados de la evaluación de riesgos.

6.8. Normalmente los lotes fabricados para la validación del proceso deben ser del mismo tamaño que los lotes a escala comercial previstos, y debe justificarse el uso de cualquier otro tamaño de lote.

6.9. Los equipos, las instalaciones, los servicios y los sistemas utilizados para la validación del proceso deben estar calificados. Los métodos analíticos estarán validados para su uso previsto.

6.10. Para todos los productos, independientemente del enfoque utilizado, el conocimiento sobre el proceso obtenido a partir de los estudios de desarrollo o de otras fuentes, debe estar accesible para la planta de producción, salvo que se justifique lo contrario, y constituir la base para las actividades de validación.

6.11. En la fabricación de los lotes de validación del proceso, debe estar involucrado el personal de producción, de desarrollo o de transferencia procedente de otras plantas de producción. Los lotes deben ser fabricados solamente por personal cualificado de conformidad con las BPF, utilizando documentación aprobada. Para facilitar la comprensión del producto, se espera que el personal de producción esté involucrado en la fabricación de los lotes de validación.

6.12. Los proveedores de materias primas y de materiales de acondicionamiento críticos deben estar calificados antes de la fabricación de los lotes de validación. De lo contrario, se debe documentar una justificación, basada en la aplicación de los principios de gestión de riesgos para la calidad.

6.13. Es especialmente importante que, con el objetivo de confirmar una estrategia de control del proceso determinada, se disponga del conocimiento subyacente del proceso para la justificación del espacio de diseño y para el desarrollo de cualquier modelo matemático, en caso de ser utilizados.

6.14. En el caso de que se vayan a liberar al mercado los lotes de validación, esto debe estar previamente definido. Las condiciones en las que estos lotes se hayan fabricado deberán cumplir plenamente los requisitos de las BPF, los criterios de aceptación de la validación, cualquier criterio de la verificación del proceso continua (si se utiliza) y con la autorización de comercialización.

6.15. La Validación debe ser realizada para:

a- nuevos fabricantes, productos, equipos, servicios y sistemas, procesos y procedimientos;
b- a intervalos de tiempo periódicos y predeterminados y
c- cuando se realicen cambios mayores

6.15.1 Los fabricantes deben identificar que trabajos de validación son necesarios realizar para asegurar que los aspectos críticos de las operaciones están apropiadamente bajo control. Los cambios significativos de locales, equipos y procesos que pueden afectar o estar relacionados con la calidad del producto deben estar validados. Un análisis de riesgo debe ser aplicado para determinar el alcance y extensión de la validación requerida.

6.15.2 La Revalidación periódica puede ser sustituida con evaluaciones periódicas de datos e información complementaria demostrando que el estado validado o calificado sigue manteniéndose en el transcurso del tiempo evaluado.

Validación concurrente del proceso

6.16. En circunstancias excepcionales, cuando exista una sólida relación beneficio-riesgo para el paciente, puede ser aceptable el no haber completado un programa de validación antes de dar comienzo a la producción rutinaria y podría utilizarse la validación concurrente. Sin embargo, la

decisión de llevar a cabo una validación concurrente debe estar justificada, documentada en el PMV para su conocimiento y contará con la aprobación de personal autorizado.

6.17. Cuando se haya adoptado un enfoque de validación concurrente, deben existir los suficientes datos que avalen la conclusión de que el lote de producto es uniforme y cumple con los criterios de aceptación definidos. Los resultados y la conclusión deben estar documentados formalmente y deben estar disponibles para la persona cualificada autorizada antes de la certificación y liberación del lote.

Validación tradicional del proceso

6.18. En el enfoque tradicional, se fabrica un número de lotes de producto terminado en condiciones de rutina para confirmar su reproducibilidad.

6.19. El número de lotes fabricados y el número de muestras tomadas deben basarse en los principios de gestión de riesgos para la calidad, deben permitir establecer el rango normal de variación y las tendencias, y deben proporcionar los datos suficientes para la evaluación. Cada fabricante debe determinar y justificar el número de lotes necesario para demostrar, con un alto nivel de seguridad, que el proceso es capaz de proporcionar de manera consistente un producto de calidad.

6.20. Sin perjuicio de lo establecido en el punto 6.19, en general, se considera aceptable que la validación del proceso pueda estar constituida por un mínimo de tres lotes consecutivos, producidos en las condiciones de rutina y acotados en el tiempo para proveer consistencia. Puede estar justificado un número alternativo de lotes, teniendo en cuenta si se usan métodos estándares de fabricación y si ya se utilizan productos o procesos similares en la planta de producción. Puede ser necesario complementar el ejercicio de validación inicial de tres lotes con datos adicionales obtenidos de lotes posteriores, como parte de un ejercicio de verificación en curso del proceso.

6.21. Debe prepararse un protocolo de validación del proceso que defina los parámetros de proceso críticos (del inglés *Critical Process Parameters, CPP*), los atributos de calidad críticos (del inglés *Critical Quality Attributes*, CQA) y los criterios de aceptación asociados, los cuales deben basarse en los datos de desarrollo o en el conocimiento documentado del proceso. Los Controles a tiempos determinados en la línea (*in-line*), dentro del proceso (*on-line*) o fuera de la línea (*at-line*) pueden ser usados para monitoreo del desempeño del proceso y la calidad del producto. Los resultados de los atributos de calidad de los materiales de partida o componentes, controles en proceso, productos intermedios, graneles y productos terminados deben registrarse. Se debe incluir la verificación de los atributos, parámetros y puntos finales de cada etapa, realizar estudios de tendencias de los controles de calidad y parámetros críticos de proceso.

6.22. Los protocolos de validación de proceso deben incluir, entre otros aspectos, los siguientes:

i. una breve descripción del proceso y una referencia al Documento/Registro Maestro de Producción respectivo; incluyendo parámetros de operación, límites del proceso y componentes (materia prima)
ii. las funciones y responsabilidades;
iii. un resumen de los CQAs a investigar;
iv. un resumen de los CPPs y sus límites asociados;
v. un resumen de otros atributos y parámetros (no críticos) que serán investigados o monitoreados durante la actividad de validación y las razones de su inclusión;
vi. la lista de los equipos/instalaciones que se van a utilizar (incluidos los equipos de medición/monitoreo/registro) junto con su estado de calibración y calificación;
vii. los métodos analíticos a utilizar y su validación, según corresponda;

viii. los controles en proceso propuestos con los criterios de aceptación y la razón o razones por las cuales se selecciona cada control en proceso;
ix. los ensayos adicionales a realizar con los criterios de aceptación;
x. el plan de muestreo y el fundamento de éste (muestras a tomar, quién, dónde, cuándo, cómo, cuantas y qué cantidad o tamaño);
xi. los métodos para registrar y evaluar los resultados; con descripción de los modelos estadístico a utilizar;
xii. proceso de certificación y liberación de lotes.

6.22.1 Puede ser útil el uso de un diagrama de flujo con todas las operaciones y controles del proceso a ser validado. Cuando un análisis de riesgo se realice para una etapa los pasos previos y siguientes de la operación deben estar considerados. Se pueden realizar y registrar modificaciones al diagrama de flujo, cuando sea apropiado, las que se incluirán como parte de la documentación de validación.

Verificación continua del proceso

6.23. En el caso de productos diseñados por un enfoque de calidad por diseño (del inglés *Quality by Design*, QbD), donde se ha demostrado científicamente durante la fase de desarrollo que la estrategia de control establecida proporciona un alto grado de garantía de que se obtiene un producto de calidad, se puede, utilizar la verificación continua del proceso como una alternativa a la validación tradicional del proceso.

6.24. Debe definirse el método por el cual se verificará el proceso. Debe haber una estrategia de control, basada en el conocimiento científico, para los atributos requeridos de los materiales entrantes, atributos de calidad críticos y parámetros de proceso críticos, que confirmen la consecución del producto. Esto también debe incluir una evaluación periódica de la estrategia de control. Se pueden utilizar como herramientas la tecnología analítica de procesos, (del inglés *Process Analytical Technology*, PAT, controles y monitoreo en línea (in - line), dentro de la línea (on - line) y fuera de la línea (at - line) que aseguran el control del proceso durante la manufactura), y el control estadístico correspondiente. Cada fabricante debe determinar y justificar el número de lotes necesarios para demostrar, con un alto nivel de seguridad, que el proceso es capaz de proporcionar de manera consistente la calidad del producto.

6.25. Los principios generales establecidos en los ítems 6.1 a 6.15 siguen siendo aplicables en este caso.

Enfoque híbrido

6.26. Puede aplicarse un enfoque híbrido entre el enfoque tradicional y el enfoque de la verificación continua del proceso, cuando haya una cantidad sustancial de conocimiento y de entendimiento del producto y del proceso procedente de la experiencia adquirida durante la producción y de los datos históricos de lotes.

6.27. Este enfoque también puede usarse para cualquier actividad de validación a realizar como consecuencia de cambios o durante la verificación continua del proceso, incluso aunque el producto fuera inicialmente validado utilizando un enfoque tradicional.

Verificación en curso del proceso durante el ciclo de vida

6.28. Los siguientes puntos (6.28 al 6.32) son aplicables a los tres enfoques para los procesos de validación mencionados anteriormente, es decir, tradicional, verificación continua e híbrido.

6.29. Los fabricantes deben realizar el monitoreo de la calidad del producto para asegurar el mantenimiento de un estado de control durante todo el ciclo de vida del producto con una evaluación de las tendencias relevantes del proceso.

6.30. La frecuencia y el alcance de la verificación en curso del proceso deben revisarse periódicamente. En cualquier momento a lo largo de todo el ciclo de vida del producto, puede ser adecuado modificar los requisitos teniendo en cuenta el nivel de comprensión actual del proceso y de su comportamiento.

6.31. La verificación en curso del proceso debe llevarse a cabo en virtud de un protocolo aprobado o documentos equivalentes y su correspondiente informe debe prepararse para documentar los resultados obtenidos. Deben utilizarse herramientas estadísticas, cuando corresponda, para apoyar cualquier conclusión con respecto a la variabilidad y capacidad de un determinado proceso y para garantizar un estado de control.

6.32. La verificación en curso del proceso debe aplicarse durante todo el ciclo de vida del producto para apoyar el estado validado del proceso y la revisión de la calidad del producto. También se deben considerar los cambios incrementales con el tiempo y la necesidad de cualquier acción adicional, (por ejemplo, mejorar el muestreo).

7. VERIFICACIÓN DEL TRANSPORTE

7.1. Los productos terminados, los medicamentos en investigación, los productos a granel y las muestras deben transportarse desde las plantas de producción de acuerdo con las condiciones definidas en la autorización de comercialización o de corresponder, de acuerdo con lo justificado por el fabricante.

7.2. Se reconoce que la verificación del transporte puede suponer un reto debido a los factores variables implicados, sin embargo, las rutas de transporte deben estar claramente definidas. Durante la verificación del transporte deben considerarse también los cambios estacionales y otras variaciones.

7.3. Se debe realizar una evaluación de riesgos para considerar el impacto que pueden tener en el proceso de transporte otras variables, diferentes a aquellas que son continuamente controladas y monitoreadas, como por ejemplo, los retrasos durante el transporte, el fallo en los equipos de monitoreo, el rellenado de nitrógeno líquido, la susceptibilidad del producto y cualquier otro factor pertinente.

7.4. Debido a las condiciones variables esperadas durante el transporte, se debe realizar un monitoreo continuo y un registro de las condiciones ambientales críticas a las que el producto pudiera estar sometido, a menos que se pueda justificar de otra manera.

8. VALIDACIÓN DEL ACONDICIONAMIENTO

8.1. Cualquier variación en los parámetros de procesamiento del equipo, especialmente durante el acondicionamiento primario, puede tener un impacto significativo en la integridad y en el correcto funcionamiento del envase, como por ejemplo, blisters, sobres y componentes estériles y, por tanto, se deben calificar los equipos de acondicionamiento primario y secundario de productos terminados y de productos a granel.

8.2. La calificación de los equipos utilizados para el acondicionamiento primario debe llevarse a cabo en los rangos de trabajo máximos y mínimos definidos para los parámetros de proceso críticos, tales como, temperatura, velocidad del equipo y presión de sellado o cualquier otro factor.

9. CALIFICACIÓN DE SERVICIOS

9.1. La calidad del vapor, agua, aire, otros gases, etc. debe confirmarse después de la instalación siguiendo las etapas de calificación descritas anteriormente en la sección 3.

9.2. El periodo y el alcance de la calificación del servicio debe reflejar cualquier cambio estacional, si es aplicable, y el uso previsto del servicio. Se deben realizar controles programados de la calidad del insumo producido por el servicio.

9.3. Para mitigar cualquier riesgo de fallo, debe llevarse a cabo una evaluación de riesgos cuando pudiera haber contacto directo con el producto, como por ejemplo en los Sistemas de Calefacción, Ventilación y tratamiento de Aire (HVAC), o un contacto indirecto con el producto, como a través de intercambiadores de calor.

10. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

10.1. Todos los métodos de análisis usados en las actividades de calificación, validación o limpieza deben validarse con unos límites de detección y cuantificación adecuados, cuando sea necesario.

10.2. Cuando se lleven a cabo análisis microbiológicos de un producto, el método debe validarse para confirmar que el producto no influye en la recuperación de microorganismos.

10.3. Cuando se lleven a cabo análisis microbiológicos de superficies en las salas limpias, el método analítico debe validarse para confirmar que los agentes desinfectantes o esporicidas utilizados no influyen en la recuperación de microorganismos.

11. VALIDACIÓN DE LA LIMPIEZA

11.1. La validación de la limpieza debe realizarse con el fin de confirmar la efectividad de cualquier procedimiento de limpieza en todos los equipos que estén en contacto con el producto. Se pueden usar productos simulados con una justificación científica apropiada. Cuando se agrupen tipos similares de equipos, se requiere una justificación de la elección del equipo específico seleccionado para la validación de la limpieza.

11.2. La comprobación visual de la limpieza es un punto importante de los criterios de aceptación para la validación de limpieza. Generalmente no es aceptable utilizar únicamente este criterio. Tampoco se considera un enfoque aceptable la repetición de la limpieza y el reanálisis hasta obtener resultados aceptables de residuos.

11.3. Se reconoce que puede transcurrir algún tiempo hasta que el programa de validación de la limpieza se haya completado y que puede requerirse una verificación tras cada lote. Los datos procedentes de la verificación deben ser suficientes para apoyar una conclusión de que el equipo está limpio y disponible para su uso posterior.

11.4. La validación debe considerar el nivel de automatización del proceso de limpieza. Cuando se use un proceso automático, debe validarse el rango normal de funcionamiento especificado de los servicios y los equipos.

11.5. Se debe realizar para todos los procesos de limpieza una evaluación para determinar los factores variables que influyen en la efectividad y en el resultado de la limpieza, como por ejemplo, los operarios, el nivel de detalle en los procedimientos de limpieza tales como tiempos de lavado y enjuague, etc. Si se han identificado factores variables, deben utilizarse las situaciones de peor caso como la base para los estudios de validación de la limpieza.

11.6. Los límites para los residuos del producto deben basarse en una evaluación toxicológica. La justificación de los límites seleccionados debe documentarse en una evaluación de riesgos que incluya todas las referencias de soporte. Deben establecerse límites para la eliminación de los productos de limpieza utilizados. Los criterios de aceptación deben considerar el posible efecto acumulativo de los diferentes elementos de los equipos que intervienen en la línea de proceso. Se deberán justificar los cálculos empleados para el límite de residuo permitido contemplando los factores de seguridad que corresponden.

11.6.1. Es conocido que las macromoléculas terapéuticas y los péptidos se degradan y desnaturalizan cuando se exponen a valores extremos de pH y/ o al calor, y que pueden llegar a ser farmacológicamente inactivos. Por tanto, en estas circunstancias puede no ser aplicable una evaluación toxicológica.

11.6.2. Si no fuera posible realizar el ensayo para determinar los residuos de un producto específico, se pueden seleccionar otros parámetros representativos, como por ejemplo, Carbono Orgánico Total (TOC) y conductividad. Al ser métodos inespecíficos debe existir, para el método seleccionado y los criterios de aceptación, una justificación científica técnicamente demostrable.

11.7. Durante el desarrollo de los protocolos de validación de limpieza, debe considerarse el riesgo que representan la contaminación microbiana y por endotoxinas.

11.8. Debe tenerse en cuenta la influencia del tiempo transcurrido entre la producción y la limpieza y el tiempo transcurrido entre la limpieza y el uso, para definir los tiempos de espera de los equipos sucios y de los equipos limpios en el proceso de limpieza.

11.9. En el caso de que se realice una producción por campañas, debe considerarse el impacto sobre la facilidad de la limpieza al final de la campaña, y la duración máxima de la campaña (en tiempo y/ o en número de lotes) debe ser la base para los trabajos de validación de la limpieza.

11.10. Cuando se utilice el enfoque de peor caso de producto como un modelo de validación de la limpieza, debe proporcionarse una justificación científica para la selección del peor caso de producto y debe evaluarse el impacto que puede tener la introducción de productos nuevos en la planta de producción. Los criterios para la determinación del peor caso pueden incluir solubilidad, facilidad de limpieza, toxicidad y potencia.

11.11. En los protocolos de validación de la limpieza se deben especificar o se debe hacer referencia a los lugares objeto de muestreo, a la justificación de la selección de estos lugares y se deben definir los criterios de aceptación.

11.12. El muestreo debe llevarse a cabo mediante hisopos y/o agua del último enjuague o por otros medios en función de los equipos de producción y la solubilidad de los residuos. Ni los materiales de muestreo ni el método deben influir en el resultado. Con todos los métodos de muestreo utilizados, debe demostrarse que es posible la recuperación desde todos los materiales en contacto con producto.

11.13. Para demostrar que el método de limpieza está validado, el procedimiento debe efectuarse un número apropiado de veces basado en una evaluación de riesgos, y se deben cumplir los criterios de aceptación. Podría considerarse aceptable que la validación de la limpieza sea realizada como mínimo en tres aplicaciones consecutivas del procedimiento de limpieza en las condiciones de rutina, con resultados satisfactorios.

11.14. Si un proceso de limpieza no es efectivo o no es apropiado para algún equipo, se deben utilizar equipos dedicados o adoptar otras medidas adecuadas para cada producto.

11.15. Cuando se realice una limpieza manual del equipo, es especialmente importante que la efectividad del proceso manual de limpieza sea confirmada con una frecuencia justificada en base a un análisis de riesgo que incluya las características del producto.

12. CONTROL DE CAMBIOS

12.1. El control de cambios es una parte importante dentro de la gestión del conocimiento y debe gestionarse dentro del sistema de calidad farmacéutico.

12.2. Deben existir procedimientos escritos que describan las acciones a realizar si se propone un cambio planificado en un material de partida, en un componente de un producto, en un proceso, en un equipo, en las instalaciones, en la gama de productos, en el método de producción o de ensayo, en el tamaño de lote, en el espacio de diseño o cualquier otro cambio durante el ciclo de vida del producto que pueda afectar a la calidad del producto o a la reproducibilidad.

12.3. Cuando se utilice el espacio de diseño, se debe considerar el impacto de los cambios sobre el espacio de diseño registrado dentro de la autorización de comercialización y evaluar la necesidad de cualquier acción regulatoria.

12.4. La gestión de riesgos para la calidad debe utilizarse para evaluar los cambios planificados, para determinar el impacto potencial sobre la calidad del producto, los sistemas de calidad farmacéuticos, la documentación, la validación, la calibración, el mantenimiento, la situación regulatoria y sobre cualquier otro sistema, para evitar consecuencias no deseadas y para planificar cualquier validación, verificación o revalidación del proceso que sea necesaria.

12.5. Cualquier cambio debe ser autorizado y aprobado por las personas responsables o por el personal al que se le haya delegado la función, de acuerdo al sistema de calidad farmacéutico.

12.6. La documentación de soporte, como por ejemplo, las copias de los documentos, deben revisarse para confirmar que el impacto del cambio se ha demostrado antes de la aprobación final.

12.7. Después de la implementación, y cuando se apropiado, debe llevarse a cabo una evaluación de la efectividad del cambio para confirmar que dicho cambio ha sido exitoso.

13. Revalidación después de un cambio

13.1. La revalidación debe ser realizada después de un cambio que pueda tener un efecto en el proceso, procedimiento, calidad de un producto y/o las características de un producto. La revalidación debe estar incluida en el procedimiento de control de cambios.

13.2. La extensión de la revalidación dependerá de la naturaleza y la significancia del o los cambios

13.3. Los cambios no deben afectar adversamente la calidad de los productos ni las características de los procesos.

13.4. Los cambios que requieren revalidación deben estar definidos en el Plan de Validación y se deben considerar, entre otros, los siguientes casos:

a.- cambios en los materiales de partida (por ejemplo propiedades físicas como densidad, viscosidad o distribución de tamaños de partículas) que puedan afectar al proceso o producto;

b.- cambios de elaborador de materiales de partida;

c.- transferencia de procesos a un establecimiento diferente (incluye cambios en las áreas e instalaciones propias que pueden influir en el proceso);
d.- cambios de material de acondicionamiento primario (por ejemplo sustitución de plástico por vidrio);
e.- cambios en el proceso de manufactura (por ejemplo tiempos de mezclado o temperaturas de secado o equipos de secado, adición de sistemas automáticos de detección, instalación de nuevo equipamiento, reparaciones mayores de equipos y averías);
f.- cambios en áreas de producción (otro sitio de fabricación o modificación de estructura);
g.- cambios en el sistema de soporte (por ejemplo nuevo sistema de tratamiento de agua);
h.- detección de tendencias de calidad negativas.

Cambios de equipamiento que incluye el reemplazo de equipos con las mismas características de funcionamiento no requieren revalidación. Cambios de partes de un equipo, por ejemplo instalación de una nueva bomba centrífuga que reemplaza a una de modelo anterior no necesariamente requiere revalidación.

13. GLOSARIO

A continuación se dan las definiciones de los términos relativos a la calificación y la validación que no se dan actualmente en otras secciones de la presente guía.

Atributo de Calidad Crítico (CQA) Una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que debe encontrarse dentro de un límite, rango o distribución aprobado para asegurar la calidad del producto deseada (ICH Q8).

Calidad por diseño Un enfoque sistemático que comienza con unos objetivos previamente definidos y que enfatiza la comprensión de los productos y de los procesos y el control del proceso, basándose en el rigor científico y en la gestión de riesgos para la calidad.

Ciclo de vida Todas las fases de la vida de un producto, un equipo o una instalación desde el desarrollo inicial o uso hasta la discontinuación de su uso.

Consecución del producto La obtención de un producto con los atributos de calidad que cumple con las necesidades de los pacientes, de los profesionales de la salud y de las autoridades reguladoras y con los requisitos internos de los clientes. (ICH Q10)

Control *at-line* (fuera de línea) Análisis de la muestra removida, en la proximidad de la línea de proceso.

Control *in-line* (en la línea). Análisis de la muestra sin removerla de la línea del proceso, puede ser destructivo o no.

Control *on-line* (dentro de la línea) Análisis de la muestra que es desviada en el proceso de manufactura y puede retornar al proceso.

Control de cambios Un sistema formal por el cual representantes cualificados de las disciplinas apropiadas evalúan los cambios propuestos o realizados que pudieran afectar el estado validado de las instalaciones, los sistemas, los equipos o los procesos. Su objetivo es determinar las acciones necesarias para garantizar y documentar que el sistema se mantiene en estado validado.

Calificación del Diseño (DQ) La verificación documentada de que el diseño propuesto para las instalaciones, los sistemas y los equipos es adecuado para la finalidad prevista.

Calificación de la Instalación (IQ) La verificación documentada de que las instalaciones, los sistemas y los equipos, tal y como se han instalado o modificado, cumplen con el diseño aprobado y con las recomendaciones del fabricante.

Calificación de operación (OQ) La verificación documentada de que las instalaciones, los sistemas y los equipos, tal y como se han instalado o modificado, funcionan de la manera deseada en todos los rangos de funcionamiento previstos.

Calificación de desempeño (PQ) La verificación documentada de que los sistemas y los equipos, pueden funcionar de forma efectiva y reproducible de acuerdo al método de proceso aprobado y a las especificaciones del producto.

Enfoque tradicional Un enfoque de desarrollo de productos en el que se definen los puntos de ajuste y los rangos de funcionamiento de los parámetros del proceso para asegurar la reproducibilidad.

Enfoque por "*Bracketing*" o enfoque por modelo de análisis de extremos Es un enfoque de validación basado en el riesgo y en el conocimiento científico, de manera que solamente los lotes en los extremos de ciertos factores de diseño predeterminados y justificados, como por ejemplo, la concentración, el tamaño del lote, y/ o la presentación, son analizados durante la validación del proceso. El diseño asume que la validación de cualquier nivel intermedio está representada por la validación de los extremos. Cuando se va a validar un rango de concentración, el "*bracketing*" puede aplicarse si las dosis tienen una composición idéntica o muy parecida, como por ejemplo, para una gama de comprimidos elaborados con diferentes pesos de compresión y obtenidos a partir de una granulación básica similar, o para una gama de cápsulas elaboradas mediante el llenado con diferentes pesos de llenado de la misma composición básica, en cápsulas de diferentes tamaños. El "*bracketing*" puede aplicarse a diferentes tamaños de envases o a diferentes llenados en un mismo sistema de envase-cierre.

Espacio de diseño La combinación e interacción multidimensional de las variables entrantes (por ejemplo, los atributos de los materiales) y de los parámetros de proceso, que han demostrado que proporcionan una garantía de calidad. Trabajar dentro del espacio de diseño no se considera un cambio. Se considera un cambio un desplazamiento fuera del espacio de diseño y, normalmente, esto conllevaría el inicio de un proceso de cambio regulatorio con posterioridad a la obtención de la autorización de comercialización. El espacio de diseño es propuesto por el solicitante y está sujeto a la evaluación y aprobación regulatoria (marco regulatorio de la Autoridad Sanitaria Nacional, ICH Q8).

Especificación de requisitos de usuario El conjunto de requisitos del fabricante/usuario y de ingeniería necesarios y suficientes para crear un diseño factible con la finalidad prevista del sistema.

Estado de control Una condición en la cual el conjunto de controles ofrece consistentemente garantías del desempeño del proceso de forma aceptable y de la calidad del producto.

Estrategia de Control Un conjunto planificado de controles, derivados del producto y de la comprensión actual del proceso, que garantiza la ejecución del proceso y la calidad del producto. Los controles pueden incluir parámetros y atributos relacionados con el principio activo, y con los materiales y con los componentes de los medicamentos, con las condiciones de funcionamiento de las instalaciones y de los equipos, con los controles durante el proceso, con las especificaciones del producto terminado y con los métodos asociados a las mismas y con la frecuencia del monitoreo y del control. (ICH Q10)

Gestión del conocimiento Un enfoque sistemático para recopilar, analizar, almacenar y difundir información. (ICH Q10)

Gestión de riesgos para la calidad Un proceso sistemático para la evaluación, el control, la comunicación y la revisión de los riesgos para la calidad durante todo el ciclo de vida. (Anexo VIII, ICH Q9)

Parámetros de Proceso Críticos (CPP) Un parámetro de proceso cuya variabilidad tiene un impacto en un atributo de calidad crítico y que, por tanto, debe ser monitorizado o controlado para asegurar que el proceso produce la calidad deseada. (Anexo VIII, ICH Q8)

Peor caso Una condición o un conjunto de condiciones que abarcan los límites máximos y mínimos del proceso, así como las circunstancias, dentro de los procedimientos estándares de trabajo, con mayor riesgo de fallos en el producto o en el proceso en comparación con las condiciones ideales. Tales condiciones no provocan necesariamente fallos en el producto o en el proceso.

Producto simulado Material, cuyas características físicas y, cuando sea posible, químicas (por ejemplo, viscosidad, tamaño de partículas, pH, etc.) son muy parecidas a las del producto en validación.

Validación de la limpieza La validación de la limpieza es la evidencia documentada de que un procedimiento de limpieza aprobado eliminará de forma reproducible el producto anterior, los agentes de limpieza utilizados en los equipos, de corresponder, por debajo del límite máximo permitido establecido científicamente.

Verificación de la limpieza La obtención de evidencias, a través de análisis químicos, después de cada lote y/o campaña para demostrar que los residuos del producto anterior o de los agentes de limpieza se han reducido por debajo del límite máximo de trazas permitido establecido científicamente.

Validación concurrente Validación efectuada en circunstancias excepcionales, justificadas sobre la base de un beneficio significativo para el paciente, en la que el protocolo de validación se ejecuta simultáneamente con la comercialización de los lotes de validación.

Verificación continua del proceso Un enfoque alternativo del proceso de validación en el que la ejecución del proceso de producción se monitorea y evalúa de forma continua. (ICH Q8)

Verificación en curso del proceso La evidencia documentada de que el proceso permanece en un estado de control durante la producción comercial.

Validación del proceso La evidencia documentada de que el proceso realizado dentro de los parámetros establecidos, puede ejecutarse de forma efectiva y reproducible para dar lugar a un medicamento que cumpla sus especificaciones y sus atributos de calidad predeterminados.

Validación prospectiva La validación llevada a cabo antes de la producción rutinaria de los productos destinados a la venta.

ANEXO 6

SISTEMAS INFORMATIZADOS

Principio

Este Anexo aplica a todas las formas de sistemas informatizados usados como parte de las actividades reguladas por las BPF y se utilicen para crear, modificar, mantener, archivar, obtener o distribuir registros electrónicos

Un sistema informatizado es un set de componentes de software y hardware que juntos satisfacen ciertas funcionalidades. La aplicación debe validarse; la infraestructura informatizada (IT) debe calificarse.

Cuando un sistema informatizado reemplace una operación manual, no debe ser en detrimento de la calidad del producto, control del proceso o garantía de calidad. No debe haber un incremento del riesgo total del proceso.

Las actividades aquí definidas, deben implementarse siguiendo los lineamientos internacionales de las guías GAMP versión 5 (ISPE) *A Risk-based Approach to Compliant GxP Computarized Systems* u otras actualizadas con requerimientos similares o superiores.

General

1. Gestión de riesgos

1.1 La gestión de riesgos debe aplicarse durante el ciclo de vida del sistema informatizado teniendo en cuenta la seguridad del paciente, la integridad de datos y la calidad del producto. Como parte del sistema de gestión de riesgos, las decisiones sobre la extensión de la validación y de los controles de la integridad de datos deben basarse en una evaluación de riesgos del sistema informatizado justificada y documentada.

2. Personal

2.1 Debe existir una cooperación estrecha entre todo el personal relevante entre los que se encuentra el propietario del proceso (*process owner*), el propietario del sistema (*system owner*), las Personas Cualificadas e informática (IT). Todo el personal debe disponer de la cualificación apropiada, el nivel de acceso y tener definidas sus responsabilidades para llevar a cabo las tareas asignadas.

3. Proveedores y proveedores de servicios

3.1. Cuando se emplea a terceros (como proveedores, proveedores de servicios) por ejemplo para suministrar, instalar, configurar, integrar, validar, mantener (ej. vía acceso remoto), modificar o conservar un sistema informatizado o un servicio relacionado o para el procesado de datos, tienen que existir acuerdos formales entre el fabricante y tercero, y en estos acuerdos deben incluirse declaraciones claras sobre las responsabilidades del tercero. Los departamentos de informática (IT) deben considerarse análogamente.

3.2. La competencia y la fiabilidad del proveedor son factores claves a la hora de seleccionar un producto o proveedor de servicios. La necesidad de realizar una auditoría debe basarse en una evaluación de riesgos.

3.3. La documentación entregada con los software comerciales (*commercial off-the-shelf software*) debe revisarse por usuarios regulados para comprobar que los requerimientos de usuario se satisfacen.

3.4. El sistema de calidad y la información de auditorías relativas a los proveedores o desarrolladores del software y de los sistemas implantados deben estar disponibles a petición de los inspectores.

3.5. Se debe disponer de Contratos de Confidencialidad con los proveedores especialmente si el/los proveedor(es) tienen acceso remoto a los sistemas computarizados.

Fase de proyecto

4. Validación

4.1. La documentación de validación y los informes deben cubrir los pasos relevantes del ciclo de vida del sistema. Los fabricantes deben ser capaces de justificar sus estándares, protocolos, criterios de aceptación, procedimientos y registros basados en su evaluación de riesgos.

4.2. La documentación de validación debe incluir los registros de controles de cambio - si aplican - y los informes de cualquier desviación observada durante el proceso de validación.

4.3. Debe disponerse de una lista actualizada (inventario) de todos los sistemas relevantes y su funcionalidad en relación con las BPF. Para los sistemas críticos debe disponerse de una descripción actualizada detallando las disposiciones físicas y lógicas, los flujos de datos y las interfaces con otros sistemas o procesos, cualquier pre-requisito del hardware y del software, y las medidas de seguridad.

4.4. Las especificaciones de requerimientos de usuario deben describir las funciones requeridas del sistema informatizado y deben basarse en una evaluación de riesgos documentada y en su impacto en BPF. Los requerimientos de usuario deben trazarse a lo largo del ciclo de vida del sistema.

4.5. El usuario regulado debe tomar todas las precauciones que sean razonables para asegurar que el sistema se ha desarrollado de acuerdo con un sistema de apropiado de garantía de calidad. El proveedor debe evaluarse adecuadamente.

4.6. Para la validación de sistemas informatizados hechos a medida o personalizados debe existir un proceso que asegure la evaluación formal y la comunicación de las medidas de calidad y funcionales de todos los estados del ciclo de vida del sistema.

4.7. Debe demostrarse con evidencias que los métodos y los escenarios de test son adecuados. Particularmente, los límites de parámetros del sistema (para el proceso), límites de datos y el manejo de errores, deben considerarse. Las herramientas automáticas y los entornos de test deben tener evaluaciones documentadas de su idoneidad.

4.8. Si los datos se transfieren a otro formato de datos o sistema, la validación debe incluir comprobaciones de que los datos no se alteran en valor y/o en significado durante el proceso de migración.

4.9. Si el sistema se adquiere como sistema cerrado (Paquetes de Software Estándar) ya validado por el proveedor, el usuario regulado debe realizar todos los desafíos relacionados con su requerimiento de usuario y la validación en operación para demostrar que todas actividades manejadas por el sistema se realizan de forma segura, inviolable, confiable y traceable. Los

desafíos deben ser realizados deben incluir las alarmas, desafíos de pasa y no pasa con usuarios autorizados y no autorizados para realizar una operación crítica GxP relevante

Fase de operación

5. Datos

Los sistemas informatizados que intercambian datos electrónicamente con otros sistemas deben incluir comprobaciones intrínsecas adecuadas de la entrada y el procesado correcto y seguro de datos, de cara a minimizar riesgos.

6. Comprobaciones de exactitud

Para la entrada manual de datos críticos, debe existir una comprobación adicional de la exactitud de los datos. Esta comprobación puede realizarse por un segundo operario o por medios electrónicos validados. La gestión de riesgos debe incluir la criticidad y las consecuencias potenciales de una entrada errónea o incorrecta de datos en el sistema.

7. Archivo de datos

7.1. Los datos deben asegurarse frente a daños tanto por medios físicos como electrónicos. Para el almacenaje de datos debe comprobarse la accesibilidad, la legibilidad y la exactitud. El acceso a los datos debe asegurarse durante el periodo de conservación de datos.

7.2. Debe realizarse regularmente copias de seguridad de todos los datos relevantes. La integridad y la exactitud de las copias de seguridad de datos y la capacidad de re-establecer los datos debe comprobarse durante la validación y controlarse periódicamente

8. Impresiones

8.1. Tiene que ser posible obtener copias impresas claras de los datos electrónicos almacenados.

8.2. Para los registros en los que se basa la liberación de lotes debe ser posible la generación de impresiones que pongan de manifiesto que un dato se ha cambiado respecto de la entrada original.

9. Registro de auditoría *("Audit trail")*

Debe incorporarse, en base a la gestión de riesgos, en el sistema la creación de un registro de todos los cambios y eliminaciones relevantes relacionados con BPF (un registro de auditoría generado por el sistema). Debe documentarse el motivo del cambio o de la eliminación de datos relevantes relacionados con BxP (buenas prácticas de almacenamiento, distribución, fabricación, control de calidad). El registro de auditoría tiene que estar disponible y en general, ser convertible en un formato inteligible así como revisarse regularmente.

10. Gestión de cambios y configuración

Cualquier cambio a un sistema informatizado incluyendo las configuraciones de sistema sólo debe realizarse de manera controlada de acuerdo con un procedimiento definido. Antes de la aprobación de un cambio el mismo debe ser adecuadamente evaluado por las áreas impactadas.

11. Evaluación periódica

Los sistemas informatizados deben evaluarse periódicamente para confirmar que se mantienen en un estado válido y que cumplen con las BPF. Estas evaluaciones deben incluir, cuando

proceda, el alcance actual de funcionalidades, registros de desviaciones, incidentes, problemas, historial de actualizaciones, rendimiento del sistema, fiabilidad, seguridad e informes del estado de validación.

12. Seguridad

12.1. Deben incorporarse controles físicos y/o lógicos para restringir el acceso a los sistemas informatizados a personas autorizadas. Entre los métodos idóneos de prevención de accesos no autorizados se incluyen el uso de llaves, tarjetas de paso, códigos personales con contraseñas, métodos biométricos, acceso restringido a los equipos informáticos y a las áreas de almacenaje de datos.

12.2. La extensión de los controles de seguridad depende de la criticidad del sistema informatizado.

12.3. La creación, cambio y la cancelación de una autorización de acceso debe registrarse.

12.4. Los sistemas de gestión de datos y de documentos deben diseñarse para registrar la identidad de los operarios que entran, cambian, confirman o eliminan datos, incluyendo fecha y hora.

13. Gestión de incidencias

Todos los incidentes deben comunicarse y evaluarse, no solamente los fallos de sistema y los errores de datos. La causa raíz de un incidente crítico debe identificarse y constituir la base de las acciones correctivas y preventivas.

14. Firma electrónica

Los registros electrónicos pueden firmarse electrónicamente. Respecto de las firmas electrónicas se espera que:

a. tengan el mismo impacto que las firmas manuscritas en el ámbito de la compañía,
b. estén permanentemente ligadas al respectivo registro,
c. incluyan la hora y el día en el que se realizaron.

14.1 Cada firma electrónica debe ser única para un individuo y no deberá ser rehusada o reasignada a otro usuario. La identidad del individuo debe estar certificada antes de la asignación de la firma electrónica. Para mayor seguridad se debe emplear al menos dos componentes de identificación distintos tales como un código de identificación y una contraseña.

15. Liberación de lotes

Cuando se utiliza un sistema informatizado para registrar la certificación y liberación de lotes, el sistema sólo debe permitir a las Personas Cualificadas certificar la liberación de lotes y debe identificar claramente y registrar la persona que ha liberado o certificado los lotes. Esto debe realizarse usando una firma electrónica.

16. Continuidad del negocio

Deben tomarse medidas para asegurar la continuidad de los sistemas informatizados que soportan procesos críticos, en el caso de un colapso de los mismos (ej. tener un sistema alternativo o manual). El tiempo necesario para poner en uso los sistemas alternativos debe

basarse en el riesgo y ser apropiado para el sistema particular y para el proceso de negocio que soporta. Estas disposiciones deben documentarse y comprobarse adecuadamente.

17. Archivo

Los datos pueden archivarse. Debe comprobarse la accesibilidad, la legibilidad y la integridad de estos datos. Si se realizan cambios relevantes en el sistema (ej. en los equipos informáticos o programas), entonces la capacidad de recuperar los datos debe garantizarse y comprobarse.

Glosario

Aplicación: software instalado en una plataforma/hardware definido que proporciona una funcionalidad específica.

Ciclo de vida: todas las fases de la vida de un sistema desde los requerimientos iniciales hasta su retirada, incluyendo diseño, especificaciones, programación, testeo, instalación, operación y mantenimiento.

Infraestructura informática (IT): el hardware y el software tales como el software de red y el sistema operativo, los cuales hacen posible que función de la aplicación.

Propietario del proceso (*process owner*): la persona responsable del proceso de negocio.

Propietario del sistema (*system owner*): la persona responsable de la disponibilidad y el mantenimiento de un sistema informatizado y de la seguridad de los datos contenidos en el mismo.

Registro electrónico: cualquier combinación de texto, gráficos, datos, audio, fotos, u otra representación de la información en formato digital que sea creada, modificada, mantenida, archivada, recuperada, o distribuida por un sistema informático.

Sistema informatizado hecho a medida/personalizado (*Bespoke/customized computerised system*): un sistema informatizado diseñado individualmente para encajar con un proceso de negocio específico.

Software comercial (*commercial of the shelf software*): software disponible comercialmente, cuya idoneidad para el uso está demostrada por un amplio espectro de usuarios.

Terceros (*third party*): grupos no directamente gestionados por el titular de la autorización de fabricación y/o importación.

Usuario regulado: Entidad, regulada por Buenas Prácticas, responsable de la operación de los sistemas informatizados y aplicaciones, archivos y datos contenidos en ellas. Se entiende pues como la entidad que ha adquirido un producto informático comercial y que debe asegurar el cumplimiento de BxP en su funcionamiento, uso al que se destina, archivo de la información así como en los datos contenidos en el mismo.

ANEXO 7

AGUA PARA USO FARMACÉUTICO

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Alcance del documento

El contenido de este Anexo tiene por objeto proveer información sobre las especificaciones para el agua de uso farmacéutico (WPU, por sus siglas en inglés), exigencias sobre la calidad de agua para usos y aplicaciones específicas, como en la fabricación de principios activos y formas farmacéuticas, y sobre las Buenas Prácticas de Fabricación respecto al diseño, instalación, operación y funcionamiento de los sistemas de agua en el área farmacéutica.

Aunque el enfoque de este documento es sobre agua para aplicaciones farmacéuticas, las recomendaciones pueden ser importantes para otros usos industriales específicos donde las especificaciones se puedan aplicar.

1.2. Antecedentes del agua, requerimientos y usos

El agua es la sustancia más ampliamente usada, como materia prima o material de partida en la producción, procesamiento y formulación de productos farmacéuticos. Tiene propiedades químicas únicas gracias a su polaridad y sus enlaces de hidrogeno. Esto significa que es capaz de disolver y suspender a diferentes componentes. Esto incluye contaminantes que pueden presentar peligro ya sea en sí mismos o por su reacción con sustancias previstas, resultando peligrosos para la salud.

El control de calidad del agua a lo largo de los procesos de producción, almacenamiento y distribución, incluye la calidad biológica y química principalmente.

A diferencia de otros ingredientes del producto y del proceso, el agua usualmente se extrae bajo demanda, y no está sujeta a pruebas de liberación de lote antes de su uso. Como resultado de la validación, el plan de monitoreo debe asegurar el cumplimiento de las especificaciones.

Las pruebas microbiológicas requieren periodos de incubación y por eso los resultados se conocen con posterioridad al uso del agua. Como el control de calidad microbiológico para WPU es una gran prioridad ya que ciertos tipos de microorganismos pueden proliferar en los componentes para el tratamiento del agua y en los sistemas de almacenamiento y distribución, es muy importante minimizar la contaminación microbiológica mediante limpiezas de rutina y tomando medidas adecuadas para prevenir la proliferación microbiana y la presencia de endotoxinas, de corresponder.

2.- PRINCIPIOS GENERALES PARA SISTEMAS DE AGUA EN EL ÁREA FARMACÉUTICA

2.1 Todo Fabricante, titular de una autorización de comercialización, debe disponer de un sistema de tratamiento de agua para uso farmacéutico. La calidad del agua requerida está asociada a la naturaleza y a la vía de administración de los productos farmacéuticos (F.A. vigente - Capítulo Agua Calidad Farmacéutica) y a las actividades que en la empresa se realizan.

2.2 Los sistemas de producción, almacenamiento y distribución de agua, en el área farmacéutica deben ser diseñados, instalados, puestos en marcha (*commissioned*), calificados/validados y mantenidos para asegurar la producción confiable de una calidad apropiada de agua. Es

necesario validar el proceso de producción de agua para asegurar que no opera por encima de la capacidad para la que fueron diseñados y que el agua generada, almacenada y distribuida cumple con las especificaciones.

2.2.1 El diseño de los sistemas debe considerar la demanda de agua en el pico máximo de operación. Dependiendo de los planes futuros de crecimiento de la empresa, el sistema debe ser diseñado para permitir incrementos de la capacidad o permitir modificaciones. Todos los sistemas, independiente del tamaño y la capacidad, deben poseer recirculación y renovación para asegurar que se encuentran controlados químicamente y microbiológicamente.

2.3 El uso de los sistemas, luego de la validación (calificación de instalación IQ, calificación de operación OQ y de desempeño PQ) y después de cualquier trabajo de mantenimiento o modificación no planeada debe ser aprobado por el departamento de Aseguramiento/Garantía de Calidad (QA) a través de un control de cambios.

2.4 Si ya existe aprobación para tareas programadas de mantenimiento preventivo, no necesitaran ser aprobadas después de su implementación. Sólo se requerirá control de calidad exhaustivo por un tiempo determinado según análisis de riesgo en relación al mantenimiento realizado.

2.5 Debe implementarse un monitoreo, con frecuencia adecuada, de la calidad química, microbiológica y cuando corresponda la contaminación por endotoxinas, de las fuentes de agua y de los sistemas de pre- tratamiento de agua. Se debe monitorear también el desempeño de los sistemas de purificación, almacenamiento y distribución del WPU. Se llevarán y mantendrán registros de los resultados del monitoreo y cualquier acción tomada.

2.6 Dónde la sanitización química de los sistemas de agua sea parte del programa de control de biocontaminación, es necesario seguir un procedimiento validado para asegurar que el agente sanitizante sea removido con efectividad.

3. Especificaciones de calidad del agua

3.1 General

Los requerimientos generales siguientes conciernen al agua procesada, almacenada y distribuida para su uso en la fabricación de medicamentos. Este Anexo no aplica para el agua formulada para la administración en pacientes.

3.2 Agua potable

3.2.1 El agua potable debe ser suministrada bajo una presión positiva continua y con un sistema de tuberías libre de defectos que puedan conducir a la contaminación del producto.

3.2.2 El agua potable no está modificada a excepción del tratamiento limitado que se le da al agua proveniente de una fuente o reservorio natural (como por ejemplo pozos, ríos, lagos, manantiales). El tratamiento típico incluye ablandamiento, remoción de iones específicos, reducción de partículas y tratamiento antimicrobiano. La condición de su origen dictaminará el tratamiento requerido para hacerla segura para el consumo humano (potable).

3.2.3 El agua potable que deriva del sistema público, comúnmente procede de la combinación de más de una de las fuentes naturales listadas antes. Es también común, para las organizaciones de suministro público de agua, llevar a cabo pruebas y garantizar que el agua potable que se distribuye es de calidad confiable. Independientemente de ello, el receptor tiene la obligación de demostrar la calidad del agua potable utilizada en su planta.

3.2.4 Los puntos de muestreo deben estar identificados e incluir sin excepción el punto de ingreso al sistema de tratamiento elegido para la obtención de WPU.

3.2.5 El agua potable debe cumplir con las especificaciones del C.A.A., Ley Nacional 18.284/69, Capitulo XII: Bebidas Hídricas, Agua y Agua Gasificada. En terceros países deberán cumplir regulaciones pertinentes, establecidas por las autoridades competentes.

3.3. Agua purificada

3.3.1 El agua purificada (PW, por sus siglas en inglés), será obtenida a partir de una fuente de agua potable, como exigencia de calidad mínima.

3.3.2 Debe cumplir las especificaciones de Farmacopea Argentina o Farmacopeas internacionales reconocidas, en cuanto a pureza química y microbiológica con límites de alerta y acción.

3.3.3 Debe ser protegida de una posible proliferación microbiana y recontaminación.

3.3.4 PW puede ser obtenida por o por una combinación de osmosis reversa, electro deionización, intercambio iónico, compresión de vapor, destilación o cualquier otro proceso validado. Los niveles de alerta para el funcionamiento del sistema deben estar determinados y monitoreados.

3.4. Agua altamente purificada

3.4.1 El agua altamente purificada (HPW, por sus siglas en inglés) debe prepararse a partir de agua potable como exigencia de calidad mínima. HPW es una clase única de agua, que se encuentra solamente en la Farmacopea Europea. Este grado de agua debe tener el mismo estándar de calidad que el agua para inyección (WFI, por sus siglas en inglés) incluyendo el límite de endotoxinas; aunque el proceso de tratamiento y obtención puede ser diferente. El agua altamente purificada (HPW) puede obtenerse por combinación de métodos tales como osmosis reversa, ultra filtración y deionización.

3.4.2 HPW debe ser protegida de la re-contaminación y proliferación microbiana.

3.4.3 HPW debe cumplir con los mismos requerimientos biológicos que WFI.

3.5. Agua para inyectables

3.5.1 El agua para inyectables (WFI) debe ser preparada a partir de agua potable tratada o purificada. El agua para inyectables debería ser obtenida por destilación o termocompresión como último paso de la purificación. En caso de ser obtenida por osmosis reversa de doble paso, al ser un sistema de obtención a baja temperatura y considerando que la filtración a través de las membranas no es absoluta, el sistema debe estar acoplado, de ser necesario, con otras técnicas apropiadas tales como electro-deionización, ultrafiltración o nanofiltración para controlar la contaminación microbiana y eliminar moléculas de pequeño tamaño, además de la instalación de un intercambiador de calor inmediatamente después para el mantenimiento del agua a temperatura mayor a 65°C.

3.5.2 WFI debe ser protegida de la re-contaminación y proliferación microbiana.

3.5.3 WFI debe cumplir las especificaciones de Farmacopea Argentina o Farmacopeas internacionales reconocidas en cuanto a pureza química y microbiológica y LAL, con límites de alerta y acción.

3.6. Otras calidades de agua

3.6.1 Cuando por procesos específicos se requiere otra calidad de agua (grado no-farmacopeico), las especificaciones deben estar documentadas y autorizadas por el Sistema de Calidad de la empresa. Como mínimo deben cumplir los requerimientos de Farmacopea relacionados al grado de WPU requerido por tipo de producto o etapa de proceso.

4. Aplicación específica de las distintas calidades de agua para procesos y formas farmacéuticas

4.1 La Farmacopea Argentina, edición vigente (Capitulo de Agua Calidad Farmacéutica) define los usos de los grados específicos de agua de uso farmacéutico para diferentes formas farmacéuticas o diferentes estadios durante el lavado, síntesis, fabricación o formulación. Las autorizaciones de comercialización de productos farmacéuticos incluyen en la fórmula maestra el grado del agua a utilizar en la formulación. Dichos grados no pueden ser modificados sin una autorización previa de parte de la Autoridad Sanitaria.

4.2 La selección de usar un grado determinado de agua debe tener en cuenta la naturaleza y la intención de uso del producto intermedio o terminado y la fase del proceso de manufactura en el que el agua será utilizada.

4.3 WFI debe usarse en la fabricación de productos e IFAs estériles, como disolvente o diluyente de sustancias o en preparaciones durante la fabricación de un producto de administración parenteral y para la elaboración de agua estéril para inyección. También debe emplearse como enjuague final después de la limpieza de los equipos y componentes que tienen contacto con productos inyectables; así también como enjuague final del proceso de lavado para aquellos procesos en los que posteriormente no se puede aplicar despirogenado químico ni térmico.

4.4 Cuando el vapor vaya a tener contacto con el producto inyectable o con el equipo de preparación del producto, éste, una vez condensado, debe cumplir con las especificaciones para agua de inyectables (WFI).

5. Métodos de purificación de agua

5.1 Consideraciones generales

5.1.1 El método de purificación de agua, o secuencia de pasos de purificación debe ser apropiado para las aplicaciones requeridas. Debe considerarse como parte de los requerimientos de usuario para la selección del método de tratamiento de agua, lo siguiente:

a. La especificación de calidad del agua;
b. El rendimiento o eficiencia requerido por el usuario del sistema de purificación de agua;
c. La calidad del suministro de agua y su variación en el tiempo (cambios estacionales);
d. La disponibilidad de servicios de apoyo adecuados para la conexión del sistema (agua cruda, electricidad, vapor, calefacción, agua fría, aire comprimido, sistema de desagüe, extracción de aire);
e. La fiabilidad y robustez del equipo de tratamiento de agua en operación;
e. La disponibilidad del equipo de tratamiento de agua en el mercado;
f. La posibilidad de sostener y mantener adecuadamente el equipo de purificación de agua;
g. La estrategia de sanitización;
h El rendimiento y eficiencia del sistema de purificación;
i. La continuidad operacional teniendo en cuenta el uso de horas/día, días/años y el tiempo de inactividad planificado;
j. Los costos totales del ciclo de vida (incluyendo el capital, tiempo operativo - mantenimiento).

5.1.2 Las especificaciones para el equipo de purificación de agua, sistemas de almacenamiento y distribución deben tener en cuenta lo siguiente:

a- La ubicación de la sala de máquinas;
b- Las temperaturas extremas que el sistema debe soportar según la ubicación;
c- El riesgo de contaminación de los lixiviados por los materiales de contacto;
d- El impacto adverso del contacto con materiales absorbentes;
e- Diseño sanitario o higiénico, donde sea requerido:
f- Resistencia a la corrosión;
g- Libre de fugas;
h- Configuración que evite la proliferación de microorganismos;
i- Tolerancia a los agentes de limpieza y sanitización (térmica y química);
j- Estrategia de sanitización;
k- La capacidad del sistema y requerimientos de salida;
l- La provisión de todos los instrumentos necesarios, puntos de muestreo y análisis que permitan el monitoreo de todos los parámetros críticos de calidad del sistema completo.

5.1.3 El diseño, configuración y distribución del equipo de purificación del agua, el sistema de almacenamiento y distribución, también deben tener en cuenta las siguientes consideraciones físicas:

a- El espacio disponible para la instalación;
b- La carga estructural del edificio;
c- La provisión de acceso adecuado para el mantenimiento;
d- La aptitud para el manejo seguro de los químicos para regeneración y sanitización,
e- La capacidad para la toma de muestras.

5.2. Producción de agua potable

5.2.1 El agua potable deriva de fuentes de materia prima como ríos o reservorios. No hay métodos normativos para el tratamiento de la materia prima para producir agua potable a partir de una fuente específica.

5.2.2 Los procesos típicos empleados por una planta: para uso o por la agencia proveedora de agua, incluye:

- Filtración.
- Ablandamiento.
- Desinfección o sanitización (ejemplo: por inyección de hipoclorito de sodio (cloro)).
- Remoción de hierro (ferroso).
- Precipitación.
- Reducción de materiales específicos orgánicos e inorgánicos.

5.2.3 La calidad del agua potable debe ser monitoreada rutinariamente, para verificar que los cambios estacionales, ambientales o del suministro no impactan en la calidad del agua.

5.2.4 Se deben considerar pruebas adicionales, si es que hay algún cambio en la fuente de origen del agua, en las técnicas de tratamiento o configuración del sistema.

5.2.5 Se deben realizar estudios de tendencias para identificar cambios. Si la calidad del agua potable cambia significativamente, pero aun cumple la especificación, se debe revisar el uso directo de esta como agua para uso farmacéutico o su uso como agua de alimentación en las etapas de tratamiento. El resultado de esta revisión debe documentarse.

5.2.6 Cuando el agua potable proviene de un sistema propio (*in-house)* de tratamiento del agua en estado natural (*raw water*), deben documentarse las fases del tratamiento que se utilizan y la configuración del sistema. No se deben hacer cambios del sistema o de su operación hasta que

se realice una revisión completa. El cambio debe ser aprobado por Garantía/Aseguramiento de calidad cumpliendo con el procedimiento de Control de Cambios.

5.2.7 Cuando el agua potable se almacena y se distribuye en el lugar; el/los sistema(s) de almacenamiento no deben producir alteración de la calidad del agua antes de su uso. El diseño y el funcionamiento del sistema de almacenamiento deben asegurar una rotación ó recirculación del agua almacenada u otro procedimiento para evitar su estancamiento. Se deben realizar controles de calidad luego del almacenamiento con métodos y frecuencias definidos.

5.2.8 Generalmente, el sistema de agua potable se considera como un "sistema de impacto indirecto", y no es necesario realizar su calificación.

5.2.9 El agua potable que se obtiene a granel y es transportada hasta el usuario por medio de vehículos cisternas presenta problemas especiales y riesgos diferentes al agua potable que se distribuye por tuberías. Debe realizarse la evaluación del proveedor (auditoría de calidad), debe verificarse el certificado de autorización de actividades, incluyendo la aceptabilidad del vehículo de transporte. La documentación debe estar en poder del usuario de igual manera que para cualquier otro material de partida.

5.2.10 Los equipos y sistemas usados para producir agua potable deben permitir el drenaje y la sanitización. Los tanques de almacenamiento deben estar cerrados y con ventilación protegida, deben permitir la inspección visual, el drenaje y sanitización. Las tuberías de distribución deben ser factibles de drenaje, purga y sanitización. La sanitización de los tanques debe realizarse al menos con frecuencia semestral.

5.2.11 Se debe tener especial cuidado con el control de contaminación microbiológica de los filtros de arena, los lechos de carbón y ablandadores de agua. Una vez que el microorganismo haya infectado al sistema, la contaminación rápidamente forma biocapas (*biofilms*) y se esparce a lo largo del sistema. Se deben considerar técnicas para control de la contaminación como lavado en retroceso (*back-flashing*), sanitización química o térmica y regeneraciones frecuentes.

5.3 Producción de Agua Purificada

5.3.1 Cualquier técnica de purificación de calidad apropiada o secuencia de técnicas se puede usar para preparar PW. Usualmente se usan los procesos de intercambio iónico, ultrafiltración y/o osmosis reversa o destilación.

5.3.2 Debe considerarse para la configuración de un sistema de purificación de agua, como parte de los requerimientos de usuario, lo siguiente:

a- La calidad del suministro y su variabilidad estacional;
b- La cantidad de agua requerida por el usuario;
c- Las especificaciones de calidad de agua requerida;
d- La secuencia de fases de purificación que se requiere;
e- El consumo energético;
f- El alcance del pre-tratamiento requerido para proteger la fase final de purificación;
g- Desempeño, optimización, incluyendo rendimiento y eficiencia de cada fase del proceso de tratamiento;
h- Puntos de muestreo apropiadamente localizados, diseñados de tal manera que eviten la contaminación potencial; y
i- Necesidad de que en cada fase del proceso se instale instrumentación apropiada para medir parámetros como flujo, presión, temperatura, conductividad, pH, y de ser posible carbono orgánico total.

5.3.3 Los sistemas de agua purificada a temperatura ambiente, son especialmente susceptibles de contaminación microbiana, particularmente durante los períodos de baja demanda de agua o

cuándo no hay demanda. Es esencial considerar los mecanismos de control microbiológico y sanitización. Se deben definir claramente los métodos de sanitización de cada etapa de purificación incluyendo la verificación de la remoción de agente utilizado. Debe demostrarse la eficacia de la operación. Se debe registrar la sanitización realizada.

5.3.4 Se debe considerar:

a- Mantenimiento de un flujo continuo a través del equipo purificador de agua, en todo momento.
b- Control de temperatura en el sistema, ya sea con intercambiadores de calor o con enfriadores (*chillers*) para reducir el riesgo de crecimiento microbiano (valor recomendado: menor a 25°C)
c- Suministro de desinfección ultravioleta.
d- Selección de componentes para tratamiento de agua que puedan ser sanitizados térmicamente; y/o aplicación de sanitización química (incluyendo agentes como ozono, peróxido de hidrógeno y/o ácido peracético)
e- Sanitización térmica a > 65°C

5.4. Producción de Agua Altamente Purificada

5.4.1 Cualquier técnica de purificación calificada apropiada o secuencia de técnica puede ser usada para preparar HPW. Usualmente se utilizan los procesos de intercambio iónico, ultrafiltración y/o osmosis reversa

5.4.2 Las recomendaciones dadas en la sección 5.3 para PW son aplicables a HPW.

5.5. Producción de Agua Para Inyectables

5.5.1. La técnica de purificación para la producción de esta calidad de agua (WFI) preferida es la destilación, considerada una de las técnicas más robusta basada en el cambio de fases, y en algunos casos, con altas temperaturas de operación para el equipo del proceso.

5.5.2 Como requerimiento de usuario al momento de diseñar un sistema de purificación se debe tener en cuenta

a- La calidad del agua de alimentación;
b- La especificación requerida para la calidad y cantidad del agua;
c- Tamaño óptimo del generador o generadores con control de variables para evitar ciclos de inicio/parada demasiados frecuentes;
d- Funciones para purga y descartes;
e- Enfriamiento con ventilación para evitar ingreso de contaminación.

5.5.3 Los requerimientos de usuario se complementan con los dados en la sección 5.3.2 para PW, salvo que para este tipo de calidad de agua se requiere TOC en línea.

6. Sistemas de Purificación, Almacenamiento y Distribución de agua

Esta sección se aplica a los sistemas de agua de uso farmacéutico para agua purificada (PW), agua altamente purificada (HPW) y agua para inyectables (WFI). La planta de almacenamiento y distribución de agua debe trabajar conjuntamente con la planta de purificación para asegurar la entrega consistente de agua en los puntos de uso, y asegurar una óptima operación del equipo purificador de agua.

6.1. General

6.1.1 El almacenamiento y distribución se debe considerar como parte clave de todo el sistema, y debe ser diseñado para estar completamente integrado con los componentes del sistema de purificación de agua.

6.1.2 Una vez que el agua haya sido purificada, puede ser usada directamente o, más frecuentemente, almacenada en un tanque de almacenamiento para su posterior distribución a los puntos de uso. El siguiente texto describe los requerimientos para los sistemas de almacenamiento, distribución y puntos de uso.

6.1.3 Los sistemas de almacenamiento y distribución deben estar configurados a fin de prevenir la proliferación microbiana y la recontaminación del agua después de su tratamiento. Deben estar monitoreados, con una combinación de controles en línea y fuera de línea, para asegurar que se mantienen la especificación apropiada para el agua.

6.2. Materiales que entran en contacto con los sistemas de agua para uso farmacéutico

6.2.1 Esta sección aplica a la generación de equipos para PW y WFI, y los sistemas asociados de almacenamiento y distribución.

6.2.2 El material que entra en contacto con el agua de uso farmacéutico (WPU), incluyendo, tuberías, válvulas, griferías, sellos, diafragmas e instrumentos, deben ser seleccionados para satisfacer los siguientes objetivos:

a- **Compatibilidad.** La compatibilidad e idoneidad de todos los materiales debe incluir todos los rangos de temperatura y químicos usados en y por el sistema en reposo (*at rest*), en operación y durante la sanitización.
b- **Prevención de filtraciones**. Todos los materiales que entran en contacto con el WPU no deben permitir filtraciones en el rango de la temperatura de trabajo.
c- **Resistencia a la corrosión**. PW y WFI son corrosivos.

6.2.2.1 Para prevenir fallas y la contaminación del agua en el sistema, se debe seleccionar los materiales apropiados; el método de ensamble/uniones/juntas debe ser cuidadosamente controlado y todos los accesorios y componentes deben ser compatibles con las tuberías usadas.

6.2.2.2. Son aceptables para los sistemas de agua materiales plásticos y acero inoxidable con especificaciones sanitarias apropiadas. Debe documentarse las siguientes consideraciones:

a- **Acabado Interno Liso**. Una vez que el agua ha sido purificada, es susceptible de contaminación microbiológica y el sistema está sujeto a la formación de *biofilms* cuando, principalmente, se emplea el sistema de almacenamiento y distribución en frío. Las superficies lisas internas ayudan a prevenir las rugosidades y grietas dentro del sistema de WPU. Frecuentemente las grietas son los sitios donde puede comenzar la corrosión. El acabado interno debe tener una rugosidad aritmética promedio no mayor de 0.8 micrómetros (Ra). Cuando se utiliza acero inoxidable, pueden emplearse técnicas mecánicas y eléctricas de pulido. El pulido eléctrico mejora la resistencia del acero inoxidable a la corrosión.
b- **Ensamblaje/Juntas/Uniones**. Los materiales seleccionados deben permitir la unión por soldadura y de manera controlada. El control del proceso debe incluir como mínimo la calificación del operador y su acreditación, los trabajos de prueba de las piezas, registro de todas las soldaduras y la inspección visual de una proporción definida de soldaduras (por ejemplo 100% soldaduras manuales o 10% soldaduras automáticas)
c- **Diseño de bridas, uniones y válvulas**. Donde se usen bridas, uniones o válvulas, estas deben tener un diseño higiénico o sanitario. Se deben llevar a cabo revisiones periódicas programadas para asegurar el correcto sellado ensamblado y ajuste. Las conexiones con roscas deben evitarse.

d- **Documentación**. Todos los componentes del sistema deben estar completamente documentados y respaldados por certificados de los materiales utilizados en original o copia certificada.

e- **Materiales**. Entre los materiales sanitarios más convenientes a utilizar en el sistema de purificación, almacenamiento y distribución se incluye: acero inoxidable 316L (bajo contenido de carbono), polipropileno, polivinilideno difluoruro (PVDF), y perfluoroalcoxi (PFA). La elección debe tener en cuenta el método de santización a utilizar. Se pueden usar otros materiales como polivinilcloruro no plastificado (uPVC) para los equipos de pre tratamiento de agua tales como intercambiadores iónicos y ablandadores.

f- Cuándo se usa **acero inoxidable** el sistema debe ser pasivado después de la instalación inicial o después de cualquier modificación significativa. Cuándo se realice una pasivación acelerada, el sistema primero debe limpiarse rigurosamente, y el proceso de pasivación debe llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos claramente definidos y documentados.

g- Cuando se usa **plásticos**: Ninguno de los materiales en contacto con WPU debe contener químicos extraíbles por el agua. Los plásticos deben ser no-tóxicos y compatibles con todos los químicos usados. Deben estar fabricados con materiales que al menos cumplan estándares de grado alimenticio. Sus características químicas y biológicas deben cumplir especificaciones farmacopeicas o recomendaciones utilizadas internacionalmente.

h- Deben definirse límites operacionales para las áreas donde el agua posee un flujo reducido y no se puede garantizar el flujo turbulento. Se debe determinar el flujo mínimo y los cambios de volúmenes para garantizar el uso seguro del agua.

6.3. Sanitización y control de biocarga

6.3.1 El equipo de tratamiento de agua y sistema de almacenamiento y distribución usados para WPU deben poseer características tales que controlen la proliferación de microorganismos durante su uso normal, así mismo permitir aplicación de técnicas de sanitización o esterilización después de la intervención relacionada con mantenimiento o modificación. Las técnicas a emplear se deben considerar durante el diseño del sistema y probar su eficacia durante las actividades de calificación.

6.3.2 Los sistemas que operan y son mantenidos a temperaturas elevadas (por ejemplo > 65°C) son generalmente menos susceptibles a la contaminación microbiológica que los sistemas que son mantenidos a temperaturas menores. Cuando se requiere disminuir la temperatura en los puntos de uso deben tomarse precauciones especiales para prevenir el ingreso y la proliferación de los contaminantes microbiológicos, (punto 6.4.3 del presente Anexo). Las medidas adoptadas deben estar definidas.

6.4. Requerimientos del tanque de almacenamiento

6.4.1 General: El tanque de almacenamiento de agua usado en el sistema cumple un número de propósitos importantes. El diseño y tamaño del tanque debe tener en consideración lo siguiente:

6.4.2 Capacidad

6.4.2.1 La capacidad del tanque de almacenamiento se debe determinar basándose en los requerimientos siguientes:

a- Es necesario poseer una capacidad intermedia entre la generación estacionaria del equipo de tratamiento y la demanda potencialmente variable de los puntos de uso.

b- El equipo de tratamiento de agua debe ser capaz de operar continuamente por periodos significativos para evitar las ineficiencias y el estrés del equipo que puede ocurrir cuando los ciclos de encendido y apagado son muy frecuentes.

c- La capacidad debe ser suficiente para proveer una reserva temporal para casos de fallas en el equipo de tratamiento de agua o incapacidad de producir agua debido al ciclo de sanitización o regeneración. Para determinar el tamaño de tal capacidad de reserva, se debe considerar volumen de agua suficiente para completar el proceso de un lote, una sesión de trabajo, el retorno del agua para evitar estanqueidad u otro periodo lógico de demanda.

6.4.3 Consideraciones para el control de la contaminación.

6.4.3.1 Para el eficiente control de la contaminación se debe considerar lo siguiente:

a- El espacio libre (de aire) del tanque de almacenamiento es un área de riesgo donde las gotas de agua pueden estar en contacto con el aire a temperaturas favorables para la proliferación de microorganismos. Debe considerase el uso de un sistema de spray (*spray ball*) o dispositivos de distribución para humedecer las superficies durante su operación normal y durante la sanitización química o térmica.

b- Los sistemas de spray dentro del tanque de almacenamiento deben configurarse de tal manera que eviten zonas muertas donde se pueda albergar contaminación microbiológica.

c- Los filtros de venteo son colocados en los tanques de almacenamiento a fin de permitir la fluctuación del nivel de líquido interno. Los filtros deben retener bacterias, ser hidrofóbicos y estar configurados idealmente para realizar las pruebas de integridad *in-situ*. Las pruebas fuera de la línea también pueden realizarse. Se debe considerar el uso de filtros de venteo climatizados para almacenamiento a alta temperatura o en sistemas con sanitización térmica para prevenir la condensación en la matriz del filtro. La condensación podría obstruirlo y en consecuencia permitir el crecimiento bacteriano lo que incrementa el riesgo de contaminación del tanque de almacenamiento.

d- Cuando los tanques de almacenamiento posean válvulas liberadoras de presión, discos de ruptura u otras válvulas de seguridad para protegerlos de una sobre presión, estos dispositivos deben tener un diseño sanitario. Los discos de ruptura de seguridad deben poseer indicadores de ruptura para prevenir pérdidas accidentales de integridad del sistema.

6.5. Requerimientos de las tuberías para distribución de agua

6.5.1General

La distribución de PW, HPW y WFI debe completarse usando un circuito de tuberías de recirculación continua. Se debe controlar la proliferación de contaminantes entre el tanque de almacenamiento y el circuito de distribución y retorno. Si esto no es posible se debe justificar el uso de un sistema de distribución sin recirculación.

6.5.1.1 No debe usarse filtros de retención en el circuito de distribución ni en la salida de los puntos de uso. Tales filtros probablemente ocultarían la contaminación del sistema.

6.5.2 Control de Temperatura e intercambiadores de calor.

6.5.2.1 Cuando se empleen dentro del sistema intercambiadores de calor para calentar o enfriar el WPU, se deben tomar precauciones para prevenir que el calentamiento o el enfriamiento contaminen el agua. Los tipos de intercambiadores de calor más seguros son los de doble placa, tubería doble placa o carcasa y tubo. Se debe tener en cuenta la configuración de su armazón. Cuándo no se usen estos, se debe garantizar el mantenimiento del servicio a menor presión que la del WPU. Se debe realizar monitoreo. Esto no es aceptable para sistemas de WFI.

6.5.2.2 Donde se usen intercambiadores de calor, estos deben colocarse en circuitos o sub-circuitos de circulación continua dentro del sistema para evitar la presencia de agua detenida lo que es inaceptable.

6.5.2.3 Cuando se reduce la temperatura debido al proceso, debe realizarse por el tiempo mínimo necesario. Durante la calificación del sistema se deben comprobar satisfactoriamente los ciclos de enfriamiento y su duración.

6.5.3 Bombas de Circulación

6.5.3.1 Las bombas de circulación deben tener un diseño sanitario con sellos apropiados que prevengan la contaminación del sistema. Dónde se emplee bombas de reserva, éstas deben ser configuradas o manejadas de tal manera que eviten las zonas muertas dentro del sistema. Se debe considerar la prevención de la contaminación donde se utilizan sistemas de bombeo en paralelo, especialmente si hay agua estancada cuando no se está utilizando una de las bombas.

6.5.4 Técnicas para el control de la biocontaminación

6.5.4.1 Los sistemas de purificación deben ser sanitizados utilizando procedimientos de sanitización térmica o química (producción y distribución). El procedimiento y las condiciones de realización (como tiempo y temperatura) deben ser adecuados.

6.5.4.2 Las siguientes técnicas de control pueden ser usadas solas o más frecuentemente en combinación:

a- El mantenimiento de un flujo turbulento de circulación continua dentro del sistema de agua reduce la propensión a la formación de *biofilms*. El mantenimiento de la velocidad del diseño del sistema específico debe probarse durante la calificación del sistema y se debe monitorear el mantenimiento de su desempeño satisfactorio. Durante la operación del sistema de distribución, es improbable que las fluctuaciones a corto plazo en el flujo de velocidad causen problemas de contaminación, siempre que no ocurra un cese de flujo, flujo reverso o pérdida de presión.

b- El diseño del sistema debe asegurar que las tuberías posean una longitud lo más corta posible.

c- Para sistemas a temperatura ambiente, las tuberías deben estar aisladas de tuberías adyacentes calientes.

d- En la instalación de las tuberías se debe minimizar la existencia de tramos muertos (*deadlegs*), como guía las ramificaciones a la válvula del punto de uso no deben exceder significativamente en longitud tres veces el diámetro interno de la línea central, ya que puede existir un estancamiento.

e- Los indicadores de presión se deben separar del sistema por membranas.

f- Se deben usar válvulas de diafragma sanitarias.

g- Las tuberías deben estar "en pendiente descendente" de tal manera que permitan el drenaje.

h- El crecimiento de microorganismos se puede inhibir con una, o con la combinación de las siguientes premisas:

   1- Fuentes de radiación ultravioleta instaladas en el sistema
   2- Mantenimiento del sistema a altas temperaturas mayor a 65°C (temperatura recomendada entre 70° – 80°C).
   3- Sanitización periódica del sistema usando agua caliente (temperatura recomendada mayor de 70° C)
   4- Esterilizando/Sanitizando el sistema periódicamente usando agua sobrecalentada o vapor limpio.
   5- Sanitización química de rutina usando ozono u otro agente químico apropiado. Cuando se use la sanitización química es esencial comprobar la completa remoción del agente químico antes de utilizar el agua. El Ozono puede removerse usando luz ultravioleta En este caso deberán incluir en la

línea un medidor de ozono calibrado y con alarma en caso de presencia de ozono antes de su distribución

7. Consideraciones operacionales.

7.1. Inicio (*Start-up*) y Puesta en marcha (*commissioning*) de los sistemas de agua.

7.1.1 Para una validación exitosa de los sistemas de agua, es esencial una puesta en marcha (*commissioning*) correctamente definida y documentada. La puesta en marcha debe estar planeada y documentada de manera tal que el equipo, las instalaciones y sistemas asociados garanticen un ambiente seguro y funcional que cumple con los requerimientos de usuario y de diseño y que funciona de acuerdo a las expectativas.

7.1.2 La puesta en marcha debe incluir el ajuste de trabajo, los controles del *seteo* del sistema, la regulación y registro de desempeño de todos los parámetros del sistema.

7.2. Calificación

7.2.1 Los sistemas de WPU, PW, HPW y WFI son considerados de impacto directo. Son sistemas de calidad crítica que deben ser calificados. La calificación debe cumplir con calificación de diseño (DQ, por sus siglas en inglés), calificación de instalación (IQ), calificación operacional (OQ) y calificación de desempeño (PQ) de una validación convencional.

7.2.2 Este Anexo no define los requerimientos estándar para las fases convencionales de DQ, IQ y OQ de una validación, se concentra en el enfoque particular de PQ que deben aplicarse a los sistemas de agua para uso farmacéutico (WPU) para demostrar su desempeño consistente y confiable. Se debe emplear un enfoque de tres fases con el objetivo de demostrar la confiabilidad y robustez del sistema durante el periodo de tiempo prolongado.

7.2.2.1 Los controles realizados al agua potable deben estar incluidos en el programa de validación y realizarse además como parte del monitoreo de rutina. La especificación del agua potable se encuentra en el Código Alimentario Argentino (C.A.A.).

A-Fase 1- (período de 2 a 4 semanas, muestreos diarios de todos los puntos de muestreo y uso). Durante este período, el sistema debe operar continuamente sin fallas o desviaciones en su desempeño. En esta etapa el agua no puede usarse para la fabricación de productos farmacéuticos.
Debe considerarse:

- Realizar las pruebas químicas y microbiológicas de acuerdo con un plan definido.
- Muestrear el ingreso de suministro de agua diariamente para verificar su calidad.
- Muestrear después de cada fase del proceso de purificación, diariamente.
- Muestrear en cada punto de uso y otros puntos de muestreo definidos, diariamente.
- Establecer rangos apropiados de operación.
- Demostrar la producción y entrega del agua procesada en la cantidad y calidad requerida.
- Usar y perfeccionar los procedimientos (SOP´s, por sus siglas en inglés) de operación, mantenimiento, sanitización e identificación/resolución de problemas.
- Verificar alertas provisionales y niveles de acción.
- Desarrollar y perfeccionar el procedimiento de fallos.

B- Fase 2. Se debe emplear un período adicional de 2 a 4 semanas para llevar a cabo un monitoreo intensivo mientras se aplican los SOP´s modificados y verificados después de completar satisfactoriamente la fase 1. El esquema de muestreo debe ser generalmente el mismo que el de la fase 1. Durante esta fase se puede usar el agua para propósitos de fabricación ya que

la calificación de instalación, operación y la fase 1 demostraron calidad apropiada del agua. Su uso debe ser aprobado por QA.
El enfoque debe también:

- Demostrar que la operación se mantiene dentro de los rangos establecidos; y
- Demostrar que la producción y la entrega de agua concuerdan en cantidad y calidad cuando el sistema es operado de acuerdo a los SOP's.

C- Fase 3. Generalmente la fase tres se realiza por un año después del término satisfactorio de la fase 2. El agua se puede usar para propósitos de fabricación durante esta fase la cual tiene debe tener los siguientes objetivos:

- Demostrar un desempeño confiable y duradero.
- Asegurar la evaluación de las variaciones estaciónales.

Los lugares de muestreo, frecuencias de muestreo y pruebas deben reducirse a un patrón de rutina normal basado en procedimientos establecidos dados en las fases 1 y 2.

7.3. Sistema de monitoreo continuo

7.3.1 Después de completar la fase 3 del programa de calificación/validación para el sistema de WPU, se debe emprender una revisión del sistema. Luego de esta revisión, basados en los resultados de la fase 3, se debe establecer un plan de monitoreo de rutina.
El monitoreo puede incluir una combinación de instrumentos en línea (con sistemas de alarmas calificados), para el monitoreo de parámetros como flujo, presión, temperatura, conductividad y carbono orgánico total; y los ensayos realizados por Control de Calidad en muestras fuera de la línea para los atributos físicos, químicos y microbiológicos. Las muestras fuera de línea se deben tomar de los puntos de uso y puntos específicos de muestreo. Las muestras en los puntos de usos se deben obtener de la misma forma detallada en los procedimientos de producción.

7.3.2 Se deben llevar a cabo ensayos para asegurar que se satisface con las exigencias de la farmacopea seleccionada, estas pruebas deben incluir, según sea apropiado: determinación de la conductividad, potencial de hidrógeno (pH), metales pesados, nitratos, carbono orgánico total, recuento bacteriano total, presencia de patógenos específicos y endotoxinas. La cantidad de muestra a tomar es de 100-300 ml. Siendo preferible el volumen máximo del rango. Cantidades inferiores a 100 ml son inaceptables.

7.3.3 Los datos obtenidos del monitoreo se deben someter a análisis de tendencias (las tendencias normalmente deben encontrarse entre ± 2 sigma). Los límites de alerta y acción deben estar justificados por los datos históricos.

7.3.4 Cualquier tendencia que exceda con frecuencia el límite de alerta debe originar una exhaustiva investigación de la causa raíz, seguida de medidas correctivas apropiadas.

7.4. Mantenimiento de los sistemas de agua

7.4.1 Los sistemas de agua para uso farmacéutico deben mantenerse según un programa de mantenimiento documentado y controlado. El programa debe incluir lo siguiente:

- Frecuencia definida para los elementos del sistema.
- Programa de calibración.
- Procedimientos para tareas específicas.
- Control de repuestos aprobados.
- Establecimiento de instrucciones y planes de mantenimiento claros.
- Revisión y aprobación de los sistemas para uso una vez terminado el trabajo.
- Registro y revisión de problemas y fallas durante el mantenimiento.

7.5. Revisión del sistema

7.5.1 Los sistemas de agua para uso farmacéutico (PW, HPW y WFI) deben ser revisados en intervalos regulares apropiados. El equipo de revisión debe estar conformado por representantes de ingeniería, aseguramiento de calidad, operaciones y mantenimiento. La revisión debe considerar asuntos como:

- Cambios realizados desde la última revisión.
- Desempeño del sistema.
- Confiabilidad.
- Tendencias de calidad.
- Fallas, ocurrencias
- Investigaciones.
- Resultados de monitoreo fuera de especificación.
- Documentación actualizada de la instalación.
- Bitácoras de registros (log *books*).
- Estado del listado actual de procedimientos (SOP´s).

7.5.2 Para sistemas nuevos o sistemas no confiables o inestables debe revisarse

- Necesidad de una investigación
- Medidas correctivas y preventivas
- Calificación (DQ, FAT - controles en la fábrica, IQ, SAT - controles en el sitio, OQ, PQ) o verificación de los documentos generados en dichas calificaciones, monitoreo de las fases del sistema.

8. Inspección de los sistemas de agua

8.1 Por su criticidad, los sistemas de agua para uso farmacéutico (PW, HPW y WFI) se encuentran incluidos en el programa de inspección regulatoria. Los usuarios deben considerar incluir en las auditorías de rutina y auto inspección los sistemas de agua instalados. Este Anexo de buenas prácticas de fabricación puede usarse como base para la inspección.

8.2 La siguiente lista identifica los puntos y secuencia lógica para una inspección o auditoria de sistemas de agua (WPU):

- Diagramas o planos actualizados del sistema mostrando todos los equipos que lo constituye desde el ingreso de agua potable hasta los puntos de uso identificando los puntos de muestreo.
- Diagramas aprobados de las tuberías (por ejemplo ortográficos y/o isométricos);
- Plan de muestreo y monitoreo con descripción de todos los puntos de muestreo.
- Programa de capacitación o entrenamiento del personal para recolección de muestras y control de calidad.
- El establecimiento de alertas en el monitoreo y planes de acción.
- Resultados del monitoreo y evaluación de tendencias.
- Inspección de la última revisión anual del sistema.
- Revisión de cualquier cambio hecho en el sistema desde la última auditoría y supervisión de que el control de cambio ha sido implementado.
- Revisión del registro de desviaciones y sus investigaciones respectivas.
- Inspección general del sistema para verificar su estado y condición.
- Revisión del mantenimiento, fallas y registros de reparación.
- Verificación de la calibración y estandarización de los instrumentos críticos.

Para un sistema establecido, del que se ha demostrado estar bajo control, estos alcances resultarán suficientes.

Para sistemas nuevos o sistemas que muestren inestabilidad, se debe analizar además lo siguiente:

- Calificación de instalación.
- Calificación de operación.
- Calificación de desempeño.

ANEXO 8

GESTIÓN DE RIESGOS PARA LA CALIDAD
(*en inglés Quality Risk Management* -QRM)

El Anexo VIII consta de un cuerpo principal y las siguientes secciones:

Sección I Posibles aplicaciones de la QRM

Sección II Aplicación de la Metodología de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control en la Producción de Medicamentos

Sección III Glosario

1. Introducción.

Con la inclusión en los Capítulos de las partes A y B de la Guía de BPF, la gestión de los riesgos para la calidad (QRM) pasa a ser parte integral del sistema de calidad de los fabricantes.

Los métodos y las herramientas que disponen los fabricantes para la gestión de riesgos se deben corresponder a la directriz ICH Q9 u otras herramientas reconocidas a nivel internacional con directrices similares o superiores.

La importancia de los sistemas de calidad ha sido reconocida en la industria farmacéutica, y es evidente que la gestión de riesgos para la calidad, es un componente con un valor añadido en un sistema de calidad eficaz.

Comúnmente se entiende por riesgo, la combinación de la probabilidad de que ocurra un daño y la gravedad de dicho daño. Sin embargo, es difícil alcanzar una posición común entre las distintas partes interesadas en la aplicación de la gestión de riesgos para la calidad, debido a que cada una de estas partes puede detectar diferentes daños potenciales, establecer una probabilidad diferente de que ocurra cada daño y atribuir distinta gravedad a cada daño. En relación con los medicamentos, aunque hay varias partes interesadas, incluidos los pacientes, los médicos, la administración y la industria, debe considerarse de importancia primordial la protección del paciente mediante la gestión del riesgo para la calidad.

La fabricación y la utilización de medicamentos, incluidos sus componentes, entrañan necesariamente algún tipo de riesgo. El riesgo asociado a la calidad es solamente un componente del riesgo total. Es importante comprender que la calidad del producto se debe mantener a lo largo de toda la vida del mismo, de manera que los atributos que son importantes para la calidad del medicamento concuerden con aquellos usados en los ensayos clínicos.

Un enfoque eficaz de la QRM puede incrementar las garantías de una elevada calidad del medicamento destinado al paciente, proporcionando un medio proactivo para identificar y controlar posibles cuestiones relacionadas con la calidad durante el desarrollo y la fabricación. El uso de la QRM puede además facilitar la toma de decisiones si surge un problema de calidad. Una QRM eficaz puede facilitar la toma de mejores decisiones y más fundamentadas, proporciona a las autoridades más garantías sobre la capacidad de una compañía para tratar riesgos potenciales, y puede mejorar el alcance y el nivel de la supervisión directa por parte de las autoridades.

Metodología para gestionar un riesgo.

La gestión de riesgos para la calidad proporciona un enfoque científico y práctico a la toma de decisiones. Proporciona métodos documentados, transparentes y reproducibles que son necesarios para llevar a cabo las etapas del proceso de QRM basándose en el conocimiento existente sobre la evaluación de la probabilidad, la gravedad y, en ocasiones, la capacidad de detección del riesgo.

Tradicionalmente, los riesgos para la calidad se han evaluado y gestionado de forma informal con distintos métodos (procedimientos empíricos y/o internos) en base a, por ejemplo, la recopilación de observaciones, las tendencias y otra información. Todo ello sigue proporcionando información útil que puede servir de apoyo para algunas cuestiones tales como la gestión de los reclamos, defectos de calidad, desviaciones y asignación de recursos.

La industria farmacéutica puede, además, evaluar y gestionar los riesgos utilizando herramientas de gestión del riesgo reconocidas y/o procedimientos internos (por ejemplo, procedimientos estándares de trabajo). A continuación se muestra una lista -no exhaustiva- de algunas de estas herramientas:

- Métodos para la gestión básica de riesgos (diagramas de flujo, hojas de control...).
- Análisis Modal de Fallos y Efectos (FMEA).
- Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad (FMECA).
- Análisis por Árbol de Fallos (FTA).
- Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HACCP).
- Análisis de Peligros de Operatividad (HAZOP).
- Análisis Preliminar de Peligros (PHA).
- Clasificación y filtración de los riesgos.
- Herramientas estadísticas de apoyo.

Podría ser apropiado adaptar estas herramientas para utilizarlas en áreas específicas de la calidad de medicamentos y sustancias medicinales. Los métodos para la gestión de riesgos pueden utilizarse en combinación con las herramientas estadísticas (por ejemplo, evaluación de la probabilidad de un riesgo). Esta combinación proporciona una flexibilidad que facilita la aplicación de los principios para la QRM.

El grado de rigor y de detalle que se le dé a la QRM debe reflejar el conocimiento disponible y ser proporcional a la complejidad y/o criticidad del tema a tratar.

Algunas de las técnicas sencillas que comúnmente se utilizan para estructurar la gestión de riesgos mediante la organización de datos, facilitando la toma de decisiones son:

- Diagramas de flujo
- Listados de verificación
- Diagramas de procesos
- Diagramas de causa-efecto (también denominados diagramas de Ishikawa o diagramas de espina de pescado).

SECCION I: POSIBLES APLICACIONES DE LA QRM

Con esta sección se pretende identificar los usos potenciales de los principios y de las herramientas de la QRM por parte de la industria. No obstante, la selección de herramientas

concretas para la gestión de riesgos depende totalmente de los hechos y circunstancias concretas.

1. Gestión de riesgos para la calidad como parte de la gestión de calidad integrada.

Documentación

1.1 Revisar las interpretaciones y las aplicaciones actuales de los requisitos normativos. Determinar la conveniencia y/o desarrollar el contenido de los POE's, directrices, etc.

Formación y educación

1.2 Determinar la idoneidad de las capacitaciones iniciales y/o continuas en base a la formación, experiencia y hábitos de trabajo del personal, y en base a una evaluación periódica de la formación adquirida (por ejemplo, de su efectividad).

1.3 Identificar la formación, experiencia, cualificaciones y capacidades físicas necesarias para que el personal lleve a cabo operaciones de forma fiable y sin un impacto negativo sobre la calidad del producto.

Defectos de calidad

1.4 Proporcionar las bases para identificar, evaluar y comunicar el posible impacto sobre la calidad en el caso de una sospecha de defecto de calidad, reclamo, tendencia, desviación, investigación, resultado fuera de especificaciones, etc.

1.5 Facilitar las comunicaciones sobre el riesgo y determinar la acción apropiada para abordar defectos de producto significativos, en colaboración con las autoridades reguladoras (por ejemplo, un retiro de producto del mercado).

Auditoría/Inspección

1.6 Definir la frecuencia y el alcance de las auditorías, tanto internas como externas, considerando factores tales como:

a. Los requisitos legales existentes;
b. El estado general de cumplimiento e historial de la compañía o instalaciones;
c. La solidez de las actividades de gestión de riesgos para la calidad de la compañía;
d. La complejidad de la instalación;
e. La complejidad del proceso de fabricación;
f. La complejidad del producto y su importancia terapéutica;
g. El número e importancia de los defectos de calidad (por ejemplo, si se trata de una retirada);
h. Los resultados de auditorías/inspecciones previas;
i. Los cambios importantes de los edificios, equipos, procesos, personal clave;
j. La experiencia relativa a la fabricación del producto (por ejemplo, frecuencia, volumen, número de lotes);
k. Los resultados de los ensayos realizados en los laboratorios oficiales de control.

Revisión periódica

1.7 Seleccionar, evaluar e interpretar los resultados relativos a las tendencias de los datos, como parte de la revisión de la calidad del producto (RAP).

1.8 Interpretar los datos de seguimiento (por ejemplo, para respaldar una evaluación sobre la idoneidad de realizar una revalidación o algún cambio en el muestreo).

Gestión de cambios / control de cambios

1.9 Gestionar los cambios en base al conocimiento y a la información acumulada a lo largo del desarrollo farmacéutico y durante la fabricación.

1.10 Evaluar el impacto de los cambios en la disponibilidad del producto final.

1.11 Evaluar el impacto sobre la calidad del producto de los cambios en las instalaciones, equipos, materiales, procesos de fabricación o transferencias de técnicas.

1.12 Determinar con anterioridad a la implementación de un cambio que acciones son las apropiadas (por ejemplo: ensayos adicionales, (re)calificación, (re)validación o comunicación con las autoridades).

Mejora continua

1.13 Facilitar una mejora continua de los procesos a lo largo del ciclo de vida del producto.

*2. **Gestión de riesgos para la calidad de las instalaciones, equipos y servicios.***

Diseño de la instalación / equipos

2.1 Establecer las zonas apropiadas en el momento de diseñar los edificios y las instalaciones, por ejemplo:

a. flujo de material y de personal,
b. minimizar la contaminación,
c. medidas de control de plagas,
d. prevención de contaminaciones cruzadas,
e. equipos abiertos frente a equipos cerrados,
f. salas limpias frente a tecnologías de aislamiento,
g. instalaciones y equipos dedicados o separados.

2.2 Determinar qué materiales de contacto con el producto son los apropiados para los equipos y recipientes (por ejemplo, selección del grado del acero inoxidable, juntas, lubricantes).

2.3 Determinar qué servicios son los apropiados (por ejemplo, vapor, gases, fuente de energía, aire comprimido, calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC), agua).

2.4 Determinar qué tipo de mantenimiento preventivo es el apropiado para el equipo asociado (por ejemplo: inventario de las piezas de recambio necesarias).

Aspectos sobre la higiene en las instalaciones

2.5 Proteger el producto de los peligros ambientales, entre los que se incluyen peligros químicos, microbiológicos y físicos (por ejemplo: determinar qué vestimenta y qué elementos de seguridad son los apropiados, entre otros temas relacionados a higiene).

2.6 Proteger el ambiente (por ejemplo: personal, posibilidades de una contaminación cruzada) de los peligros relacionados con la fabricación del producto.

Calificación de instalaciones/equipos/servicios

2.7 Determinar el ámbito y el grado de la calificación de las instalaciones, edificios y equipos de producción y/o instrumentos de laboratorio (incluidos los métodos de calibración apropiados).

Limpieza del equipo y control ambiental

2.8 Diferenciar los esfuerzos y las decisiones en base al uso al que va destinado (por ejemplo: finalidad múltiple frente a finalidad única, lote frente a producción continua).

2.9 Determinar cuáles deben ser los límites de la validación de limpiezas aceptables (especificados).

Calibración/mantenimiento preventivo

2.10 Establecer programas de calibración y mantenimiento apropiados.

Sistemas informáticos y equipos informáticos controlados

2.11 Seleccionar el diseño del software y del hardware informático (por ejemplo: modular, estructurado, tolerancia a los defectos).

Determinar el alcance de la validación, por ejemplo:

a. identificación de los parámetros críticos de la ejecución,
b. selección de los requisitos y del diseño,
c. revisión de código,
d. alcance del análisis y de los métodos de ensayo,
e. fiabilidad de los registros electrónicos y de las firmas.

3. Gestión de riesgos para la calidad como parte de la gestión de materiales.

Valoración y evaluación de los proveedores y fabricantes contratados

3.1 Proporcionar una evaluación exhaustiva de los proveedores y de los fabricantes contratados (por ejemplo: auditoria, acuerdos de calidad con los proveedores).

Materiales de partida

3.2 Evaluar las diferencias y los posibles riesgos de calidad asociados con la variabilidad de los materiales de partida (por ejemplo: antigüedad, ruta de síntesis).

Utilización de los materiales

3.3 Determinar si es apropiado utilizar productos intermedios en cuarentena (por ejemplo: en una etapa productiva posterior).

3.4 Determinar si resulta apropiado realizar un reprocesado, un retrabajo, una utilización de los productos devueltos.

Almacenamiento, logística y condiciones de distribución

3.5 Evaluar si las medidas tomadas para asegurar el mantenimiento de unas condiciones de almacenamiento y de transporte son apropiadas (por ejemplo: temperatura, humedad, diseño de los contenedores).

3.6 Determinar el efecto de las discrepancias en las condiciones de almacenamiento o transporte sobre la calidad del producto (por ejemplo: gestión de la cadena de frío).

3.7 Disposición de infraestructura apropiada (por ejemplo: capacidad para asegurar unas condiciones de envío apropiadas, almacenamiento provisional, manipulación de materiales peligrosos y sustancias controladas, despacho de mercancías).

3.8 Asegurar la disponibilidad de los productos farmacéuticos (por ejemplo: clasificación de los riesgos de la cadena de suministro).

4. Gestión de riesgos para la calidad como parte de la producción.

Validación

4.1 Identificar el alcance y extensión de las actividades de verificación, calificación y validación (por ejemplo: métodos analíticos, procesos, equipos y métodos de limpieza).

4.2 Determinar la extensión de las actividades de seguimiento (por ejemplo: muestreo, monitoreo y re-validación).

4.3 Distinguir entre las etapas del proceso críticas y no críticas, para facilitar el diseño de un estudio de validación

Muestreo y ensayos durante el proceso

4.4 Evaluar la frecuencia y extensión de los ensayos de control realizados durante el proceso (por ejemplo: justificar una reducción del número de ensayos en condiciones en las que se demuestre que existe un control).

4.5 Evaluar y justificar la utilización de tecnologías analíticas de proceso (PAT) junto con la liberación paramétrica y a tiempo real.

Planificación de la producción

4.6 Determinar si la planificación de la producción es apropiada (por ejemplo: secuencias de procesos de producción dedicados, por campañas y concurrentes).

5. Gestión de los riesgos para la calidad como parte del control de laboratorio y de los estudios de estabilidad.

Resultados fuera de especificaciones

5.1 Durante la investigación de los resultados de fuera de especificaciones, identificar las causas raíces potenciales y las acciones correctivas a llevar a cabo.

Periodo de reanálisis / fecha de caducidad

5.2 Evaluar si el almacenamiento y el análisis de intermedios, excipientes y materiales de partida son adecuados.

6. Gestión de riesgos para la calidad como parte del acondicionamiento y del etiquetado.

Diseño del acondicionamiento

6.1 Diseñar el material de acondicionamiento secundario de forma que éste proteja el producto en el material de acondicionamiento primario (por ejemplo: asegurar la autenticidad del producto, la legibilidad de la etiqueta).

Selección del sistema de cierre

6.2 Determinar los parámetros críticos del sistema de cierre del envase.

Control del etiquetado

6.3 Diseñar los procedimientos de control del etiquetado, basándose en la posibilidad de que se produzcan equivocaciones que afecten a las etiquetas de diferentes productos, e incluso, a distintas versiones de la misma etiqueta

SECCIÓN II - APLICACIÓN DE LA METODOLOGÍA DE ANÁLISIS DE PELIGROS Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL EN LA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS

1. INTRODUCCION

Los procedimientos (entre los que se incluyen las BPF), atienden las condiciones de operación y proveen las bases para el sistema HACCP.

El HACCP puede ser utilizado para identificar y gestionar los riesgos asociados a peligros físicos, químicos y biológicos (incluida la contaminación microbiana) El HACCP es más útil cuando el conocimiento del proceso y del producto es lo suficientemente amplio como para basar en él la identificación de los puntos críticos de control. El resultado del HACCP es la información sobre la gestión de riesgos que facilita el control de los puntos críticos no solo en el proceso de fabricación, sino en otras fases del ciclo de vida del producto.

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 se ha aplicado 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 grupo interdisciplinario de la calidad para implementar un sistema HACCP.

• El HACCP debe ser aplicado a cada etapa específica separadamente.

• Los PCC deben ser identificados para una aplicación específica por ejemplo utilizando un árbol de decisión.

• 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 estén disponibles 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 descripto, 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 considerada 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 deben ser 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 las 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 necesarios para confirmar que las condiciones de esterilización aseguren que la carga completa 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.

SECCION III- GLOSARIO

ACCIÓN CORRECTIVA
Cualquier acción a ser tomada cuando los resultados del monitoreo de un PCC indican una pérdida de control o tendencia inadecuada.

ACEPTACIÓN DEL RIESGO
Establecimiento de un nivel de riesgo aceptable.

ANÁLISIS DE RIESGOS
En el contexto del presente Anexo, estimación del riesgo asociado con los peligros identificados.

CAPACIDAD DE DETECCIÓN
Capacidad de descubrir o determinar la existencia, presencia o circunstancias de un peligro.

CICLO DE VIDA DE UN PRODUCTO
Todas las fases de la vida de un producto, desde el desarrollo inicial pasando por su comercialización hasta el cese del producto.

COMUNICACIÓN DEL RIESGO
Intercambio de información relativa al riesgo y a la gestión del riesgo entre quienes toman las decisiones y otras partes.

CONTROL DEL RIESGO
Acción para reducir un riesgo a nivel aceptable implementando las decisiones de la gestión del riesgo.

DAÑO
Perjuicio para la salud, incluido el perjuicio que pueda derivarse de la pérdida de calidad de un producto o de su disponibilidad.

DESVIACIÓN
El no cumplimiento de un límite crítico.

EVALUACIÓN DEL RIESGO
Comparación del riesgo estimado con los criterios de riesgos establecidos, utilizando una escala cuantitativa o cualitativa, para determinar la importancia del riesgo.

GESTIÓN DEL RIESGO
Aplicación sistemática de políticas, procedimientos y prácticas de gestión de calidad para la valoración, control, comunicación y revisión de riesgos.

GESTIÓN DE RIESGOS PARA LA CALIDAD
Proceso sistemático para la valoración, control, comunicación y revisión de los riesgos asociados a la calidad de un producto (por ejemplo medicamentos) a lo largo de su ciclo de vida.

GRAVEDAD
Ponderación de un daño de acuerdo a las posibles consecuencias

IDENTIFICACIÓN DEL RIESGO
Utilización sistemática de la información para identificar fuentes potenciales de daño (peligros) referentes al riesgo en cuestión o a la descripción del problema.

PARTE INTERESADA
Individuo, grupo u organización afectada, que puede estar afectada o que crea que pueda estar afectada por un riesgo. Las personas que toman las decisiones también pueden ser partes.
Para esta directriz, las partes más importantes son el paciente, el profesional de la salud, la autoridad reguladora y la industria.

PELIGRO
Cualquier circunstancia en la producción, control y distribución de un producto que por ejemplo por un desvío crítico de la calidad, puede causar una efecto adverso para la Salud.

PERSONA(S) QUE TOMA(N) LAS DECISIONES
Persona(s) con la competencia y autoridad necesarias para tomar las decisiones convenientes y oportunas en la gestión de los riesgos para la calidad.

PUNTO CRÍTICO DE CONTROL

Variable crítica a la cual se puede aplicar el control y que es esencial su monitoreo para prevenir o eliminar un peligro que puede afectar la calidad del producto o reducir el riesgo a un nivel aceptable.

REDUCCIÓN DEL RIESGO
Acciones realizadas para reducir tanto la probabilidad de que un peligro suceda como la gravedad de ese daño.

REVISIÓN DEL RIESGO
Revisión o control de los resultados del proceso de gestión del riesgo, teniendo en cuenta, si procede, el conocimiento nuevo y la experiencia sobre este riesgo.

RIESGO
Combinación de la probabilidad de que un daño suceda y la gravedad de dicho daño

SISTEMA DE CALIDAD
Es la suma de todos los aspectos de un sistema que implanta la política de calidad y garantiza que se cumplen los objetivos de calidad.

TENDENCIA
Término que se refiere al comportamiento de los valores de una variable registrada en un tiempo determinado. Es simplemente la dirección o el rumbo.

VALORACIÓN DEL RIESGO
Consiste en la identificación de los peligros y en el análisis y evaluación de los riesgos asociados con la exposición a dichos peligros.

VERIFICACIÓN
La aplicación de métodos, ensayos, controles y otras aplicaciones, además del monitoreo, para determinar el cumplimiento del Plan HACCP

ANEXO 9

SISTEMA DE TRATAMIENTO DE AIRE PARA AREAS DE FABRICACION DE PRODUCTOS NO ESTÉRILES

1.- INTRODUCCIÓN

El Sistema de tratamiento de aire (en inglés *Heating, ventilation and air-conditioning -HVAC*) tiene un rol importante para asegurar la calidad de los productos farmacéuticos manufacturados. Un diseño adecuado también provee condiciones de trabajo confortables para los operarios y protección para el medio ambiente. La prevención de la contaminación y de la contaminación cruzada debe ser esencial dentro de los requerimientos de usuario para un adecuado diseño del sistema HVAC.

El diseño de un sistema HVAC se relaciona estrechamente con la estructura y acabado de los edificios y ambos impactan en la funcionalidad de la instalación. Los materiales utilizados en la construcción de las áreas, la ubicación de las esclusas, pasajes, puertas y áreas no productivas pueden afectar la presión de las áreas, la cascada de diferencial de presión y el control de la contaminación y de la contaminación cruzada. En vista de estos aspectos críticos el diseño de un sistema HVAC debe llevarse a cabo en forma conjunta con la etapa de diseño de la planta farmacéutica.

La ventilación, la temperatura y humedad relativa deben asegurar la ausencia de efectos adversos sobre la calidad de los productos farmacéuticos durante la fabricación y su almacenamiento, como así también en el funcionamiento de los equipos.

Este Anexo se aplica a sistemas para fabricación de formas farmacéuticas no estériles incluyendo sólidos, líquidos y semisólidos. Aunque podría aplicarse a otras formas farmacéuticas.

2. OBJETIVO GENERAL

El objetivo de este Anexo se focaliza en los requerimientos de diseño y fabricación del sistema HVAC para las empresas que elaboran formas farmacéuticas sólidas, liquidas, semisólidas incluyendo a productos biológicos, herbarios y etapas finales de obtención de ingredientes farmacéuticos activos- IFA´s, todas ellas no estériles.
Las formas farmacéuticas no estériles incluyen:

- Productos con baja actividad acuosa (menos susceptibles a la contaminación microbiológica) por ejemplo comprimidos, polvos para suspensión extemporánea.
- Productos con alta actividad acuosa (más susceptibles a la contaminación microbiológica) por ejemplo líquidos, gotas, cremas.

Para sistemas HVAC aplicados a la fabricación de productos farmacéuticos estériles (Anexo I) y productos críticos existen otros requerimientos adicionales.

Pueden existir otros requerimientos para el diseño de un sistema HVAC no incluidos en este Anexo, ya que es casi imposible describir las necesidades para cada una de las empresas abocadas a la fabricación de productos medicinales.

3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.1 La protección de los productos, del personal y del medio ambiente son tres objetivos principales que deben ser considerados para el correcto diseño del sistema HVAC.

3.2 El fabricante debe conocer el tipo de productos que intenta elaborar antes de diseñar el sistema HVAC. (*Una empresa que intenta elaborar multi productos tendrá que incluir parámetros de diseño más exigentes, con respecto al control de la contaminación cruzada, comparada con una empresa que intenta elaborar un solo producto).*

3.3 El riesgo terapéutico y la susceptibilidad de degradación de los productos debe ser evaluado para definir los requerimientos ambientales de fabricación. El Análisis de riesgo debe aplicarse desde la etapa del requerimiento de usuario hasta la validación del sistema HVAC. Los protocolos de validación deben estar referidos y justificados en base al análisis de riesgo realizado.

4. INSTALACIONES

4.1 La selección de los materiales de construcción y acabado tienen un impacto en el grado de limpieza de las áreas y sobre el desempeño del sistema HVAC. Los materiales seleccionados para el acabado no deben desprender polvo ni liberar partículas que impacten en el grado de limpieza del área. No deben ser absorbentes y deben permitir la fácil limpieza. Para reducir la acumulación de polvo y facilitar la limpieza debe existir un mínimo de ángulos, estantes, armarios y equipos dentro del área.

4.2. La eficiencia del sistema de tratamiento de aire y los niveles de limpieza de las áreas (grados) están directamente relacionados con:

4.2.1. Existencia de esclusas de personal, de materiales y/o pasos de materiales, áreas de vestuarios y pasillos de circulación interna con un flujo de movimientos que eviten o limiten la contaminación cruzada y la transferencia de aire entre áreas clasificadas de diferentes grados de limpieza. Deben tener inyección y extracción de aire tratado de corresponder.

4.2.2. Esclusas, vestuarios y pasajes deben estar diseñados para garantizar la cascada de presión entre éstos y las áreas con las que se comunican.

4.2.3. Flujo de personal y materiales: Tanto el personal como los materiales no deben moverse desde zonas de alto grado de limpieza a zonas de menor grado y regresar a las primeras. En caso de ocurrir deben contar con procedimientos de cambio de vestimenta y descontaminación validados.

4.2.4. La última etapa del vestuario debe ser del mismo grado que el área a la que se accede.

4.2.5. Para evitar fugas de aire y pérdida de diferencial de presión las puertas deben estar debidamente instaladas y selladas. El diseño del sistema HVAC debe contemplar la pérdida de aire que normalmente ocurre a través de puertas correctamente instaladas. El diseño de las mismas debe evitar la existencia de huecos (bocallaves) y picaportes no sanitarios de modo de permitir una limpieza adecuada. El mantenimiento de las puertas es un factor crítico en el control de presión del área (*una puerta mal ajustada puede comprometer severamente el diferencial de presión*).

4.2.6 La apertura de las puertas debe realizarse hacia el área de mayor presión, de modo que facilite su cierre. Se permiten excepciones en caso de puertas de emergencia o contra incendios. En este caso las aperturas deben estar controladas y su uso registrado.

4.2.7. Las puertas de las esclusas o pasos no deben abrirse simultáneamente. Debe existir un sistema de interbloqueo y/ o un sistema de alarma visual o auditivo para prevenir la apertura de más de una puerta al mismo tiempo o que una de ellas permanezca abierta por un tiempo prolongado. Se debe realizar un análisis de riesgo para determinar cuáles son las puertas críticas que deben estar interbloqueadas.

4.3. Deben existir diferenciales de presión para separar áreas con diferentes niveles de limpieza y para prevenir la contaminación cruzada. Los diferenciales pueden ser negativos o positivos dependiendo del diseño y formas farmacéuticas a elaborar.
Los diferenciales de presión pueden ser mayores o menores dependiendo del diseño específico y las operaciones. El propósito del diferencial de presión es enfatizar la separación entre áreas de diferentes niveles de limpieza y proveer contención para la prevención de la contaminación cruzada. Donde no existen diferencias en los niveles de limpieza y no existe un potencial riesgo de contaminación cruzada un diferencial de presión igual a 0 (cero) puede ser aplicado.

5. DISEÑO DEL SISTEMA HVAC Y SUS COMPONENTES

5.1. General

5.1.1. El grado de limpieza de las áreas destinadas a sólidos no estériles incluyendo esclusas, pasos, vestuarios y pasillos de circulación interna debe cumplir como mínimo Clase o Grado D (ISO 8, según ISO 14644-1) en reposo, para partículas no viables de 0.5µm y 5µm. Para partículas viables ver Tabla 1.

5.1.1.1. El grado de limpieza de las áreas destinadas a líquidos y semisólidos no estériles incluyendo esclusas, pasos, vestuarios y pasillos de circulación interna debe cumplir como mínimo Grado D en reposo ó Grado C para productos susceptibles, en ambos casos para partículas no viables de 0.5µm y 5µm.
Para partículas viables ver **Tabla 1**.

Tabla 1: Calidad microbiológica de áreas de fabricación de productos no estériles

Área	**Limites en operación**		**Límites en reposo**	**Frecuencia de monitoreo**
	Limite de alerta[3] ufc/m³ [2]	**Límite de acción[3] ufc/m³**	**ufc/m³**	
Fabricación de f.f.[1] semisólidas y líquidas	200	300	100	semanal
Fabricación de f.f. de sólidos	300	400	200	mensual

[1] formas farmacéuticas
[2] unidades formadoras de colonias por m³
[3] Valores orientativos. De acuerdo a las actividades del área, y a los productos manipulados la empresa deberá establecer sus propios límites, basados en un análisis de riesgo y en los estudios de tendencia.

5.1.2. La selección del grado de limpieza de las áreas se debe basar en un análisis de riesgo evaluando, entre otros criterios, la susceptibilidad del producto a la contaminación microbiana, la vía de administración y la calidad microbiológica según Disposición ANMAT N° 7667/2010 o sus modificaciones y según Farmacopea Argentina edición vigente. Una vez definido el grado de las áreas y las condiciones ambientales se debe realizar la calificación correspondiente.

5.1.3. Deben estar instalados los sistemas de monitoreo de las condiciones ambientales y diferenciales de presión, ya sean automáticos o manuales, debidamente calificados y/o calibrados. La frecuencia del monitoreo debe estar definida de manera tal que se puedan realizar los estudios de tendencia en operación y en reposo. Deben estar definidas y planificadas las actividades de mantenimiento preventivo.

Los parámetros críticos a monitorear pueden incluir temperatura, humedad relativa, diferencial de presión, caudal de inyección de aire, etc.

5.1.4. El sistema de monitoreo debe estar preferentemente conectado a una alarma (visual o sonora), seteada con los rangos de los parámetros críticos (máximos y mínimos), que permita detectar cualquier fuera de especificación (OOS). *La falla en el caudal de aire, ya sea inyectado, de retorno o de extracción localizada de polvos, pueden causar un desbalance del sistema resultando, por ejemplo, en una alteración de las cascadas de presión o un flujo de aire inverso, incrementando el riesgo de contaminación.*

5.1.5. Debe existir un procedimiento con las acciones a seguir por el personal en caso de que se accione el sistema de alarma (por ejemplo parar la producción, cerrar los contenedores con producto expuesto, trasladar los productos, etc.). En caso de OOS se debe realizar un análisis de riesgo e implementar un plan de CAPAs.

5.1.6. En la matriz del análisis de riesgo del funcionamiento del sistema HVAC se debe incluir la evaluación de un monitoreo de los componentes de las unidades manejadoras de aire- UMA (por ejemplo alarmas para caudal, diferencial de presión de los filtros que las componen, paradas automáticas) ya que una falla del sistema HVAC puede causar presiones positivas o negativas excesivas resultando en un daño estructural de los componentes de la UMA. Se debe evaluar el riesgo del encendido, apagado y de reducción del gasto energético de las UMAs relacionándolo con los requerimientos de grado de limpieza de las áreas y de los productos procesados en ellas. (Ver 9.3.18.)

5.1.7. Los equipos de tratamiento de aire (UMAs) y los sistemas de extracción de aire y polvos deben instalarse de manera tal que se encuentren cercanos a las áreas que asisten (aumentando así su eficiencia). Las actividades relacionadas con el mantenimiento de los mismos deben realizarse fuera de las áreas de manufactura.

5.2. Distribución de aire

De acuerdo a la naturaleza de los activos manejados y las formas farmacéuticas a elaborar puede requerirse trabajar con flujos laminares verticales, horizontales o en áreas con flujo turbulento.

5.2.1. En caso que en las áreas productivas no posean esclusas de personal y/o de materiales que permitan garantizar un diferencial de presión entre el área en donde el producto está expuesto y su entorno, la ubicación de los puntos de inyección y de retorno (rejillas) debe estar diseñada de tal manera que garantice la disminución del riesgo de contaminación o contaminación cruzadas de productos y personal.

5.2.2. La ubicación de las rejillas de inyección y de retorno o extracción de aire deben proveer una efectiva ventilación del área. Preferentemente las rejillas de retorno o extracción deben situarse en la parte inferior de las paredes. Sin embargo cuando esto no es posible y se encuentran ubicadas en el techo (lateralmente a las de inyección) las renovaciones de aire deben ser mayores para alcanzar la condición requerida de limpieza del área. Las rejillas inferiores de extracción son ideales para suprimir polvo (por ejemplo elaboración de sólidos) pero no son esenciales donde el polvo no es liberado (por ejemplo elaboración de líquidos).

5.2.3. Existen dos sistemas básicos para el tratamiento de aire de las áreas productivas: un sistema con recirculación y un sistema 100% aire fresco. Para ambos sistemas se debe realizar un análisis de riesgo para determinar la eficiencia de los filtros (EN rating EN 779 y 1822: 2009), la necesidad de colocar filtros en los ductos de retorno/extracción teniendo en cuenta las características del producto, su criticidad y la carga de polvo generada en el ambiente de trabajo. Cuando se trabaja con aire recirculado además debe calcularse mediante el análisis de riesgo el porcentaje de recirculación adecuado.

5.2.4 Para productos críticos es necesario utilizar filtros de alta eficiencia (HEPA) para la inyección y el retorno o extracción. Estos filtros pueden estar ubicados en la UMA (en forma distal) o en el área (en forma terminal). En determinados casos son preferibles los filtros terminales ya que pueden ayudar a prevenir la contaminación cruzada entre áreas cuando existe una condición de falla de la ventilación.

5.2.5. Si en el ambiente laboral existen solventes o vapores inflamables no debe trabajarse con aire recirculado, se debe trabajar con 100% de aire renovado. Si el aire ambiental contiene partículas de polvo altamente tóxicas la recirculación de aire del área a la UMA solo puede realizarse si está avalada por un análisis de riesgo que demuestre que se han tomado las medidas de protección adecuadas y precauciones especiales (por ejemplo triple filtración por HEPAs)

5.2.6. Las ruedas de recuperación de energía (entre una UMA de inyección y una de extracción, sistema de 100% aire renovado) utilizadas en empresas multi producto no deben convertirse en una fuente posible de contaminación cruzada, por lo que deben estar sujetas a un análisis de riesgo para determinar si existe la posibilidad de contaminación durante su funcionamiento.

5.2.7. En áreas productivas mono producto y en áreas en las cuales no se genera polvo, la contaminación cruzada no es posible o se reduce a su mínima expresión, el uso de filtros HEPAs queda sujeto al grado de limpieza requerido para las áreas.

5.3 Componentes adicionales del sistema HVAC

5.3.1. De acuerdo a la naturaleza y sensibilidad de los insumos manipulados en las áreas puede requerirse control de humedad. El dispositivo de control debe estar incluido en la unidad de tratamiento de aire. Colocar dichos dispositivos en el área productiva no es aceptable ya que puede ser una fuente de contaminación o contaminación cruzada, a menos que se demuestre lo contrario mediante un adecuado análisis de riesgo.

5.3.2. Dependiendo de la ubicación y condiciones climáticas de la región en donde se localiza la empresa, pueden requerirse por ejemplo:

a. Bobinas para precalentar el aire que ingresa a la UMA en caso de climas muy fríos.
b. Dispositivos de calor (calentadores) para control de la humedad.
c. Instrumentos de control automático de volumen de aire.
d. Atenuadores sonoros.
e. Eliminador de nieve para prevenir su ingreso a la UMA, para evitar el bloqueo del flujo de aire.
f. Eliminador de polvo en regiones muy secas o áridas.
g. Eliminador de humedad en áreas muy lluviosas.
h. Bobinas de enfriado del aire en climas muy calientes o muy húmedos.
i. Drenaje del condensado en la UMA.

Todos los componentes necesarios para garantizar un ambiente limpio y controlado de trabajo según los requerimientos de usuario deben estar incluidos en los diagramas de las UMA's y estar sujetos a un Programa de mantenimiento preventivo y correctivo.

6. PROTECCIÓN

6.1. Productos y personal

6.1.1. Las áreas de manufactura de productos medicinales, en las cuales los materiales de partida, intermedios y productos, utensilios, materiales de acondicionamiento primario y equipamiento están expuestos al ambiente, deben estar definidas como áreas/zonas limpias, áreas controladas o segregadas.

6.1.2. Lograr un grado particular de limpieza en un área depende de un número de criterios incluidos durante el diseño y en las distintas etapas de la calificación. Solamente un balance adecuado entre los diferentes criterios permite alcanzar un eficiente grado de limpieza en el área.

6.1.3. Algunos criterios que afectan el grado de limpieza de las áreas y que deben considerarse son:

a. estructura y acabado del área;
b. control de polvo y contaminantes;
c. filtración del aire;
d. renovación/cambios de aire;
e. flujo de aire y direccionalidad;
f. capacidad de recuperación;
g. presión del area;
h. localización de las rejillas de inyección, retorno y extracción de aire;
i. temperatura;
j. humedad relativa;
k. flujo de materiales;
l. flujo de personal;
m. procedimientos de vestimenta;
n. movimiento de equipos;
o. proceso de manufactura (sistemas abiertos o cerrados);
p. condiciones ambientales externas;
q. ocupación;
r. tipos de producto;
s. métodos de limpieza (POEs de limpieza).

6.1.4. El tipo de filtros utilizados y los recambios de aire deben estar definidos para cumplir con la clase de área requerida.

6.1.5. Los cambios de aire o renovaciones deben estar basados en un análisis de riesgo considerando varios parámetros críticos teniendo como criterio primario el grado o clase requerida del área.

6.1.6. Los cambios de aire varían normalmente entre 6 a 20 renovaciones/hora. Se determinan considerando:

a. la condición de limpieza requerida del área: si dicha condición es en reposo o en actividad;
b. las características del producto (por ejemplo olor, higroscópico, etc.);
c. la calidad y filtración del aire inyectado;
d. partículas generadas en el proceso de fabricación;
e. partículas generadas por los operarios;
f. configuración del área y de las ubicaciones de las rejillas de inyección/retorno y de las de extracción;
g. suficiente caudal de aire para lograr el efecto de contención y limpieza del área;
h. suficiente caudal de aire para controlar la carga de calor durante la operación;
i. suficiente caudal de aire para lograr el balance con el caudal de extracción;
j. suficiente caudal de aire para mantener la presión requerida.

6.1.7. La clasificación de las áreas (determinar la clase o grado del área) debe realizarse antes de la instalación de los equipos (*as built*), en reposo (condición donde la instalación está completa, y el equipamiento de producción ha sido instalado y está operando, pero no está presente el personal) y en operación (condición donde la instalación está funcionando en el modo operativo definido y el número de personal especificado está presente).

6.1.8. Teniendo en cuenta el tamaño de los equipos y que las áreas a veces se terminan de construir una vez instalado el equipamiento, la condición *as built* no siempre puede realizarse.

6.1.9. En las áreas destinadas a la elaboración de sólidos, debido al polvo generado por la manipulación de los materiales de partida, la clasificación debería realizarse en reposo.

6.1.10. La cantidad de personal y la ubicación de las posiciones de trabajo para cada área debe estar incluida en un procedimiento operativo estándar y ser respetada y registrada al momento de realizar la calificación en operación. Para evaluar el buen funcionamiento a través del tiempo del sistema HVAC, no es posible comparar resultados obtenidos sin registrar las condiciones en que dichas clasificaciones se realizaron.

6.1.11. Se debe efectuar un análisis de riesgo para determinar las áreas que están sujetas a un ensayo de recuperación. La recuperación se realiza para determinar el tiempo en que la instalación es capaz de retornar al nivel especificado de limpieza, temperatura, humedad, límites microbianos, presión, etc. El test de recuperación debe demostrar una reducción en la concentración de partículas por un factor de 100 en un tiempo determinado. (ISO 14644-3 B.12). El tiempo para la recuperación debe ser el más breve posible. Se requiere la realización del ensayo de recuperación para determinar, además, el tiempo en recuperar la condición especificada del área luego de un corte de energía eléctrica o por falla en el sistema de tratamiento de aire. *(En algunas instancias es imposible incrementar el número de partículas para determinar una reducción en un factor de 100, (por ejemplo para Clase 8) ya que la concentración mayor de partículas necesarias puede dañar al contador utilizado. En este caso puede utilizarse el método incluido en ISO 14644-3 B.12.3.2).*

6.1.12. El nivel de protección y limpieza del área debe determinarse de acuerdo a los productos a elaborar, al proceso usado y la susceptibilidad de los productos a la degradación. Las partículas generadas y el grado de filtración son parámetros críticos para determinar el nivel de protección requerido. Ver **Tabla 2.**

6.1.13. Los contaminantes en el área deben ser diluidos por renovaciones de aire apropiadas o por utilización de rejillas que generen flujos turbulentos, con difusores por inducción, de placas perforadas o rotacionales o por estaciones de trabajo con perforaciones inferiores que garantizan no solo la adecuada eliminación de los contaminantes sino también la protección de los operadores. (Ver punto 6.2.8)

6.2 Filtración y patrones de aire

6.2.1. El tipo de filtros requeridos depende de la calidad del aire suministrado al ambiente y del retorno (si aplica) y también de la tasa de renovaciones de aire. En la **Tabla3** se ejemplifican niveles de filtración recomendados para diferentes niveles de protección en las áreas de manufactura. El titular de una autorización de manufactura es responsable de utilizar los filtros apropiados en sus áreas.

6.2.2. Las clases de filtros siempre deben estar informadas de acuerdo a un Método de ensayo estándar, ya que si solo se identifican con la eficiencia del filtro puede resultar en la selección del filtro equivocado. *(Para un mismo filtro, diferentes métodos de ensayo pueden dar resultados de eficiencia distintos para un tamaño de partículas específico).* Se debe utilizar la clasificación EN 779:2012 (para filtros G1 a F9) y EN 1822:2009 (E10 a H14) o ISO 1017 29463.

Tabla 2 Ejemplos de niveles de protección

Nivel	*condición*	*Ejemplo de área*
Nivel 1	General	Área con gestión interna y mantenimiento normal sin riesgo

		potencial de contaminación de productos por ejemplo almacenamiento /depósitos, almacenamiento de intermedios o graneles (cuando corresponda), acondicionamiento secundario.
Nivel 2	Protegida	Área en la cual se deben tomar acciones para proteger los materiales de partida o productos de una contaminación o degradación directa o indirecta, por ejemplo, lavado de utensilios o partes de equipos de productos no críticos, almacenamiento de intermedios o graneles, primera estación de cambio de vestimenta.
Nivel 3	Controlada	Área en la cual se definen condiciones ambientales especificas, controladas y monitoreadas para prevenir la contaminación o degradación de los materiales de partida o productos, por ejemplo donde productos, materiales de partida y componentes son expuestos al ambiente, zonas de lavado de equipos o partes de equipos en contacto con producto.

Tabla 3 Niveles de protección y filtración recomendada

Nivel de protección	***Filtración recomendada***
Nivel 1	Filtros primarios solamente (por ejemplo EN 779 G4).
Nivel 2	Áreas protegidas que operan con aire recirculado o aire 100% renovado Filtros primarios y secundarios (por ejemplo EN 779 G4 + F8 o F9).
Nivel 3	Áreas de producción que operan con un porcentaje de aire recirculado, con potencial riesgo de contaminación cruzada: Filtros primarios mas secundarios más terciarios (por ejemplo EN 779 G4 + F8 + EN 1822 H13). Áreas con 100% de aire renovado, sin recirculación: por ejemplo Filtros G4 + F8 o F9 son aceptables, dependiendo de la criticidad del producto.

6.2.3. La selección de filtros por parte del elaborador se debe basar en las condiciones ambientales de contaminación y en los requerimientos de BPF según tipos de productos.

6.2.4. Una pre-filtración correcta extiende la vida útil de los filtros más costosos de mayor eficiencia

6.2.5. La direccionalidad del flujo de aire entre las áreas de manufactura o de acondicionamiento primario debe contribuir para prevenir la contaminación. Los flujos de aire deben estar planificados en conjunto con la ubicación de los operadores para minimizar la contaminación de los productos por el operador y también para proteger al operador de la inhalación de polvos.

6.2.6. La inyección y extracción de aire en las esclusas de personal y de materiales deben estar localizadas para que el flujo de aire se dirija desde el área más limpia hacia el área de menor grado de limpieza para garantizar el grado de limpieza entre las dos áreas adjuntas.

6.2.7. Los difusores de aire deben ser seleccionados considerando los requerimientos del área y la posición del equipamiento y de los operadores. Los difusores de alta inducción como los que se usan en aire acondicionados no deben ser utilizados en las áreas en donde se genera o libera polvo. Los difusores deben introducir el aire con la menor cantidad de inducción para maximizar el efecto de lavado del ambiente. En áreas en donde se libera gran cantidad de polvo, difusores de placas perforadas o de baja inducción rotacionales (*swirl diffusers*) con localización inferior de extracción o retorno deben utilizarse para reducir a un mínimo nivel el polvo liberado.

6.2.8. El tipo de difusor usado para cada área deben ser seleccionados cuidadosamente considerando la dirección del flujo de aire y la cantidad de polvo liberado en operación. (Evitar el uso de difusores con clapetas móviles expuestas a la sala). Difusores de inducción y de rotación favorecen la dilución del aire en el área y se pueden usar cuando la liberación de polvo es mínima. Si se utilizan en un área con alta liberación de polvo su uso puede mover el polvo en la corriente de aire y esparcirlo a todo el ambiente del área incrementando el peligro de contaminación del ambiente y de los operadores.

6.3. Flujo unidireccional

6.3.1. Cabina de protección con estaciones de trabajo con perforaciones inferiores o Unidades de Flujos unidireccionales (Flujos laminares -FL) se deben usar para áreas de pesada (fraccionamiento de materiales de partida) o áreas de muestreo para proveer protección a los productos y a los operadores. El área en donde se ubica la cabina o el FL debe tener una provisión de aire para mejorar la contención. La contención de polvo en un área de pesada debe demostrarse realizando un test de humo u otro test apropiado.

6.3.2. El muestreo de materiales de partida, acondicionamiento primario, intermedios, graneles y productos debe ser realizado en las mismas condiciones ambientales requeridas para las áreas de fabricación del producto.

6.3.3. En el área de pesada y fraccionamiento la cabina o el FL debe proveer estaciones de trabajo con perforaciones inferiores para contener el polvo y proteger al operador. El entorno del área debe cumplir con las mismas condiciones ambientales requeridas para las áreas de manufactura.

6.3.4. La velocidad del flujo unidireccional no debe afectar la sensibilidad de las balanzas en el área de pesadas aunque deben contener el polvo y proteger al operador. Por ello se prefiere utilizar el término de Cabinas de protección en lugar de Unidades de Flujo laminar (FL) para evitar la confusión de las requeridas para Grado A. Para prevenir el escape de polvo al ambiente es conveniente que exista una ligera corriente de aire desde el área lindante (entorno) hacia la zona protegida de la cabina. La cantidad de aire extraído desde la parte inferior de la cabina debe ser mayor que la cantidad de aire inyectada.

6.3.5. La ubicación del operador en relación a la fuente de liberación de polvo y el flujo de aire debe estar determinada para asegurar que el operador no se encuentra en la corriente de aire lo que puede conducir a una contaminación del producto manipulado y que eviteuna exposición del operador al polvo.

6.3.6. Una vez diseñada y calificada el área de pesadas, la configuración incluyendo la ubicación de operadores e insumos manipulados debe estar incluida en un POE. Cualquier cambio debe ser analizado utilizando un análisis de riesgo apropiado.

6.3.7. El elaborador debe seleccionar el uso de un flujo unidireccional vertical u horizontal para garantizar la mejor protección acorde con una actividad en particular. La selección debe estar sustentada con un análisis de riesgo.

6.3.8. Las rejillas de retorno o extracción en el área o en las cabinas de pesada o de muestreo deben ser preferentemente del tipo de rejillas perforadas que permiten una fácil limpieza. Los filtros de aire del retorno/extracción pueden estar instalados en forma distal o terminal.

6.3.9. Los Procedimientos de mantenimiento y limpieza de filtros y ductos deben estar redactados en lenguaje claro para asegurar un constante flujo de aire. Se deben llevar registros de las actividades.

6.4. Infiltración

6.4.1. La infiltración o ingreso de aire no filtrado en áreas de manufactura no debe ser una fuente de contaminación.

6.4.2. La estructura edilicia de la planta elaboradora debe ser mantenida a una presión positiva con respecto al exterior, para limitar el ingreso de contaminantes. Si debe ser mantenida a una presión relativa negativa en relación a la presión relativa ambiente se deben adoptar medidas especiales (BPF –parte A, punto 5.21).

6.4.3. La ubicación de las áreas con presión negativa deben ser cuidadosamente diseñadas en relación a las áreas que la rodean y se debe asegurar que la estructura del edificio esté bien cerrada, sellada o contenida.

6.4.4. Las zonas negativas deben estar encapsuladas por las áreas con suplemento de aire filtrado que las rodean para que solo aire filtrado ingrese en las zonas controladas.

6.5. Contaminación cruzada y contaminación

6.5.1. Cuando se elaboran diferentes productos, al mismo tiempo, en diferentes áreas productivas, se deben tomar medidas para garantizar que el polvo generado no se traslade de un área a la otra.

6.5.2. La dirección del flujo de aire y el sistema de cascada de diferencial de presión entre áreas deben garantizar que no exista posibilidad de contaminación cruzada. La cascada de diferencial de presión debe ser tal que el flujo de aire se dirija desde el pasillo limpio hacia el área de manufactura, resultando una contención de polvo segura.

6.5.3. Para áreas donde el polvo es liberado, el pasillo debe ser mantenido a una presión más alta que el área y más alta que la presión atmosférica (por ejemplo: diseño de instalaciones con presión negativa para la manufactura de productos críticos,)

6.5.4. La contención debe alcanzarse aplicando el concepto de presión diferencial (alta presión diferencial, bajo flujo de aire) o el concepto de desplazamiento (baja presión diferencial, alto flujo de aire) o utilizando barreras físicas con esclusas de personal y materiales. El concepto de desplazamiento no puede ser aplicado en áreas que requieren segregación.

6.5.5. La cascada de presión debe ser establecida individualmente para cada línea productiva (o instalación) en relación a los productos que se elaboran y el nivel de protección requerido. El régimen de cascada de presión y la dirección del flujo de aire debe ser apropiado para los productos y procesos usados y deben proveer protección ambiental y del operador.

6.5.6. Para limitar la entrada o la salida de aire se debe asegurar que los techos, paredes, ajustes de puertas y accesorios de iluminación se encuentren debidamente sellados

6.6. Concepto de Diferencial de presión (alto diferencial de presión, bajo flujo de aire)
El concepto de diferencia de presión debe ser usado en forma conjunta con otras técnicas o conceptos de contención como por ejemplo esclusas de doble puerta.

6.6.1. El diferencial de presión entre un área limpia hacia otra adyacente menos limpia se genera por el balance entre la cantidad del aire inyectado y del aire extraído, dando como resultado un gradiente de presión. Las fugas a través de los bordes de las puertas como resultado de la diferencia de presión son aceptables, siempre que se garantice que el área con polvo expuesto quede contenida.

6.6.2. El diferencial de presión debe ser de magnitud suficiente para asegurar la contención y la prevención de un flujo reverso, pero no tan alta para crear problemas de turbulencia.

6.6.3. En la consideración del diferencial de presión entre áreas adyacentes se debe tener en cuenta las variaciones transitorias como por ejemplo un sistema de extracción localizada.

6.6.4. Para lograr el objetivo de contención se debe establecer un diferencial de presión entre zonas adyacentes de 15Pa. Diferenciales de presión entre 5 a 20 Pa pueden ser aceptados aunque debe garantizarse que con la diferencia de presión demasiado baja con tolerancias en los extremos opuestos, no se pueda producir una inversión de flujo. Por ejemplo para un área con tolerancia de presión especificada de ± 3 Pa, debe evaluarse las tolerancias especificadas para las áreas adyacentes que operan a mayor o menor presión, de manera que los límites inferiores o superiores no se superpongan. Es importante seleccionar presiones y tolerancias tal que no pueda generarse un flujo reverso o quedar anulada la direccionalidad del flujo de aire. Además es importante especificar si los límites de tolerancia están establecidos para la presión absoluta del área o para diferencial de presión entre áreas.

6.6.5. El diferencial de presión entre áreas adyacentes debe ser considerado en un análisis de riesgo como parámetro o punto crítico de control. El límite para el diferencial de presión entre áreas adyacentes debe ser tal que no exista riesgo de superposición en el rango aceptable de operación. Por ejemplo 5 a 15 Pa en un área y de 15 a 30 Pa en el área adyacente, puede resultar en una falla de cascada de presión si la primera área trabaja en el límite máximo de tolerancia y la segunda en el límite mínimo.

6.6.6. El control y monitoreo de la presión se debe realizar utilizando instrumentos o sistemas calibrados y calificados. El cumplimiento con las especificaciones debe estar regularmente verificado y los resultados registrados. Los instrumentos para el control de la presión deben estar conectados a un sistema de alarma seteada de acuerdo a los niveles de tolerancia resultantes del análisis de riesgo aplicado.

6.6.7. Debe existir un procedimiento operativo con la descripción, calificación y límites de tolerancia definidos para el sistema de control, asociados a los procedimientos de Control de cambios y análisis de riesgo en caso que las condiciones se modifiquen(Manual de Operación y Mantenimiento (MOM), ver punto 9.3-Calificación).

6.6.8. En áreas controladas con esclusas que actúan como sumideros o tapones/burbujas, un diferencial de presión bajo puede ser aceptable.

6.6.9. Las esclusas son importantes para el mantenimiento de los diferentes regímenes de diferencial de presión y para limitar la posibilidad de contaminación cruzada.

6.6.10. Las esclusas pueden estar diseñadas con diferentes regímenes de diferencial de presión por lo que actúan como áreas de cascada de presión, sumidero o tapón/burbuja.

a. *cascada de presión*: mayor presión en un área adyacente de un lado y menor presión en el área adyacente del otro lado.
b. *sumidero*: menor presión dentro de la esclusa y mayor presión en áreas adyacentes de ambos lados.
c. *tapón o burbuja*: mayor presión dentro de la esclusa y menor presión en áreas adyacentes de ambos lados.

6.6.12. Las puertas deben abrir hacia el lado de mayor presión, para que la presión del área a la que asisten, favorezca el cierre de la puerta la cual debe además estar provista con cierre automático. Si las puertas debieran abrirse hacia el lado de baja presión, un sistema de cierre

automático debe asegurar que la puerta se mantenga cerrada y que el empuje debido al diferencial de presión no permita que la misma permanezca abierta. (Ver 4.2.6 y 4.2.7)

6.6.13. Se debe hacer una evaluación de riesgos para determinar si los sistemas de extracción de polvo deben estar enclavados a los sistemas de tratamiento de aire del área. La falta de enclavamiento podría dar lugar a desequilibrios en la presión en cascada.

6.6.14. En cada área debe existir una indicación de la presión establecida con sus límites de alerta y acción, para poder verificar el correcto funcionamiento del sistema de aire. Deben estar instalados, en el pasillo de circulación central, manómetros calibrados para medir los diferenciales de presión entre áreas o las presiones de las áreas. Los valores deben registrarse para cada operación a realizar y deben verificarse con frecuencia programada como parte del mantenimiento preventivo de áreas. La verificación del cero de los instrumentos debe realizarse con frecuencia determinada y la puesta a cero debe estar protegida para evitar manipulacionesno autorizadas.

6.6.15. Los medidores de presión, análogos o digitales, deben tener una escala graduada que permitan la lectura con una precisión adecuada. Los límites del rango de funcionamiento, pueden estar marcados con un código de color en el medidor, para facilitar la lectura y su interpretación. Cualquier fuera de especificación (OOS) debe ser fácilmente identificable. Debe existir un procedimiento que describa como proceder en caso de un OOS.

6.6.17. De acuerdo a la criticidad de las áreas y productos que se elaboran, los sectores que actúan como pasaje o tránsito de materiales pueden separar también dos diferentes zonas o áreas. Estos sectores pueden ser dinámicos o pasivos. Los pasajes dinámicos deben tener inyección de aire o extracción actuando como sectores tapón, sumidero o cascada. Se debe realizar un análisis de riesgo para determinar qué sectores deben ser dinámicos.

6.7. Concepto barrera física

6.7.1. De corresponder por la criticidad de los materiales, para evitar la contaminación cruzada entre dos zonas, o la contaminación ambiental en un mismo sector, se deben utilizar sistemas cerrados de fabricación o sistemas de transferencia de materiales por presión o vacío.

6.8. Temperatura y Humedad relativa

6.8.1. De corresponder, la temperatura y/o la humedad relativa deben ser controladas y monitoreadas, para asegurar el cumplimiento de los requerimientos de materiales y productos y proveer un ambiente confortable para los operadores.

6.8.2. Deben establecerse límites máximos y mínimos de temperatura y humedad relativa apropiados para cada área de manufactura. Se deben establecer límites de alerta y acción.

6.8.3. Los límites máximos y mínimos de ambos parámetros no deben ser tan estrechos que puedan dificultar su cumplimiento o incrementar el costo de una instalación innecesaria.

6.8.4. Las áreas en las cuales se requiere trabajar con baja humedad relativa, deben estar diseñadas con paredes y techos bien sellados y separadas de un área adyacente con mayor humedad por medio de esclusas con tratamiento de aire adecuado.

6.8.5. En caso de áreas donde se requiere mantener una determinada humedad (por ejemplo instalaciones ubicadas en climas extremadamente secos o extremadamente húmedos), los sistemas de humidificación o deshumidificación deben ser componentes del sistema de tratamiento de aire.

6.8.6. Los humidificadores deben evitarse por ser una posible fuente de contaminación (por ejemplo crecimiento microbiológico). Cuando se requiere humidificar el ambiente laboral puede ser necesario ingresar en la corriente de aire tratado una inyección de vapor limpio. En el caso de requerir incrementar la humedad se debe realizar una evaluación del riesgo de contaminación del producto para determinar si debe utilizarse agua purificada o vapor limpio.

6.8.7. Los sistemas de humidificación deben tener drenaje, el condensado no debe acumularse en el sistema HVAC.

6.8.8. Sistemas de humidificación, como por ejemplo por evaporación, atomización o *spray* de agua en forma de niebla, no son aceptables por su potencial riesgo de contaminación microbiana.

6.8.9. El material de los ductos cercanos al sistema humidificador no debe agregar contaminantes al aire que no podrán ser removidos por los filtros finales del sistema HVAC.

6.8.10. Los filtros de aire no deben estar ubicados inmediatamente después del humidificador (aguas abajo), la humedad en los filtros puede generar crecimiento bacteriano.

6.8.11. Las superficies frías deben estar aisladas para prevenir condensación dentro del área limpia o en los componentes del sistema HVAC.

6.8.12. El uso de secadores con silica gel o cloruro de litio cumple requerimientos de BPF ya que está demostrado que no son fuentes de contaminación.

6.8.13. Cuando se especifica un rango aceptable de humedad relativa debe también estar definido el rango de temperatura.

7. CONTROL DE POLVO

7.1. Los contaminantes como polvo o vapor deben ser eliminados en el punto en donde se generan. Se debe utilizar un sistema de extracción localizada. El sistema HVAC no es apto como mecanismo primario de control de polvo.

7.2. La extracción en el punto de uso puede ser realizada con un dispositivo fijo (campana de captura) con alta velocidad de extracción o con un brazo articulado móvil o fijo con boquillas. Deben estar diseñados y posicionados en los puntos críticos de generación para prevenir la contaminación por diseminación de polvo en el ambiente. (*Si se observa polvo sobre la superficie de equipos, piso o paredes es indicación de que el sistema seleccionado de extracción no es efectivo).*

7.3. El sistema de extracción debe poseer la suficiente velocidad de transferencia para asegurar que el polvo no queda retenido en el interior de los ductos. Se deben planificar revisiones periódicas de funcionamiento para asegurar que el polvo ha sido eliminado de los ductos.

7.4. La velocidad requerida de transferencia debe estar determinada evaluando por ejemplo la densidad del polvo liberado. (*Generalmente, a mayor densidad mayor velocidad de transferencia, dicha velocidad oscila entre 15-20m/s.)*

7.5. Generalmente un punto de extracción no es suficiente para capturar todos los contaminantes, debe proveerse un flujo de aire direccional para asistir a la remoción completa de polvo y/o vapores de las áreas.

7.6. En un área que opera con flujo turbulento el aire filtrado debe ser introducido por difusores ubicados en el techo y cercanos a las puertas de entrada al área y la extracción/retorno ubicada

en la parte inferior más lejana del ingreso al área, para garantizar el efecto de lavado (*flushing*) Este efecto debe ser verificado por medio de un análisis de visualización con humo.

7.7. Deben ser utilizados pasos adicionales tal como manipular productos en sistemas cerrados como aisladores, cuando se manejan productos críticos.

8. PROTECCION DEL MEDIO AMBIENTE

8.1. General

8.1.1. Este Anexo no pretende ser una guía para la protección del medio ambiente y la descarga de aire a la atmosfera. El aire descargado al medio ambiente debe cumplir los requerimientos de las regulaciones nacionales relacionadas.

8.1.2. Los sistemas para extracción de gases, vapores, polvos y efluentes deben diseñarse, instalarse y operarse, de tal manera, que no se conviertan en una posible fuente de contaminación y contaminación cruzada. Deben tomarse precauciones para determinar la ubicación de los puntos de ingreso de aire al sistema HVAC y los puntos de descarga de la extracción.

8.2. Partículas de Polvos en el aire descargado

8.2.1. Los puntos de descarga de aire al ambiente de los equipos y áreas, como del secador de lecho fluido, recubrimiento de comprimidos, y de los sistemas de extracción, tienen carga importante de polvo por lo que deben estar equipados con filtros para prevenir la contaminación ambiental.

8.2.2. Si se trata de polvos generados por productos no críticos, los filtros finales en los puntos de descarga deben ser al menos clase F9de acuerdo a la norma EN 779. Para productos críticos se requiere una filtración final adicional con filtros H13.

8.2.3. Cuando se utilizan equipos para la aspiración localizada de polvos con limpieza por pulsos de aire comprimido a contracorriente, deben estar equipados con filtros cartucho que permitan la inyección de aire comprimido y deben ser capaces de continuar la operación sin interrumpir el flujo de aire.

8.2.4. Los colectores de polvo alternativos (tales como aquellos que operan con agitación mecánica que requiere que el ventilador se apague cuando se activa la vibración) pueden usarse si se demuestra que no representan un riesgo de contaminación cruzada. No debe existir interrupción de aire durante una producción ya que la pérdida de flujo de aire podría alterar la cascada de presión.

8.2.5. Cuando se requiere un flujo de aire continuo, para prevenir fluctuaciones en la presión del área, los colectores con agitación o vibración mecánica no deben ser usados, excepto que la presión del área se controle automáticamente.

8.2.6. Si se utilizan depuradores húmedos, el polvo escurrido debe ser removido de una manera segura como por ejemplo por un sistema de drenaje o por remoción de los residuos por empresa contratada debidamente autorizada.

8.2.7. La calidad del aire eliminado debe ser determinada para verificar la eficiencia de la filtración para todos los tipos de polvos generados en las áreas.

8.3. Remoción de vapores y gases

8.3.1. Los vapores deben ser extraídos en los puntos de generación. Cuando se selecciona un sistema de extracción de vapores residuales, la densidad del vapor debe ser tenida en cuenta. Si el vapor es más liviano que el aire, las rejillas de extracción deben ubicarse en un nivel elevado y de ser posible también a un nivel bajo.

8.3.2. Los vapores y gases pueden ser removidos por medio de un sistema húmedo o por medio de tratamiento químico en seco.

8.3.3. Los lavadores húmedos requieren agregados de varios químicos para el agua de manera de incrementar la eficiencia de adsorción. Se debe describir detalladamente el proceso y registrar cada agregado realizado.

8.3.4. Los dispositivos para realizar un tratamiento químico en seco deben incluir filtros de carbono activado o medios de adsorción granular. Estos deben estar especificados y controlados con un tratamiento de efluente apropiado.

8.3.5. El tipo y la cantidad de vapor a ser removido debe conocerse para proveer el medio filtrante apropiado incluyendo su volumen.

9. PUESTA EN MARCHA (*COMMISSIONING*), CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

9.1. General

9.1.1. El sistema HVAC tiene un papel preponderante en la protección de los productos, personal y medio ambiente.

9.1.2. Los componentes, subsistemas y parámetros, parámetros críticos y no críticos, deben estar determinados.

9.2. Puesta en Marcha (*Commissioning*)

9.2.1. Los objetivos de la puesta en marcha de un determinado sistema HVAC (*Commissioning*) debe involucrar todos los componentes, balance, ajustes y controles de todo el sistema para asegurar que cumpla con los requerimientos de usuario y la capacidad especificada por el proveedor. El plan de puesta en marcha debe comenzar desde las primeras etapas del proyecto, de manera que la documentación correspondiente pueda integrarse con los procedimientos de calificación y verificación.

9.2.2. Se deben especificar límites de tolerancia aceptables para todos los parámetros del sistema. Estas tolerancias deben estar especificadas en los requerimientos de usuario antes de la instalación del sistema.

9.2.3. Todos los parámetros medidos deben estar en el rango de tolerancias especificadas.

9.2.4. Los registros de instalación del sistema deben proveer evidencia de la capacidad del sistema.

9.2.5. Los registros de instalación deben incluir ítems como mediciones de flujos de aire, flujo de agua, sistema de presiones, amperajes requeridos, etc. Todos estos ítems deben incluirse en el Manual de Operación y Mantenimiento (MOM).

9.2.6. El MOM debe contener la siguiente información:

a. descripción del sistema;
b. instrucciones operativas;
c. solución de problemas;

d. instrucciones de mantenimiento;
e. listado de proveedores de servicios y equipamiento relacionados
f. listado de las piezas que componen el sistema;
g. capacidad de los equipos;
h. manual del proveedor;
i. operación del sistema de Control;
j. diagramas eléctricos;
k. diagramas o esquemas del sistema HVAC instalado;
l. registros de mantenimiento.

Nota: para los puntos e, h y j puede indicarse en el MOM la referencia donde la información se encuentra.

9.2.7. El MOM, diagramas esquemáticos, protocolos y reportes deben ser mantenidos y deben referenciarse al procedimiento de Control de Cambios para cualquier modificación o actualización futura del sistema HVAC. Cualquier cambio del sistema debe evaluarse realizando un análisis de riesgo.

9.2.8. Se debe entrenar al personal después de la instalación del sistema incluyendo como llevar a cabo la operación y el mantenimiento.

9.3. Calificación

9.3.1. Se debe calificar el sistema HVAC usando un análisis de riesgo. Los conceptos básicos de la calificación deben estar incluidos en un protocolo de calificación que incluya todas las unidades manejadoras de aire que conforman un determinado sistema de tratamiento para cada línea de manufactura.

9.3.2. La calificación del sistema HVAC debe estar incluida en el Plan Maestro de Validación (PMV).

9.3.3. El PMV debe definir la naturaleza y extensión de la calificación y hacer referencia a los protocolos a ser utilizados incluyendo controles y desafíos, cambios y recalificación.

9.3.4. Las etapas de la calificación incluyen calificación de diseño (DQ), instalación (IQ) operación (OQ) y funcionamiento (PQ). También puede incluir registro de FAT (controles realizados en el proveedor del sistema) y SAT (controles realizados en el sitio)

9.3.5. Los parámetros críticos y no críticos del sistema HVAC, subsistemas y todos sus componentes deben estar determinados por medio de un análisis de riesgo.

9.3.6. Cualquier parámetro que pueda afectar la calidad de los productos medicinales debe ser considerado como parámetro crítico.

9.3.7. Todos los parámetros críticos deben estar incluidos en el proceso de calificación. Los sistemas y componentes no críticos deben estar sujetos a una verificación y no necesariamente requieren una calificación completa.

(Un enfoque real debe diferenciar entre parámetros críticos y no críticos de los sistemas y sus componentes para evitar realizar un proceso de calificación y validación innecesariamente complejo. Por ejemplo:

- *La humedad en un área donde el producto está expuesto debe ser considerada como parámetro critico cuando el producto a ser manufacturado es sensible a la humedad. Los sensores y el sistema de monitoreo de la humedad por lo tanto deben estar calibrados y calificados. Los componentes del sistema HVAC tales como sistema de transferencia de calor, desecadores químicos o humidificadores, no requieren OQ, solo mantenimiento programado.*

- *Si la clasificación de un área es un parámetro crítico, las renovaciones horarias y la eficiencia de los filtros de aire (HEPA) deben ser considerados parámetros críticos por lo que requieren calificación. Los componentes como ventiladores que generan el flujo de aire, y los filtros primarios y secundarios son considerados componentes no críticos por lo que no requieren OQ, solo mantenimiento y recambios programados.)*

9.3.8. El procedimiento de Control de Cambios debe aplicarse cuando se programan cambios en el sistema HVAC, sus componentes y controles que pueden afectar a los parámetros críticos.

9.3.9. La condición de diseño, rangos operacionales normales y límites de alerta y acción deben estar definidos y coincidir con la realidad de las áreas de manufactura y del sistema HVAC. Los límites de alerta deben estar basados en la capacidad del sistema.

9.3.10. Todos los parámetros deben estar dentro del rango establecido en DQ durante el proceso de OQ. Las condiciones durante un proceso normal de elaboración pueden estar fuera del rango (limite de alerta o acción) pero los parámetros deben permanecer en el rango operacional. Ver **Figura 1**

9.3.11. Los resultados fuera de especificación (OOS) (desviaciones del límite de alerta o acción) deben registrarse y formar parte de la documentación de lote y su impacto debe ser investigado. Tales incidentes deben ser manejados de acuerdo al procedimiento de desvíos.

9.3.12. Las acciones a llevarse a cabo en caso que se alcancen los límites de alerta o acción deben estar incluidas en el SOP correspondiente.

9.3.13. Los rangos operacionales y sus límites de alerta y acción deben ser establecidos considerando si los parámetros están relacionados entre sí. Por ejemplo un rango estrecho de humedad relativa no es aceptable si el rango de temperaturas es amplio, ya que cambios en la temperatura automáticamente varían la humedad relativa.

9.3.14. Algunos de los parámetros críticos de un sistema HVAC que deben ser calificados se encuentran en el siguiente listado, siempre aplicados a un área determinada:

a. temperatura;
b. humedad relativa;
c. caudal de aire inyectado en cada difusor;
d. caudal de aire de retorno o de extracción;
e. renovaciones de aire;
f. presión del área (presión diferencial);
g. sentido de Flujo de aire;
h. velocidad del flujo unidireccional;
i. sistema de contención para velocidades;
j. test de Penetración y hermeticidad en filtros HEPA;
k. recuento de partículas;
l. tiempo de recuperación;
m. test de pérdida de ductos;
n. materiales de construcción;
o. recuentos microbiológicos de aire y superficies;
p. sistema de eliminación del polvo;
q. sistema de alerta y alarma, de corresponder.

9.3.15. El tiempo máximo entre los controles realizados y la recalificación debe estar definido. El tipo de instalaciones y el nivel de protección de los productos fabricados deben ser determinantes para fijar dicho tiempo.

9.3.16. El tiempo para realizar una recalificación completa para productos no estériles como así también para mapeos térmicos de depósitos debe ser fijado por el titular de la autorización de fabricación conforme a un análisis de riesgo.

9.3.17. Cualquier cambio en el sistema HVAC debe ser manejado de acuerdo al procedimiento de Control de Cambios y la recalificación debe ser considerada. Un análisis de riesgo debe fundamentar si los cambios afectan el funcionamiento (PQ) del sistema. Se debe justificar racionalmente si la recalificación no se lleva a cabo.

9.3.18. En caso de considerar reducir el gasto energético, como por ejemplo reducción del flujo de aire durante las horas en las cuales las áreas no están operativas, deben existir procedimientos, los cuales deben incluir precauciones a tomar para asegurar que el sistema mantiene las condiciones ambientales dentro de los rangos operativos prefijados.

9.3.18.1. Las precauciones adoptadas deben estar fundamentadas con un análisis de riesgo para asegurar que no existe un impacto negativo en la clasificación de las áreas ni en la calidad de los productos. Se deben realizar controles durante la calificación para asegurar que no se produce un flujo reverso, pérdida de cascada de presión, excursiones de temperatura, humedad, etc.

9.3.19. Se deben incluir otros documentos adicionales a los correspondientes a la calificación como esquemas o diagramas de: flujo de aire, cascada de presión, zonificación, ubicación de las rejillas de inyección /retorno/ extracción, identificación de áreas según clasificación, flujo de materiales, de personal y rutas de desechos productivos, etc. Todos ellos deben coincidir con el diseño de áreas aprobado y deben estar sujetos a revisión frente a cambios.

10. Mantenimiento

10.1. Los registros de mantenimiento, los procedimientos relacionados y el manual MOM deben asegurar que la empresa tiene control sobre el sistema de HVAC. Deben estar disponibles los procedimientos, programas y registros de mantenimiento preventivo los que deben detallar todos los componentes y sistemas HVAC. El tiempo de mantenimiento de los registros debe definirse considerando que los mismos serán requeridos ante cualquier defecto de calidad de los productos manufacturados.

10.2. El personal de mantenimiento debe recibir la capacitación relacionada y los registros deben ser mantenidos.

10.3. Los filtros HEPAs deben ser cambiados por un especialista o persona cualificada y luego de instalados se debe realizar un control de hermeticidad.

10.4. Cualquier actividad de mantenimiento debe ser analizada para determinar su impacto en la calidad de los productos y la posible contaminación.

10.5. Las actividades de mantenimiento deben estar normalmente programadas para su realización fuera del horario de producción y cualquier paralización del sistema debe ser registrada y evaluada para determinar la necesidad de una recalificación del área como resultado de la interrupción del servicio.

11. Procedimiento de controles para la calificación

11.1. Se deben seguir los requerimientos de ISO 14644 -3 aunque para recuentos de partículas se debe considerar:

11.1.1. El certificado debe describir bajo qué condiciones se realizaron los ensayos en reposo o en operación. La condición de operación debe estar claramente definida para cada área incluyendo número de personas presentes, ubicaciones del personal, condiciones de operación de los equipos.

11.1.2. El número de puntos de muestreo debe estar basado en la superficie del área según Tabla A1 en ISO 14644-1: 2015. La ubicación de los puntos de muestreo debe ser establecida para que sea representativa teniendo en cuenta el grado de limpieza del área a clasificar, la posición de los equipos y del personal (de corresponder) y el sistema de flujo de aire.

11.1.3. Además de determinar el número de puntos de muestreo basados en la superficie del área limpia, un análisis de riesgo debería determinar si son requeridos más sitios de muestreo teniendo en cuenta el diseño del área (flujos de aire, ubicación de rejillas de inyección, retorno o extracción, puntos muertos, ubicación de equipos, etc.)

11.1.4. El esquema o diagrama del área con la ubicación de los puntos de muestreo debe incluirse en la documentación de calificación así como la ubicación del personal presente y este esquema debe ser respetado en las futuras calificaciones con el propósito de comparar resultados y evaluar funcionamiento del sistema HVAC a través del tiempo.

12. GLOSARIO

Las definiciones recogidas a continuación se aplican a las palabras según se utilizan en este Anexo, pero pueden tener sentidos diferentes en otros contextos.

Aire extraído: Aire eliminado de un espacio ya sea por retorno de aire o extracción. Retorno de aire implica que retorna a la unidad manejadora de aire (UMA) y extracción implica que se ventea a la atmósfera.

Área controlada - clasificada: una zona o área con parámetros ambientales específicos, condiciones y procedimientos definidos, controlada y monitoreada para prevenir la degradación o la contaminación cruzada de los productos.

Área controlada - no clasificada: una zona o área con algunas condiciones ambientales controladas (por ejemplo temperatura) pero que no posee requerimiento de clasificación de limpieza.

Área limpia: un área o zona con un definido nivel de control ambiental para partículas no viables y viables, construida y usada de manera tal que se asegure la reducción de introducción, generación y retención de contaminantes en la misma.

As built: Condición donde la instalación está completa con todos los servicios conectados y funcionando pero sin equipos, materiales y personal presentes.

Atributo de calidad crítico: una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que debe cumplir con un apropiado límite o rango o distribución para asegurar la calidad deseada del producto.

Cabinas de protección: una campana o cámara con filtros HEPAs típicamente usada con propósitos de muestreo o pesada en orden de proveer contención y protección a los operarios.

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

Calificación de diseño: documento para controlar que la documentación de planificación y las especificaciones técnicas de diseño cumplen con los procesos, actividades de manufactura, buenas prácticas de manufactura y requerimientos regulatorios.

Calificación de instalación: es una verificación documentada que las áreas, sistemas, servicios y equipos han sido diseñados e instalados cumpliendo con las especificaciones aprobadas.

Calificación de operación: evidencia documentada de la verificación de que un equipo opera cumpliendo las especificaciones de diseño en un rango de operación normal y funciona dentro del rango de operación esperado.

Calificación de funcionamiento: evidencia documentada de la verificación que un proceso y /o de procesos relacionados a un sistema funcionan dentro del rango operativo esperado.

Cambios o renovaciones de aire /hora: el volumen de aire inyectado en un área en m^3/hr, dividido por el volumen del área en m^3.

Clase de área o grado de área: área con un requerimiento de limpieza específico determinado por la cantidad de partículas viables y no viables presentes.

Condición de diseño: una condición relacionada a un rango específico o exactitud de una variable controlada usada por el diseñador como una base para determinar los requerimientos de funcionamiento de un sistema de ingeniería.

Contaminación: una introducción indeseada de impurezas de naturaleza química o microbiológica o de sustancias extrañas en o dentro de un material de partida o intermedio durante la producción, muestreo, acondicionamiento o reacondicionamiento, almacenamiento o transporte.

Contaminación cruzada: Contaminación de un material de partida, producto intermedio, granel o terminado con otro material de partida o producto durante el proceso de fabricación.

Contención: un proceso o sistema para contener el producto, polvo o contaminantes en una determinada zona o área previniendo su escape a otra zona o área.

Control de Cambios: Un sistema formal por medio del cual un grupo de profesionales calificados y representativos de una empresa revisan los cambios actuales o propuestos que pueden afectar un estado validado. El objetivo es determinar la necesidad de tomar acciones para asegurar que el sistema mantiene su estado validado.

Esclusa: un espacio delimitado con dos o más puertas, el cual se ubica entre dos o más áreas con diferentes clases o grados de limpieza con el propósito de controlar el flujo de aire, entre las áreas, cuando es necesario ingresar o egresar de las mismas. Una esclusa puede estar diseñada para personas o para materiales.

En reposo: Condición donde la instalación está completa con servicios y equipos instalados pero sin personal presente.

Filtro HEPA: Filtros de alta eficiencia capaces de capturar al menos 99,97% de las partículas que pasan a través de ellos que tengan un tamaño superior a los 0.3 micrómetros

Flujo turbulento: Es un flujo no unidireccional de la distribución de aire que se introduce en un área controlada y que se mezcla con el aire del área por medio de inducción.

Flujo unidireccional: Es un flujo de aire direccionado sobre una sección de un área limpia con velocidad constante y aproximadamente en líneas de corrientes paralelas

Infiltración: es el ingreso de aire de una zona externa dentro de un área controlada.

ISO 14644: set de estándares para la clasificación y control de ambientes limpios desarrollado por *International Standards Organization* (ISO) Los estándares se encuentran separados en diferentes partes. En este Anexo se incluye la última revisión (2015) para la clasificación de las áreas.

Parámetro o componente crítico: un parámetro de proceso (por ejemplo temperatura, humedad relativa) que puede afectar la calidad del producto o un componente que puede tener un impacto directo en la calidad del producto.

Parámetro o componente no crítico un parámetro de proceso o componente de un sistema que durante la operación, contacto, control, alarma o falla no tendrá impacto en la calidad del producto.

Parámetro crítico de proceso: es un parámetro de proceso que tiene un impacto directo en los atributos de calidad del producto

Pasajes o pasos de materiales: Un área con dos o más puertas para el pasaje de equipos materiales o productos. Puede ser un paso sin tratamiento de aire (pasivo) o con tratamiento (dinámico).

Plan Maestro de Validación: Es un documento de alto nivel el cual establece el paraguas marco de los planes de validación para todos los procesos de la empresa y que se utiliza para que el equipo responsable pueda llevar a cabo la programación de las actividades teniendo en tiempo y forma los recursos necesarios.

Presión diferencial: La diferencia de presión entre dos puntos como ser la presión de un espacio definido y un punto de referencia independiente o entre dos espacios definidos.

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

Productos críticos
Producto de Alto riesgo: cualquier producto crítico que puede ocasionar un riesgo en la salud aun en bajos niveles. Productos que son altamente susceptibles a la contaminación (microbiológica o química) durante el proceso de manufactura, incluyendo su estabilidad. Se entenderá como Producto crítico aquel que cumple cualquiera de los siguientes criterios:
1. Estrecha ventana terapéutica
2. Alta toxicidad
3. Productos estériles llenado aséptico
4. Productos biológicos /Biotecnológicos
5. Procesos de manufactura complejos: aquellos que pequeñas desviaciones en los parámetros de control pueden resultar en un producto no uniforme o fuera de especificación Por ejemplo: mezcla o granulación de formas farmacéuticas sólidas con concentración muy baja de activo.

Puesta en marcha - *Commissioning*: es un proceso documentado de verificación que los equipos, sistemas están instalados de acuerdo a las especificaciones o requerimientos, poniendo el equipo en servicio activo y verificando su correcto funcionamiento. La puesta en marcha o *commissioning* se lleva a cabo al final del proyecto de construcción/instalación pero antes de la calificación o validación.

Recuperación: test realizado para determinar si la instalación es capaz de retornar a un especificado grado o nivel de limpieza en un tiempo finito luego de ser desafiada o expuesta a una fuente de aire con carga de partículas conocida.

Resultado fuera de especificación (*OOS- Out of specification*). En relación al sistema HVAC se refiere a cualquier condición ambiental fuera de los límites establecidos por ejemplo valor fuera del límite de alerta o de acción.

Sistema cerrado: Un sistema en el cual el producto o material no está expuesto al ambiente del área de manufactura.

Sistema de impacto directo: Un sistema del cual se espera tenga un impacto directo en la calidad de un producto. Este sistema debe estar diseñado y puesto en marcha siguiendo lineamientos de buenas prácticas de ingeniería y en adición estar sujeto a prácticas de calificación.

Sistema de impacto indirecto: Un sistema del cual se espera que no tenga un impacto directo en la calidad de un producto. Este sistema debe estar diseñado y puesto en marcha siguiendo lineamientos de buenas prácticas de ingeniería solamente.

Unidad manejadora de aire (UMA): un equipo integrado por uno o varios sets de filtrosque provee aire filtrado con un movimiento requerido dentro de una instalación.

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

Ver Figura 1 para las siguientes definiciones:

Criterio de aceptación: término mensurable bajo el cual el resultado de un control es considerado aceptable.

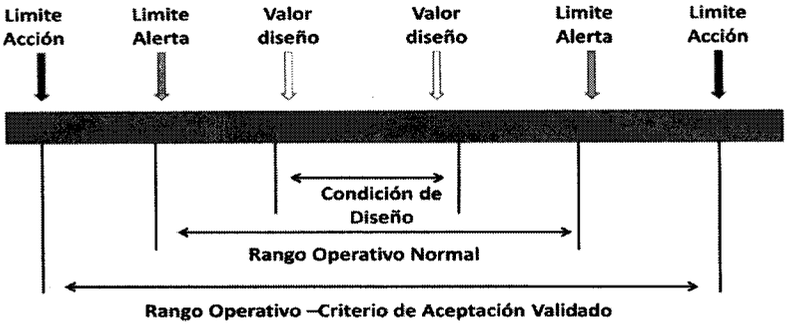
Límite de acción: el límite de acción es el valor máximo de un criterio de aceptación de un parámetro crítico. Resultados fuera de este límite requieren acciones específicas e investigación.

Límite de alerta el límite de alerta es alcanzado cuando el valor máximo del rango normal de operación de un parámetro critico se ha excedido indicando que puede ser necesario tomar medidas para evitar que el límite de acción sea alcanzado.

Rango operativo normal: Es un rango que el usuario selecciona como valores aceptables de un parámetro durante la operación normal. Este rango debe estar dentro del rango de operación.

Rango de operación u operativo: Es un rango de un parámetro crítico validado que asegura que se cumple con los requerimientos relacionados con calidad y seguridad del producto durante la manufactura.

Figura 1: Rangos de operación del sistema HVAC


Limite Acción
Limite Alerta
Valor diseño
Valor diseño
Limite Alerta
Limite Acción
Condición de Diseño
Rango Operativo Normal
Rango Operativo –Criterio de Aceptación Validado

ANEXO 10

USO DE LAS RADIACIONES IONIZANTES EN LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS

Introducción

La radiación ionizante puede utilizarse durante el proceso de fabricación con varios fines, entre los que se incluyen: la reducción de la carga biológica, la esterilización de los materiales de partida, los materiales de acondicionamiento, o de los medicamentos termolábiles cuya autorización de comercialización así lo especifique.
Hay dos tipos de procesos de irradiación: irradiación gamma a partir de una fuente radiactiva e irradiación por electrones de alta energía (radiación beta) procedente de un acelerador.

a.- Radiación gamma: se pueden emplear dos modos de procesado diferentes:

i) Por lotes: el producto se coloca en puntos fijos alrededor de la fuente de radiación y no puede ser cargado o descargado mientras está expuesto a la fuente de radiación
ii) En continuo: un sistema automático transporta los productos a la celda de radiación, los hace pasar por un trayecto definido exponiéndolos a la fuente de radiación a una velocidad adecuada, y los saca de la celda.

b.- Irradiación por electrones: el producto es transportado por delante de un haz continuo o pulsátil de electrones de alta energía (radiación beta) que barre hacia atrás y hacia adelante el recorrido por el que pasa el producto.

Responsabilidades

1. El tratamiento por irradiación puede ser realizado por el fabricante de medicamentos o en una instalación de irradiación contratada (un "fabricante por contrato"), debiendo poseer ambos una autorización de fabricación adecuada.

2. El fabricante de medicamentos es responsable de la calidad del producto, incluyendo también que la irradiación alcance su objetivo. El responsable de la instalación de irradiación contratada debe garantizar que el contenedor para irradiación (es decir aquel en el que los productos se irradian) recibe la dosis de radiación exigida por el fabricante.

3. La autorización de comercialización del producto debe indicar claramente la dosis exigida, los límites justificados con la validación del método a aplicar.

Dosimetría

4. La dosimetría se define como la medición de la dosis absorbida mediante el uso de dosímetros. Es esencial comprender y usar correctamente la técnica para la validación, puesta en servicio y control del proceso.

5. La calibración de cada lote de dosímetros de rutina debe ser trazable a un patrón nacional o internacional. Se determinará, justificará y cumplirá el período de validez de la calibración.

6. Para establecer la curva de calibración de los dosímetros de rutina y para medir los cambios en su absorbancia tras la irradiación se debe utilizar, normalmente, el mismo instrumento. Si se utiliza un instrumento diferente, se debe determinar la absorbancia absoluta de cada instrumento.

7. Según el tipo de dosímetro utilizado, se debe tener en cuenta las posibles causas de falta de precisión, como los cambios en el contenido de humedad, en la temperatura, el tiempo transcurrido entre la irradiación y la medición y la velocidad de irradiación.

8. Tanto la longitud de onda del instrumento usado para la medición del cambio en la absorbancia de los dosímetros, como el instrumento utilizado para medir su densidad, deben someterse a controles regulares de calibración, a intervalos establecidos según la estabilidad, la finalidad y el uso.

Validación del proceso

9. La validación es aquella acción que demuestra que el proceso, es decir, la aplicación al producto de la dosis absorbida prevista, conseguirá los resultados esperados. En este Anexo sobre "uso de radiaciones ionizantes en la fabricación de medicamentos" se describen de forma más completa los requisitos de validación.

10. En la validación se debe incluir un mapeo de dosis para determinar la distribución de la dosis absorbida dentro del contenedor de irradiación cuando está lleno con el producto con un patrón de carga definido.

11. La especificación del proceso de irradiación debe incluir al menos los siguientes aspectos:

a) los detalles del envasado del producto,

b) los patrones de carga del producto dentro del contenedor para irradiación. Se debe tener un cuidado especial cuando se permita la mezcla de productos en un contenedor de irradiación, de que no haya una menor irradiación de un producto denso o de que éste no interfiera con la irradiación de otros productos. Siempre que el patrón de carga incluya una mezcla de productos, se debe especificar y validar.

c) el patrón de carga de los contenedores de irradiación alrededor de la fuente (en el procesado por lotes) o el trayecto por la celda (modo en continuo);

d) los límites máximo y mínimo de dosis absorbida por el producto (y la dosimetría de rutina asociada);

e) límites máximo y mínimo de dosis absorbida en el contenedor para irradiación y dosimetría de rutina asociada para controlar esta dosis absorbida;

f) otros parámetros del proceso, como la velocidad de irradiación, tiempo máximo de exposición, número de exposiciones, etc.

Cuando la irradiación se realice por contrato, debe formar parte de este contrato al menos las partes (d) y (e) de la especificación del proceso de irradiación.

Puesta en servicio de la planta
General

12. La puesta en servicio es la actividad por la que se comprueba y documenta que la planta de irradiación funciona de forma homogénea dentro de los límites predeterminados cuando se maneje de acuerdo con las especificaciones del proceso. En el contexto de este Anexo, se entiende por límites predeterminados las dosis previstas máxima y mínima que son absorbidas por el contenedor. No debe existir la posibilidad de que el funcionamiento de la planta se modifique y aplique una dosis al contenedor fuera de estos límites, sin que el operador de la planta tenga conocimiento de ello.

13. La puesta en servicio debe incluir los elementos siguientes:

a) diseño

b) mapeo de dosis

c) documentación

d) requisitos de una nueva puesta en servicio

Irradiadores Gamma

Diseño

14. La dosis absorbida por una parte determinada de un contenedor de irradiación en un punto dado del irradiador depende principalmente de los factores siguientes:

a) la actividad y geometría de la fuente de radiación

b) la distancia de la fuente de radiación al contenedor;

c) la duración de la irradiación controlada por el temporizador o la velocidad de la cinta transportadora;

d) la composición y densidad del material, incluidos otros productos, situados entre la fuente y la parte del contenedor de que se trata

15. La dosis absorbida total depende además del recorrido de los contenedores a través de un irradiador en continuo o del patrón de carga en un irradiador por lotes, así como del número de ciclos de exposición

16. En un irradiador en continuo con un trayecto fijo, o un irradiador por lotes con un patrón de carga fijo, y con una potencia de fuente y tipo de producto determinados, el parámetro clave de la instalación controlado por el operador es la velocidad del transportador o el temporizador.

Mapeo de dosis

17. En el procedimiento de elaboración de un mapeo de dosis, el irradiador debe estar completo de contenedores de irradiación que contengan productos simulados o un producto representativo que tenga una densidad homogénea. Se deben colocar dosímetros distribuidos por toda la carga de, al menos, tres contenedores de irradiación cargados que pasen por el irradiador, rodeados de contenedores similares o productos simulados. Si el producto no está empaquetado uniformemente, se colocarán dosímetros en un número mayor de contenedores.

18. La colocación de los dosímetros depende del tamaño del contenedor para irradiación. Por ejemplo, en contenedores hasta un tamaño máximo de 1 x 1 x 0,5m, puede resultar adecuado distribuir los dosímetros siguiendo una cuadrícula tridimensional de 20 cm de lado por todo el contenedor, incluyendo las superficies exteriores. Si, a partir de los datos de una irradiación previa con el mismo aparato, se conocen las posiciones previstas de la dosis máxima y mínima, pueden eliminarse algunos dosímetros de las regiones de dosis media y sustituirlos para formar una rejilla de 10 cm de lado en las regiones de las dosis extremas.

19. Los resultados de este procedimiento darán las dosis absorbidas mínimas y máximas en el producto y sobre la superficie del contenedor para unos parámetros de la instalación, densidad del producto y patrón de carga dados.

20. Idealmente se deben usar dosímetros de referencia para realizar mapeos de dosis debido a su mayor precisión. Los dosímetros de rutina son aceptables, pero se aconseja colocar junto a ellos los dosímetros de referencia en las posiciones de dosis máxima y mínima esperadas y en la posición de monitorización rutinaria en cada uno de los contenedores de irradiación. Los valores observados de dosis deben tener asociada una incertidumbre aleatoria que puede estimarse a partir de las variaciones en las mediciones repetidas.

21. La dosis mínima observada, medida por los dosímetros de rutina, necesaria para garantizar que todos los contenedores de irradiación reciben la dosis mínima requerida, se debe establecer en base a la variabilidad aleatoria de los dosímetros de rutina utilizados.

22. Se deben mantener constantes los parámetros del irradiador, controlándolos y registrando sus datos durante la realización del mapeo de dosis. Se deben conservar los registros, junto con los resultados de la dosimetría y otros datos que se hayan producido.

Irradiadores de haz de electrones

Diseño

23. La dosis absorbida recibida por una parte determinada de un producto irradiado depende principalmente de los factores siguientes:

a) las características del haz de radiación, que son: energía del electrón, corriente media del haz, ancho del barrido y uniformidad de barrido

b) la velocidad de la cinta transportadora

c) la composición y la densidad del producto

d) la composición, la densidad y el grosor del material entre la ventana de salida y la parte del producto de que se trate;

e) la distancia de la ventana de salida al contenedor.

24. Los parámetros clave controlados por el operador son las características del haz y la velocidad de la cinta transportadora.

Mapeo de dosis

25. Para elaborar un mapeo de dosis, se deben colocar dosímetros entre capas de hojas absorbentes homogéneas que actúen como producto simulado, o entre capas de productos representativos de densidad uniforme, de manera que puedan hacerse al menos diez mediciones dentro del alcance máximo de los electrones. Se debe observar también lo dispuesto en los puntos 18 a 21 de este Anexo.

26. Se deben mantener constantes los parámetros del irradiador, controlándolos y registrándolos durante la elaboración del mapeo de dosis. Se deben conservarlos registros, junto con los resultados de la dosimetría y cualquier otro dato generado.

Nueva puesta en servicio (Reanudación del servicio)

27. La puesta en servicio se debe repetir si hay un cambio en el proceso o en el irradiador, que pueda afectar a la distribución de dosis en el contenedor para irradiación (p. ej. cambio de las barras radiactivas). El alcance de la nueva puesta en servicio dependerá de lo importante que haya sido el cambio en el irradiador o de la carga que haya tenido lugar. En caso de duda, se debe proceder una nueva prueba de puesta en servicio.

Instalaciones

28. Las instalaciones deben estar diseñadas y funcionando de forma que separen los contenedores irradiados de los no irradiados para evitar la mezcla de productos. En el caso de que los materiales se manejen dentro de contenedores para irradiación cerrados, puede no ser necesario separar los productos farmacéuticos de los no farmacéuticos con tal de que no haya riesgo de que estos últimos contaminen a los anteriores. Se debe excluir toda posibilidad de contaminación de los productos por los radionucleídos de la fuente.

Procesado

29. Los contenedores de irradiación se deben cargar de acuerdo con los patrones de carga especificados y establecidos durante la validación.

30. Durante el proceso, se debe controlar la dosis de radiación administrada a los contenedores para irradiación utilizando procedimientos de dosimetría validados. La relación entre esta dosis y la dosis absorbida por el producto dentro del contenedor debe haber sido establecida durante el proceso de validación y la puesta en servicio de la instalación.

31. Se deben usar indicadores de irradiación como una ayuda para diferenciar los contenedores irradiados de los que no lo están. Los indicadores no deben utilizarse como único medio de diferenciación o como una señal de que el proceso ha sido satisfactorio.

32. Sólo se podrán procesar contenedores con cargas diferentes, dentro de la celda de irradiación cuando sea conocido, por ensayos de puesta en servicio u otras evidencias, que la dosis de radiación recibida por cada uno de los contenedores se mantiene dentro de los límites especificados.

33. Cuando la dosis requerida de radiación, por el diseño del proceso, se administre durante más de una exposición o paso por la instalación, esto se debe hacer con el acuerdo del titular de la autorización de comercialización y dentro de un período de tiempo previamente determinado. Las interrupciones no planificadas durante la irradiación se deben notificar al titular de la autorización de comercialización si estas prolongan al proceso de irradiación más allá del período acordado previamente.

34. Los productos no irradiados deben estar en todo momento separados de los productos irradiados. Entre los métodos que pueden utilizarse para ello, se incluyen el uso de indicadores de radiación (31.) y el diseño adecuado de las instalaciones (28.).

Irradiadores Gamma

35. En el modo de procesado en continuo, los dosímetros se deben colocar de forma que al menos dos de ellos estén expuestos a la irradiación en todo momento.

36. En el modo de procesado por lotes, deben estar expuestos al menos dos dosímetros en las posiciones de la carga que reciben la dosis mínima.

37. En el modo de tratamiento en continuo, debe haber una indicación fiable de la posición correcta relativa de la fuente y un sistema de seguridad mediante enclavamiento entre la posición de la fuente y el movimiento de la cinta transportadora. La velocidad del transportador se debe controlar y registrar de forma continua.

38. En el caso de tratamiento por lotes, se deber controlar y registrar el movimiento de la fuente y los tiempos de exposición de cada lote.

39. Para suministrar una dosis deseada determinada, el temporizador o la velocidad del transportador requiere un ajuste en función de la disminución o aumento de la energía de la fuente. Se debe registrar y cumplir el período de validez de los ajustes del temporizador y/o de la velocidad.

Irradiadores de haz de electrones

40. Se debe colocar un dosímetro en cada contenedor.

41. Debe existir un registro continuo de la corriente media del haz, energía de los electrones, ancho de barrido y velocidad del transportador. Estas variables, aparte la velocidad del

transportador, deben mantenerse dentro de los límites definidos establecidos durante la prueba de puesta en servicio, dado que es posible que sufran cambios instantáneos.

Documentación

42. Se debe cotejar entre sí y con la documentación asociada el número de los contenedores recibidos, irradiados y entregados. Cualquier discrepancia debe ser informada y ésta debe solucionarse antes de la liberación del producto.

43. El operador del la planta de irradiación debe certificar por escrito el rango de dosis recibidas por cada contenedor irradiado dentro de un lote o entrega.

44. Los registros del proceso y de control de cada lote de irradiación se deben controlar y firmar por la persona responsable designada al efecto y deben conservarse. Debe existir un acuerdo sobre el método y lugar de archivo entre el responsable de la instalación y el titular de la autorización de comercialización.

45. La documentación relacionada con la validación y puesta en servicio de la instalación se debe guardar durante un año después de la fecha de caducidad del último producto procesado en la instalación.

Control de Calidad

46. El control físico químico se debe realizar sobre muestras irradiadas y no deberá existir fuera de tendencias con respecto a los valores estadísticos de las especificaciones de calidad del producto terminado.

47. El control microbiológico es responsabilidad del fabricante del medicamento. Puede incluir control ambiental allí donde se fabrique el producto y control del producto antes y después de la irradiación según se especifique en la autorización de comercialización.

ANEXO 11

LIBERACIÓN PARAMÉTRICA

1. PRINCIPIO

1.1. Se entiende por liberación paramétrica a "Un sistema de liberación por el que se tiene la garantía de que el producto es de la calidad deseada basado en la información recogida durante el proceso de fabricación y en el cumplimiento con los requerimientos específicos de las Buenas Prácticas de Fabricación relativas al Sistema de Garantía de Esterilidad" (ver glosario en este Anexo).

1.2. La liberación paramétrica debe cumplir las exigencias básicas de las Normas de Buenas Prácticas de Fabricación, un sistema de análisis de peligros y puntos críticos de control (HACCP) implementado, los Anexos aplicables y las directrices que se incluyen a continuación.

2. LIBERACIÓN PARAMÉTRICA

2.1. Es reconocido que un conjunto completo de controles y pruebas en proceso puede proporcionar una mayor confianza de cumplimiento con las especificaciones en el producto terminado que aquellos ensayos realizados solo en el producto terminado.

2.2. La liberación paramétrica puede ser autorizada para determinados parámetros específicos como alternativa a los ensayos habituales de los productos terminados. La autorización de la liberación paramétrica se concederá, denegará o retirará por la Autoridad Sanitaria Nacional previa auditoría de Buena Prácticas de Fabricación realizada por los inspectores del organismo oficial.

3. LIBERACIÓN PARAMÉTRICA PARA PRODUCTOS ESTÉRILES

3.1. Esta sección solamente trata la parte de la liberación paramétrica relacionada con la liberación habitual de productos terminados sin llevar a cabo un ensayo de esterilidad. La eliminación del ensayo de esterilidad solamente es válida si se demuestra satisfactoriamente que las condiciones predeterminadas y validadas de esterilización se han alcanzado, y para ello, el número de lotes sujetos al ensayo de esterilidad debe estar sustentado por un análisis de riesgo.

3.2. Un ensayo de esterilidad permite detectar fallos importantes del sistema de garantía de la esterilidad, debido a las limitaciones estadísticas del método, no asegura la esterilidad de todas las unidades que conforma un lote.

3.3. La liberación paramétrica se podrá autorizar si los datos que demuestran la correcta fabricación del lote aportan, por sí solos, garantía suficiente de que se ha llevado a cabo el proceso de producción diseñado y validado para garantizar la esterilidad del producto.

3.4. Actualmente, la liberación paramétrica solamente es aceptable para productos esterilizados mediante esterilización terminal en su envase final.

3.5. Los métodos de esterilización que utilicen vapor, calor seco y radiación ionizante pueden tenerse en cuenta para la liberación paramétrica.

3.6. Es poco probable que un producto completamente nuevo se considere adecuado para la liberación paramétrica, ya que los criterios de aceptación deben incluir un historial con suficiente cantidad de resultados satisfactorios del ensayo de esterilidad/lote que permitan inferir el cumplimiento de esterilidad a lo largo del tiempo.

3.6.1. En caso de haber obtenido resultados de No Cumplimiento de esterilidad se debe llevar a cabo una investigación de la causa raíz y se debe hacer una revalidación del proceso para garantizar la esterilidad de los lotes del producto.

3.6.2. 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, de otros productos, por tanto se pueden considerar aplicables los datos existentes sobre el ensayo de esterilidad de dichos productos.

3.7. Debe estar implementado, como parte del análisis de riesgo, 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

3.8. El fabricante debe contar con un historial de cumplimiento adecuado de las Buenas Prácticas de Fabricación.

3.9. Al evaluar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación, debe 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 o un sistema similar.

3.10. En el lugar de producción y de esterilización deben estar normalmente presentes un ingeniero u otro profesional cualificado con experiencia en garantía de esterilidad y un microbiólogo cualificado.

3.11. El diseño y la validación original del producto deben garantizar que se mantiene su integridad en todas las condiciones operativas.

3.12. El sistema de control de cambios debe garantizar la revisión de los cambios por parte del personal de garantía de la esterilidad.

3.13. Debe existir un sistema para controlar la contaminación microbiológica en el producto antes de la esterilización.

3.14. Se debe garantizar mediante barreras físicas o sistemas electrónicos validados que no existe la posibilidad de que se mezclen productos esterilizados con productos no esterilizados.

3.15. Se debe verificar que los registros de esterilización cumplen las especificaciones mediante dos sistemas independientes, como mínimo. Estos sistemas pueden constar de dos personas o un sistema informático validado más una persona.

3.16. Antes de la liberación de cada lote de producto se deben confirmar los siguientes puntos adicionales:

- En el esterilizador utilizado se han realizado todas las tareas de mantenimiento planificadas y las verificaciones habituales.
- Todas las reparaciones y modificaciones han sido aprobadas por el ingeniero o profesional cualificado de garantía de esterilidad y el microbiólogo.
- Todo el instrumental está calibrado.
- El esterilizador posee una validación actualizada para la carga de producto procesada.

3.17. Una vez concedida la liberación paramétrica, las decisiones sobre aprobación o rechazo de un lote se deben basar en las especificaciones aprobadas. El incumplimiento de las

especificaciones de la liberación paramétrica no puede compensarse por haber superado un ensayo de esterilidad.

4. GLOSARIO

SISTEMA DE GARANTÍA DE ESTERILIDAD
La suma de todas las medidas adoptadas para garantizar la esterilidad de los productos. Para los productos de esterilización terminal, típicamente este sistema incluye las siguientes fases:

(a) El diseño del producto

(b) El conocimiento y, si es posible, el control microbiológico de las condiciones de los materiales de partida y coadyuvantes del proceso (por ejemplo, los gases y los lubricantes).

(c) El control de la contaminación del proceso de fabricación para evitar la entrada de microorganismos y su multiplicación en el producto. Generalmente esto se consigue mediante la limpieza e higienización de las superficies en contacto con el producto, mediante la prevención de la contaminación aérea por manejo en zonas limpias, mediante controles en proceso sobre límites de tiempos, y si es el caso, por etapas de filtración.

(d) La prevención de la confusión entre los flujos de productos estériles y no estériles.

(e) El mantenimiento de la integridad del producto.

(f) El proceso de esterilización.

El sistema de calidad en su totalidad incluye además del sistema de garantía de esterilidad, control de cambios, formación, procedimientos escritos, verificaciones para la liberación, mantenimientos preventivos planificados, análisis del modo de fallos, prevención del error humano, validación, calibración, etc.

ANEXO 12

FABRICACIÓN DE LÍQUIDOS Y SEMISÓLIDOS

Principio

Los líquidos y semisólidos pueden ser especialmente susceptibles a la contaminación microbiana y de otro tipo durante la fabricación. Por ello deben tomarse medidas especiales para evitar cualquier contaminación.

Instalaciones y equipos

1. Se recomienda utilizar sistemas cerrados de fabricación y transferencia a fin de proteger el producto de la contaminación. Las zonas de producción en las que se encuentran expuestos los productos o envases limpios abiertos se ventilarán de forma efectiva con aire filtrado. En este caso el grado de limpieza de las áreas destinadas a la elaboración de líquidos no estériles incluyendo esclusas, pasos, vestuarios y pasillos de circulación interna debe cumplir como mínimo Clase o Grado D (ISO 8, según ISO 14644-1) y para productos susceptibles Grado C, en reposo, para partículas no viables de 0.5um y 5um. La selección del grado de limpieza de las áreas se debe basar en un análisis de riesgo evaluando, entre otros criterios, la susceptibilidad y criticidad del producto a la contaminación microbiana, la vía de administración y la calidad microbiológica según Disposición ANMAT N° 7667/2010 o sus modificaciones (Ver Anexo IX).

2. Los tanques, recipientes, ductos y bombas deben estar diseñados e instalados de forma que puedan limpiarse fácilmente, secarse y desinfectarse si es necesario. En especial, el diseño de los equipos debe incluir un mínimo de espacios muertos o de sitios en los que puedan acumularse los residuos y así evitar la proliferación microbiana.

3. Se debe evitar, siempre que sea posible, el uso de recipientes y accesorios de vidrio. El acero inoxidable de alta calidad es muchas veces el material de elección para aquellas partes que están en contacto con el producto.

Producción

4. Se debe especificar y controlar la calidad química y microbiológica del agua usada en la producción, prestando atención al mantenimiento de los sistemas de agua a fin de evitar el riesgo de proliferación microbiana. Se deben llevar registros. (Anexo VII)

5. Los materiales recibidos a granel en camiones cisterna, deberán ser muestreados e identificados antes de ser transferidos a tanques de almacenamiento.

6. Cuando se transfieran materiales por medio de ductos/tuberías se deben extremar los cuidados a fin de garantizar que se dirigen a su destino correcto.

7. No debe haber, en las zonas donde se encuentren expuestos productos o recipientes limpios, materiales que puedan desprender fibras u otros contaminantes, como el cartón o los pallets de madera.

8. Se debe asegurar el mantenimiento de la homogeneidad de las mezclas, suspensiones, etc. en los tanques de almacenamiento o durante el llenado. Los procesos de mezcla y llenado deben estar validados. Se debe prestar especial atención al comienzo de un proceso de llenado, después de las paradas, y al final del proceso a fin de garantizar que se mantiene la homogeneidad.

9. El periodo máximo y las condiciones de almacenamiento cuando el producto a granel no se acondicione inmediatamente, debe estar validado.

Control de Calidad

10. Se deben realizar los controles microbiológicos según la Disposición ANMAT N° 7667/10 o la que en el futuro la reemplace, de acuerdo a la indicación de uso sobre todos los lotes elaborados. Los controles fisicoquímicos deben respetar el capítulo 6 de Parte A de la Guía de BPF.

ANEXO 13

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS EN AEROSOL PRESURIZADO CON DOSIFICADOR, PARA INHALACIÓN

Principio

La fabricación de medicamentos en aerosoles presurizados para inhalación con válvulas dosificadoras exige algunas precauciones especiales debido a la naturaleza particular de esta forma farmacéutica. Debe hacerse en condiciones que reduzcan al mínimo la contaminación microbiana y por partículas. Tiene también una importancia especial la calidad de los componentes de la válvula y, en el caso de suspensiones, la uniformidad.

General

1. Actualmente hay entre otros, dos métodos comunes de fabricación y llenado, que son los siguientes:

a) Sistema de llenado a presión: en una fase, se hace una suspensión/solución del principio activo en el excipiente (cosolvente y propelente) a temperatura ambiente. Se ajusta la válvula al envase y se inyecta la preparación a través de la válvula. En dos fases, se hace una solución/suspensión en el cosolvente. Se dosifica en el envase y se ajusta la válvula. Se inyecta el propelente a través de la válvula.

b) Sistema de llenado en frío: Se suspende/disuelve el principio activo en el excipiente (cosolvente y propelente) a baja temperatura. Se dosifica la preparación y se fija la válvula.

Instalaciones y equipos

2. La fabricación y el llenado deben realizarse, en la medida de lo posible, en un sistema cerrado. El área debe cumplir los requisitos de al menos grado D según ISO 14644.

3. Cuando se encuentren expuestos los productos o componentes limpios y éstos sean susceptibles de contaminación, se debe suministrar a la zona aire filtrado. Para las áreas se debe cumplir al menos grado C según ISO 14644. El ingreso se realizará mediante esclusas de aire, del mismo grado que el área a la que se ingresa.

4. El control de humedad y temperatura de las áreas es de gran importancia por lo que debe monitorearse en forma continua. Debe existir un sistema de alarma sobre todo para la humedad.

Producción y control de calidad

5. Las válvulas dosificadoras de los aerosoles son un dispositivo de ingeniería más complejo que la mayoría de los componentes farmacéuticos. Las especificaciones, la toma de muestras y los ensayos deben tener esta consideración presente. Es de especial importancia la auditoría del sistema de garantía de calidad del fabricante de la válvula.

6. Todos los fluidos (por ejemplo, propelentes líquidos o gaseosos) se deben filtrar para eliminar las partículas de un tamaño superior a 0,2 µ. Es recomendable una filtración adicional, cuando sea posible, inmediatamente antes del llenado.

7. Los recipientes y las válvulas deben limpiarse utilizando un procedimiento validado adecuado al uso del producto a fin de garantizar la ausencia de cualquier contaminante como los adyuvantes del proceso de fabricación (p.ej. lubricantes) o contaminantes microbiológicos indebidos. Tras la limpieza, se deben mantener las válvulas en recipientes cerrados y limpios y

se deben tomar precauciones para no introducir contaminación durante el manejo subsiguiente, por ejemplo, a la hora de tomar muestras. Los recipientes deben ingresar a la línea de llenado en condiciones apropiadas de limpieza, o se deben limpiar en la línea inmediatamente antes del llenado.

8. Se deben tomar precauciones para garantizar la uniformidad de las suspensiones en el punto de llenado durante todo el proceso de llenado.

9. Cuando se utilice un proceso de llenado en dos fases, es necesario garantizar que ambas fases tienen el peso correcto para conseguir la composición adecuada. A este fin, es conveniente controlar el 100% del peso en cada etapa.

10. Los controles después del llenado deben garantizar la ausencia de fugas indebidas. Todo ensayo de fugas se debe realizar de forma que se evite la contaminación microbiana y la humedad residual.

ANEXO 14

GASES MEDICINALES

PRINCIPIO

Los gases que cumplen la definición de medicamento según la Resolución (MS) N°1130/00 y la que en el futuro la reemplace (en adelante, Gases Medicinales) están sujetos a los requisitos de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) solicitados en esta directiva, incluyendo los requisitos de autorización de fabricación. En este sentido, el presente Anexo trata de la fabricación de sustancias activas de los gases y de la fabricación del gas medicinal.

En cada expediente de autorización de comercialización debe definirse claramente la fabricación de la sustancia activa y la del medicamento. En general, los pasos de la producción y la purificación del gas forman parte de la fabricación de las sustancias activas.

A partir del primer almacenamiento del gas para uso medicinal (Tanque estático del elaborador), comienza la fase farmacéutica. La fabricación de la sustancia activa del gas debe cumplir los requisitos básicos de la Parte B de esta guía, junto con las partes relevantes de este Anexo y con otros Anexos aplicables de la misma.

La fabricación de los gases medicinales debe cumplir los requisitos básicos de la Resolución (MS) N°1130/00 y la que en el futuro la reemplace, la Parte A de la presente guía, junto con las partes relevantes de este Anexo y con otros Anexos aplicables de la guía.

En casos excepcionales de procesos continuos en los cuales no es posible el almacenamiento intermedio del gas entre la fabricación de la sustancia activa y la fabricación del medicamento, el conjunto del proceso (desde los materiales de partida de la sustancia activa hasta el medicamento terminado) debe considerarse perteneciente al ámbito farmacéutico. Este aspecto debe quedar expresado claramente en el expediente de autorización de comercialización.

Este Anexo no cubre la fabricación y manejo de gases medicinales en hospitales, como así tampoco comprende el llenado de termos en el domicilio del paciente. Sin embargo, las partes relevantes de este Anexo se pueden usar como recomendación para estas actividades.

FABRICACIÓN DE LAS SUSTANCIAS ACTIVAS DE GASES

Las sustancias activas de gases pueden prepararse por síntesis química (tamiz molecular) u obtenerse de fuentes naturales (aire), tras una etapa de purificación (como por ejemplo, en una planta de separación de aire).

1. Los procesos correspondientes a estos dos métodos de fabricación de sustancias activas de gases medicinales deben cumplir con la Parte B de los requisitos básicos.
No obstante:

1.1. Los requisitos relativos a materiales de partida de sustancias activas (Capítulo 7 de la Parte B de la guía de BPF) no son aplicables a la producción de sustancias activas de gases mediante separación de aire. Sin embargo, el fabricante debe asegurar que la calidad del aire ambiental es adecuada para el proceso establecido y que cualquier cambio en la calidad del aire ambiental no afecta a la calidad de la sustancia activa del gas.

1.2. Los requisitos relativos a los estudios de estabilidad en curso (Capítulo 11.5 de la Parte B de la guía de BPF) que se utilizan para confirmar las condiciones de almacenamiento y las fechas de caducidad/re-análisis (Capítulo 11.6 de la Parte B de la guía de BPF), no son

aplicables cuando los estudios iniciales de estabilidad se hayan reemplazado por datos bibliográficos sólidos y consistentes que confirmen las condiciones de almacenamiento y las fechas de caducidad.

1.3. Los requerimientos relativos a las muestras de referencia/retención (Capítulo 11.7 de la Parte B de la guía de BPF) no son aplicables a las sustancias activas, salvo que se especifique lo contrario.

2. La producción de la sustancia activa del gas a través de un proceso continuo (por ejemplo, separación de aire) debe controlarse continuamente para garantizar la calidad. Los registros de este monitoreo deben conservarse de manera que permitan la evaluación de tendencias.

3. Los trasvases y distribución de sustancias activas de gas a granel deben cumplir con los mismos requisitos que se establecen posteriormente para los gases medicinales (secciones 17 a 19 de este Anexo)

3.1 El llenado de sustancias activas de gases en cilindros o en recipientes criogénicos móviles debe cumplir con los mismos requisitos que se establecen posteriormente para los gases medicinales en las secciones 20 a 37 de este Anexo, con lo normado en la Resolución (MS) N°1130/00 y la que en el futuro la reemplace, así como con el Capítulo 9 de la Parte B.

FABRICACIÓN DE GASES MEDICINALES

La fabricación de gases medicinales se lleva a cabo, generalmente, en circuitos cerrados. Por ello, la contaminación ambiental del producto por el entorno es mínima. Sin embargo, los riesgos de contaminación (o contaminación cruzada con otros gases) pueden aparecer, en particular debido a la reutilización de los recipientes.

4. Los requisitos aplicables a los cilindros y termos deben aplicarse también a las baterías de cilindros.

Personal

5. Todo el personal implicado en la fabricación y comercialización de los gases medicinales recibirá una formación específica sobre las exigencias de las BPF aplicables a los gases medicinales y será consciente de los aspectos de importancia crítica y de los riesgos potenciales de estos medicamentos para los pacientes. Los programas de formación deben de incluir a los conductores de los camiones cisterna.

6. El personal contratado que pudiera influir en la calidad del gas medicinal (por ejemplo, el personal a cargo del mantenimiento de cilindros o válvulas) debe ser entrenado adecuadamente.

Instalaciones y equipos

Instalaciones

7. Los cilindros y recipientes criogénicos móviles (termos hospitalarios y/o domiciliarios) deben analizarse, acondicionarse, llenarse y almacenarse en zonas separadas de los gases no medicinales y no se producirá ningún intercambio de cilindros y/o recipientes criogénicos móviles entre ambas zonas. No obstante, podría ser aceptable, analizar, acondicionar, llenar y almacenar otros gases en las mismas áreas, siempre y cuando éstos cumplan como mínimo con las especificaciones para gases medicinales o superiores, y que las operaciones de fabricación se realicen de acuerdo con los estándares de las BPF.

8. Las instalaciones proporcionarán espacio suficiente para las operaciones de producción, control y almacenamiento de forma que se evite el riesgo de mezcla.
Las instalaciones se diseñarán para proporcionar:

8.1. Áreas físicamente separadas para los diferentes gases.

8.2. Identificación y segregación claras de los cilindros/recipientes criogénicos móviles en distintos estados del proceso (p. ej. «vacío», «lleno», «en cuarentena», «aprobado», «rechazado»).

8.2.1. El método utilizado para conseguir estos diferentes niveles de segregación dependerá de la naturaleza, magnitud y complejidad de toda la operación en su conjunto, pero se podrían usar marcas en el suelo, separaciones físicas, letreros, etiquetas, u otros medios adecuados.

9. Los cilindros/recipientes criogénicos domiciliarios y/u hospitalarios vacíos, después de una clasificación o mantenimiento, y los cilindros/recipientes criogénicos domiciliarios y/o hospitalarios llenos, deben almacenarse protegidos de las condiciones meteorológicas adversas y de manera que se asegure su distribución en estado limpio.

10. Se deben asegurar las condiciones específicas de almacenamiento requeridas por la autorización de comercialización (por ejemplo, en el caso de mezclas de gases donde ocurre separación de fase a temperaturas por debajo de cero).

Equipos

11. Los equipos deben diseñarse de manera de garantizar que se introduce el gas correcto en el recipiente adecuado. No deberá haber interconexiones entre conducciones por las que circulen gases diferentes. Si se necesitaran interconexiones entre conducciones (por ejemplo, equipos de llenado de mezclas), la calificación debe asegurar que no hay riesgo de contaminación cruzada entre diferentes gases. Además, las válvulas distribuidoras (o "*manifolds*") estarán provistas de conexiones específicas. Dichas conexiones pueden estar reguladas por normativas nacionales o internacionales. Debe controlarse cuidadosamente el uso de conexiones que cumplan diferentes normas en el mismo lugar de llenado, así como el uso de adaptadores que se necesitan en ciertas situaciones para acoplar los sistemas específicos de conexión de llenado.

12. Sólo es aceptable un sistema común de suministro de gas desde un reservorio conteniendo gas medicinal a válvulas distribuidoras de gas medicinal y no medicinal, si hay un método adecuado de prevención del retorno desde una línea de gas no medicinal a una línea de gas medicinal.

13. Las válvulas distribuidoras de llenado deben dedicarse a un único gas medicinal o a una mezcla determinada de gases medicinales (ej. Aire sintético). En casos excepcionales, los gases de llenado usados con otros fines médicos en válvulas distribuidoras dedicadas a gases medicinales pueden ser aceptables si se justifica y realiza bajo control. En estos casos, la calidad del gas no medicinal debe ser al menos igual a la calidad requerida al gas medicinal o superior y los estándares de las BPF deben mantenerse. El llenado se realizará por campañas.

14. Para evitar la eventual contaminación por fisura de cañerías (equipos) se deberán realizar pruebas periódicas de estanqueidad en las líneas de abastecimiento.

15. Las operaciones de reparación y/o mantenimiento (incluyendo la limpieza y el purgado) de los equipos, no deben afectar negativamente a la calidad del gas medicinal. En concreto, deberán contar con procedimientos que describan las medidas a tomar después de las reparaciones y/o de las operaciones de mantenimiento que supongan un peligro para la integridad del sistema. Específicamente, antes de la liberación del producto para ser usado debe

demostrarse que éste está libre de toda contaminación que pudiera afectar negativamente a la calidad del producto terminado. Se considera una buena práctica que, en el caso de cilindros, el reparado y/o mantenido sea el elegido para el análisis de lote. Deben mantenerse registros.

Documentación

16. Los datos incluidos en los registros de cada lote de cilindros/recipientes criogénicos móviles, tienen que garantizar, que puedan seguirse todos los aspectos significativos de las operaciones de llenado (trazabilidad), correspondientes a cada envase lleno. Según corresponda, deberá indicarse lo siguiente:

(a) denominación del producto

(b) número de lote

(c) fecha y hora de la operación de llenado

(d) identificación de los operarios en cada etapa significativa (por ejemplo, liberación de línea, recepción de envase, preparación de envases para el llenado, llenado, etc.)

(e) referencia(s) al lote(s) de gas(es) usado(s) para el llenado, según sección 20, incluyendo el estado

(f) equipo/s utilizado/s (por ejemplo, N° de rampa de llenado)

(g) cantidad de cilindros /recipientes criogénicos móviles antes del llenado, incluyendo las referencias individuales de identificación, el volumen y presión de llenado

(h) operaciones efectuadas previas al llenado (ver sección 30)

(i) parámetros clave que son necesarios para garantizar el llenado correcto en condiciones normales (por ejemplo, tabla de presión y temperatura)

(j) resultados de las comprobaciones apropiadas para garantizar que las cilindros /recipientes criogénicos móviles se han llenado

(k) una muestra de la etiqueta del lote

(l) verificación por parte del Supervisor y/o Jefe de Producción, con firma y fecha

(m) las especificaciones del producto terminado y los resultados de los ensayos de control de calidad (incluyendo la referencia al estado de calibración del equipo/s analítico/s utilizados)

(n) cantidad de cilindros / recipientes criogénicos móviles rechazados, con las referencias individuales de identificación y las razones del rechazo

(o) detalles sobre cualquier problema o suceso inusual (desvío) y autorización firmada de cualquier desviación de las instrucciones de llenado, y

(p) aprobación por la persona calificada, con firma y fecha

17. Deben mantenerse registros de cada lote de gas que está destinado a distribuirse mediante cisternas móviles. Estos registros incluirán, según sea apropiado, lo siguiente (los puntos a registrar pueden variar dependiendo de la legislación local):

(a) denominación del producto

(b) número de lote

(c) referencias de identificación del reservorio (cisterna móvil) en el que el lote se certifica

(d) fecha y hora de las operaciones de llenado

(e) identificación de la persona(s) que realiza(n) el llenado del reservorio (cisterna estática)

(f) referencia del proveedor de la cisterna móvil, referencia al tipo de gas, según sea aplicable

(g) detalles relevantes acerca de la operación de llenado

(h) verificación por parte del Supervisor y/o Jefe de Producción, con firma y fecha.

(i) las especificaciones del producto terminado y los resultados de los ensayos de control de calidad (incluyendo la referencia al estado de calibración del equipo/s analítico/s)

(j) detalles sobre cualquier problema o suceso inusual (desvío) y autorización firmada de cualquier desviación de las instrucciones de llenado y,

(k) Aprobación por la persona calificada, con firma y fecha.

Producción

Trasvases y suministros de gases criogénicos y licuados.

18. Los trasvases de gases criogénicos o licuados desde el almacenamiento primario, incluyendo los controles antes del trasvase, deben hacerse de acuerdo con procedimientos escritos diseñados para evitar la posible contaminación. Las líneas de trasvase deben estar equipadas con válvulas anti-retorno u otro tipo de alternativas adecuadas. Las conexiones flexibles, mangueras de conexión y conectores deben purgarse con el gas correspondiente, antes de su uso.

19. Las mangueras de trasvase usadas para llenar los reservorios y las cisternas deben equiparse con conexiones específicas por producto. Los adaptadores, que permitan la conexión de envases y cisternas no dedicados a los mismos gases, deberán acondicionarse y controlarse adecuadamente.

20. Podrá añadirse un gas a una cisterna estática que contenga ese mismo gas de la misma calidad definida, siempre y cuando se analice una muestra para asegurar que la calidad del gas suministrado es aceptable. La muestra deberá tomarse del gas suministrado previo al llenado y del envase receptor después del trasvase.

Llenado y etiquetado de cilindros y recipientes criogénicos móviles

21. Antes del llenado de cilindros y recipientes criogénicos móviles, deberá determinarse un número de lote(s) de producto que deberá ser controlado de acuerdo con las especificaciones y aprobarlo para el llenado.

22. En el caso de procesos continuos, deberán establecerse controles en proceso adecuados para garantizar que el gas cumple con las especificaciones.

23. Los cilindros, los recipientes criogénicos móviles y las válvulas deben cumplir las especificaciones técnicas apropiadas y cualquier requisito pertinente de la autorización de comercialización. Deberán dedicarse a un único gas medicinal o a una mezcla determinada de gases medicinales.

24. Los envases deberán ser pintados del color correspondiente de acuerdo al código de colores establecido por las normas vigentes. Se deberá verificar que cada envase sea del color apropiado y esté correctamente rotulado y pintado. Deberán estar equipados preferentemente con válvulas de presión residual con mecanismos anti-retorno, con el fin de proporcionar una protección adecuada frente a la contaminación.

25. Los cilindros, los recipientes criogénicos móviles y las válvulas deben comprobarse antes de su utilización en producción, y deben mantenerse adecuadamente. Cuando se usen dispositivos médicos, el mantenimiento debe realizarse de acuerdo a las instrucciones del fabricante del producto médico.

26. Las operaciones de control y mantenimiento no deben afectar la calidad y la seguridad del gas medicinal. El agua utilizada para realizar la prueba de presión hidrostática (prueba hidráulica <PH>) en los cilindros, deberá ser al menos de calidad potable.

27. Como parte de las operaciones de control y mantenimiento, los cilindros deben someterse a una inspección visual interna antes de ajustar la válvula, asegurándose que no están contaminados con agua u otros contaminantes.
Esto deberá realizarse:

(a) Cuando sean nuevas y se pongan inicialmente en servicio de gas medicinal

(b) Después de una prueba reglamentaria de PH o prueba equivalente en la que se retire la válvula

(c) Siempre que la válvula se sustituya.

27.1. Después del ajuste, la válvula debe mantenerse cerrada para prevenir que entre cualquier contaminación en el cilindro. Si hay alguna duda sobre el estado interno del cilindro, la válvula debe retirarse e inspeccionarse internamente el mismo para garantizar que no se haya contaminado. Todo lo antedicho deberá quedar debidamente registrado.

28. Las operaciones de mantenimiento y reparación de los cilindros, recipientes criogénicos móviles y válvulas, son responsabilidad del fabricante del gas medicinal. Si estas operaciones se contratan, sólo deberán llevarse a cabo por terceros autorizados por la Autoridad Oficial competente, y se establecerán acuerdos técnicos en los contratos. Los terceristas deben ser auditados por el contratante para asegurar que se mantienen los niveles adecuados de calidad.

29. Deberá existir un sistema que asegure la trazabilidad de los cilindros, de los recipientes criogénicos móviles y de las válvulas. En especial aquellos que se adquieren por importación.

30. Los análisis a realizar antes del llenado incluirán:

(a) en el caso de cilindros, un análisis, realizado de acuerdo a un procedimiento escrito definido, para asegurar que hay una presión residual positiva en cada cilindro:

(i) Si el cilindro está equipado con una válvula de presión residual, cuando no haya señal indicando que hay presión residual positiva, debe comprobarse el correcto funcionamiento de la válvula y si la válvula demuestra no estar funcionando correctamente, el cilindro deberá enviarse a mantenimiento,

(ii) Si el cilindro no está equipado con una válvula de presión residual, cuando no haya presión residual positiva, el cilindro debe separarse para tomar medidas adicionales, con el fin de asegurar que no está contaminado con agua o con otros contaminantes (aceite o grasa); las medidas adicionales pueden consistir en la inspección visual interna seguida de una limpieza, según un método validado

(b) una verificación para asegurar que se han retirado todas las etiquetas de lotes anteriores

(c) una verificación de que cualquier etiqueta de producto dañada se ha retirado o reemplazado

(d) una inspección visual externa de cada cilindro, recipiente criogénico móvil o válvula para descartar abolladuras, soldaduras (quemaduras por arco), residuos, otros daños y contaminación con aceite o grasa; deberán limpiarse si es necesario;

(e) una verificación de cada conexión de salida, del cilindro o del recipiente criogénico móvil, para determinar si es del tipo adecuado al gas medicinal de que se trate

(f) la verificación de la fecha de la próxima prueba a realizar en la válvula (en el caso de válvulas que necesiten comprobación periódica)

(g) una verificación de los cilindros o recipientes criogénicos móviles para asegurar que se han realizado cualquiera de las pruebas requeridas a nivel de normativa nacional o internacional (por ejemplo, PH o equivalente, para cilindros) y que son vigentes, y

(h) Comprobación de que cada cilindro o recipiente criogénico móvil lleva su código de color, tal y como se especifica en su autorización de comercialización (código de color de acuerdo con la normativa vigente).

31. Se debe definir un número de lote para cada operación de llenado. En el caso de fabricación continua, el n° de lote de producto terminado deberá establecer dicha correspondencia con registros relevantes que aseguren su trazabilidad.

32. Los cilindros que se hayan devuelto para ser rellenados, deben prepararse cuidadosamente de manera que se minimice el riesgo de contaminación, de acuerdo con los procedimientos definidos en la autorización de comercialización. Estos procedimientos, incluidas las operaciones de barrido y/o purga, deben validarse.

33. Los recipientes criogénicos móviles que hayan sido devueltos para ser rellenados, deben prepararse cuidadosamente de manera que se minimice el riesgo de contaminación, de acuerdo con los procedimientos definidos en la autorización de comercialización. En particular, los recipientes móviles sin presión residual deben prepararse usando un método validado.

34. Deben realizarse las pruebas apropiadas para asegurar que cada cilindro y/o recipiente criogénico móvil se ha llenado adecuadamente.

35. Después del llenado, las válvulas de los cilindros deben cubrirse con elementos que protejan la salida del gas de la contaminación. Los cilindros y los recipientes criogénicos móviles deben llevar precintos de inviolabilidad. (termocontraíble o equivalente).

36. Antes de incorporar el precinto de inviolabilidad (termocontraíble o equivalente), debe hacerse el ensayo adecuado de fugas de cada cilindro y/o recipiente criogénico lleno. El método de prueba no debe introducir ningún contaminante en la salida de la válvula y, si es aplicable, debe realizarse después de que se tome cualquier muestra de calidad.

37. Cada cilindro o recipiente criogénico móvil debe etiquetarse. El número de lote y la fecha de vencimiento pueden estar en una etiqueta aparte.

38. En el caso de los gases medicinales producidos por la mezcla de dos o más gases diferentes (en línea antes del llenado o directamente en los cilindros), se debe validar el proceso de mezcla para asegurar que los gases se mezclan adecuadamente en cada cilindro y que la mezcla es homogénea.

Control de Calidad

39. Cada lote de gas medicinal (cilindros, recipientes criogénicos móviles o estáticos) debe analizarse y aprobarse de acuerdo con los requisitos de la autorización de comercialización, que deberá estar en concordancia con la Farmacopea Argentina vigente o con especificaciones de Farmacopeas Internacionales.

40. Salvo que por la autorización de comercialización se requieran otras disposiciones, el plan de muestreo y análisis que se realice debe cumplir, en el caso de los cilindros con los siguientes requisitos:

(a) Si se trata de un solo gas medicinal envasado por medio de una válvula distribuidora múltiple, se comprobará identidad, pureza e impurezas al menos en un cilindro de cada lote.

(b) Si se trata de un gas medicinal producido por la mezcla de dos o más gases diferentes en un cilindro, desde la misma válvula distribuidora múltiple, se comprobará la identidad se cuantificará cada uno de los gases componentes de la mezcla así como el tenor de sus impurezas. Para los excipientes, si hay alguno, la identidad puede comprobarse en un solo cilindro, de cada ciclo de llenado por válvula distribuidora múltiple (o por ciclo ininterrumpido de llenado, en el caso de cilindros que se llenan uno a uno).

(c) Los gases premezclados deben seguir los mismos principios que los gases individuales, cuando se realiza el análisis continuo en línea, de la mezcla a llenar. Cuando no hay análisis continuo en línea de la mezcla a llenar, los gases premezclados deben seguir los mismos principios que los gases medicinales producidos por mezcla de gases, en los cilindros.

41. Salvo que en la autorización de comercialización se requieran disposiciones diferentes, el análisis final de los recipientes criogénicos móviles deberá incluir una prueba de identidad, pureza e impurezas en cada recipiente.

42. Salvo que se especifique lo contario, no se requieren muestras de referencia y retención.

43. La empresa titular podrá sustituir los estudios de estabilidad, por datos bibliográficos sólidos y consistentes que confirmen las condiciones de almacenamiento y las fechas de caducidad.

Transporte de gases envasados

44. Los cilindros llenos y los recipientes criogénicos hospitalarios y/o domiciliarios deben protegerse durante el transporte, para que, en particular, se suministren a los usuarios en un estado de limpieza compatible con el entorno en el que van a ser utilizados.

GLOSARIO

Batería: Conjunto de cilindros, que se mantienen juntos mediante una estructura, se vinculan entre sí y que se Intercomunican por una válvula distribuidora ("*manifold*"), se transportan y usan como una unidad.

Cilindro o tubo: Recipiente cilíndrico metálico sin costura destinado a contener gases comprimidos, licuados o disueltos, provisto de un dispositivo para regular la salida espontánea de gas a presión atmosférica y a temperatura ambiente.

Cisterna móvil: contenedor o recipiente aislado térmicamente fijado a un vehículo para el transporte de un gas licuado o un gas criogénico.

Gas: todo producto constituido por uno o más componentes que es completamente gaseoso, a una presión de 1,013 bares y a una temperatura de + 20°C, o que, tiene una presión de vapor que excede los 3 bares a una temperatura de + 50°C.

Gas comprimido: Gas que acondicionado bajo presión se almacena totalmente gaseoso a cualquier temperatura por encima de -50°C.

Gas licuado: líquido en equilibrio con su vapor que una vez envasado, es parcialmente líquido a una temperatura por encima de -50°C.

Gas Medicinal: Todo producto constituido por uno o más componentes gaseosos destinado a entrar en contacto directo con el organismo humano, de concentración y tenor de impurezas conocido y acotado de acuerdo a especificaciones. Los gases medicinales, actuando principalmente por medios farmacológicos, inmunológicos, o metabólicos, presentan propiedades de prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias. Se consideran gases medicinales los utilizados en terapia de inhalación, anestesia, diagnóstico "in vivo" o para conservar o transportar órganos, tejidos y células destinados a la práctica médica.

Líquido criogénico: El gas, que se licua a presión de 1,013 bares y a una temperatura por debajo de -150°C.

Reservorio criogénico domiciliario de oxígeno: Recipiente criogénico móvil diseñado para mantener oxígeno líquido y administrarlo como oxígeno gaseoso ó utilizarlo para reabastecimiento de un reservorio de oxigeno líquido portátil (mochila) en el domicilio del paciente.

Reservorio criogénico hospitalario: Recipiente aislado térmicamente que permite ser transportado, diseñado para mantener su contenido de gas licuado o líquido criogénico.

Revisión periódica/Prueba Hidráulica (PH): Es la verificación en cumplimiento de las normas reconocidas que se le realiza a un cilindro metálico con el fin de asegurar que se encuentra en condiciones de utilización según sus condiciones de diseño y construcción. Este proceso incluye el test de prueba hidráulica.

Sustancia activa gaseosa: Cualquier gas destinado a ser la sustancia activa de un medicamento.

Tanque estático: Recipiente estático aislado térmicamente diseñado para contener un gas licuado o un líquido criogénico.

Vacío: Acción de extraer el gas residual de un cilindro y/o línea de llenado mediante un sistema de vacío a un valor de presión absoluta inferior a 150 mbar (equivalentes a un grado de vacío de 25 pulgadas de mercurio)

Válvula: Dispositivo que permite la correcta apertura y cierre de un recipiente.

Válvula anti-retorno: Válvula que asegura el flujo del gas en una única dirección

Venteo: Acción de despresurizar un cilindro o línea de llenado hasta la presión atmosférica.

ANEXO 15

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS HERBARIOS

Principio.

Debido a la naturaleza compleja y variable de los medicamentos a base de plantas - Medicamentos Herbarios - el control de los materiales de partida, el almacenamiento y el procesado son operaciones que presentan una particular importancia en la fabricación de dichos medicamentos.

El "material de partida" en la fabricación de los medicamentos herbarios puede ser una droga vegetal o un preparado vegetal. La materia prima vegetal deberá ser de la calidad adecuada, y deberán proporcionarse los datos que avalen esa calidad al fabricante de la droga vegetal, el preparado vegetal / medicamento herbario. Para garantizar una calidad reproducible del material vegetal se debe disponer de información detallada sobre su producción agrícola. Tanto la selección de semillas, como las condiciones de cultivo y de cosecha, representan aspectos importantes de la calidad de la materia prima vegetal que pueden influir en la consistencia del producto terminado.

Este Anexo es de aplicación a todos los materiales de partida drogas vegetales o preparados vegetales y a los requerimientos de BPF para la elaboración de medicamentos herbarios que deberán cumplir la Parte A de BPF y las consideraciones particulares de este Anexo.

Tabla - Aplicación de BPF en medicamentos herbarios según las etapas de su fabricación *(señaladas en gris claro)*.

Actividad	Buenas Prácticas Agrícolas	Parte B Guía BPF†	Parte A Guía BPF†
Cultivo, recolección y cosecha de plantas, algas, hongos y líquenes, y recolección de exudados.			
Corte y secado de plantas, algas, hongos, líquenes y exudados.*			
Prensado de las plantas y destilación. **			
Corte fino, procesamiento de exudados, extracción de las drogas vegetales, fraccionamiento, purificación, concentración o fermentación de drogas vegetales.			
Procesados posteriores para obtener una forma farmacéutica (incluyendo el			

acondicionamiento del medicamento).			

Notas explicativas.

La clasificación conforme a las BPF (Buenas Prácticas de Fabricación) de un material vegetal dependerá del uso que dé el titular de la autorización de fabricación a dicho material. El material puede ser clasificado como materia prima vegetal, producto intermedio o producto terminado. Es responsabilidad del fabricante del medicamento garantizar que se aplica la clasificación adecuada de las BPF.

**Los fabricantes deberán garantizar que estos pasos se lleven a cabo de acuerdo con lo establecido en la autorización de comercialización/registro. Para aquellos pasos iniciales que tengan lugar sobre el terreno, la certificación del origen, tipo de cosecha, declaración de químicos usados, lugar y época de recolección debe estar provista por el proveedor del material de partida. De corresponder la certificación de Buenas Prácticas de Agricultura para los materiales de partida deberán ser solicitadas. Las BPF son de aplicación para los sucesivos pasos de corte y secado.*

*** Si fuera necesario, las actividades de prensado de plantas y la destilación podrán formar parte integral de la cosecha para mantener la calidad del producto dentro de las especificaciones aprobadas. Dichas actividades se podrán llevar a cabo sobre el terreno. Estas circunstancias serán en todo caso excepcionales y deberán justificarse en la documentación de autorización de comercialización / registro pertinente. En cuanto a las actividades llevadas a cabo sobre el terreno deberá garantizarse la existencia de documentación, control y validación apropiados conforme con los principios de las BPF. Las autoridades reguladoras podrán llevar a cabo inspecciones de BPF de estas actividades con el fin de evaluar su cumplimiento.*

Instalaciones y equipos

Áreas de almacenamiento

1. Las drogas vegetales deberán almacenarse en áreas separadas. El área de almacenamiento deberá estar equipada de manera que esté protegido frente a la entrada de insectos y otros animales, especialmente roedores. Se adoptarán medidas efectivas para prevenir la diseminación de dichos animales y microorganismos que hayan podido ser recogidos al mismo tiempo que la droga vegetal durante su cosecha, para prevenir la fermentación o el crecimiento de moho y para prevenir la contaminación cruzada. Deberán usarse áreas cerradas diferentes para la cuarentena de sustancias vegetales entrantes y para las sustancias vegetales aprobadas.

2. El área de almacenamiento estará bien ventilado y los recipientes se situarán de forma que permitan la libre circulación de aire.

3. Se prestará especial atención a la limpieza y buen mantenimiento de las áreas de almacenamiento, en particular cuando se produzca polvo.

4. El almacenamiento de drogas vegetales y preparados vegetales puede requerir condiciones especiales de humedad, temperatura o de protección frente a la luz. Se proporcionarán y vigilarán estas condiciones.

Área de producción

5. Se tomarán precauciones específicas durante el muestreo, la pesada, la mezcla y las operaciones de procesado de las drogas vegetales y preparados vegetales siempre que se produzca polvo, para facilitar la limpieza y evitar la contaminación cruzada, como por ejemplo, extracción del polvo, instalaciones dedicadas, entre otros.

Equipos

6. Los equipos, los materiales empleados en las filtraciones y todos los instrumentos utilizados en el proceso de fabricación deberán ser compatibles con el solvente de extracción, con el fin de prevenir la liberación o la absorción no deseada de sustancias que puedan afectar al producto.

Documentación

Especificaciones de los materiales de partida.

7. Los fabricantes de medicamentos herbarios deberán asegurar que sólo emplean materiales de partida vegetales fabricados de acuerdo con las BPF y con la autorización de comercialización.

7.1 Deberá estar disponible la documentación relativa a las auditorías a los proveedores de materiales de partida vegetales llevadas a cabo por los fabricantes del medicamento a base de plantas. Los registros de las auditorías de las sustancias activas son fundamentales para garantizar la calidad de las materias primas vegetales. El fabricante deberá asegurar que los proveedores de drogas/preparados vegetales cumplen las con las especificaciones oficialmente aceptadas a nivel nacional o internacional.

8. Para cumplir las exigencias referentes a las especificaciones, que se encuentran descritas en los requisitos básicos de la Guía, la documentación sobre drogas/preparados vegetales deberá incluir:

a) nombre científico botánico de acuerdo al sistema binomial (género, especie, subespecie/variedad y autor, p. ej. *Linnaeus*); cuando se considere apropiado deberá proporcionarse otra información relevante como el nombre de la variedad cultivada y el quimiotipo;

b) detalles sobre la fuente de la que procede la planta (país o región de origen y, cuando proceda, cultivo, momento de la cosecha, procedimientos de recolección, posibles plaguicidas utilizados, posible contaminación radiactiva, entre otras);

c) qué parte/s de la planta es/son utilizada/s;

d) cuando se utilice una planta seca, se especificará el sistema de secado;

e) descripción de las sustancias vegetales, con su examen macroscópico y/o microscópico;

f) pruebas de identificación adecuadas que incluyan, cuando sea apropiado, pruebas de identificación de constituyentes con actividad terapéutica conocida o de marcadores;

g) contenido en agua de las sustancias vegetales, determinado de conformidad con la Farmacopea Argentina o Farmacopeas reconocidas;

h) ensayo de valoración, cuando sea adecuado, de los constituyentes que tengan una actividad terapéutica conocida o de los marcadores;

i) en el caso de sustancias vegetales susceptibles de ser adulteradas/sustituidas se requerirán pruebas específicas distintivas. Se deberá disponer de un espécimen auténtico de referencia con fines de identificación;

j) los métodos adecuados para determinar la posible contaminación con plaguicidas y los límites aceptados, de conformidad con los métodos de Farmacopea Argentina o Farmacopeas reconocidas o, en su defecto, con un método validado apropiado, a menos que se justifique de otro modo;

k) ensayos para determinar la contaminación fúngica y/o microbiana, incluyendo aflatoxinas, otras micotoxinas, infestaciones por plagas y límites aceptados, cuando sea adecuado; ensayos de metales tóxicos y de posibles contaminantes y adulterantes, cuando proceda;

l) ensayos para materiales extraños, cuando proceda;

m) cualquier otro ensayo adicional de acuerdo a la monografía general sobre materia prima vegetal de la Farmacopea Argentina o Farmacopea reconocida o a la monografía específica de la sustancia vegetal, cuando corresponda.

8.1 Se deberá documentar cualquier tratamiento utilizado para reducir la contaminación fúngica/ microbiana u otro tipo de infestación. Las especificaciones y los procedimientos deberán estar disponibles e incluirán detalles del proceso, ensayos y límites de residuos.

8.2 Los lotes de materias primas provenientes de diferentes zonas geográficas pueden ser mezclados para ser utilizado como material de partida, siempre y cuando se demuestre que la mezcla será homogénea microscópicamente, macroscópicamente y que el intervalo de concentración de los componentes activos o marcadores se corresponden a los valores internacionalmente aceptados para esa materia prima vegetal. Este procedimiento debe estar documentado.

Instrucciones de elaboración

9. Las instrucciones de elaboración describirán las diferentes operaciones llevadas a cabo en la droga vegetal, tales como la limpieza, secado, prensado y tamizado e incluirán el tiempo y las temperaturas de secado, así como los métodos utilizados para controlar el tamaño de corte o tamaño de las partículas.

10. En particular, deberán existir instrucciones escritas y registros que aseguren que cada recipiente de drogas vegetales se examina cuidadosamente para detectar cualquier adulteración/sustitución o la presencia de materias extrañas, como piezas de metal o vidrio, partes o excrementos animales, piedras, arena, entre otros, o raíces o signos de descomposición.

11. Las instrucciones de elaboración deberán describir la seguridad del tamizado u otros métodos para retirar materiales extraños y los procedimientos para la limpieza/selección del material vegetal antes del almacenamiento de la droga vegetal aprobada o antes del inicio de la fabricación.

12. Respecto a la producción de un preparado vegetal, las instrucciones incluirán detalles sobre el solvente, el tiempo y la temperatura de extracción, detalles de todas las etapas de concentración y métodos utilizados.

Control de calidad

Toma de muestras

13. Debido al hecho de que las drogas vegetales son heterogéneas por naturaleza, la toma de muestras tendrá que hacerse con especial cuidado por personal cualificado y con una particular experiencia para ello. Cada lote se identificará con su propia documentación.

14. Deberán tomarse muestras de referencia del material vegetal, especialmente en aquellos casos en los que la droga vegetal no está descrita en la Farmacopea Argentina o en otra Farmacopea reconocida. Si se emplean polvos, se requerirán muestras del material vegetal sin moler.

15. El personal de control de calidad deberá contar con experiencia en drogas vegetales, preparados vegetales y/o medicamentos herbarios, en particular, de forma que pueda realizar las pruebas de identificación y reconocer adulteraciones, presencia de crecimiento micótico, infestaciones, falta de uniformidad dentro de una misma entrega de material sin procesar, entre otros.

16. La identidad y calidad de las drogas vegetales, preparados vegetales y medicamentos herbarios se determinará conforme a la Guía de Buenas Prácticas de Fabricación vigente, relativa a la calidad y especificaciones de los medicamentos herbarios y medicamentos tradicionales herbarios y, cuando proceda, conforme a las monografías específicas en la Farmacopea Argentina o Farmacopeas reconocidas.

16.1 Para cumplir las exigencias referentes a las especificaciones, que se encuentran descritas en los requisitos básicos de la Guía, la documentación sobre productos terminados deberá incluir:

a) ensayos para determinar la contaminación fúngica y/o microbiana, incluyendo aflatoxinas, otras micotoxinas, cuando sea adecuado; ensayos de metales tóxicos y de posibles contaminantes y adulterantes, cuando proceda;

b) la determinación cualitativa / cuantitativa de los ingredientes activos. Si se conoce la actividad terapéutica de los componentes, éstos deben especificarse y determinarse. Cuando esto no es posible, las especificaciones deben estar basadas en la determinación de los marcadores por medio de métodos espectrofotométricos, perfiles cromatográficos u otros ensayos.

c) si el producto terminado contiene varias materias primas vegetales 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.

n) uniformidad de peso, desintegración, dureza, friabilidad (para comprimidos y cápsulas), viscosidad (para fluidos), humedad (en caso de formas farmacéuticas sólidas), características organolépticas y/o cualquier otro ensayo adicional de acuerdo a la monografía general sobre medicamento herbario de Farmacopea reconocida, cuando

corresponda.

Calificación y validación

17. La calificación de equipamiento crítico, la validación de procesos y el control de cambios son particularmente importantes en la producción de medicamentos herbarios, de los cuales a menudo no se conocen los constituyentes responsables de la actividad terapéutica. En este caso, la homogeneidad del proceso de producción asegura constancia de calidad, eficacia y seguridad de lote a lote.

18. Los procedimientos operativos estándar deben especificar los pasos y factores críticos de los procesos (por ejemplo tiempo de extracción, temperatura y pureza de los solventes) y los criterios de aceptación así como el tipo de validación realizada (por ejemplo prospectiva o concurrente - Anexo 5) y el número de lotes involucrados.

19. Se debe establecer un sistema de Control de Cambios para evaluar el efecto potencial de cualquier cambio en la calidad de las drogas vegetales particularmente en el contenido de ingredientes activos. Los controles adicionales y los estudios de validación realizados deben científicamente demostrar que el proceso continúa validado.

GLOSARIO

CONSTITUYENTES CON ACTIVIDAD TERAPÉUTICA CONOCIDA
Sustancias químicamente definidas o grupo de sustancias químicamente caracterizadas (ej: alcaloides, flavonoides u otros) de las cuales se considera que son responsables, total o parcialmente de la actividad terapéutica de drogas vegetales, preparados de drogas vegetales o medicamento herbario.

DROGA VEGETAL
Plantas enteras y/o sus partes, fragmentadas o trozadas, no procesadas, secas o frescas, empleadas con fines medicinales. También se incluyen exudados (gomas, resinas, mucílagos, látex y ceras) que no hayan sido sometidas a un tratamiento específico. La droga vegetal se define por la parte usada y el nombre científico de la especie (género, especie y sigla del/los autor/es), incluyendo familia y variedad cuando corresponda. A los fines del registro, las algas, hongos y líquenes serán considerados drogas vegetales.

EXCIPIENTES DE CORRECCIÓN
Son excipientes utilizados para estandarizar la droga vegetal o el preparado de droga vegetal, en forma exclusiva.

MARCADOR
Componente químicamente definido o grupo de constituyentes químicamente caracterizados que forman parte de la droga vegetal o del preparado de droga vegetal o del medicamento herbario, seleccionado/s como referencia en el control de calidad, independientemente de si posee/n actividad terapéutica o no. Si en la materia prima vegetal se conocen constituyentes con actividad terapéutica, éstos serán los marcadores de elección.

MATERIALES DE PARTIDA VEGETAL
Droga vegetal o preparado de droga vegetal.

MEDICAMENTO HERBARIO
Medicamento que contiene como ingrediente activo una o más drogas vegetales, o uno o más preparados de drogas vegetales, o una o más drogas vegetales en combinación con uno o más

preparados de drogas vegetales, a los fines de la prevención y el tratamiento de enfermedades físicas, el alivio de los síntomas de las enfermedades y la modificación o regulación beneficiosa del organismo.

PREPARADO DE DROGA VEGETAL

Preparaciones obtenidas sometiendo las drogas vegetales a tratamientos tales como molienda, extracción, destilación, prensado, fraccionamiento, purificación, concentración o fermentación (polvos de drogas vegetales, extractos, aceites fijos o esenciales, jugos y exudados procesados).

PRINCIPIO ACTIVO

Sustancias químicamente definidas o grupo de sustancias químicamente caracterizadas (ej: alcaloides, flavonoides u otros), de las cuales se considera que son responsables, total o parcialmente de la actividad terapéutica de drogas vegetales, preparados de drogas vegetales o medicamentos herbarios.

RELACION DROGA VEGETAL: PREPARADO DE DROGA VEGETAL (RDP)

Expresión que relaciona la cantidad de droga vegetal empleada en la manufactura de un preparado de droga vegetal y la cantidad final obtenida de preparado de droga vegetal. El número declarado en primer lugar, especificado en un intervalo, define la cantidad de droga vegetal usada: el número declarado luego de los dos puntos, corresponde a la cantidad final obtenida de preparado de droga vegetal.

ANEXO 16

NORMAS PARA LA IDENTIFICACIÓN Y ROTULADO DE ENVASES
(Drogas de uso anestesiológico, terapia intensiva y emergencia hospitalaria; Soluciones electrolíticas de pequeño volumen; Soluciones parenterales de gran volumen)

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Principio: Considerando que la falta de identificación por color de envases de drogas de uso anestesiológico, terapia intensiva y emergencia hospitalaria, soluciones parenterales de gran volumen y soluciones electrolíticas de pequeño volumen constituyen un potencial peligro para la vida del paciente, es indispensable establecer un sistema que contribuya a la correcta identificación, de los envases primarios, por grupo de acción.

1.2 El objetivo del presente Anexo es disminuir el riesgo durante los procedimientos de aplicación de los productos.

1.3 Todos los envases deben estar rotulados según lo indicado en las BPF y en la Normativa Nacional vigente al respecto.

2. IDENTIFICACION DE ENVASES DE USO ANESTESIOLOGICO, TERAPIA INTENSIVA Y EMERGENCIA HOSPITALARIA

2.1 Deberán cumplir con las Disposiciones vigentes relacionadas.

2.2 Todos los envases de las drogas referentes al tema deben estar identificados con bandas horizontales que cubrirán, al menos, hasta 300° de la circunferencia del envase.

2.3 Dichas bandas deben estar ubicadas una en el extremo superior y otra en el inferior, situando la leyenda entre las mismas.

2.4 Las bandas anchas medirán 2 milímetros o más y las finas medirán un milímetro. Los intervalos entre ambos tamaños de banda no serán menores a un milímetro.

2.5 Según la clasificación terapéutica de las drogas, la leyenda y las bandas de los rótulos de los envases deben ser identificados según los colores incluidos en la Tabla I.

2.6 Cualquier otro medicamento que deba estar presente en el quirófano durante el acto quirúrgico (medicamento de quirófano) que contenga una droga que produzca una acción terapéutica diferente a las indicadas en el ítem anterior (antibióticos, otros anestésicos locales, agentes hipotensores, Furosemida, etc.) y que puedan ser identificados con código de colores, estos no podrán ser aplicados en forma de bandas.

2.7 Si en el futuro surgieran nuevas drogas de uso anestesiológico, éstas se ubicarán en el grupo correspondiente con el color asignado en este Anexo.

2.8 En todos los envases de las drogas referidas al tema, el rótulo debe ocupar al menos el 90% de la altura del cuerpo de la ampolla y aproximadamente 300° de la circunferencia del envase. Además, la leyenda correspondiente al nombre genérico y concentración de la droga, debe ocupar el 50% de la superficie del rótulo.

2.9 En los envases primarios de color ámbar, el nombre genérico y concentración deben resaltarse con letra condensada *bold/extrabold.*

Tabla I: Codificación de colores por familia de fármacos utilizados en anestesia, terapia intensiva y emergencia hospitalaria

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA		FÁRMACOS INCLUÍDOS	COLOR DE LEYENDA Y BANDAS	BANDAS SUPERIOR E INFERIOR GRUESAS	BANDAS COMPLE-MENTARIAS (grosor y ubicación)	OTRO
PRINCIPAL	CON ASOCIACIÓN					
Inductores anestésicos		Etomidato, Ketamina clorhidrato, Midazolam, Propanidid, Propofol, Tiopental sódico	Amarillo Pantone® 109C	SI		
Tranquilizantes		Diazepam Lorazepam	Violeta Pantone® 2562C	SI		
Antipsicóticos		Clorpromazina Haloperidol Levomepromazina Prometazina	Gris Pantone® 423C	SI		
Relajantes musculares		Atracurio Pancuronio Succinilcolina Vecuronio	Verde Pantone® 363C	SI		Calavera verde con dos tibias cruzadas
Analgésicos		Fentanilo Meperidina Morfina Nalbufina Remifentanilo		SI		

opioides	Analgésicos no esteroides (AINES)	Dextropropoxifeno + Dipirona Dextropropoxifeno + Ibuprofeno	Celeste Pantone® 297C	SI	Fina Superior	
	Antipsicóticos	Fentanilo + Droperidol		SI	Gruesa Superior	
Analgésicos no esteroides (AINES)		Diclofenac Dipirona Ibuprofeno Indometacina Ketorolac Lisina Clonixinato	Verde Pantone® 375C	SI		
Cardiovasculares		Adrenalina Dobutamina Dopamina Efedrina Etilefrina Fenilefrina Isoproterenol Metaraminol Nitroglicerina Nitroprusiato de sodio Noradrenalina	Rojo Pantone® 485C	SI		
Antagonistas		Flumazenil Naloxona Neostigmina Protamina	Naranja Pantone® 151C	SI		
		Lidocaína Bupivacaína Mepivacaína Ropivacaína		SI		

Anestésicos locales	Epinefrina	Lidocaína con Epinefrina Carticaína con Epinefrina	Azul Pantone® 2935C	SI	Fina Superior	
	Dextrosa 7,5%	Bupivacaína Hiperbárica		SI	Gruesa Superior	
Anticolinérgicos		Atropina Glicopirrolato	Blanco	SI		
Otros		Clonidina Dexmedetomidina	Verde Pantone® 372C	SI		
		Procaína 50%	Rojo Pantone® 711C	SI		Calavera roja con dos tibias cruzadas

3. IDENTIFICACIÓN POR COLORES DE SOLUCIONES PARENTERALES DE PEQUEÑO VOLUMEN

3.1 Los envases de las soluciones parenterales de pequeño volumen deben identificarse conforme a la Disposición ANMAT N° 8278/2011 o sus actualizaciones.

3.2 Los envases de los productos deben estar identificados con los siguientes colores:

Ingrediente Farmacéutico Activo - API	Color del Rótulo	Color Pantone®
Agua para inyectables	Naranja	165C
Cloruro de Sodio 20%	Negro	*Process black* C
Gluconato de Calcio	Verde	356C
Solución Fisiológica	Azul	294C
Solución Glucosada 25%	Violeta	238C
Cloruro de Potasio	Rojo	185C
Sulfato de Magnesio	Marrón	470C

4. REQUERIMIENTOS PARA EL ROTULADO DE SOLUCIONES PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN

En la práctica médico-asistencial se ha observado que el problema del rotulado de la Soluciones Parenterales de Gran Volumen (SPGV) está asociado a un alto porcentaje de errores, por

confusión en su selección, por similitud de rótulos y sus envases, por la ausencia de una información crítica en forma jerarquizada y/o destacada ó por el desorden visual derivado del diseño que puede dificultar su lectura e información.

El propósito principal del rotulado en las SPGV es la identificación clara e inequívoca de los productos para el uso seguro al momento de su administración.

Por lo tanto, se establecen los lineamientos para el diseño de los rótulos de SPGV en recipientes de 100 ml o más, complementarios de los requisitos generales para rótulos de la Disposición ANMAT N° 1149/97, Anexo I - punto 8.1, y de FA vigente, según se describe a continuación:

PARTE A) LINEAMIENTOS GENERALES PARA EL DISEÑO DE RÓTULOS DE SPGV - SU SEGURIDAD EN LA IDENTIFICACIÓN Y USO.

A.1. La información y ubicación de los datos característicos en el rótulo del envase primario de las SPGV, deben cumplir con los siguientes criterios:

1.1. El rótulo del envase primario de las SPGV debe ser legible e indeleble, respetando la altura mínima de 1 mm de los caracteres impresos, permitiendo la impresión de los datos característicos del producto y su fácil lectura.

A.1.2. A los fines de la comprensión de la descripción de los datos característicos, se considera borde superior de la cara frontal del envase primario a la correspondiente al ancho del eje (X), próximo al asa de sustentación; y borde inferior de la cara, al ancho del eje (X) cercano a los sitios de inserción de equipo de infusión y administración de medicamentos del recipiente.

A.1.3. El rótulo del envase primario debe corresponder como mínimo, aproximadamente al 50% del total del ancho (X) y al 50% del total del eje longitudinal (Y) de la cara frontal del envase primario. Debe considerarse que los porcentajes de impresión sobre los ejes X e Y, se aplicarán a los máximos posibles, resultando esperable que a menor volumen del envase, mayor sea la superficie impresa del rótulo.

A.1.4. Se sugiere preferentemente la incorporación de Leyendas de Seguridad o Bandas de Seguridad, conforme a lo señalado en la parte B del presente Anexo. Las Leyendas de Seguridad se incluirán a la izquierda o derecha de la superficie del rótulo con un ancho y altura total que destaque la información crítica de la SPGV. El sentido del texto de esta banda será perpendicular al texto del rótulo.

A.1.5. Una escala graduada de volumen debe incorporarse al envase primario a los fines de medir el volumen administrado. La escala graduada deberá ser grabada o impresa en tinta legible e indeleble, según corresponda, y en el caso de contar con Leyenda de

Seguridad debe ocupar el margen longitudinal opuesto a ésta. La escala deberá declarar el volumen de menor a mayor en el sentido de lectura del envase, una vez colgado el envase en el soporte.

A.1.6. La posición del rótulo y la lectura de su texto será desde el borde superior al borde inferior del envase, según lo descripto en el punto A.1.2. Se armonizará el texto del rótulo, de acuerdo a las dimensiones del envase y conforme a los datos característicos de los sectores especificados, destacando con una mayor superficie a las áreas que contienen la información crítica.

El rótulo debe incluir y destacar la información que se describe a continuación, considerando la altura total del eje (Y) del rótulo:

A.1.6.1 Nombre Genérico: esta sección corresponde generalmente al área más cercana al borde superior del envase.

A.1.6.2. Precauciones en su uso y administración: debe destacarse la información que incluya las precauciones específicas de uso de acuerdo a la composición de la SPGV, las indicaciones y contraindicaciones cuando sea necesario, las condiciones de almacenamiento y el texto "Mantener fuera del alcance de los niños".

A.1.6.3. Composición cuali/cuantitativa porcentual, contenido electrolítico (mEq/L – mmol/L), Osmolaridad, pH y contenido calórico (Kcal/g – Kcal/L) según corresponda, debe destacarse siguiendo lineamientos mencionados en el punto A.1.6.-

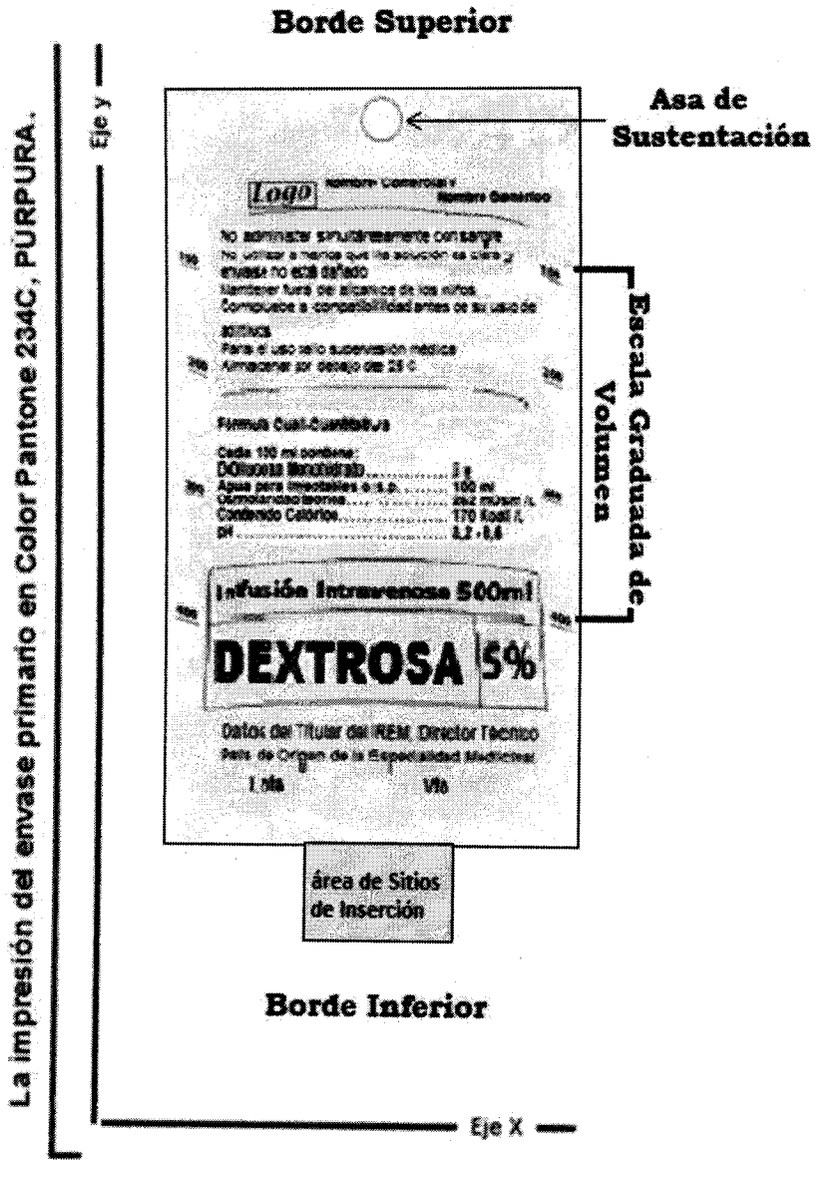
A.1.6.4. Vía de Administración y Volumen Nominal: Es obligatorio que tanto la vía de administración como la declaración del Volumen Nominal se destaquen visualmente y ocupen la superficie necesaria siguiendo lineamientos mencionados en el punto A.1.6. El tamaño de letra ocupará casi el total de la superficie del sector y será de carácter condensado tipo *extra/ultra bold* o similar. Es aceptable también que el volumen nominal se ubique a continuación de la inscripción de la vía de administración ó por debajo de la misma.

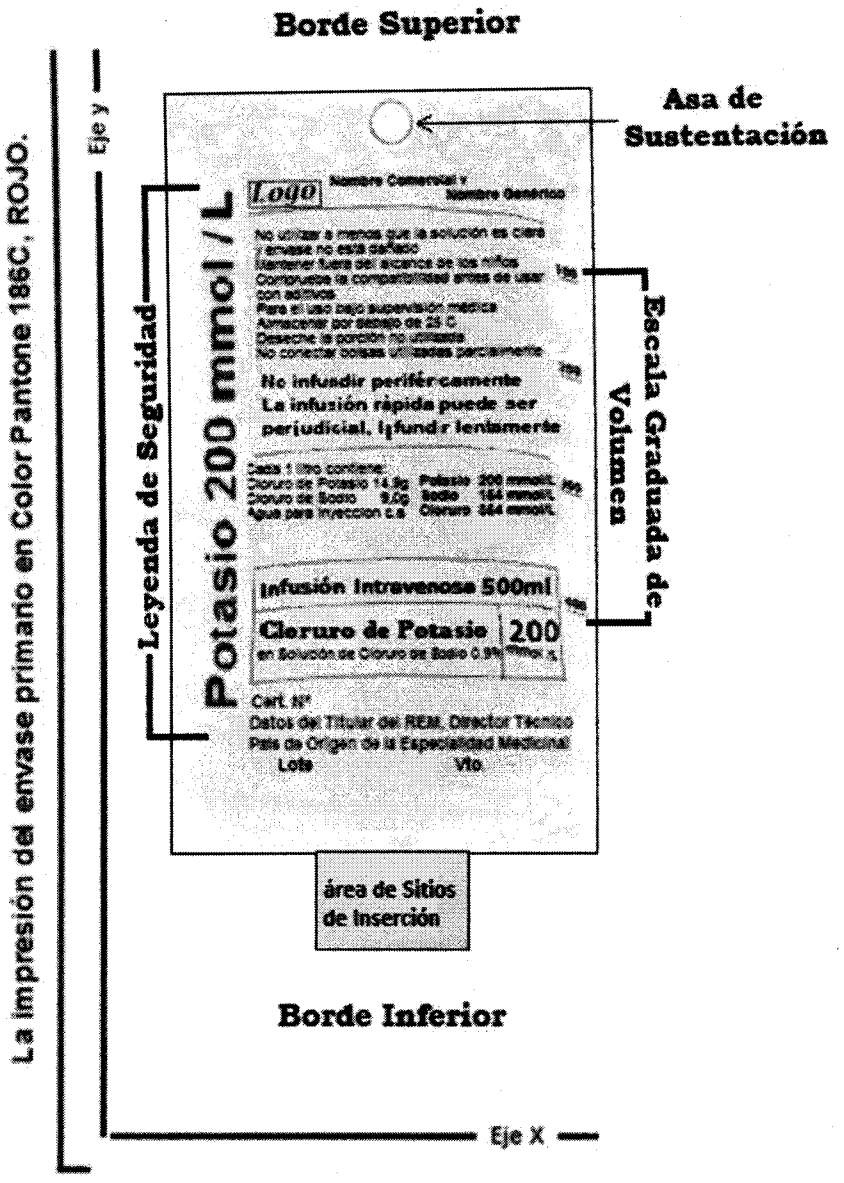
A.1.6.5. Concentración de la solución de electrolitos y/o carbohidratos: el texto debe ajustarse a lo indicado en A.1.6, tomando la mayor superficie posible del ancho del rótulo. El tipo de letra será muy destacada, condensado o *extra/ultra bold* o similar.

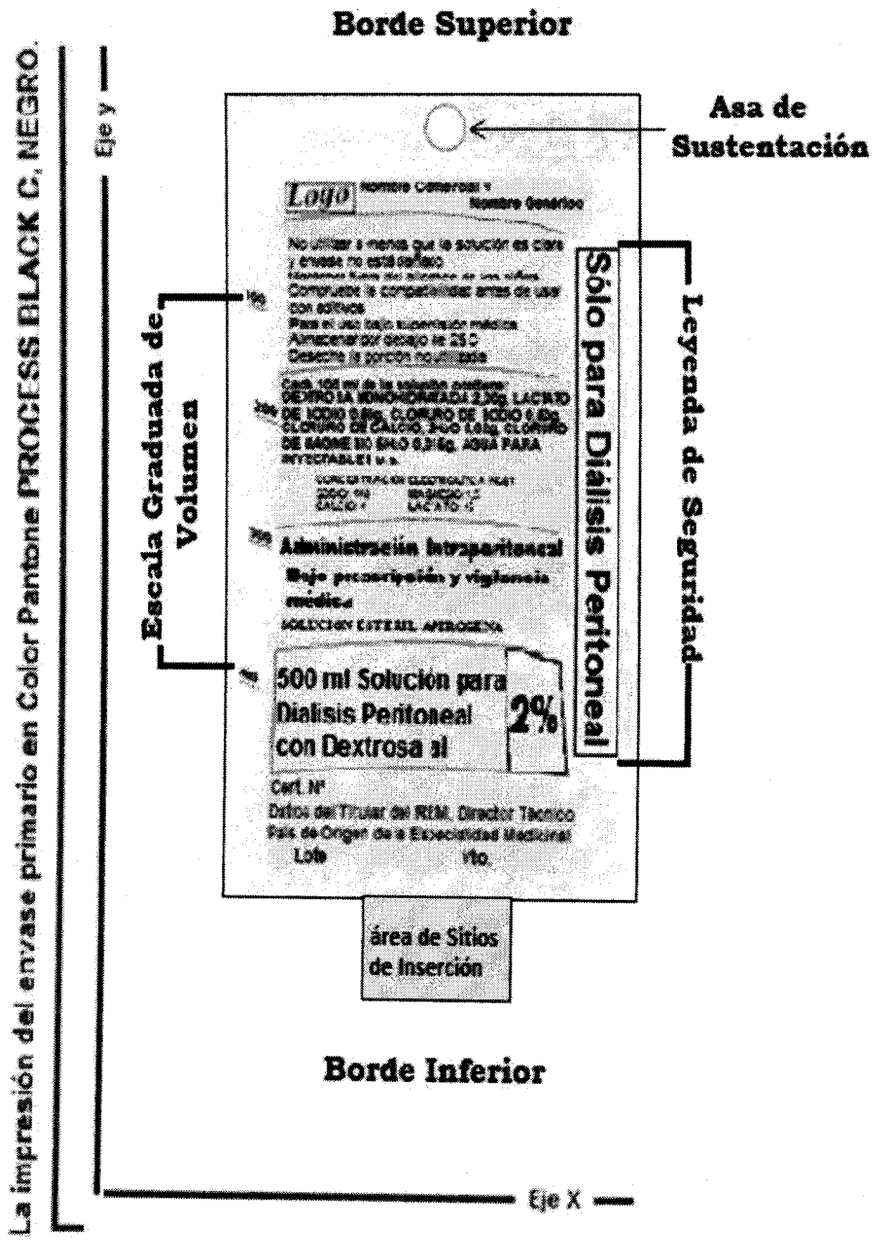
A.1.6.6. Los datos del Titular del REM, Director Técnico, país de origen de la Especialidad medicinal, codificado de fecha de vencimiento y número de lote, número de Certificado en el REM y condición de Venta Bajo Receta se ubicarán de acuerdo a las dimensiones del envase.

A.1.6.7. El rótulo no deberá contener frases, textos ó grafismos ajenos a los datos autorizados por esta Administración.

EJEMPLOS DE ROTULADO CON LA DISTRIBUCIÓN DE LA INFORMACIÓN CRÍTICA




Borde Superior
Asa de Sustentación
Eje y
La impresión del envase primario en Color Pantone 186C, ROJO.
Leyenda de Seguridad
Potasio 200 mmol / L
Logo
Nombre Comercial y Nombre Genérico
Escala Graduada de Volumen
No infundir periféricamente
La infusión rápida puede ser perjudicial, infundir lentamente
Infusión Intravenosa 500ml
Cloruro de Potasio
200
área de Sitios de Inserción
Borde Inferior
Eje X


Borde Superior
Asa de Sustentación
Logo
Nombre Comercial y Nombre Genérico
Escala Graduada de Volumen
Sólo para Diálisis Peritoneal
Leyenda de Seguridad
Administración Intraperitoneal
Bajo prescripción y vigilancia médica
500 ml Solución para Diálisis Peritoneal con Dextrosa al
2%
Cert. Nº
Datos del Titular del REM, Director Técnico
País de Origen de la Especialidad Medicinal
Lote
Vto.
área de Sitios de Inserción
Borde Inferior
La impresión del envase primario en Color Pantone PROCESS BLACK C, NEGRO.
Eje y
Eje X

PARTE B) IDENTIFICACIÓN DE SPGV QUE INCLUYEN LEYENDAS DE SEGURIDAD O BANDAS DE SEGURIDAD (Según corresponda)

B.1- AGUA ESTÉRIL PARA INYECTABLES: en envases ≥ 100 ml se debe declarar el uso indicado en la Leyenda de Seguridad. Ejemplo: "DILUIR Y/O ISOTONIZAR ANTES DE USAR SEGUN CRITERIO MÉDICO". El tamaño de la letra ocupará casi el total de la superficie del sector definido en el punto A.1.4. y será de carácter condensado o *extra/ultra bold.*

B.2- SOLUCIONES DE DEXTROSA ≥ 20% P/V: En la Leyenda de Seguridad se debe declarar el IFA y su concentración. Ejemplo: DEXTROSA 25%. El tamaño de la letra ocupará casi el total de la superficie del sector definido en el punto A.1.4 y será de carácter condensado o *extra/ultra bold.* Además del color normalizado y en lugar de la Leyenda de Seguridad, la Dextrosa al 10 %, Dextrosa al 25 % , Dextrosa al 50 % y Dextrosa 70% podrán incluir en el borde inferior del rótulo, respectivamente, una, dos, tres y cuatro Bandas de Seguridad de 2 mm de espesor.

B.3- SOLUCIONES QUE CONTENGAN POTASIO: se debe declarar su concentración en la Leyenda de Seguridad. Ejemplo: POTASIO 20 mmol/100 ml. El tamaño de la letra ocupará casi el total de la superficie del sector definido en el punto A.1.4 y será de carácter condensado o *extra/ ultra bold.*

B.4- SOLUCIONES DE USO RESTRINGIDO: se debe resaltar su uso en la Leyenda de seguridad. Ejemplos: SOLO PARA IRRIGACIÓN QUIRÚRGICA o SOLO PARA DIÁLISIS PERITONEAL. El tamaño de la letra ocupará casi el total de la superficie del sector definido en el punto A.1.4 y será de carácter condensado o *extra/ultra bold.*

B.5- SOLUCIONES CONCENTRADAS: el rótulo debe incluir en la Leyenda de Seguridad el IFA y su concentración. Ejemplo: CLORURO DE SODIO 20%.

PARTE C) NORMALIZACIÓN DE LOS COLORES DE IDENTIFICACIÓN

C.1- Se establece la estandarización de color para la identificación de los datos característicos de las SPGV, dispuestos en la Tabla II.

C.1.2. Todo cambio en la tonalidad dispuesta a cada color de identificación, debe ser justificado y autorizado por esta Administración Nacional.

C.1.3. Los proyectos de rótulos a autorizar deben incluir la declaración del código de identificación según clasificación Pantone®, que se utilizará para la impresión del envase primario.

TABLA II

NORMALIZACIÓN DE LOS COLORES DE IDENTIFICACIÓN E INCLUSIÓN DE LA LEYENDA DE SEGURIDAD SEGÚN COMPOSICIÓN DE LA SPGV

SOLUCIÓN PARENTERAL DE GRAN VOLUMEN	**COLOR DEL RÓTULO**	**COLOR PANTONE®**	**LEYENDA DE SEGURIDAD/BANDA DE SEGURIDAD (Según corresponda)**
Agua Estéril para inyectables	COLOR ANARANJADO	165C	SI **(B.1)**
Solución isotónica de cloruro de sodio	COLOR AZUL	294C	NO
Solución Hipertónica de cloruro de sodio al 3%	COLOR NEGRO	*PROCESS BLACK C*	SI **(B.5)**
Solución Hipertónica de cloruro de sodio al 20%	COLOR NEGRO	*PROCESS BLACK C*	SI **(B.5)**
Solución de dextrosa al 5% en agua	COLOR PÚRPURA	234C	NO
Solución de dextrosa al 10% en agua	COLOR PÚRPURA	234C	SI o 1 Banda
Solución de dextrosa	COLOR	234C	SI o 2 Bandas

al 25% en agua	PÚRPURA		**(B.2)**
Solución de dextrosa al 50% en agua	COLOR PÚRPURA	234C	SI o 3 Bandas **(B.2)**
Solución de dextrosa al 70% en agua	COLOR PURPURA	234C	SI o 4 Bandas **(B.2)**
Solución electrolítica balanceada	COLOR VERDE	112C	NO
Solución polielectrolítica isotónica	COLOR AMARILLO	109C	NO
Solución polielectrolítica con dextrosa al 2%	COLOR ROSA	252C	NO
Solución de dextrosa al 5% en solución isotónica	COLOR VIOLETA	267C	NO
Solución de dextrosa al 10% en solución isotónica	COLOR VIOLETA	267C	NO
Solución molar de cloruro de potasio	COLOR ROJO	186C	SI **(B.3)**
Solución 2 molar de acetato de potasio	COLOR ROJO	186C	SI **(B.3)**
Solución Ringer-Lactato	COLOR MARRON	476C	SI **(B.3)**

Solución Ringer	COLOR NEGRO	*PROCESS BLACK C*	SI **(B.3)**
Solución de manitol al 15% en agua	COLOR CELESTE	3005 C	NO
Solución de Bicarbonato de sodio 1 molar	COLOR VERDE	323 C	SI **(B.4)**
Solución isotónica de cloruro de sodio para irrigación	COLOR AZUL	294C	SI **(B.4)**
Solución para diálisis peritoneal con dextrosa 2% en agua	COLOR NEGRO	*PROCESS BLACK C*	SI **(B.4)**

ANEXO 17

FABRICACION DE PRODUCTOS MEDICINALES DE ORIGEN BIOLOGICO

Alcance

Los métodos empleados en la fabricación de sustancias biológicas activas y de medicamentos biológicos para uso humano son un factor crítico para configurar el control reglamentario adecuado.
Las sustancias biológicas activas y los medicamentos de origen biológico se pueden definir en gran medida haciendo referencia a su método de fabricación. Este Anexo proporciona los lineamientos aplicables a todo el rango de ingredientes farmacéuticos activos y medicamentos definidos como biológicos.
Este Anexo, debe considerarse complementario a los requerimientos generales de la norma de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos de uso humano de la presente disposición, resultando de cumplimiento obligatorio.

Este Anexo se encuentra dividido en dos partes principales:

a) La parte A contiene lineamientos aplicables a la fabricación de ingredientes farmacéuticos activos y medicamentos de origen biológico, (desde el control de los lotes semilla y los bancos de células hasta las actividades productivas finales y los ensayos). Los mismos constituyen, como fuera expresado en el párrafo anterior, requerimientos específicos y complementarios a la "Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos de Uso Humano" de la presente disposición.

b) La parte B establece lineamientos adicionales para determinados tipos de ingredientes farmacéuticos activos y medicamentos de origen biológico.

Por tratarse de requerimientos complementarios específicos para este tipo de productos deberá tenerse en cuenta que, de existir una potencial contraposición entre un requerimiento general y uno específico, prevalecerá el requerimiento específico complementario.

En el ámbito de este Anexo se consideran dos aspectos:

Fase de fabricación. La norma primaria de referencia para las sustancias biológicas activas hasta el punto inmediatamente anterior a su esterilización es la Parte B "Requisitos básicos para Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA's) usados como materiales de partida" de la presente norma. Para las fases subsiguientes de fabricación de los medicamentos biológicos, la referencia primaria es la Parte A "Requerimientos Básicos para la Fabricación, Importación/Exportación de Medicamentos" de la presente norma".

Tipo de producto. Este Anexo proporciona orientaciones sobre el rango completo de medicamentos definidos como biológicos.

Ambos aspectos se muestran en la Tabla 1, debiendo considerar que la misma es de carácter ilustrativo no describiéndose el alcance preciso.
Resulta claro de la misma que, si bien el nivel de exigencia de las Buenas Prácticas de Fabricación va aumentando desde etapas iniciales de producción del ingrediente farmacéutico activo hasta las posteriores, los principios Buenas Prácticas de Fabricación, en todos los casos deben ser siempre respetados. La inclusión de algunas etapas tempranas de fabricación en el ámbito de aplicación del presente Anexo no implica que dichas etapas deban ser objeto de inspecciones rutinarias por parte de la ANMAT.

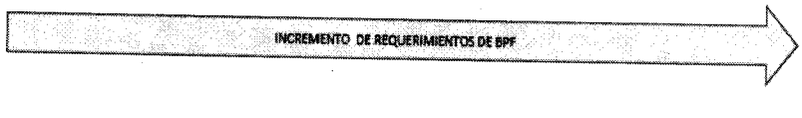
Los antibióticos, si bien no están definidos o incluídos como productos biológicos, en aquellos casos en los que en alguna etapa de la fabricación tenga lugar un proceso biológico deben usarse los lineamientos de este Anexo.
Los lineamientos para productos medicinales derivados del fraccionamiento de la sangre y plasma humano se encuentran establecidos en su Anexo correspondiente de la presente norma, mientras que para productos obtenidos de plantas no transgénicas los lineamientos se encuentran en el Anexo específico de la norma general de Buenas Prácticas de Fabricación vigente.

En ciertos casos resultan aplicables otras regulaciones para los materiales de partida de origen biológico. A modo de ejemplo:
(a) Tejidos y células utilizados para productos fabricados industrialmente. La donación, la obtención, el análisis, el procesado, la conservación, el almacenamiento y la distribución de tejidos y células humanas se encuentra cubierto por la normativa nacional vigente para dichos procesos. Dichos tejidos y células cuando se conviertan en las sustancias biológicas activas de diferentes de medicamentos biológicos (por ejemplo, medicamentos de terapias avanzadas), en ese caso les serán de aplicación los Requerimientos Básicos para la Fabricación, Importación/Exportación de Medicamentos y la legislación y reglamentación aplicable a medicamentos.
(b) Cuando la sangre o los componentes sanguíneos se utilicen como materias primas para los medicamentos, la reglamentación nacional será la que provea los requerimientos técnicos para la selección de donantes, la extracción/obtención, el análisis, procesamiento, almacenamiento y distribución de la sangre y componentes sanguíneos y la aplicable a medicamentos.
(c) La fabricación y el control de organismos genéticamente modificados deben cumplir con los requisitos locales y nacionales. Deben establecerse y mantenerse medidas apropiadas de confinamiento, así también como otras medidas preventivas en las instalaciones donde se manejen microorganismos genéticamente modificados.

Debe obtenerse asesoramiento conforme a la legislación nacional, para establecer y mantener el nivel adecuado de seguridad biológica incluyendo medidas para prevenir la contaminación cruzada. En ese sentido, dichas medidas no deben entrar en conflicto con los requisitos de las

TABLA I

Tipo y Naturaleza del material	Ejemplo	PASOS PRODUCTIVOS AFECTADOS A LOS REQUERIMIENTOS DE BPM CONTENIDOS EN LA PRESENTE NORMA (EN GRIS)			
Origen: animal o plantas no transgénicas	Heparina, insulina, enzimas, proteínas, extractos alergénicos, medicamentos de terapia de avanzada, inmunosueros	Colecta de planta, órgano, tejidos, fluidos	Corte, mezcla y procesamiento inicial	Aislamiento y purificación	Formulación y llenado
Virus/ bacteria, fermentación/ cultivo celular	Vacunas virales o bacterianas, enzimas, proteínas	Establecimiento del MCB, WCB, MSL, WSL	Cultivo celular y/o fermentación	Inactivación (cuando resulte aplicable), aislamiento y purificación	Formulación, llenado
Biotecnológico: fermentación / cultivo celular	Proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, vacunas de terapia génica (vectores virales y no virales, plásmidos)	Establecimiento del MCB, WCB, MSL, WSL	Cultivo celular y/o fermentación	Aislamiento, purificación y modificación	Formulación, llenado
Origen: animales transgénicos	Proteínas recombinantes, medicamentos de terapias de avanzada	Banco transgénico maestro y de trabajo	Corte, mezcla y procesamiento inicial	Aislamiento, purificación y modificación	Formulación, llenado
Origen: plantas transgénicas	Proteínas recombinantes, vacunas, alergenos	Banco transgénico maestro y de trabajo	Crecimiento y cosecha	Extracción inicial, aislamiento, purificación y modificación	Formulación, llenado
Origen: humano	Enzimas, hormonas o proteínas derivadas de orina humana	Colecta de fluidos	Mezcla y/o procesamiento inicial	Aislamiento y purificación	Formulación, llenado
Origen: humano y/o animal	Terapia génica: células modificadas genéticamente	Donación, provisión y ensayo de los tejidos/ células de partida	Producción del vector, purificación y procesamiento de las células	Modificación ex vivo de células, establecimientos del MCB, WCB o lote de célula primario	Formulación, llenado
	Terapia con células somáticas	Donación, provisión y ensayo de los tejidos/ células de partida	Establecimiento del MCB, WCB, lote de células primario o pool de células	Aislamiento de células, cultivo, purificación, combinación con componentes no celulares	Formulación, combinación, llenado
	Productos obtenidos por ingeniería de tejidos	Donación, provisión y ensayo de los tejidos/células de partida	Procesamiento inicial, aislamiento y purificación, Establecimiento del MCB, WCB, lote de células primario o pool de células	Aislamiento de células, cultivo, purificación, combinación con componentes no celulares	Formulación, combinación, llenado



Principios

La fabricación de sustancias biológicas activas y productos medicinales biológicos activos implica ciertas consideraciones específicas que surgen de la naturaleza de los productos y de los procesos. Las formas en que los productos medicinales biológicos se producen fabrican, controlan y administran hacen necesarias algunas precauciones particulares.

A diferencia de los medicamentos convencionales, fabricados mediante técnicas químicas y físicas con un alto grado de consistencia, la fabricación de sustancias biológicas activas y medicamentos biológicos implica procesos y materiales biológicos, tales como el cultivo de células o la extracción de organismos vivos. Estos procesos biológicos pueden presentar una variabilidad inherente, de manera que el rango y la naturaleza de los subproductos que se obtienen también pueden ser variables. Como consecuencia, los principios de gestión de riesgos para la calidad (del inglés Quality Risk Management, QRM) son especialmente importantes para esta clase de materiales y deben aplicarse en el desarrollo de la estrategia de control a lo largo de las diferentes etapas de todo el proceso de fabricación a fin de minimizar la variabilidad y reducir la oportunidad de contaminación y contaminación cruzada.

Dado que los materiales y las condiciones de procesamiento utilizados en los procesos de cultivo están diseñados para favorecer las condiciones para el crecimiento de células y microorganismos específicos, esto proporciona la oportunidad de que crezcan los contaminantes microbianos extraños.

Además, muchos productos tienen una capacidad limitada para soportar un amplio rango de técnicas de purificación particularmente aquellas destinadas a inactivar o eliminar contaminantes virales adventicios. El diseño de los procesos, equipos, instalaciones, servicios, las condiciones de preparación y adición de buffers y reactivos, el muestreo y la formación de los operarios son puntos clave a tener en cuenta para minimizar el riesgo de contaminaciones.

Las especificaciones relacionadas con los productos (tales como las contenidas en las monografías de Farmacopea, la Autorizaciones de Comercialización (AC) y Autorizaciones de Ensayos Clínicos (AEC)) determinarán cuando y en qué etapa las sustancias y materiales pueden tener un nivel definido de carga microbiana o deben ser estériles. De manera similar, la fabricación debe ser coherente con otras especificaciones establecidas en la AC o AEC (por ejemplo, número de generaciones, duplicaciones, pasajes) entre el lote semilla o el banco de células).
Para materiales biológicos que no pueden ser esterilizados (por ejemplo, por filtración), el proceso debe llevarse a cabo asépticamente para minimizar la introducción de contaminantes.
La aplicación de controles y el monitoreo ambiental adecuados y, cuando sea posible, la limpieza in-situ y los sistemas de esterilización, junto con el uso de sistemas cerrados, puede reducir de forma significativa el riesgo de contaminación accidental y de contaminaciones cruzadas.
El control implica habitualmente técnicas analíticas biológicas, que normalmente presentan una mayor variabilidad que las determinaciones fisicoquímicas. Por lo tanto, resulta crucial que el proceso de fabricación sea robusto y los controles en proceso cobran una importancia particular en la fabricación de sustancias biológicas activas y medicamentos biológicos.

Los medicamentos biológicos que incorporan tejidos o células humanas, como algunos Medicamentos de Terapias Avanzadas, deben cumplir los requerimientos nacionales para las etapas de donación, obtención y análisis. La colecta y el análisis del material debe ser realizada conforme a un sistema de calidad.

Además, los requisitos de trazabilidad, notificación de reacciones adversas serias y eventos y ciertos requisitos técnicos para la codificación, el procesado, la conservación, el almacenamiento y la distribución de tejidos y células humana, son de aplicación desde el

donante (mientras se mantenga la confidencialidad de este), hasta las fases aplicables a los centros de tejidos, y continuando hasta la institución donde el producto es usado, bajo la legislación sobre medicamentos.

Las sustancias biológicas activas y los medicamentos biológicos deben cumplir la última versión de los lineamientos nacionales sobre la reducción del riesgo de transmisión de agentes de encefalopatía espongiforme animal (EET) a través de medicamentos humanos.

Parte A - GUÍA GENERAL

1. Personal

1.1 El personal (incluidos los encargados de la limpieza, el mantenimiento o el control de calidad) empleado en las áreas en las que se fabriquen y analicen sustancias biológicas activas y productos medicinales biológicos debe recibir formación específica y periódicamente formación contínua, relativa a los productos que se fabrican y al tipo de trabajo que realizan, incluyendo cualquier medida específica de seguridad para la protección del producto, del personal y del medio ambiente.

1.2 Debe tenerse en cuenta el estado de salud del personal para la seguridad del producto. Si fuera necesario, el personal relacionado con la producción, mantenimiento, análisis y cuidado de animales (e inspecciones) debería vacunarse con vacunas específicas adecuadas y ser sometidos a controles médicos regulares.

1.3 Cualquier cambio en el estado de salud del personal, que pueda adversamente afectar la calidad del producto, debe ser apartado de actividades de producción y mantener los registros adecuados. La producción de la vacuna BCG y de los productos de la tuberculina debe estar restringida a personal que esté cuidadosamente monitorizado mediante controles regulares de su estado inmunológico o radiografías torácicas. El control del estado de salud del personal debe ser acorde con el riesgo, debiendo solicitarse consejo médico para el personal que trabaje con organismos peligrosos.

1.4 Cuando sea necesario minimizar el riesgo de contaminación cruzada, se debe restringir el flujo de todo el personal (incluyendo control de calidad, mantenimiento y personal de limpieza) a efectos de minimizar el riesgo de contaminación cruzada, en base a los principios de la gestión de riesgos para la calidad (GRC).

1.5 En general, el personal no debe pasar de zonas de exposición a microorganismos vivos, organismos modificados genéticamente, toxinas o animales, a zonas donde se manejen otros productos, productos inactivados u organismos diferentes. Si dicho tránsito fuera inevitable, las medidas de control de la contaminación deberán basarse en los principios de Gestión de Riesgos para la Calidad.

2. Instalaciones y Equipos

2.1 Como parte de la estrategia de control, el grado de control ambiental de partículas y contaminación microbiana de las instalaciones de fabricación debe adaptarse a la sustancia biológicamente activa, al intermedio o al producto final y a la etapa de fabricación, teniendo en cuenta el nivel de contaminación de los materiales de partida y los riesgos asociados al producto. El programa de monitoreo ambiental debe complementarse con la inclusión de métodos para la detección de la presencia de microorganismos específicos (es decir, organismos hospedadores, hongos, levaduras, anaerobios, etc.) cuando así lo indique el proceso de la gestión de riesgos para la calidad.

2.2 Las instalaciones de fabricación y almacenamiento, los procesos y las clasificaciones ambientales deben diseñarse para prevenir la contaminación externa de los productos. La prevención de la contaminación es más apropiada que la detección y eliminación, aunque es probable que la contaminación se haga evidente durante procesos como la fermentación y el

cultivo celular. Cuando los procesos no sean cerrados y, por lo tanto, existe exposición del producto al ambiente (por ejemplo, durante la adición de suplementos, medios, buffers, gases, manipulación durante la fabricación de medicamentos de terapia avanzada) deben establecerse medidas de control, incluyendo controles de ingeniería y ambientales, conformes a los principios de la gestión de riesgos para la calidad (GRC). Estos principios de GRC deben tener en cuenta los principios y requerimientos contenidos en el Anexo correspondiente a la norma general de Buenas Prácticas de Fabricación vigentes, al momento de seleccionar las cascadas de clasificación ambiental y los controles asociados.

2.3 Deben usarse áreas de producción dedicadas para el manejo de células vivas capaces de persistir en el ambiente de fabricación, hasta su inactivación. Deben usarse áreas de producción dedicadas para la fabricación de organismos patógenos capaces de causar enfermedades humanas severas (es decir, nivel de bioseguridad 3 ó 4).

2.4 Podrán aceptarse instalaciones multi-producto siempre que las siguientes consideraciones y medidas, o equivalentes (apropiadas a los tipos de productos implicados), sean parte de una estrategia efectiva de control para prevenir la contaminación cruzada utilizando principios de la gestión de riesgos para la calidad.

(a) Conocimiento de las características clave de todas las células, organismos y cualquier agente adventicio (por ejemplo, patogenicidad, detectabilidad, persistencia, susceptibilidad a la inactivación) dentro de la misma instalación.

(b) Cuando la producción consista en múltiples lotes de pequeño tamaño a partir de diferentes materiales de partida (por ejemplo, productos de origen celular), y se acepte la fabricación simultánea de dichos lotes, deben tenerse en cuenta para el desarrollo de la estrategia de control, factores como el estado de salud de los donantes y el riesgo de la pérdida total de producto de o para pacientes específicos.

(c) Debe evitarse la entrada de organismos vivos y esporas en áreas y equipos no relacionados con el proceso mediante la definición de todas las rutas potencialmente contaminantes, y utilizando materiales de un solo uso, y medidas de ingeniería, como el uso de sistemas cerrados. Las medidas de control para la eliminación de organismos y esporas antes de la siguiente fabricación de otros productos deben tener en cuenta el sistema de aire (del inglés, heating, ventilation and air conditioning, HVAC). La limpieza y la descontaminación de organismos y esporas debe validarse.

(d) Cuando los microorganismos tengan la capacidad de persistir en el ambiente de fabricación y se disponga de los métodos de detección adecuados, debe realizarse un control ambiental específico para el microorganismo implicado en la fabricación. El control se ha de realizar en las zonas adyacentes, durante la fabricación y después de la realización de la limpieza y la descontaminación. Debe ponerse especial atención al riesgo del uso de determinados equipos de monitorización (por ejemplo, para monitorizar partículas en el aire) en las áreas donde se manejen organismos vivos y/o esporoformadores.

(e) Los productos, equipos, equipos auxiliares (por ejemplo, para validaciones y calibraciones) y los materiales desechables sólo deben trasladarse, o sacarse de las zonas, de forma tal que se evite la contaminación de otras zonas, otros productos y diferentes fases de la fabricación (por ejemplo, para prevenir la contaminación de productos inactivados o atenuados con productos no inactivados).

(f) Fabricación en campaña, seguida de validación de limpieza y procedimientos de decontaminación.

2.5 La necesidad de utilizar áreas dedicadas para la realización de las operaciones de acabado (secundarias) dependerá de todo lo dicho anteriormente, además de tener en cuenta otras consideraciones, como las necesidades específicas de los medicamentos biológicos, y las características de los demás productos, incluyendo los no biológicos, que se manejen en las mismas instalaciones. Otras medidas de control para estas operaciones secundarias pueden

incluir la necesidad de establecer secuencias específicas para la adición de componentes, control de la velocidad de mezcla, tiempos y temperaturas, límite de exposición a la luz, y procedimientos de contención y limpieza en caso de derrames.

2.6 Las medidas y procedimientos de contención necesarios (por ejemplo, de seguridad para los operarios y para el medioambiente) no deben ser incompatibles con aquellos para la seguridad y la calidad del producto.

2.7 Las unidades de tratamiento del aire deben estar diseñadas, fabricadas y mantenidas de forma que se minimice el riesgo de contaminación cruzada entre las distintas áreas de producción y pueden necesitar ser específicas de un área. Debe considerarse, en base a los principios de la gestión de riesgos para la calidad, el uso de sistemas de aire de un solo paso.

2.8 La fabricación de productos estériles debe realizarse en áreas de presión positiva, pero puede ser aceptable el uso de áreas específicas con presión negativa en el punto de exposición a patógenos, por razones de contención. En caso de usarse áreas de presión negativa, o cabinas de seguridad, para el procesado aséptico de materiales que entrañen un riesgo específico (por ejemplo, patógenos) dichas áreas deben estar rodeadas por zonas limpias de presión positiva de grado adecuado. Estas cascadas de presión deben estar claramente definidas y monitorizadas de forma continua, y contar con un sistema de alarmas adecuado.

2.9 Los equipos utilizados en el manejo de células y organismos vivos, incluyendo los utilizados para el muestreo, deben estar diseñados para evitar cualquier contaminación durante el proceso.

2.10 Los sistemas de contención primarios deben estar diseñados y ser revisados periódicamente para asegurar que previenen un escape de agentes biológicos en el entorno inmediato de trabajo.

2.11 Siempre que sea posible, deben usarse los sistemas de "limpieza in-situ" y "vapor in situ" ("esterilización in-situ"). Las válvulas de los tanques de fermentación deben ser completamente esterilizables por vapor.

2.12 Los filtros de venteo deben ser hidrófobos y estar validados para su vida útil prevista, realizando el test de integridad a intervalos adecuados, basados en los principios de la Gestión de Riesgos para la Calidad.

2.13 Los sistemas de drenaje deben ser diseñados de forma que los efluentes puedan ser neutralizados o descontaminados de forma efectiva para minimizar el riesgo de contaminación cruzada. También deben cumplirse las regulaciones locales para minimizar el riesgo de contaminación del medioambiente exterior, según el riesgo asociado a la naturaleza biopeligrosa de las sustancias de desecho.

2.14 Debido a la variabilidad de los productos o los procesos de fabricación biológicos, puede tener que medirse o pesarse las materias primas relevantes/críticas (tales como medios de cultivo o buffers) durante el proceso de producción. En estos casos, pueden mantenerse en la zona de producción por un periodo de tiempo determinado pequeños stocks de estas materias primas basándose en criterios definidos, tal como la duración de la fabricación del lote o de la campaña. Los materiales deben almacenarse adecuadamente.

3. Animales

3.1 En la fabricación de un gran número de medicamentos biológicos se utiliza un amplio rango de especies animales. Éstos se pueden dividir en dos grandes tipos de fuentes:

(a) Grupos vivos, rebaños, manadas: ejemplos de vacunas contra la poliomielitis (monos), inmunosueros contra venenos de serpientes y tétanos (caballos, ovinos y caprinos), alérgenos (gatos), vacunas contra la rabia (conejos, ratones y hámsters), productos transgénicos (ganado caprino, bovino).

(b) Tejidos y células animales derivados post mortem de células y tejidos y animales y de establecimientos como mataderos: por ejemplo, células xenogenicas de tejidos y células de animales, células sustentadoras para favorecer el crecimiento de algunos medicamentos de terapias avanzadas

Además, también se pueden utilizar animales en el control de calidad en ensayos genéricos, ensayo de piretógenos o ensayos específicos de potencia, p.ej. Vacuna contra la tos ferina (ratones), piretógenos (conejos), o en la vacuna BCG (cobayos).

3.2 Además del cumplimiento de las regulaciones sobre la encefalopatía espongiforme transmisible, hay que monitorizar otros agentes adventicios relevantes (zoonosis, enfermedades de origen animal) mediante programas de salud continuos y registrados. Debe contarse con el asesoramiento de especialistas para definir estos programas. En caso de aparecer casos de enfermedad en animales de origen/donantes, éstos deben investigarse para determinar la idoneidad, así como la de los animales en contacto para continuar con su uso (en fabricación, como origen de materiales de partida y materias primas, en control de calidad y en ensayos de seguridad), las decisiones deben quedar documentadas. Debe existir un procedimiento de revisión retrospectiva que describa el proceso de toma de decisiones sobre la idoneidad de la sustancia activa o medicamento biológico en los que los materiales de partida o materias primas de origen animal se han utilizado o incorporado. El proceso para la toma de decisiones puede incluir el reanálisis de las muestras de retención de extracciones anteriores del mismo donante animal (cuando sea posible) para determinar cuál fue la última donación negativa. El tiempo de espera para los agentes terapéuticos usados en el tratamiento de los animales de origen /donantes tiene que estar documentado y usarse para determinar cuándo apartar del programa a dichos animales por periodos de tiempo definidos.

3.3 Hay que poner especial atención en la prevención y monitoreo de infecciones en los animales de origen o donantes. Las medidas deben incluir la procedencia, instalaciones, cría de animales, procedimientos de bioseguridad, frecuencia de los análisis, control de animalarios y de la alimentación. Esto es de especial relevancia en los animales libres de patógenos específicos donde los requisitos de la monografía de la Farmacopea Europea tienen que cumplirse. También deben definirse el alojamiento y los programas de salud para otras categorías de animales (por ejemplo, manadas o rebaños sanos).

3.4 Para todos los productos fabricados a partir de animales transgénicos, la trazabilidad debe mantenerse desde la fuente animal original a la creación del transgénico.

3.5 Deben tenerse en cuenta los requisitos las leyes, reglamentos y disposiciones nacionales en relación a la protección de los animales usados para propósitos experimentales u otros científicos respecto a los requisitos de los alojamientos de animales, cuidados y cuarentena. Las áreas para albergar animales usados en la fabricación y control de sustancias biológicas activas y medicamentos biológicos deben separarse de las zonas de producción y control.

3.6 Deben definirse, monitorizarse y registrarse criterios clave para diferentes especies de animales. Estos criterios pueden incluir edad, peso y estado de salud de los animales.

3.7 Los animales, agentes biológicos y los ensayos realizados deben ser objeto de un sistema de identificación para prevenir cualquier riesgo de confusión y para controlar todos los peligros identificados.

4. Documentación

4.1 Las especificaciones para materiales de partida de origen biológico y las materias primas pueden requerir documentación adicional sobre su fuente, el origen, cadena de distribución, el método de fabricación y los controles realizados, para asegurar un nivel adecuado de control, incluyendo su calidad microbiológica.

4.2 Algunos tipos de productos pueden requerir una definición específica de qué materiales constituyen un lote, en particular las células somáticas en el contexto de los medicamentos de

terapias avanzadas. Para las situaciones autólogas y las de los donantes compatibles, los productos fabricados deben ser considerados como un lote.

4.3 Cuando se usen donantes de células o tejidos humanos, se requiere una trazabilidad completa de los materiales de partida y materias primas incluyendo todas aquellas sustancias que entran en contacto con las células o los tejidos hasta la confirmación de la recepción de los productos en el punto de uso, manteniendo la privacidad de los individuos y la confidencialidad de la información relacionada con su estado de salud. Los registros de trazabilidad deben conservarse durante 30 años a partir de la fecha de caducidad del medicamento. Debe tenerse especial cuidado en el mantenimiento de la trazabilidad de los medicamentos para casos de uso especial, como las células de donantes compatibles. Para los componentes de la sangre, cuando sean utilizados como material de partida o como materias primas en el proceso productivo de medicamentos deben cumplimentarse los requerimientos nacionales, incluyendo los relativos a los requisitos de trazabilidad, notificación de reacciones adversas serias y eventos. Para medicamentos de terapias de avanzada, los requisitos de trazabilidad para células humanas, incluidas las células hematopoyéticas, deben ser cumplimentados. Las medidas necesarias para asegurar la trazabilidad y el periodo de retención deben incorporarse en los acuerdos técnicos entre las partes responsables.

5. Producción

5.1 Dada la variabilidad inherente a muchas sustancias biológicas activas y medicamentos biológicos, en las revisiones de calidad del producto (del inglés Product Quality Review, PQR) deberían reevaluarse los pasos para aumentar la robustez del proceso y por tanto reducir su variabilidad y asegurar su reproducibilidad en las diferentes fases del ciclo de vida del producto tales como el diseño del proceso.

5.2 Dado que las condiciones, medios y reactivos de los cultivos están diseñados para promover el crecimiento de células o microorganismos generalmente en estado axénico, debe prestarse especial atención a la estrategia de control para asegurar que hay pasos robustos para prevenir o minimizar la aparición de cargas microbianas no deseadas y metabolitos y endotoxinas asociados. Para productos de terapias avanzadas de origen celular en los que los lotes de producción suelen ser pequeños, el riesgo de contaminación cruzada entre preparados celulares de diferentes donantes con diferentes estados de salud debe estar controlado mediante especificaciones y procedimientos definidos.

6. Materiales de partida y materias primas

6.1 Debe definirse claramente la procedencia, origen e idoneidad de los materiales de partida y materias primas biológicas (por ejemplo, crioprotectores, células sustentadoras, reactivos, medios de cultivo, tampones, sueros, enzimas, citoquinas, factores de crecimiento). En los casos en que los análisis requeridos sean largos, puede permitirse el procesado del material de partida antes de que los resultados de los análisis estén disponibles, el riesgo de utilizar un material potencialmente rechazado y su impacto potencial en otros lotes debe estar claramente explicado y definido según los principios de la gestión de riesgos para la calidad. En estos casos, la liberación del producto final quedará condicionada a los resultados satisfactorios de estos análisis. La identificación de todos los materiales de partida debe ser conforme a los requisitos apropiados a su fase de fabricación. Para medicamentos biológicos puede encontrarse información adicional en la Parte A y Anexo correspondiente, y en la Parte B para sustancias biológicas.

6.2 Debe evaluarse el riesgo de contaminación de los materiales de partida durante su paso por la cadena de suministro, con especial énfasis en las encefalopatías espongiformes transmisibles. Deben también tenerse en cuenta los materiales que entran en contacto directo con los equipos de fabricación o con el producto (como los medios que se utilizan en las

pruebas de llenado con medios de cultivo y lubricantes que pueden entrar en contacto con el producto).

6.3 Dado que los riesgos de la introducción de contaminación y sus consecuencias en el producto final son independientes de la fase de fabricación, el establecimiento de una estrategia de control para proteger al producto y la preparación de soluciones, tampones y otros aditivos, debe basarse en los principios y guías contenidos en las secciones pertinentes de la norma general de Buenas Prácticas de Fabricación Vigentes. Adquieren una mayor importancia los controles de calidad para los materiales de partida y las materias primas y para el proceso aséptico, en particular para productos de origen celular, en los que generalmente no es posible la esterilización terminal y la capacidad de eliminar subproductos microbianos es limitada. Cuando la Autorización de Comercialización o la Autorización del Estudio de Farmacología Clínica prevean un tipo y un nivel admisible de carga microbiana, por ejemplo, en la fase de sustancia activa, la estrategia de control debe dirigirse a establecer los medios por los cuales se asegura que se mantiene dentro de los límites especificados.

6.4 Cuando se requiere la esterilización de los materiales de partida y las materias primas, ésta debería realizarse por calor, siempre que sea posible. Si fuera necesario podrían utilizarse otros métodos apropiados para la inactivación de materiales biológicos (por ejemplo, irradiación y filtración).

6.5 La reducción de la carga microbiana asociada a la obtención de células y tejidos vivos puede necesitar el uso de otras medidas, tales como antibióticos, en fases tempranas de la fabricación. Esta medida debe evitarse, pero si fuera necesario su uso debe justificarse y debe eliminarse del proceso de fabricación en la fase especificada en la Autorización de Comercialización o la Autorización del Estudio de Farmacología Clínica.

6.6 En el caso de células y tejidos humanos usados como materiales de partida para medicamentos biológicos:

(a) Su obtención, donación y análisis debe cumplir la reglamentación vigente. Dichos lugares de suministro deben contar con las autorizaciones adecuadas de la(s) autoridad(es) nacional(es) competente(s) debiendo verificarse como parte de un sistema de gestión de proveedores de materiales de partida.

(b) Cuando las células o tejidos humanos sean importados de terceros países tienen que cumplir estándares equivalentes nacionales en cuanto a calidad y equivalentes en seguridad. Los requisitos de trazabilidad, la notificación de las reacciones y los efectos adversos graves deberán cumplir la reglamentación nacional vigente.

(c) Puede haber casos en los que el procesado de células y tejidos usados como materiales de partida para medicamentos biológicos se lleve a cabo en centros de tejidos, por ejemplo, para derivar bancos o líneas celulares tempranas antes del establecimiento de un banco de células maestro.

(d) Los tejidos y las células son liberados por la Persona Responsable en el centro de tejidos antes de su envío al fabricante del medicamento, después de lo cual se le aplican los controles habituales de materiales de partida de medicamentos. Los resultados de los análisis de todos los tejidos y células suministrados por el centro de tejidos deben estar a disposición del fabricante del medicamento. Dicha información tiene que usarse para tomar decisiones acerca de la segregación del material y su almacenaje.

En los casos en que sea necesario comenzar la fabricación antes de haber recibido los resultados de los análisis del centro de tejidos, los tejidos y las células pueden enviarse al fabricante del medicamento siempre que existan controles para prevenir la contaminación cruzada con tejidos y células que ya han sido liberadas por la Persona Responsable en el centro de tejidos.

(e) El transporte de células y tejidos humanos al lugar de fabricación debe estar controlado mediante un acuerdo escrito entre las partes responsables. Las plantas de

fabricación deben contar con la evidencia documental de la adherencia al cumplimiento de las condiciones de transporte y almacenamiento especificadas.

(f) Debe mantenerse la continuidad de los requisitos de trazabilidad iniciados en el centro de tejidos hasta el/ los receptor/es y viceversa, incluyendo los materiales en contacto con otras células o tejidos.

(g) Debe existir un acuerdo técnico entre las partes responsables (por ejemplo, fabricantes, centros de tejidos, promotores, titulares de la autorización de comercialización) que defina las responsabilidades de cada parte, incluida la Persona Responsable.

En relación a la terapia génica

(a) Para los productos constituidos por vectores virales, los materiales de partida son los componentes a partir de los cuales se obtiene el vector viral, es decir, el virus de siembra maestro o los plásmidos para la transfección de las células empaquetadoras y los bancos de células maestro de la línea de células empaquetadoras.

(b) Para los productos constituidos por plásmidos, vectores no virales y microorganismos genéticamente modificados distintos a virus o vectores virales, los materiales de partida son los componentes usados para generar las células productoras, es decir, los plásmidos, las bacterias hospedadoras y el banco de células maestro de las células microbianas recombinantes.

(c) Para las células genéticamente modificadas, los materiales de partida son los componentes usados en la obtención de las células genéticamente modificadas, es decir, los materiales de partida usados en la fabricación de vectores y las preparaciones de células humanas o animales.

(d) Los principios de Buenas Prácticas Fabricación son aplicables desde el sistema de banco utilizado hasta la fabricación del vector o plásmido usado en la transferencia génica.

6.7 Cuando se usen células humanas o animales como células sustentadoras en el proceso de fabricación, deben existir controles apropiados sobre la obtención, análisis, transporte y almacenamiento, incluyendo el control del cumplimiento con los requerimientos nacionales para células humanas.

Lotes semilla y sistema de banco de células

6.8 Con objeto de prevenir desviaciones no deseadas de propiedades que puede originarse debido a la repetición de subcultivos o generaciones múltiples, la fabricación de sustancias biológicas activas y productos biológicos obtenidos por cultivos microbianos, cultivos celulares o propagación en embriones y en animales debe basarse en un sistema de lotes de virus de siembra maestro y de trabajo y/o sistemas de bancos de células. Dicho sistema puede no ser aplicable a todos los tipos de medicamentos de terapia avanzada.

6.9 El número de generaciones (duplicaciones, pases) entre el lote de siembra o banco de células, la sustancia activa biológica y el producto terminado, debe ser coherente con las especificaciones contenidas en la Autorización de Comercialización o en la Autorización del Ensayo de Farmacología Clínica.

6.10 Como parte de la gestión del ciclo de vida del producto, el establecimiento de lotes de siembra y bancos de células, incluidas las generaciones del maestro y del de trabajo, debe realizarse bajo circunstancias que sean adecuadas de forma demostrable. Esto debe incluir un ambiente debidamente controlado para proteger el lote de siembra, el banco de células y el personal que lo maneja. Durante el establecimiento del lote de siembra y el banco de células, no debe manejarse de forma simultánea en la misma área o por las mismas personas ningún otro material vivo o infeccioso (es decir, virus, líneas celulares o cepas celulares). En las etapas anteriores a la generación de la siembra maestro o banco de células, en las que sólo se aplicarían

los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación, la documentación que evidencie la trazabilidad debe estar disponible, incluyendo todo evento con impacto potencial en la seguridad del producto, relacionado con los componentes usados durante el desarrollo (por ejemplo, reactivos de origen biológico), desde la fuente inicial y el desarrollo genético, si aplica. Para las vacunas se aplicarán los requisitos contenidos en las monografías farmacopeicas correspondientes

6.11 A continuación del establecimiento de los bancos de células maestro y de trabajo y los lotes de siembra maestro y de trabajo, deben seguirse los procedimientos de cuarentena y liberación. Esto debe incluir la adecuada caracterización y análisis de contaminantes. La idoneidad continua para su uso debe además demostrarse por la consistencia de las características y calidad de los lotes sucesivos de producto. Debe documentarse la evidencia de la estabilidad y la recuperación de las siembras y bancos, y los registros se deben guardar de forma que permitan un análisis de tendencias.

6.12 Los lotes de siembra y bancos de células deben almacenarse y utilizarse de forma que se minimicen los riesgos de contaminación o alteración (por ejemplo, almacenados en fase de vapor de nitrógeno líquido en contenedores sellados). Las medidas de control para el almacenamiento de diferentes siembras y/o células en la misma zona o equipo deben prevenir mezclas y tener en cuenta la naturaleza infecciosa de los materiales para prevenir la contaminación cruzada.

6.13 Los medicamentos a base de células se generan a menudo desde un stock de células obtenidas a partir de un número limitado de pases. A diferencia con el sistema de dos etapas, bancos de células maestro y de trabajo, el número de pases desde un stock de células está limitado por el número de alícuotas obtenidas después de la expansión y no cubre el ciclo de vida completo del producto. Los cambios en el stock de células deben cubrirse mediante un protocolo de validación.

6.14 Los contenedores para el almacenamiento deben estar sellados, claramente etiquetados y conservados a la temperatura adecuada. Debe mantenerse un inventario de las existencias. La temperatura de almacenamiento debe registrarse de forma continua, y el nivel de nitrógeno líquido, cuando se use, debe monitorizarse. Las desviaciones respecto a los límites y las acciones correctivas y preventivas tomadas deben registrarse.

6.15 Es deseable dividir los stocks, y almacenarlos en diferentes ubicaciones (siempre que sea posible), para minimizar el riesgo de pérdida total. Los controles en las distintas localizaciones deben aportar las garantías explicadas en los párrafos anteriores.

6.16 Las condiciones de almacenamiento y manejo de las existencias deben gestionarse conforme a los mismos procedimientos y parámetros. Una vez que los recipientes salen del sistema de gestión de los lotes de siembra y bancos de células, no deben ser devueltos a su depósito de existencias.

7. Principios de operación

7.1 La gestión de cambios debe considerar, de forma periódica, el impacto sobre la calidad, seguridad y eficacia del producto final, incluidos los efectos acumulativos de los cambios (por ejemplo, en el proceso).

7.2 Los parámetros críticos del proceso, u otros parámetros adicionales que afecten a la calidad del producto, tienen que estar identificados, validados, documentados y demostrar que se mantienen dentro de las especificaciones y requerimientos

7.3 La estrategia de control para la entrada de materiales y artículos en las áreas de producción debe basarse en los principios de la Gestión de Riesgos para la Calidad para minimizar el riesgo de contaminación. En procesos asépticos, los artículos y materiales termoestables que entren en un área limpia o limpia/confinada, deben hacerlo preferentemente a través de un autoclave u horno de doble entrada. Los artículos y materiales termolábiles deben

entrar a través de una esclusa con puertas enclavadas donde puedan someterse a procedimientos efectivos de sanitización de superficies. Se acepta la esterilización de artículos y materiales en otros lugares, siempre que estén provistos de múltiples envolturas, de acuerdo al número de pasos hasta la entrada al área limpia, y que entren a través de una esclusa donde se tomen las precauciones de sanitización de superficie adecuadas.

7.4 Se debe demostrar que las propiedades de promoción del crecimiento de los medios de cultivo son adecuadas al uso al que están destinadas. Si es posible, los medios se esterilizarán in-situ. Cuando sea posible, deben utilizarse filtros de esterilización en línea para la adición rutinaria de gases, medios, ácidos o alcalinos, agentes anti-espumantes, etc. a los fermentadores.

7.5 La adición de materiales o cultivos a los fermentadores y a otros recipientes y la toma de muestras se llevarán a cabo en condiciones cuidadosamente controladas para prevenir la contaminación. Deberá asegurarse la conexión correcta de los recipientes entre sí cuando se hagan adiciones o tomas de muestras.

7.6 Puede ser necesaria la monitorización continua de algunos procesos de producción (Ej. fermentación), los datos resultantes deben formar parte del expediente del lote. Cuando se utilice el cultivo continuo, debe prestarse especial atención a los requisitos de control de calidad a que da lugar este tipo de método de producción.

7.7 La centrifugación y la mezcla de productos pueden dar lugar a la formación de aerosol, resultando necesario confinar estas actividades para minimizar la contaminación cruzada.

7.8 Los derrames accidentales, especialmente de organismos vivos, se tratarán de forma rápida y segura. Debe disponerse de medidas de descontaminación validadas para cada organismo o grupo de organismos relacionados. Cuando estén implicadas diferentes cepas de una misma especie bacteriana o virus muy similares, el proceso de descontaminación tendrá que validarse con una cepa representativa, a menos que haya razones para creer que éstos pueden variar de forma significativa en su resistencia al agente(s) implicado(s).

7.9 Los materiales de producción y control, incluidos los documentos en papel, se desinfectarán adecuadamente, o bien se transferirá la información por otros medios, en casos de contaminación obvia como por derrames o aerosoles o si estuviera involucrado un organismo potencialmente peligroso.

7.10 Los métodos utilizados para esterilización, desinfección, eliminación o inactivación de virus deben estar validados.

7.11 En el caso de que se lleve a cabo durante la fabricación un proceso de inactivación o eliminación de virus, se deberán tomar medidas para evitar el riesgo de recontaminación de productos tratados con productos no tratados.

7.12 Para los productos inactivados por la adición de un reactivo (ej. microorganismos en el curso de fabricación de una vacuna) el proceso debe asegurar la inactivación completa del organismo vivo. Además de la mezcla minuciosa de cultivos e inactivante, se prestará atención a todas las superficies en contacto que estén expuestas al producto con cultivo vivo y, cuando proceda, se transferirá a un segundo recipiente.

7.13 En cromatografía se usa una amplia variedad de equipos. Se deben seguir los principios de la Gestión de Riesgos para la Calidad para diseñar la estrategia de control de las matrices, los equipos propios y asociados, cuando se utilizan en la producción en campañas y en ambientes multi- producto. Se desaconseja la reutilización de la misma matriz en diferentes etapas del proceso. Deben definirse los criterios de aceptación, las condiciones de trabajo, los métodos de regeneración, el tiempo de vida y los métodos de sanitización o esterilización de las columnas.

Cuando se utilicen equipos y materiales irradiados, se deberá consultar el Anexo correspondiente de la norma general de Buenas Prácticas de Fabricación vigente para mayor información.

Debe haber un sistema para asegurar la integridad y el cierre de los envases después del llenado cuando los productos finales o los productos intermedios representen un riesgo especial, debiendo existir procedimientos para abordar cualquier fuga o derrame. Las operaciones de llenado y acondicionado requieren de la disponibilidad de procedimientos in situ para mantener el producto dentro de los límites especificados, ej., tiempo y/o temperatura

7.14 Las actividades de manipulación de viales que contienen agentes biológicos vivos tienen que llevarse a cabo de forma que se prevenga la contaminación de otros productos o la introducción del agente vivo en el ambiente de trabajo o en el ambiente externo. Como parte de la gestión de riesgos se debe tener en cuenta la viabilidad de dichos organismos y su clasificación biológica.

7.15 Se debe tener cuidado en la preparación, impresión, almacenamiento y aplicación de etiquetas, incluyendo cualquier texto específico en productos para pacientes específicos o indicando el uso de ingeniería genética del contenido en el acondicionamiento primario y secundario. En el caso de productos de terapias avanzadas de uso autólogo, debe estar indicado en el acondicionamiento secundario la identificación única del paciente y la declaración "solo para uso autólogo", o si no hubiese acondicionamiento secundario, en el acondicionamiento primario

7.16 Se debe verificar la compatibilidad de las etiquetas con temperaturas de almacenaje ultra bajas, cuando se apliquen esas temperaturas.

7.17 Cuando la información del estado de salud del donante (humano o animal) esté disponible después de la obtención, y afecte a la calidad del producto, ésta debe tenerse en cuenta en los procedimientos de retiro.

8. Control de calidad

8.1 Los controles en proceso desempeñan un rol más importante para garantizar la consistencia de la calidad de las sustancias biológicas activas y los medicamentos biológicos que para los productos convencionales. Estos controles en proceso deben hacerse en la etapa adecuada de producción para controlar aquellas condiciones que son importantes para la calidad del producto final.

8.2 Cuando los productos intermedios puedan almacenarse durante largos periodos de tiempo (días, semanas o periodos más largos), debe considerarse la inclusión en el programa de estabilidad *on-going* de los productos terminados fabricados con intermedios almacenados durante el periodo máximo.

8.3 Ciertos tipos de células (ej. células autólogas usadas en medicamentos de terapias avanzadas), pueden estar disponibles en cantidades limitadas y, cuando esté permitido en la Autorización de Comercialización, se puede desarrollar y documentar una estrategia modificada de ensayo y conservación de muestras.

8.4 Para medicamentos de terapias avanzadas basados en células, se deben llevar a cabo ensayos de esterilidad en cultivos de células o bancos de células libres de antibiótico para dejar evidencia de la ausencia de contaminación bacteriana y por hongos y para poder detectar organismos perjudiciales cuando proceda.

8.5 Para medicamentos biológicos con un tiempo de vida corto, que para los propósitos de este Anexo se entendería un periodo de 14 días o menos, y que necesitan la certificación del lote antes de completar todos los ensayos de control de calidad del producto terminado (ej. ensayo de esterilidad), se tiene que establecer una estrategia adecuada de control. Esos controles deben estar basados en el profundo conocimiento del producto y del desarrollo del proceso y deben tener en cuenta los controles y propiedades de los materiales de partida y materias primas. Es esencial la descripción exacta y detallada de todo el proceso de liberación, incluida las responsabilidades de todo el personal involucrado en la evaluación de los datos de producción y

datos analíticos. Tiene que haber un sistema de evaluación continua de la efectividad del sistema de garantía de calidad, incluyendo el mantenimiento de registros para permitir una evaluación de tendencias. Cuando no sea posible realizar los ensayos en el producto terminado debido a su corto periodo de vida, se deben considerar métodos alternativos de obtención de datos equivalentes (ej. métodos microbiológicos rápidos). El procedimiento de certificación y liberación de lotes se puede llevar a cabo en dos o más etapas antes y después de que los resultados de los ensayos analíticos de la finalización completa del proceso se encuentren disponibles:

a) Evaluación por parte de la(s) persona(s) designada(s) de los registros de procesamiento del lote, los resultados de los controles ambientales (cuando estén disponibles) que deben cubrir las condiciones de producción, todos los desvíos que se hayan producido con respecto a los procedimientos normales y los resultados analíticos disponibles para su revisión en la preparación para la certificación inicial por parte de la Persona Responsable.

b) Evaluación de los ensayos analíticos finales y de otra información disponible antes del despacho del producto para su certificación final por parte de la Persona Responsable.

c) Debe disponerse de un procedimiento para describir las medidas que deben tomarse (incluida la coordinación con el personal clínico) cuando se obtienen resultados fuera de especificaciones. Estos hechos deben ser investigados minuciosamente y deben documentarse las medidas correctivas y preventivas tomadas para evitar la recurrencia.

El procedimiento debe describir aquellas medidas adoptadas por la persona responsable si se han obtenido resultados insatisfactorios luego de haber sido despachado el producto.

Parte B - LINEAMIENTOS ESPECÍFICOS APLICABLES A TIPOS DE PRODUCTOS SELECCIONADOS

B1. Productos procedentes de animales

Estos lineamientos aplican a los materiales de origen animal que incluyen materiales provenientes de establecimientos tales como mataderos. Dado que las cadenas de suministro pueden ser extensas y complejas, es necesario aplicar controles basados en los principios Gestión de Riesgos para la Calidad, véanse también los requisitos de las monografías de Farmacopea, incluyendo la necesidad de realizar ensayos específicos en etapas definidas.

La documentación para demostrar la trazabilidad de la cadena de suministro y los roles claros de los participantes en la cadena de suministro, incluyendo normalmente un mapa de procesos suficientemente detallado, establecido y actualizado.

1. Se debe disponer de programas de control de las enfermedades animales que puedan afectar a la salud humana. Las organizaciones deben tener en cuenta los informes procedentes de fuentes fidedignas sobre la prevalencia de las enfermedades a nivel nacional para la evaluación de los factores de riesgo y mitigación. Esas organizaciones incluyen la Organización Mundial de Salud Animal (OIE, Oficina Internacional de Epizootias). Esto debe complementarse con información sobre monitorización y programa(s) de control a nivel nacional y local, éstos últimos para incluir las fuentes (Ej. granjas o explotaciones intensivas) a partir de las que se obtienen los animales, y las medidas de control establecidas durante el transporte a los mataderos.
2. Cuando se utilicen mataderos como fuente de tejidos de origen animal, se deberá demostrar que funcionan bajo normas estrictas de funcionamiento. Debe tenerse en cuenta los informes de organizaciones reguladoras nacionales que verifican el cumplimiento con los requerimientos de seguridad alimentaria y calidad y con la legislación de salud veterinaria de plantas.
3. Las medidas de control para los materiales de partida y las materias primas en establecimientos tales como mataderos deben incluir elementos apropiados de un

Sistema de Gestión de Calidad para asegurar un nivel satisfactorio de formación de operarios, trazabilidad de materiales, control y consistencia. Estas medidas pueden conseguirse con aplicación de normativas diferentes a las Buenas prácticas de fabricación, pero debe demostrarse que proporcionan niveles equivalentes de control.

4. Se debe disponer de medidas de control para materiales de partida y materias primas para prevenir intervenciones que puedan afectar a la calidad de los materiales, o que al menos proporcionen evidencia de tales actividades, durante su paso a través de la cadena de fabricación y suministro. Esto incluye el movimiento de material entre los lugares de recogida inicial, la purificación parcial y final, los lugares de almacenamiento, concentradores y *brokers*. Deben registrarse los detalles de esos acuerdos dentro del sistema de trazabilidad, así como cualquier incidencia registrada, investigada, y las acciones tomadas.
5. Se deben llevar a cabo auditorias periódicas de los proveedores de los materiales de partida y de materias primas para verificar el cumplimiento de los controles de los materiales en las diferentes etapas del proceso de fabricación. Las desviaciones se deben investigar de acuerdo con su importancia y se debe disponer de información completa de las mismas. Se deben establecer sistemas para asegurar que se llevan a cabo acciones correctivas y preventivas efectivas.
6. Las células, tejidos y órganos destinados a ser usados para la fabricación de medicamentos celulares xenogénicos deben obtenerse sólo de animales que hayan sido alimentados en cautiverio (instalación con barrera) específicamente para este propósito y no deben utilizarse en ninguna circunstancia células, tejidos y órganos procedentes de animales salvajes o de mataderos. De modo similar, no deben emplearse tejidos de animales fundadores. Se debe monitorear y documentar el estado de salud de los animales.
7. Para productos de terapia celular xenogénica se deben seguir los lineamientos apropiados en relación con la obtención y ensayos de células animales.

B2 Productos Alergenicos

Los materiales pueden ser fabricados mediante extracción a partir de fuentes naturales o fabricarse mediante tecnología de ADN recombinante.

1. Las fuentes de materiales deben ser descritos con suficiente detalle para asegurar la consistencia en su suministro, Nombre común y científico, origen, naturaleza, límites de contaminación, método de recogida. Los derivados de animales deben provenir de fuentes saludables. Deben establecerse controles de bioseguridad apropiados para las colonias (por ejemplo, ácaros, animales) utilizadas para la extracción de alérgenos. Los productos alergénicos deben almacenarse en condiciones definidas para minimizar el deterioro.
2. Las etapas del proceso de productivo incluyendo el pretratamiento, la extracción, filtración, diálisis, concentración o liofilización deben describirse en detalle y estar validados
3. Los procesos de modificación para fabricar extractos alergénicos modificados (p.ej. Alergoides, conjugados) deben encontrarse descriptos. Los intermedios en el proceso de fabricación deben estar identificados y controlados.
4. Las mezclas de extractos de alergenos deben ser preparadas a partir de extractos individuales provenientes de un único material de partida. Cada extracto individual debe ser considerado una sustancia biológica activa.

B3 Productos derivados de inmunosueros de origen animal

1. Debe tenerse especial cuidado en el control de antígenos de origen biológico para asegurar su calidad, consistencia y ausencia de agentes adventicios. La preparación de materiales usados para inmunizar las fuentes animales (ej. antígenos, transportadores de haptenos, adyuvantes, agentes estabilizadores) y el almacenamiento de esos materiales inmediatamente antes de la inmunización deben realizarse de acuerdo a procedimientos documentados
2. Los calendarios de inmunización, test sanguíneo y extracción de sangre deben ajustarse a los aprobados en la en la Autorización del estudio de farmacología clínica o en la Autorización de comercialización
3. Las condiciones de fabricación para la preparación de sub-fragmentos de anticuerpos (Ej. Fab or $F(ab')_2$) y cualquier modificación adicional deben ser conformes con los parámetros validados y aprobados. Cuando dichos enzimas estén formados por varios componentes, se debe asegurar su consistencia.

B4 Vacunas

1. Cuando se usen huevos, se debe asegurar el estado de salud de todas las fuentes animales utilizadas en su producción (animales libres de patógenos específicos o animales sanos).
2. La integridad de los recipientes usados para el almacenamiento de producto intermedio y los tiempos de espera (del inglés "*holding times*") deben estar validados.
3. Los envases que contienen producto inactivado no deben abrirse ni muestrearse en áreas que contengan agentes biológicos vivos.
4. La secuencia de adición de ingredientes activos, adyuvantes y excipientes durante la formulación de un producto intermedio o un producto final debe ser conforme con las especificaciones.
5. Cuando en los procesos de fabricación o control se usen organismos con un nivel superior de seguridad biológica (Ej. cepas de vacuna pandémica), se tienen que establecer medidas de confinamiento adecuadas. La aprobación de esas medidas se debe obtener de la (s) autoridad (es) nacional (es) apropiada (s) y los documentos de aprobación deben estar disponibles para su verificación.

B5 Productos recombinantes

1. Las condiciones del proceso durante el crecimiento celular, la expresión de proteínas y la purificación se tienen que mantener dentro de los parámetros validados para asegurar un producto consistente con un rango definido de impurezas que esté dentro de la capacidad del proceso para reducirlo a niveles aceptables. El tipo de célula usada en la producción puede requerir tomar medidas adicionales para asegurar la ausencia de virus. Para producciones que impliquen múltiples cosechas, el periodo de cultivo continuo debe estar dentro de los límites especificados.
2. El proceso de purificación para eliminar proteínas de células huésped, ácidos nucleicos, carbohidratos, virus y otras impurezas no deseadas, debe estar dentro de unos límites validados definidos.

B6 Anticuerpos Monoclonales

1. Los anticuerpos monoclonales pueden fabricarse a partir de hibridomas murinos, hibridomas humanos o mediante tecnología de ADN recombinante. Las medidas de control apropiadas para las diferentes fuentes celulares (incluyendo las células sustentadoras si se usan) y para los materiales usados para establecer el hibridoma / línea celular deben encontrarse establecidos para asegurar la seguridad y calidad del producto. Debe comprobarse que estos se encuentran dentro de los límites aprobados.

Debe darse especial importancia a la ausencia de virus. Cabe señalar que los datos procedentes de productos generados por la misma plataforma tecnológica de fabricación pueden ser aceptables para demostrar su idoneidad.

2. Se debe verificar que los criterios que se controlan al final de un ciclo de producción y para la interrupción temprana del ciclo de producción, se encuentran dentro de los límites aprobados.
3. Las condiciones de fabricación para la preparación de sub-fragmentos de anticuerpos (ej. Fab, $F(ab')_2$, scFv) y cualquier modificación adicional (ej. radiomarcado, conjugación, enlaces químicos) deben estar de acuerdo con los parámetros validados.

B7 Productos obtenidos de animales transgénicos

La consistencia del material de partida de fuentes transgénicas sea probablemente más problemática de lo que normalmente es en el caso de fuentes biotecnológicas no transgénicas. Consecuentemente, existen más requisitos para demostrar la consistencia entre lotes de producto

1. Puede utilizarse una gama de especies para producir medicamentos biológicos, que pueden expresarse en fluidos corporales (por ejemplo, leche) para su recolección y purificación. Los animales deben estar claramente identificados de forma unívoca y se debe disponer de medidas suplementarias en caso de pérdida del marcador principal.
2. Las disposiciones para el alojamiento y cuidado de los animales deben estar definidas de forma qué se minimice la exposición de los animales a agentes patógenos y zoonóticos. Se deben establecer medidas adecuadas para proteger el ambiente externo. Se debe establecer un programa de control de salud y todos los resultados deben estar documentados, debe investigarse cualquier incidencia y se debe determinar su impacto en la continuación del animal y en lotes previos de producto. Se deben tomar precauciones para asegurar que ningún producto terapéutico usado para tratar a los animales contamine el producto.
3. La genealogía desde los animales fundadores a los animales de producción tiene que documentarse. Dado que una línea transgénica deriva de un único animal fundador modificado genéticamente los materiales procedentes de diferentes líneas transgénicas no deben mezclarse
4. Las condiciones bajo las que el producto es recogido deben ser conformes a las descritas en la autorización de comercialización o en la autorización del estudio de farmacología clínica. El esquema de recogida y las condiciones bajo las que los animales pueden ser apartados de la producción deben llevarse a cabo según procedimientos y límites de aceptación aprobados.

B8 Productos obtenidos de plantas transgénicas

La consistencia de los materiales de partida procedentes de fuentes transgénicas es probablemente más problemática de lo que normalmente es en el caso de fuentes biotecnológicas no transgénicas. Consecuentemente, en todos los aspectos hay más requisitos para demostrar la consistencia entre lotes de producto.

1. Pueden requerirse medidas adicionales a aquellas proporcionadas en la Parte A para prevenir la contaminación de los bancos transgénicos maestros y de los bancos transgénicos de trabajo por materiales externos de plantas y agentes adventicios relevantes. Se debe monitorear la estabilidad del gen dentro de un número de generaciones definido.
2. Las plantas deben estar identificadas de forma clara y unívoca, y la presencia de rasgos clave de la planta, incluido el estado de salud, se debe verificar a intervalos definidos durante el periodo de cultivo para asegurar la consistencia del rendimiento entre cultivos.

3. Se deben definir planes de seguridad para la protección de cultivos, siempre que sea posible, para minimizar la exposición a contaminación por agentes microbiológicos y contaminación cruzada con plantas no relacionadas. Se deben tomar medidas para prevenir la contaminación del producto con plaguicidas y fertilizantes. Se debe establecer un programa de monitorización y se deben documentar todos los resultados, se debe investigar cualquier incidencia y se debe determinar su impacto en la continuación del cultivo en el programa de producción.

4. Se deben definir las condiciones bajo las cuales las plantas pueden ser retiradas de la producción. Se deben establecer límites de aceptación para materiales (ej.: proteínas del hospedador) que puedan interferir en el proceso de purificación. Se debe verificar que los resultados están dentro de los límites aprobados.

5. Las condiciones ambientales (temperatura, lluvia) que puedan afectar a los atributos de calidad y al rendimiento de la proteína recombinante desde el momento de la siembra, durante el cultivo hasta la recolección y el almacenamiento provisional de los materiales recolectados, deberán ser documentadas. Se deberán tener en cuenta los principios incluidos en documentos guía tales como la guía internacional sobre "Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección para materiales de partida de origen vegetal" para establecer tales criterios.

B9 Productos de terapia génica (TG)

Existen varios tipos de medicamentos de Terapia Génica (aquellos que contienen secuencia(s) de ácidos nucleicos recombinantes u organismo(s) genéticamente modificados o virus y aquellos que contienen células modificadas genéticamente) y todos están dentro del alcance de esta sección. Para productos de Terapia Génica basados en células, pueden ser aplicables algunos aspectos de la sección B10 de la parte B del presente Anexo.

1. Dado que las células utilizadas en la fabricación de productos de terapia génica se obtienen de seres humanos (autólogos o alogénicos) como de animales (xenogénicos), existe un riesgo potencial de contaminación por agentes adventicios Se debe tener en cuenta de forma especial, la segregación de los materiales autólogos obtenidos a partir de donantes infectados. La robustez de las medidas de control y de ensayo para estos materiales de partida, crioprotectores, medios de cultivo, células y vectores, debe basarse en los principios de Gestión de Riesgo para la Calidad y estar en línea con la Autorización de comercialización o la Autorización del Estudio de Farmacología clínica. Las líneas celulares establecidas utilizadas para la producción de vectores virales y sus medidas de control y ensayo deben basarse de forma similar en los principios de de Gestión de Riesgo para la Calidad. Los sistemas de lotes de semillas de virus y los sistemas de bancos de células deben utilizarse cuando proceda.

2. Factores tales como la naturaleza del material genético, el tipo de vector (viral o no viral) y el tipo de células tienen una relación con el rango de impurezas potenciales, agentes adventicios y contaminación cruzada que deben tenerse en cuenta como parte del desarrollo de una estrategia global para minimizar el riesgo. Esta estrategia debe utilizarse como base para el diseño del proceso, equipos e instalaciones de fabricación y almacenamiento, procedimientos de limpieza y descontaminación, acondicionamiento, etiquetado y distribución.

3. La fabricación y ensayo de los medicamentos de Terapia Génica plantea cuestiones específicas relativas a la seguridad y la calidad del producto final y cuestiones de seguridad para receptores y personal. Debe aplicarse un enfoque basado en el riesgo para el operario, el medio ambiente y la seguridad del paciente y debiendo implementarse controles basados en la clase de riesgo biológico deberán aplicarse medidas locales y, si procede, internacionales de seguridad.

4. Los flujos de personal (incluido el personal de control de calidad y mantenimiento) y de materiales, incluyendo aquellos materiales para almacenamiento y ensayo (ej.

materiales de partida, muestras en proceso y muestras de producto final y muestras del control ambiental) se deben controlar en base a los principios de Gestión de Riesgos para la Calidad, y cuando sea posible se utilizarán flujos unidireccionales. Esto debe tener en cuenta el movimiento entre áreas que contienen organismos genéticamente modificados diferentes y áreas que contienen organismos no modificados genéticamente.

5. Cualquier método especial de limpieza y descontaminación que se requiera para el rango de organismos que están siendo manipulados, debe tenerse en cuenta en el diseño de las instalaciones y equipos. Siempre que sea posible, el programa de control ambiental debe complementarse con la inclusión de métodos para detectar la presencia de los organismos específicos que se están cultivando.

6. Cuando se usen vectores de replicación limitada, se deben tomar medidas para prevenir la introducción de virus salvajes que pueden conducir a la formación de vectores recombinantes competentes para replicación.

7. Se debe disponer de un plan de emergencia para tratar la liberación accidental de organismos viables. Este debe incluir métodos y procedimientos de contención, protección de operarios, limpieza, descontaminación y el retorno al uso de forma segura. Además, se debe hacer una evaluación del impacto en los productos intermedios y en cualquier otro producto en el área afectada.

8. Las instalaciones para la fabricación de vectores virales deben estar separadas de otras áreas por medidas específicas. Se debe demostrar la efectividad de los criterios de separación. Siempre que sea posible se deben usar sistemas cerrados, las adiciones y trasvases de toma de muestras deben prevenir la liberación de material viral.

9. No es aceptable la fabricación concurrente de diferentes vectores de terapia génica viral en la misma área. La producción concurrente de vectores no-virales en la misma área debe controlarse en base a los principios de Gestión de Riesgos para la Calidad. Debe demostrarse la efectividad de los procedimientos de cambio entre campañas.

10. Debe estar disponible una descripción de la producción de vectores y células modificadas genéticamente, con suficiente detalle para asegurar la trazabilidad de los productos desde el material de partida (plásmidos, gen de interés y secuencias reguladoras, bancos celulares y stock de vectores virales o no virales) hasta el producto terminado.

11. El transporte de productos que contienen o están compuestos de organismos genéticamente modificados debe ajustarse a la legislación adecuada.

12. Las siguientes consideraciones aplican a la transferencia de genes ex-vivo a células receptoras:

    (a) Se deben llevar a cabo en instalaciones dedicadas a tales actividades donde existan medidas de contención adecuadas.

    (b) Se requieren medidas para minimizar la posibilidad de contaminación cruzada y mezclas entre células de diferentes pacientes, que deben incluir el uso de procedimientos de limpieza validados. El uso simultáneo de diferentes vectores virales debe ser objeto de control en base a los principios de Gestión de Riesgos para la Calidad. Algunos vectores virales (ej. Retro- o Lenti virus) no pueden usarse en el proceso de fabricación de células modificadas genéticamente hasta que hayan demostrado que están libres de vectores contaminantes con capacidad de replicación.

    (c) Se deben mantener los requisitos de trazabilidad. Debe haber una definición clara del lote, desde la fuente de células hasta el envase(s) de producto final.

    (d) Para productos que usan medios no biológicos para transferir el gen, se deben documentar y ensayar sus propiedades fisicoquímicas

B10 Productos para terapia a base de células somáticas y xenogenicas y productos obtenidos por ingeniería de tejidos

Para los productos basados en células genéticamente modificadas que no están clasificados como productos de Terapia Génica, pueden ser de aplicación algunos aspectos de la sección B9 de la Guía

1. Se debe hacer uso, cuando estén disponibles, de sustancias adicionales autorizadas tales como productos celulares, bio-moléculas, bio-materiales, andamiajes, matrices (medicamentos registrados o productos médicos que han sido sometidos a través de procedimientos de evaluación de conformidad)
2. Cuando se incorporen productos médicos, incluidos los productos médicos hechos a medida, como parte de los productos para terapia a base de células somáticas y xenogenicas y productos obtenidos por ingeniería de tejidos:

   (a) Deben existir acuerdos escritos entre el fabricante del medicamento y el fabricante del producto médico, que proporcione información suficiente sobre el producto médico para evitar la alteración de sus propiedades durante la fabricación del medicamento de terapia avanzada. Este debe incluir los requisitos para controlar los cambios propuestos para el producto médico.

   (b) El acuerdo técnico debe requerir también el intercambio de información sobre desviaciones en la fabricación del producto médico.
3. Dado que las células somáticas se obtienen tanto de humanos (autólogas o alogénicas) como de animales (xenogénicas), hay un riesgo potencial de contaminación por agentes adventicios. Se deben aplicar consideraciones especiales a la segregación de los materiales autólogos obtenidos a partir de donantes infectados.

   Se debe asegurar la robustez de las medidas de control y de ensayo establecidas para estas fuentes materiales.
4. La fabricación se llevará a cabo de manera aséptica cuando la esterilización del producto final no pueda realizarse usando métodos estándar como la filtración.
5. Se debe prestar especial mucha atención a los requisitos específicos en cualquier etapa de criopreservación, p. ej. proporción del cambio de temperatura durante la congelación o descongelación. El tipo de cámara de almacenamiento, su colocación y el proceso de recuperación deben minimizar el riesgo de contaminación cruzada, mantener la calidad de los productos y facilitar su correcta recuperación.

   Deben establecerse procedimientos documentados para el manejo y almacenamiento seguro de los productos con marcadores serológicos positivos.
6. Los ensayos de esterilidad deben llevarse a cabo en cultivos de células o bancos celulares libres de antibióticos para proporcionar evidencia de ausencia de contaminación bacteriana y fúngica y considerar la detección de organismos perjudiciales.
7. Cuando sea adecuado, se debe disponer de un programa de control de estabilidad junto con muestras de retención y referencia en cantidad suficiente para permitir exámenes adicionales.

ANEXO 18

FABRICACION DE MEDICAMENTOS DERIVADOS DE LA SANGRE O PLASMA HUMANOS

1. **Alcance**

1.1 El presente Anexo aplica a los productos medicinales derivados de la sangre o plasma humano, fraccionados en o importados a nuestro país. Asimismo, aplica a los materiales de partida (plasma humano) utilizado para la producción de medicamentos hemoderivados. En consonancia con la legislación nacional, estos requerimientos aplican también para los derivados estables de la sangre o plasma humano (ej. Albúmina) incorporado a los productos médicos.

1.2 Este Anexo define los requerimientos de Buenas Prácticas de Fabricación específicos para la colecta, procesamientos, almacenamiento y transporte del plasma humano utilizado para fraccionamiento y para la producción de productos medicinales derivados de la sangre o plasma humano, e incluye disposiciones específicas para cuando el material de partida es importado de otros países y para programas de fraccionamiento por contrato para terceros países

1.3 El Anexo no aplica a componentes sanguíneos destinados a transfusión.

2. **Principios**

2.1 Los productos medicinales biológicos derivados de sangre o plasma humanos o hemoderivados (y sus sustancias activas utilizadas como material de partida) deben cumplir con los principios y lineamientos de las Buenas Prácticas de Fabricación, así también como la autorización de comercialización correspondiente. Son considerados productos medicinales biológicos y los materiales de partida incluyen sustancias biológicas tales como células o fluidos (incluyendo sangre o plasma) de origen humano. Estos productos presentan ciertas características especiales dadas la naturaleza biológica de su material de partida. Así, por ejemplo, este material puede estar contaminado por agentes transmisores de enfermedades, especialmente virus. Por lo expuesto, la calidad y la seguridad de estos productos recae entonces en el control del material de partida y de su origen si también como de los procedimientos productivos subsecuentes, incluyendo el análisis, la eliminación y la inactivación de los virus.

2.2 En principio las sustancias activas utilizadas como material de partida para productos medicinales deben cumplir con los principios y lineamientos de Buenas Prácticas de Fabricación (ver 2.1) Para materiales de partida derivados de sangre o plasma humanos, los establecimientos de sangre involucrados en la colecta, preparación y análisis deben cumplir además los requerimientos y exigencias establecidos en la reglamentación nacional e internacional vigentes. La colecta, preparación y análisis deben ser realizadas de conformidad con un sistema de calidad adecuado y para el cual se han definido los estándares y especificaciones. Asimismo, deben aplicarse los requerimientos nacionales o internacionales sobre trazabilidad y notificaciones de reacciones adversas serias y eventos adversos serios desde el donante hasta el receptor. Adicionalmente deben considerarse las monografías de Farmacopea Argentina y otras internacionalmente reconocidas.

2.3 Los materiales de partida para la fabricación de productos medicinales derivados de la sangre o plasma humanos importados de terceros países y destinados a ser utilizados o distribuidos en la República Argentina deben cumplir la reglamentación nacional vigente

2.4 En el caso de programas de fraccionamiento por contrato/convenio con terceros países, el material de partida importado de esos países debe cumplir los requisitos de calidad y seguridad parea componentes sanguíneos nacionales o equivalentes Las actividades conducidas dentro del país deben cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación vigentes. Deben considerarse además los estándares y especificaciones nacionales aplicables a sistemas de calidad para establecimientos de sangre, los requerimientos de trazabilidad, la notificación de reacciones adversas y eventos adversos, y los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud.

2.5 Todas las fases posteriores a la colecta y análisis (p. ej. procesamiento -incluyendo la separación-; congelamiento; almacenamiento y transporte al fabricante) deben ser conducidas de conformidad con los principios de Buenas Prácticas de Fabricación. Normalmente estas actividades deben ser realizadas bajo la responsabilidad de una Persona Responsable en un establecimiento que cuente con la correspondiente habilitación /autorización de funcionamiento.

Cuando algún paso específico de procesamiento relacionado con el plasma para fraccionamiento tenga lugar en un establecimiento de sangre, la designación específica de una Persona Responsable por parte de la planta de fraccionamiento puede no ser proporcionada, dada la existencia y responsabilidad de la Persona Responsable de dicho establecimiento. En esta situación especial debe garantizarse las responsabilidades legales de la Persona Responsable, la planta de fraccionamiento/fabricante debe establecer un contrato con el establecimiento de sangre en el que queden definidas las respectivas responsabilidades y los requisitos de forma detallada con el fin de garantizar su cumplimiento. La Persona Responsable del establecimiento de sangre y la Persona Responsable de la planta de fraccionamiento/fabricante deben participar en la elaboración de este contrato. La Persona Responsable de la planta de fraccionamiento debe asegurar que se llevan a cabo auditorías que confirmen que el establecimiento de sangre cumple el contrato.

2.6 Los requisitos específicos para la documentación y otros acuerdos relativos a los materiales de partida de los medicamentos derivados de plasma estarán definidos en el Archivo Maestro de Plasma.

3 Gestión de Calidad

3.1 La gestión de la calidad debe abarcar todas las etapas, desde la selección del donante en el establecimiento de sangre, hasta el suministro del producto terminado por parte de su fabricante. El establecimiento de sangre debe garantizar la trazabilidad de cada donación hasta el donante y hasta el suministro del plasma a la planta fraccionamiento mediante procedimientos de identificación, mantenimiento de registros y un sistema de etiquetado adecuado conforme a requerimientos nacionales e internacionales. El productor/fraccionador por su parte, deberá mantener la trazabilidad durante la producción y distribución del producto medicinal.

3.2 La Sangre y el plasma utilizados como material de partida para la producción de productos medicinales debe ser colectados y procesados por establecimientos de sangre y analizados en laboratorios que apliquen sistemas de calidad, de conformidad con los estándares nacionales e internacionales. Los establecimientos de sangre deben encontrarse habilitados, y autorizados por las autoridades competentes nacionales. El fabricante debe notificar los programas de fraccionamiento por contrato en terceros países a la ANMAT.

3.3 El plasma importado de terceros países, solo debe ser adquirido a proveedores aprobados. El nombre de estos debe estar incluidos en las especificaciones de los materiales de partida tal y como los define la planta de fraccionamiento/fabricante, y han de estar aceptados por la ANMAT y por la Persona Responsable de la planta de fraccionamiento de la Argentina. La certificación y la liberación del plasma (plasma para fraccionamiento) como material de partida se mencionan en la sección 6.8

3.4 La calificación de los proveedores, incluidas las auditorías, debe ser realizada por la planta de fraccionamiento /fabricante del producto terminado incluyendo el laboratorio de análisis, conforme a procedimientos escritos. La recalificación de los proveedores debe hacerse a intervalos regulares mediante un enfoque basado en criterios de riesgo.

3.5 La planta de fraccionamiento/fabricante del producto terminado debe establecer contratos por escrito con los establecimientos de sangre proveedores. Deben incluirse, al menos, los siguientes aspectos claves:

- definición de las tareas y las respectivas responsabilidades;
- requisitos del sistema de calidad y de la documentación;
- criterios de selección de donantes y análisis;
- requisitos para la separación de sangre en plasma y componentes sanguíneos;
- congelamiento del plasma;
- almacenamiento y transporte del plasma;
- trazabilidad e información tras la donación/extracción (incluidos los efectos adversos).

Los resultados de los ensayos de todas las unidades suministradas por el establecimiento de sangre deben estar a disposición de la planta de fraccionamiento/fabricante del medicamento. Adicionalmente, debe quedar definida en un contrato por escrito cualquier etapa de fraccionamiento que se subcontrate.

3.6 Debe implantarse un sistema formal de control de cambios que permita planificar, evaluar y documentar cualquier cambio que pueda afectar la calidad o la seguridad de los productos, o su trazabilidad. Debe evaluarse el impacto potencial de los cambios propuestos. Debe determinarse la necesidad de realizar análisis y validaciones adicionales, en especial para las etapas de inactivación y eliminación viral.

3.7 Debe existir una estrategia de seguridad adecuada que permita minimizar el riesgo de agentes infecciosos y agentes infecciosos emergentes. Esta estrategia se hará en base a una evaluación del riesgo que:

- defina un tiempo de espera (tiempo de cuarentena interno) antes de procesar el plasma, p. ej. Para eliminar las unidades *look back*
- considere todos los aspectos para la reducción de virus y/o análisis para detección de agentes infecciosos o derivados (subrogados)
- considere la capacidad de reducción de virus, el tamaño del pool y otros aspectos relevantes del proceso de fabricación.

4. Trazabilidad y Medidas post-colecta

4.1 Debe establecerse un sistema que permita la trazabilidad de cada donación, a partir del donante y de la donación hasta el lote del producto medicinal y viceversa.

4.2 Deben estar definidas las responsabilidades para la trazabilidad del producto, no debiendo existir ninguna brecha en toda la cadena de trazabilidad:

- desde el donante y la donación en el establecimiento de sangre a la planta de fraccionamiento (esto es responsabilidad de la Persona Responsable en el establecimiento de sangre)
- desde la planta de fraccionamiento al fabricante del medicamento y a cualquier instalación secundaria, sea un fabricante de un medicamento o de un producto médico (esto es responsabilidad de la Persona Responsable)

4.3 Los datos necesarios para la trazabilidad completa han de conservarse conforme a la reglamentación vigente.

4.4 Los contratos entre los establecimientos de sangre (incluidos los laboratorios de análisis) y la planta de fraccionamiento/fabricante, deben garantizar que la trazabilidad y las medidas posteriores a la extracción abarcan toda la cadena, desde la colecta del plasma hasta todos los fabricantes responsables de la liberación de los productos finales.

4.5 Los establecimientos de sangre deben notificar a la planta de fraccionamiento /fabricante cualquier evento que pueda afectar la calidad o seguridad del producto, incluyendo los eventos y las reacciones adversas serias y otra información relevante hallada tras la aceptación del donante o la liberación del plasma, p. ej. Información *look-back* (información posterior a la colecta).

4.6 El procedimiento de notificación descrito en 4.5 también es de aplicación en el caso de que como resultado de una inspección a un establecimiento de sangre por parte de una autoridad competente se determine el retiro de una autorización/ certificado/ aprobación.

4.7 La gestión de la información posterior a la colecta debe describirse en procedimientos operativos normalizados, teniendo en cuenta las obligaciones y los procedimientos para informar a las autoridades competentes. Las medidas posteriores a la colecta deben estar disponibles, de acuerdo a las recomendaciones nacionales o internacionales relevantes.

Los establecimientos de sangre y las plantas de fraccionamiento/fabricación deben informarse entre ellas si, posterior a la colecta.

- Se haya encontrado que un donante no cumplió con los criterios de salud para donantes
- Una donación subsecuente de un donante previamente encontrado como negativo para marcadores virales es hallado positivo para un marcador viral
- Se descubre que un ensayo para marcadores virales no ha sido conducido conforme a los procedimientos acordados
- El donante ha desarrollado una enfermedad infecciosa causada por un agente potencialmente transmisible por un hemoderivado (HVB, HCV, HAV) y otros virus de hepatitis non-A, non-B, non-C, HIV-1 y 2, y otros agentes a la luz de los conocimientos actuales
- El donante desarrolló enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD or vCJD);
- El receptor de sangre o de un componente sanguíneo desarrolló una infección post transfusional que implica o puede ser trazada a un donante.

En cualquiera de los casos anteriormente descriptos, debe ser siempre conducida una reevaluación de la documentación del lote. La necesidad de retiro de un lote determinado debe ser cuidadosamente considerada, teniendo en cuenta criterios tales como el agente transmisible involucrado, el tamaño del pool, el periodo de tiempo entre la donación y la seroconversión y la naturaleza del producto y el método de producción.

5 Instalaciones y Equipos

5.1 Con el fin de minimizar la contaminación microbiológica o la introducción de material extraño al pool de plasma, el descongelamiento y el mezclado de las unidades de plasma debe hacerse en un área que cumpla, al menos, los requisitos del grado definido en la Buenas Prácticas de fabricación de medicamentos. Debe llevarse la ropa adecuada, incluidos máscara y guantes.

Todas las demás manipulaciones durante el proceso productivo que sean abiertas se harán en las condiciones conforme a los requisitos que correspondan definidos en las Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

5.2 El monitoreo ambiental debe ser realizado en forma regular, especialmente durante la "apertura" de los contenedores de plasma, y durante los procesos siguientes de descongelamiento y mezclado. Los límites de aceptación deben haber sido especificados.

5.3 En la producción de los medicamentos derivados de plasma, deben ser implementados procesos adecuados para la inactivación o eliminación de virus, debiendo adoptarse medidas para evitar la contaminación cruzada entre los productos tratados y los no tratados. Deben ser utilizados instalaciones y equipos dedicados y distintos para las etapas de fabricación, anteriores y posteriores al tratamiento de inactivación viral.

5.4 A fin de prevenir procesos productivos en riesgo de contaminación con virus durante los estudios de validación, los métodos de validación para la reducción viral no deben ser realizados en las instalaciones productivas. La validación ha de llevarse a cabo conforme a recomendaciones nacionales o internacionales vigentes.

6. Producción

Material de partida.

6.1 El material de partida debe cumplir los requisitos de todas las monografías relevantes de la Farmacopea Argentina o Farmacopeas internacionalmente reconocidas y las condiciones establecidas en la respectiva autorización de comercialización (incluyendo el Archivo Maestro de Plasma, de corresponder). Estos requerimientos deben estar definidos en el contrato escrito entre el establecimiento de sangre y la planta de fraccionamiento/fabricante y bajo control del sistema de calidad.

6.2 El material de partida para programas de fraccionamiento por contrato en terceros países ha de cumplir los requisitos.

6.3 Según el tipo de colecta (es decir, colecta de sangre o aféresis automatizada) son necesarios diferentes pasos de procesamiento. Todos los pasos de procesamiento (p. ej. centrifugación y/o separación, muestreo, etiquetado, congelamiento) deben encontrarse establecidos en procedimientos escritos.

6.4 Debe evitarse cualquier mezcla o confusión entre las unidades o las muestras, así como cualquier contaminación (p. ej. al cortar los segmentos de los tubos o al sellar los recipientes) especialmente durante el etiquetado

6.5 El congelamiento es un paso crítico para la recuperación de proteínas lábiles del plasma, como los factores de coagulación. Es por ello que, el congelamiento, debe realizarse tan pronto como sea posible tras la colecta siguiendo un método validado. (ver la monografía de Farmacopea Argentina para Plasma Humano para Fraccionamiento) y cuando resulte aplicable la monografía de Farmacopea Argentina para Pool de Plasma Humano y tratamiento de inactivación de virus u otra Farmacopea reconocida), siguiendo un método validado.

6.6 Se debe definir y registrar el almacenamiento y el transporte de la sangre o plasma en cualquier etapa de la cadena de transporte hasta la planta de fraccionamiento. Cualquier desvío de la temperatura definida ha de ser notificada a la planta de fraccionamiento. A tal efecto deben ser utilizados equipos calificados y procedimientos validados.

Certificación/liberación del plasma para fraccionamiento como material de partida.

6.7 El plasma para fraccionamiento solo puede liberarse, es decir, de un estado de cuarentena mediante un sistema y un procedimiento que garanticen la calidad necesaria para la fabricación del producto terminado. Solo puede ser distribuido a la planta de fraccionamiento/fabricante luego que la Persona Responsable del establecimiento de sangre (o en el caso de sangre/plasma colectado en terceros países por una persona con responsabilidades y una calificación equivalentes) documente que el plasma para fraccionamiento cumple los requisitos y las especificaciones definidos en los respectivos contratos escritos y que todas las

etapas se han llevado a cabo de acuerdo con los lineamientos de Buenas Prácticas de Fabricación, cuando corresponda.

6.8 Una vez ingresados a la planta de fraccionamiento, las unidades de plasma deben liberarse para su fraccionamiento bajo la responsabilidad de la Persona Responsable. La persona responsable debe confirmar que el plasma cumple los requisitos de todas las monografías correspondientes y las condiciones establecidas en el expediente de autorización de comercialización, (incluido el Archivo Maestro de Plasma, cuando corresponda) o, en caso de plasma que vaya a ser utilizado en programas de fraccionamiento por contrato en terceros países.

Procesamiento del plasma para fraccionamiento.

6.9 Los pasos utilizados en el proceso de fraccionamiento varían según el producto y el fabricante, y suelen incluir varios procedimientos de fraccionamiento /purificación, algunos de los cuales pueden contribuir a la inactivación y/o eliminación de potencial contaminación.

6.10 Los requisitos de los procesos de mezclado, muestreo de pooles/mezclas y fraccionamiento/purificación e inactivación/eliminación de los virus deben estar definidos y seguirse estrictamente.

6.11 Los métodos empleados en los procesos de inactivación viral deben llevarse a cabo ajustándose estrictamente a procedimientos validados, cumpliendo con los métodos utilizados en los estudios de validación viral. Los fallos en los procedimientos de inactivación viral deben investigarse con detalle. Es sumamente importante ajustarse a los procesos de producción validados ya que cualquier desviación de estos podría suponer un riesgo en la seguridad del producto final. Debe haber procedimientos que tengan en cuenta el riesgo.

6.12 Todo reproceso o retrabajo sólo puede ser realizado luego de haber llevado a cabo un ejercicio de gestión de riesgos para la calidad y siguiendo los pasos del proceso tal y como están definidos en la autorización de comercialización correspondiente.

6.13 Debe existir un sistema que permita separar/distinguir de forma clara entre los productos o intermedios que hayan estado sometidos a un proceso de reducción viral de los que no.

6.14 Cuando se procese en una misma planta plasma/intermedios de orígenes distintos se hará un riguroso análisis de gestión de riesgos (que tenga en cuenta posibles diferencias epidemiológicas); y en función del resultado, se procederá a realizar una producción por campaña que incluya una clara segregación y procedimientos definidos de limpieza validados.
Los requerimientos para esas medidas deben encontrarse basados en recomendaciones internacionales.
El proceso de gestión de riesgos debe considerar si en los programas de fraccionamiento por contrato de terceros países es necesario utilizar equipos dedicados.

6.15 Cuando los productos intermedios vayan a almacenarse, debe definirse su periodo de validez sobre la base a los datos de estabilidad.

6.16 Tanto el almacenamiento como el transporte de productos intermedios y terminados en cualquier etapa de la cadena de transporte debe estar especificado y quedar registrado. A tal efecto, se han de emplear equipos calificados y procedimientos validados.

7 Control de Calidad

7.1 Los requisitos analíticos de virus u otros agentes infecciosos han de considerarse a la luz del conocimiento emergente en agentes infecciosos y en función de la disponibilidad de métodos analíticos adecuados y validados.

7.2 El primer pool homogéneo de plasma (p. ej. tras separar el crioprecipitado del pool de plasma) debe analizarse con un método analítico validado con la sensibilidad y especificidad adecuada, de acuerdo con las monografías correspondientes de la Farmacopea Argentina o Internacionalmente reconocida.

8 Liberación de productos intermedios y terminados

8.1 Solo pueden liberarse aquellos lotes procedentes de pooles de plasma analizados y encontrados negativos para marcadores virales/anticuerpos y que cumplan con las monografías correspondientes de la Farmacopea Argentina o Internacionalmente reconocidas, incluido cualquier valor límite de virus específicos, y con las especificaciones aprobadas (p. ej. Plasma Master File).

8.2 La liberación de intermedios que vayan a ser sometidos a otros procesos internos o suministrados a otro sitio diferente y la liberación de productos terminados debe ser realizado por la Persona Responsable, de acuerdo con la autorización de comercialización aprobada.

8.3 La liberación de productos intermedios y terminados utilizados en programas de fraccionamiento por contrato en terceros países debe realizarla por la Persona Responsable en base a las normas que haya acordado con el contratante y cumpliendo los requerimientos de Buenas Prácticas de Fabricación establecidos en la presente disposición.

La aplicación del cumplimiento de las monografías de la Farmacopea Argentina para estos productos puede no ser un requerimiento obligatorio en la medida que estos productos no se comercialicen en el mercado argentino.

9 Retención de muestras de pool de plasma

Un pool de plasma puede ser utilizado en la fabricación de más de un lote y/o producto.

Las muestras de retención de cada pool y sus correspondientes registros deben conservarse al menos durante un año tras de la fecha de vencimiento del producto terminado del pool, con el periodo de validez más largo.

10 Eliminación de residuos

Debe haber procedimientos escritos para el almacenamiento y la eliminación segura y documentada de los residuos, de los productos desechables y de los rechazados (p. ej. unidades contaminadas, unidades de donantes infectados, y sangre, plasma, productos intermedios o terminados fuera del período de validez).

GLOSARIO

Sangre: se entiende por sangre a la sangre total colectada de un solo donante (Humano) y procesada ya sea para transfusión o para la elaboración de productos derivados

Componente sanguíneo: cualquiera de los componentes de la sangre (glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas y plasma) utilizados con fines terapéuticos, que pueden ser preparados mediante diversos métodos, utilizando metodologías convencionales de establecimientos de sangre (ej. Centrifugación, filtración, congelamiento).

Establecimiento de sangre: entidad u organismo responsable que participa en cualquier aspecto de la colecta y verificación de la sangre humana o sus componentes, sea cual sea su destino y, de su procesamiento, almacenamiento y distribución (esto último cuando el destino sea la transfusión). Esta definición incluye a los servicios de sangre y centros de colecta de plasma.

Producto sanguíneo: se entiende por producto sanguíneo cualquier producto terapéutico derivado de la sangre o plasma humanos

Fraccionamiento- Planta de fraccionamiento: el fraccionamiento es el proceso de fabricación, realizado en una instalación (planta de fraccionamiento) mediante el cual, los componentes del plasma son separados/purificados por diversos métodos físicos y químicos, tales como, por ejemplo, precipitación o cromatografía.

Guías de Buenas prácticas de Fabricación de hemoderivados: Los lineamientos de Buenas Prácticas de Fabricación establecen los estándares y especificaciones definidos para sistemas de calidad en establecimientos de sangre y plantas de fraccionamiento.

Medicamentos derivados de sangre o plasma humanos: son productos medicinales obtenidos a partir de componentes sanguíneos, preparados industrialmente por establecimientos públicos o privados

Plasma para fraccionamiento: es la parte líquida de la sangre humana que se obtiene tras la separación de los elementos celulares de la sangre colectada en un recipiente que contiene un anticoagulante, o separadas por filtración continua, o por centrifugación de sangre anticoagulada mediante procedimiento de aféresis; se encuentra destinado a la fabricación de medicamentos derivados de plasma, en particular albúmina, factores de coagulación e inmunoglobulinas de origen humano; estando especificado en monografía Plasma Humano para Fraccionamiento de Farmacopea Argentina u otra internacionalmente reconocida.

Archivo Maestro de Plasma (AMP) o Plasma Master File (PMF): se entiende por Plasma Master File al documento independiente, separado del expediente de autorización de comercialización que contiene toda la información pormenorizada pertinente sobre las características relevantes del plasma humano utilizado como material de partida y/o materia prima para la fabricación de subfracciones o fracciones intermedias, excipientes y sustancias activas, que forman parte del plasma, de los medicamentos hemoderivados o productos médicos

Procesamiento: procesamiento significa todo etapa en la preparación de un componente sanguíneo realizado entre la colecta de la sangre y el suministro de éste. Por ejemplo, la separación y congelamiento de los componentes sanguíneos. En este Anexo, el procesamiento refiere además a las operaciones realizadas en los establecimientos de sangre que son específicas y aplican al plasma destinado a fraccionamiento.

Persona Responsable: Persona responsable por la seguridad de cada lote de Ingrediente farmacéutico activo biológico o del producto medicinal que ha sido producido y controlado en cumplimiento con la legislación vigente y de conformidad con las especificaciones y/o requerimientos de la autorización de comercialización. Es equivalente al término utilizado por la Unión Europea para Persona Calificada.

Persona responsable para establecimientos de sangre: Persona responsable de asegurar que cada unidad de sangre o componente sanguíneo ha sido colectado y analizado, procesado, almacenado y distribuido en cumplimiento con la legislación vigente aplicable.

Programa de fraccionamiento por contrato/convenio con terceros países: contrato de fraccionamiento en una planta de un fraccionador/fabricante establecida en la República Argentina, que utiliza material de partida procedente de terceros países y produce productos que no están destinados al mercado nacional.

ANEXO 19

FABRICACION DE RADIOFARMACOS

1. Principio

La producción de radiofármacos debe ser conducida de conformidad con los principios generales de las buenas prácticas de fabricación de medicamentos. El presente Anexo tiene por finalidad abordar los requerimientos y prácticas específicas aplicables a la producción de radiofármacos, y por lo tanto complementa los requerimientos generales de buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

Nota i La preparación de radiofármacos realizada en radiofarmacias hospitalarias utilizando generadores y kits autorizados para su comercialización por la Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos no se encuentra alcanzada por estos requerimientos, excepto que el establecimiento e instalaciones se encuentren habilitada a nivel nacional

Nota ii La producción de radiofármacos debe cumplimentar con las regulaciones de radioprotección

Nota iii El presente Anexo aplica también a la producción de radiofármacos utilizados en ensayos clínicos

Nota iv El transporte de radiofármacos debe cumplimentar con la regulación establecida por la Autoridad Reguladora Nuclear de la República Argentina y con la correspondiente a requerimientos de radioprotección

Nota v Cuando sean utilizados prácticas o métodos no descriptos en el presente Anexo pero que resulten aceptables y capaces de cumplimentar los requerimientos de Aseguramiento de calidad para radiofármacos, deben ser validados y demostrar nivel de aseguramiento de calidad al menos equivalente a los establecidos en este Anexo.

2. Introducción

2.1 La fabricación y manipulación de medicamentos radiofarmacéuticos constituyen operaciones que implican riesgos potenciales.

El nivel de riesgo resulta dependiente al tipo de radiación emitida, la energía de la radiación y del período de semidesintegración de los isótopos radiactivos utilizados. Por lo expuesto la elaboración de radiofármacos deben contemplar las precauciones relacionadas con la radioprotección, la prevención de contaminación cruzada y diseminación de contaminantes radiactivos y la eliminación de residuos radiactivos, establecidas en reglamentaciones nacionales e internacionales.

2.2 Debido al corto periodo de vida útil de ciertos radionucelidos, algunos radiofármacos deben ser liberados y administradas al paciente a poco de su elaboración, antes de que completen todos los ensayos de control de calidad. En estos casos, la descripción exacta y detallada del procedimiento total de liberación, incluyendo las responsabilidades del personal involucrado y la evaluación de la efectividad del Sistema de aseguramiento de calidad resulta fundamental.

2.3 El presente Anexo aplica a los procedimientos de fabricación utilizados por los productores industriales, centros/institutos de Medicina Nuclear y Centros de Tomografía de Emisión de Positrones para la producción y control de calidad de los siguientes tipos de productos:
(a) Radiofármacos listos para su uso incluyendo los radiofármacos para uso en Tomografía por Emisión de Positrones (TEP)
(b) Generadores de radionucleídos

(c) Componentes no radiactivos ("kits fríos " o "juegos de reactivos") utilizados en la preparación de compuestos marcados con un componente radiactivo (generalmente el eluído de un generador de radionucleídos)
(d) Precursores radiactivos para su uso en radiofármacos o utilizados en la radiomarcación de otras sustancias previo a su administración (por ejemplo, muestras de pacientes)

Tipo de manufactura	***No - BPF ****	***Requerimientos de BPF generales incluyendo los anexos relevantes y el presente anexo***			
Radiofármacos listos para su uso incluyendo Radiofármacos para uso en TPE. Componentes no radiactivos Precursores radiactivos	*Producción realizada en Reactor/ Ciclotrón*	*Síntesis química*	*Pasos de purificación*	*Procesamiento, formulación y envasado*	*Esterilización aséptica o esterilización terminal*
Generadores de radionucleidos	*Producción en Reactor/ ciclotrón*	*Proceso producto*			

** El Sistema de Target y transferencia desde el ciclotrón hasta el módulo de síntesis puede se considera el primer paso de producción del ingrediente farmacéutico activo.*

2.4 El productor del radiofármaco terminado debe describir y justificar los pasos de proceso productivo necesarios para la fabricación del ingrediente farmacéutico activo y del producto terminado declarando los requerimientos de BMP que aplican al/ a los proceso/s a las etapas de fabricación específicas.

2.5 La producción /preparación de radiofármacos implica el cumplimiento de la regulación de radioproteccion.

2.6 Los radiofármacos destinados a la administración parenteral deben cumplir con los requerimientos específicos de medicamentos estériles, y, cuando proceda, con las condiciones asépticas de trabajo para su producción, descriptas en la presente disposición.

2.7 Las especificaciones y los procedimientos de ensayos de control de calidad serán los comprendidos en Farmacopea Argentina o Farmacopeas internacionalmente reconocidas o en la autorización de comercialización.

Estudios de farmacología clínica

2.8 Los radiofármacos destinados a su uso en estudios de farmacología clínica o como productos sujetos a investigación médica deben ser producidos conforme a las Buenas Prácticas de Fabricación establecidos en la presente disposición.

3. Aseguramiento de Calidad

3.1 El Aseguramiento de la calidad es de gran importancia en la producción de radiofármacos debido a las características particulares, como lo son los pequeños volúmenes producidos y, en determinados casos, la necesidad de administrar el producto antes de que todos los análisis se hayan completado.

3.2 Al igual que el resto de los productos farmacéuticos, los radiofármacos deben ser correctamente protegidos contra la contaminación y contaminación cruzada. No obstante, debe considerarse que tanto el ambiente como los operadores deben a su vez ser protegidos contra la radiación. Esto implica claramente la importancia del rol del Sistema de aseguramiento de calidad implementado.

3.3 Resulta importante que lo datos generados del monitoreo de las instalaciones y de los procesos sean registrados con rigurosidad y evaluados como parte del proceso de liberación de lotes.

3.4 Los principios de calificación y validación deben aplicarse al proceso de manufactura de radiofármacos. El alcance de la calificación y validación se ha de determinar en base a una gestión de riesgos que combine las normas de buenas prácticas de fabricación y a los requerimientos de protección radiológica

4. Personal

4.1 Todas las operaciones de producción deben ser conducidas bajo la responsabilidad del personal con competencias adicionales de radioprotección. El personal involucrado en los procesos productivos, control de calidad y liberación de lotes deben estar adecuadamente formado en aspectos específicos de Sistema de gestión de calidad de los radiofármacos La persona Calificada debe tener la responsabilidad total para la liberación de los productos.

4.2 Todo el personal (incluyendo aquellos vinculados con la limpieza y el mantenimiento) que desarrollen actividades en áreas donde se manipulen y fabriquen productos radiactivos deben recibir entrenamiento específico para este tipo de procedimientos y productos.

4.3 Cuando las instalaciones productivas se encuentren vinculadas a instituciones de investigación, el personal que desarrolle actividades de investigación debe encontrarse adecuadamente formado en los requerimientos de buenas prácticas de fabricación y el responsable del área de Aseguramiento de calidad debe revisar y aprobar las actividades de investigación de forma tal de asegurar que la mismas no exponen a peligros al proceso de fabricación de radiofármacos.

5. Instalaciones y Equipos

5.1 Los productos radioactivos han de fabricarse en áreas controladas (control ambiental y radioactivo). Todas las etapas de la fabricación han de realizarse en instalaciones dedicadas a radiofármacos con un sistema de contención.

Las instalaciones deben estar localizadas, diseñadas, construidas y mantenidas conforme a las operaciones que sean realizadas en las mismas.

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.

5.2 De acuerdo al riesgo radiológico las áreas de clasificarán en controladas, supervisadas y de libre circulación debiendo estar definidos los requisitos de acceso. Los productos radiactivos deben ser producidos en áreas controladas (ambiente y radiactividad). Todos los pasos de la producción deben ser conducidos en instalaciones segregadas dedicadas a radiofármacos.

Deben encontrarse establecidas e implementadas medidas para evitar la contaminación y la contaminación cruzada procedente del personal, materiales, radionúclidos, entre otros. Deben ser utilizados sistemas cerrados o equipos con contención cuando resulte necesario. Cuando sean utilizados equipos abiertos, o cuando los equipos cerrados se abran, se adoptarán medidas de precaución para minimizar el riesgo de contaminación. La evaluación del riesgo debe poder demostrar que el nivel de limpieza ambiental propuesta es adecuado para el tipo de producto a ser producido.

5.3 El acceso a las áreas productivas se hará a través de los vestuarios y será restringido al personal autorizado.

5.4 Las estaciones de trabajo y su entorno deben ser monitoreados en cuanto a radiactividad, y a la calidad microbiológica y de partículas de acuerdo con lo establecido durante la calificación de desempeño.

5.5 Deben existir programas de mantenimiento preventivo, calibración y calibración que garanticen que todos los locales y equipos empleados en la fabricación de radiofármacos son adecuados y están calificados. Estas actividades deben ser realizadas por personal competente y se mantendrán los registros y anotaciones de estas.

5.6 Deben adoptarse las precauciones necesarias para evitar contaminación radiactiva dentro de las instalaciones. En ese sentido deben ponerse en marcha los controles pertinentes que permitan detectar cualquier contaminación radiactiva, ya sea en forma directa mediante el uso de detectores de radiación o indirectamente mediante muestreos de superficie rutinarios.

5.7 Los equipos han de construirse de manera que las superficies en contacto con los productos no reaccionen con los mismos, ni absorban o añadan sustancias, que puedan alterar la calidad de los radiofármacos. Las áreas de producción y fraccionamiento deberán contar con blindajes y visores blindados.

5.8 El sistema de ventilación de las áreas productivas de radiofármacos debe cumplir con los requerimientos para la prevención de contaminación de los productos y la exposición del personal a la radiactividad.

5.9 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. La recirculación del aire extraído desde un área donde sean manipulados productos radiactivos debe evitarse, excepto que se encuentre justificado adecuadamente. Las salidas de aire deben estar diseñadas de forma tal de minimizar la contaminación ambiental por partículas y gases radiactivo debiéndose adoptar medidas adecuadas para proteger las áreas controladas de contaminación microbiana y de partículas. A fin de contener las partículas radiactivas, puede ser necesario mantener una presión de aire menor en los lugares donde se exponen los productos que en las zonas circundantes, lo cual puede conseguirse utilizando, por ejemplo, tecnologías de barrera o esclusas que actúen como sumideros de presión. No obstante, resulta necesario a su vez proteger siempre el producto de contaminación ambiental.

5.10 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 residuos radiactivos tanto dentro como fuera de las instalaciones. Deben tomarse las precauciones necesarias para evitar contaminación del sistema de drenaje con efluentes radiactivos.

5.11 Los equipos deben estar construidos de forma tal que la superficie que entre en contacto con el producto no sea reactiva, aditiva o absortiva a fin de no alterar la calidad del radiofármaco

5.12 Las autoclaves utilizadas dentro de las áreas productivas de radiofármacos deben 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.

Producción de productos estériles.

5.13 Los radiofármacos estériles pueden dividirse en aquellos que son producidos en forma aséptica y aquellos que requieren esterilización final. En cualquiera de los casos las instalaciones deben ser mantenidos a un nivel adecuado de limpieza ambiental para el tipo de operación a ser realizada. Para la producción de productos estériles, la zona de trabajo donde los productos y envases se encuentren expuestos al ambiente deben cumplimentar con los requerimientos de buenas prácticas de fabricación aplicables a la Producción de medicamentos estériles.

5.14 Debe aplicarse la evaluación de riesgos para la producción de radiofármacos a fin de determinar los diferenciales de presión adecuados, así como la dirección del flujo del aire y la calidad del aire.

5.15 En aquellos casos en los que sean utilizados sistemas cerrados y automatizados (síntesis química, purificación, filtración esterilizante en línea) se considera adecuado un entorno grado C (por ejemplo, una celda caliente). Las celdas calientes deben disponer de un nivel elevado de limpieza del aire, con aire de alimentación filtrado, cuando se encuentren cerradas. Las actividades de producción aséptica deben ser realizadas en áreas grado A.

5.16 Previo al inicio del proceso productivo, el ensamblaje de equipamiento esterilizado y de sus piezas (tubuladuras, filtros esterilizados, viales estériles cerrados y sellados para líneas de transmisión de fluidos selladas) debe ser realizada en condiciones asépticas.

5.17 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.

5.18 Las cañerías, válvulas y filtros de venteo deben estar diseñados de forma tal que permitan la validación de limpieza y decontaminación.

5.19 Los productos radiactivos deben ser almacenados, tratados, manipulados acondicionados y controlados en locales separados destinados a tal fin.

6. Documentación

6.1 El Sistema de documentación deberá seguir los lineamientos generales contemplados en la BPF de medicamentos. En ese sentido, todos los documentos relacionados con la producción y control de radiofármacos deben ser elaborados, revisados, aprobados y distribuidos conforme a procedimientos escritos

6.2 Las especificaciones de todas las materias primas, material de rotulado y acondicionamiento, intermedios críticos y producto terminado deben encontrarse establecidas y documentadas. Asimismo, las especificaciones para todo otro material considerado crítico en la fabricación, tales como elementos auxiliares de proceso, conexiones o equipos de filtración esterilizante que pueda tener un impacto crítico sobre la calidad deben encontrarse establecidas.

6.3 Deben encontrarse establecidos los criterios de aceptación para los radiofármacos incluyendo los criterios de las especificaciones para su liberación y las especificaciones al final del periodo de vida útil (tales como identidad química del isotopo, la concentración radiactiva, pureza y actividad específica).

6.4 Los registros de uso, limpieza, sanitización o esterilización y mantenimiento de los equipos principales/críticos han de mostrar el nombre del producto y el número de lote

correspondiente, según corresponda, y adicionalmente la fecha, hora y firma de la/s persona/s responsables involucradas en esas operaciones.

6.5 Los registros deben ser mantenidos al menos durante 3 (tres)años excepto que los requisitos nacionales exijan otros periodos de tiempo.

7. Producción

7.1A fin de minimizar el riesgo de contaminación cruzada y mezcla, deben 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 las mismas áreas de trabajo (por ejemplo, células calientes, unidades LAF) a fin de disminuir el riesgo de contaminación cruzada o mezcla, excepto que se encuentren efectivamente segregados.
(c) Transferencia de material a través de airlocks, extracción de aire, cambio de vestimenta y lavado y decontaminación 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.

7.2 Debe prestarse especial atención a los procesos de validación especialmente aquellos vinculados con los sistemas informatizados que debe realizarse de conformidad con lo establecido en la presente norma. La introducción de nuevos procesos de manufactura, deben ser validados prospectivamente.

7.3 Los parámetros críticos deben estar identificados antes o durante la validación y deben definirse los rangos necesarios para garantizar operaciones reproducibles

7.4 En el caso de productos de llenado aséptico debe llevarse a cabo el ensayo de integridad de membranas del filtro de membrana, teniendo en cuenta la necesidad de radioprotección y el mantenimiento de la esterilidad del filtro

7.5 Debido a la exposición a la radiación, se encuentra aceptado que el rotulado del envase primario, se realice previo al proceso de fabricación. Los rótulos de los viales estériles vacíos y cerrados pueden contener información parcial previo a su llenado, siempre que éste procedimiento no comprometa la esterilidad o impida el control visual del vial llenado.

7.6 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.

7.7 La elaboración y control de equipos/kits reactivos deberá realizarse según las recomendaciones generales de Buenas Prácticas de Fabricación aplicables a medicamentos estériles.

7.8 En caso de utilizar gas inerte para el llenado de los viales el mismo deberá ser filtrado a fin de evitar la contaminación microbiana.

7.9 El acondicionamiento y transporte de radiofármacos deberá ser realizado siguiendo las normas vigentes en materia de radioprotección.

8. Control de calidad

8.1. Algunos radiofármacos que contienen radionucleídos de período de semidesintegración demasiado corto, requieran poder ser distribuidos y utilizados en base a la evaluación de documentación del lote antes que todos los ensayos de control de calidad químicos y microbiológicos hayan concluido. En estos casos la liberación de los radiofármacos puede ser llevada a cabo en dos o más etapas, antes y después de todos los controles analíticos 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.

En los casos antes citados deberá llevarse a cabo:

a) Evaluación por parte del profesional designado de los registros de procesamiento de lote, que tenga en cuenta las condiciones de producción así también como los controles analíticos realizados, todo ello previo a permitir el transporte de los radiofármacos en el estado de cuarentena a la instalación donde va a ser utilizado con fines médicos

b) Evaluación de los resultados analíticos finales, asegurando que cualquier desvió del procesamiento y de los procedimientos normalizados este documentado, justificado y adecuadamente liberados según corresponda previo a la certificación documentada de la Personal Calificada. Cuando un resultado de ensayo no se encuentre disponible previo al uso del producto, la Persona Calificada lo certificará de forma condicionada previo a su uso y, una vez que se obtengan los resultados de todos los ensayos, certificará el producto finalmente.

8.2 Para aquellos radiofármacos destinados a ser utilizados a corto plazo, el periodo de validez en relación al período de validez del componente radiactivo que lo compone ha de estar declarado.

8.3 Los radiofármacos que contengan radionucleidos con periodo de semidesintegración prolongado deben ser analizados de forma tal de demostrar que cumplen con los criterios de aceptación relevantes previo a su liberación y certificación por parte del Profesional responsable.

8.4 Previo a la realización de los ensayos, las muestras pueden almacenarse para permitir el decaimiento suficiente de su radiactividad. Todos los ensayos, deben ser realizados lo antes posible.

8.5 Debe establecerse el procedimiento escrito detallando que describa la evaluación de los datos de producción y de análisis que deberán considerarse antes de la liberación y despacho del lote del radiofármaco.

8.6 Aquellos productos que sean detectados fuera de los límites de aceptación deben ser rechazados. Si el material es reprocesado, debe seguirse procedimientos escritos previamente establecidos y la justificación perfectamente descripta. Dichos procedimientos deben incluir expresamente que el producto debe cumplir los criterios de aceptación previo a su liberación. Los productos devueltos no pueden ser reprocesados y deben ser almacenados como residuos radiactivos.

8.7 Debe disponerse de un procedimiento específico que describa las medidas adoptadas por la Persona Calificada en el caso de que, una vez despachado el producto y antes de la caducidad de mismo, los resultados obtenidos en los ensayos resulten no satisfactorios (fuera de especificación) Estos eventos deben ser investigados de forma tal de poder adoptar las acciones correctivas y preventivas con el fin de evitar que se repitan estas situaciones. Este proceso debe encontrarse perfectamente documentado. La información debe ser remitida a la profesional responsable de los aspectos clínicos, de ser necesario. Para facilitar este objetivo, debe encontrarse implementado un sistema de trazabilidad específico para radiofármacos.

8.8 Debe encontrarse establecido un sistema que permita verificar la calidad de los materiales de partida. La aprobación de los proveedores debe incluir una evaluación que garantice de forma adecuada que el material cumple sistemáticamente y forma consistente las especificaciones. Los materiales de partida, los materiales de acondicionamiento y los insumos auxiliares de proceso críticos deben ser adquiridos a proveedores aprobados.

9. Rotulado

9.1 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.

10. Muestras de Referencia y Retención

10.1 Deben mantenerse muestras suficientes de cada lote del producto formulado a granel por al menos seis meses luego de la fecha de vencimiento del producto terminado a no ser que se encuentre justificado conforme a gestión de riesgos.

10.2 Las muestras de materiales de partidas empleados en la fabricación, que no sean solventes, gases ni agua deben conservarse al menos durante dos años tras la liberación del producto. Este período puede ser menor si el período de estabilidad del material es inferior y si así lo indica la especificación pertinente.

10.3 Se podrán acordar con la autoridad competente otras condiciones para el muestreo y retención de materiales de partida y productos elaborados en forma individual o en pequeñas cantidades o cuando su almacenamiento pueda generar problemas especiales.

11. Distribución

Es posible que los radiofármacos terminados puedan ser distribuidos bajo condiciones controladas antes de que se disponga de todos los ensayos pertinentes. No obstante, la administración del producto en el centro receptor no podrá realizarse hasta que no se hayan recibido estos resultados, sean satisfactorios y sean valorados por una persona designada al efecto.

GLOSARIO

Preparación: reconstitución y radiomarcación de equipos/ kits reactivos fríos con el radionucleído obtenido de un generador de radionucleídos o con precursores radiactivos dentro de la radiofarmacia hospitalaria. Los equipos/kits reactivos, generadores de radionucleídos y radionucleídos precursores debe contar con la autorización de comercialización emitida por la autoridad sanitaria.

Fabricación: producción, control de calidad, liberación y dispensación de los radiofármacos a partir del ingrediente farmacéutico activo y los materiales de partida.

Celda caliente: estación de trabajo blindada protegida para la fabricación y manipulación de materiales radiactivos. Las celdas calientes no están diseñadas necesariamente como aisladores.