

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



PROPUESTA DE UN MANUAL PARA LA APLICACION DE BUENAS
PRACTICAS DE MANUFACTURA BASADO EN EL INFORME 32 DE LA
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD EN LA FABRICACION DE
INYECTABLES DE UN LABORATORIO VETERINARIO DE EL SALVADOR

PRESENTADO POR
KARLA CRISTINA HENRIQUEZ ANDRADE
LUIS ENRIQUE MAGAÑA

PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADO(A) EN QUIMICA Y FARMACIA

OCTUBRE 2023

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

SECRETARIO GENERAL

MAESTRO FRANCISCO ANTONIO ALARCON SANDOVAL

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANA

LICDA. REINA MARIBEL GALDAMEZ

SECRETARIA

LICDA. EUGENIA SORTO LEMUS

DIRECCION DE PROCESOS DE GRADO

DIRECTORA GENERAL

M.Sc. Ena Edith Herrera Salazar

TRIBUNAL EVALUADOR

**ASESOR DE AREA EN: CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS
FARMACEUTICOS, COSMETICOS Y VETERINARIOS**

M.Sc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía

**ASESOR DE AREA EN: INDUSTRIA FARMACEUTICA, COSMETICA Y
VETERINARIOS**

Lic. Moisés Atonalt Guerra Avilés

DOCENTE ASESOR

M.Sc. Roberto Eduardo García Erazo

LABORATORIO VETERINARIO

Lic. Eugenia Maribel Benavides Machado

AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestro profundo agradecimiento a nuestros docentes evaluadores: M.Sc. Ena Edith Herrera Salazar, M.Sc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía Lic. Moisés Atonalt Guerra Avilés y M.Sc. Cecilia Haydee Gallardo de Velazquez, quienes han orientado la presente investigación; gracias a sus consejos, opiniones y correcciones hoy logramos culminar este trabajo de la mejor manera.

Este trabajo de investigación fue realizado bajo la supervisión y asesoría de nuestros asesores Licda. Eugenia Maribel Benavides Machado y M.Sc., Roberto Eduardo García Erazo, a quienes agradecemos profundamente, por toda su orientación, paciencia, dedicación, tiempo y esfuerzo brindado para la realización de esta investigación.

Un agradecimiento especial al laboratorio veterinario tomado en estudio y a su director técnico, por la especial atención, el tiempo brindado y por la facilitación de información recopilada, misma que fue necesaria para llevar a cabo la presente investigación.

Un agradecimiento a la Licda. Reina Maribel Galdámez, decana de la Facultad de Química y Farmacia, por su apoyo en la realización de esta tesis.

Karla Henriquez y Enrique Magaña

DEDICATORIA

“Pues yo se los planes que tengo para ustedes -dice el SEÑOR-. Son planes para lo bueno y no para lo malo, para darles un futuro y una esperanza” Jer. 29:11. En primer lugar, agradezco a Dios por su inmenso amor y misericordia, por que, sin Él, simplemente nada es posible. Comprendo y soy consciente de que todo es guiado según el plan de Dios, y le agradezco profundamente por haber diseñado uno perfecto para mí, por tal motivo dedico este trabajo principalmente a Él.

Con relación a bendiciones, dedico este trabajo a mamá Emma y papá Felipe. Jamás podré compensar un poco de todo lo que han hecho por mí, gracias por su amor y apoyo incondicional, sin el esfuerzo de ambos nada de lo que soy ahora habría sido posible. Realmente en un párrafo no puedo expresar mucho, pero quiero que estén seguros de que, gracias a su esfuerzo, hoy culmino un gran sueño para los tres.

Mucho se habla sobre los amigos y del hecho de que quien encuentra uno, encuentra un tesoro, y yo encontré al mío. Dedico este trabajo a Nidia Rodríguez, y le agradezco profundamente por su amor y apoyo incondicional. Incluyo en esta dedicatoria a la familia Rodríguez Peña (Don Miguel y Doña Marta) y a Daniel Solís, por abrirme siempre las puertas de sus casas, les agradezco a cada uno de ustedes profundamente por darme su consejo, su apoyo, su especial cariño y ayuda siempre.

Y porque *“el amor jamás se extingue”*. Quiero expresar mi especial y profundo agradecimiento a Enrique Magaña, quien siempre estuvo presente para darme apoyo moral y tranquilidad. Gracias infinitas a Dios por usarte a ti para acercarme a Él y gracias a ti por tu amor y por tu ayuda incondicional.

Karla

DEDICATORIA

A todos aquellos que han sido parte importante en todo mi camino académico y personal:

Dedico este logro a DIOS, que en todo momento estuvo de mi lado que las oraciones que hacía siempre eran respondidas, que no hubo ninguna situación en la que no sintiera su presencia en mi vida, eternamente agradecido, porque eligió las personas correctas para colocarlas en mi vida.

A mi madre, mi amada súper heroína que desde niño y hasta ahora a mi edad siempre estuvo de mi lado, quien, con sus errores, fortaleza, oraciones y su amor incondicional guió cada paso de mi vida, por ser la Luz que DIOS puso en mi camino por creer en mí en cada momento, este triunfo es dedicado completamente a ella. Madre gracias por todos los sacrificios que hiciste por mí, eres mi roca y fortaleza, me hace sentir muy orgulloso terminar este triunfo, pero nada me hace sentir más orgulloso que llamarte Madre.

A mi pareja de tesis, mi Amada Karla, la persona que más agradezco que DIOS colocara en mi vida personal y académica, gracias por estar a mi lado siempre por emprender esta aventura conmigo, fuiste el ingrediente perfecto para lograr alcanzar este dichoso logro. Te agradezco por tantas ayudas, tantos aportes no solo para el desarrollo de mi tesis, sino también para mi vida, eres mi inspiración y motivación.

A mi muy querida amiga Zulma deseo expresar mi más sincero agradecimiento, ya que fue la primera persona que DIOS puso en el inicio de esta aventura y que creyó en mi desde siempre, sin el apoyo de ella nunca hubiera iniciado. Dentro de mi alma no existe tanto agradecimiento que le debo a ella.

Enrique

INDICE GENERAL

| | Pág. N° |
|---|---------|
| RESUMEN | |
| CAPITULO I | |
| 1.0 INTRODUCCION | xv |
| CAPITULO II | 17 |
| 2.0 OBJETIVOS | |
| 2.1 Objetivo General | |
| 2.2 Objetivos específicos | |
| CAPITULO III | 19 |
| 3.0 MARCO TEÓRICO | 20 |
| 3.1 Buenas Prácticas de Manufactura. | 20 |
| 3.1.1 Historia | 20 |
| 3.1.2 Generalidades | 22 |
| 3.1.3 Buenas Prácticas de Manufactura para Laboratorios Veterinarios Vigentes En El Salvador. | 25 |
| 3.2 Comité Americano de Medicamentos Veterinarios (CAMEVET) | 25 |
| 3.3 Guía de Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Veterinarios CAMEVET | 26 |
| 3.4 Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. Informe 32 de la OMS. Anexo 1. | 33 |
| 3.4.1 Informe 32 de la OMS Tercera parte. Pautas complementarias y de apoyo. | 36 |
| 3.5 Manuales | 57 |
| CAPITULO IV | 59 |
| 4.0 DISEÑO METOLÓGICO | 60 |
| 4.1 Tipo de estudio: | 60 |
| 4.2 Investigación bibliográfica. | 60 |
| 4.3 Investigación de campo: | 61 |

| | |
|---|-----|
| 4.4 Instrumentos a utilizar para la investigación de campo | 61 |
| 4.4.1 Formato de matriz teórica comparativa entre Guía del CAMEVET contra Anexo I del Informe 32 de la OMS. | 61 |
| 4.4.2 Formato de manual para la aplicación de BPM basado en la tercera parte del anexo 1 del informe 32 de la Organización Mundial de la Salud en la fabricación de medicamentos inyectables. | 63 |
| 4.4.2 Nota de recepción de manual | 68 |
| CAPITULO V | 70 |
| 5. RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS | 71 |
| CAPITULO VI | 243 |
| 6.0 CONCLUSIONES | 244 |
| CAPITULO VII | 245 |
| 7.0 RECOMENDACIONES | 246 |
| BIBLIOGRAFÍA | |
| GLOSARIO | |
| ANEXOS | |

INDICE DE CUADROS

| Cuadro N° | | Pág. N° |
|-----------|--|---------|
| 1 | Sistema de clasificación del aire en la fabricación de productos estériles | 37 |
| 2 | Formas de vestir de acuerdo a los tipos de grado de aire. | 49 |
| 3 | Formato de matriz teórica comparativa. | 62 |
| 4 | Formato de encabezado | 63 |
| 5 | Formato de registro de responsables | 64 |
| 6 | Formato de encabezado de procedimiento general | 67 |
| 7 | Formato de control de cambios | 68 |
| 8 | Matriz comparativa | 72 |

INDICE DE FIGURAS

| Figura N° | | Pág. N° |
|-----------|--|---------|
| 1 | Equipo de esterilización por calor húmedo (Autoclave). | 41 |
| 2 | Equipo de esterilización por calor seco. | 41 |
| 3 | Equipo de esterilización por radiación. | 43 |
| 4 | Equipo de esterilización por óxido de etileno. | 44 |
| 5 | Equipo de filtración. | 45 |

SIGLAS

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura

CAMEVET: Comité Americano de Productos Medicinales Veterinarios

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

MAG: Ministerio de Agricultura y Ganadería

OIE: La Organización Mundial de Sanidad Animal

OMS: Organización Mundial de la Salud

RTCA: Reglamento Técnico Centro Americano

RESUMEN

Históricamente las Buenas Prácticas de Manufactura se han mantenido en constante actualización, y han sido un punto crítico por cumplir antes, durante y después de la fabricación de medicamentos inyectables de uso veterinario, su correcta implementación garantiza que los productos fabricados han sido elaborados de manera idónea a fin de cumplir con el propósito para el cual han sido fabricados y de no generar un riesgo a la salud humana o del animal al que será destinado el producto.

En la presente investigación llevada a cabo en el periodo 2018 – 2023, tomando en estudio un laboratorio veterinario de El Salvador, se compararon los requisitos entre la guía del CAMEVET con los requerimientos del informe 32 de la Organización Mundial de la Salud en materia de implementación de Buenas Prácticas de Manufactura para la fabricación de medicamentos inyectables, a través de una matriz teórica comparativa; partiendo del resultado de la comparativa, se elaboraron los procedimientos generales con los que no cuenta el laboratorio, y se elaboró la propuesta de manual de Buenas Prácticas de Manufactura.

Los resultados obtenidos indican que existen diferencias muy importantes entre ambas normativas, ya que muchos de los requisitos propuestos por el informe 32 de la Organización Mundial de la Salud, no estaban descritos en la guía del CAMEVET, inclusive puntos críticos con relación a la preparación de una solución y su esterilización o filtración.

Los resultados permiten concluir que el presente estudio es una herramienta útil para los laboratorios veterinarios que necesiten implementar las Buenas Prácticas de Manufactura en la fabricación de medicamentos inyectables, a fin

de estar preparados ante la entrada en vigor de normativas más estrictas lo que se traduce en apertura de nuevos mercados más competitivos a nivel internacional, es por ello que se recomienda la implementación y constante actualización del manual propuesto.

CAPITULO I

1.0 INTRODUCCION

La aplicación de las Buenas Prácticas de manufactura (BPM), es un factor clave para la producción y comercialización de productos farmacéuticos de uso humano y veterinario, esta es una herramienta que garantiza la calidad, seguridad y eficacia de estos.

La fabricación de productos farmacéuticos estériles en general está sujeta a requisitos especiales con el objetivo de eliminar los riesgos de contaminación física y biológica. Dichos requisitos se encuentran establecidos en la tercera parte del Anexo 1 del informe 32 de la Organización Mundial de la Salud (OMS); el cual ha sido la base de los procedimientos adoptados por la mayoría de los laboratorios fabricantes de productos farmacéuticos de uso humano a nivel nacional y regional.

Hoy en día en El Salvador, específicamente en el área veterinaria, la implementación de Buenas Prácticas de Manufactura según el informe 32 de la Organización Mundial de la Salud, no es requisito prioritario, no obstante, el control de las mismas es bajo criterio del Ministerio de Agricultura y Ganadería (MAG), quien es la entidad reguladora encargada de otorgar la certificación de BPM, dicha certificación está supeditada de acuerdo al cumplimiento con la guía del Comité Americano de Productos Medicinales Veterinarios (CAMEVET).

En el presente trabajo se compararon teóricamente, los requisitos del CAMEVET, y los requerimientos del informe 32 de la OMS (específicamente según lo establecido en la tercera parte denominada “Pautas complementarias y de apoyo” del numeral 17, el cual dicta los requerimientos para fabricar preparaciones estériles), a través de una matriz comparativa, en materia de cumplimiento de BPM. Partiendo de los resultados de la matriz, se realizó un

cotejo con el listado de los procedimientos con los que cuenta el laboratorio y se elaboraron el resto de los procedimientos generales que el laboratorio no disponía, en concordancia a las orientaciones de la segunda entidad, finalmente se elaboró y planteó la propuesta de manual para la aplicación de BPM, el cual contó con los procedimientos generales requeridos para la fabricación de medicamentos inyectables, todo esto tuvo el propósito de dar una herramienta de mejora para la fabricación y aseguramiento de la calidad de los medicamentos, que serán seguros y eficaces y mejorarán la salud de los animales. Sumado a esto, el laboratorio tendría una mayor competitividad en el mercado, asegurando optimización de procesos que contribuyen con la eficiencia, la rentabilidad y beneficios para los usuarios de los medicamentos.

Con el fin de asegurar la seguridad y eficacia de los medicamentos inyectables de uso veterinario fabricados, esta investigación llevada a cabo en el periodo 2018-2023, propone una opción más compleja y completa para el cumplimiento de BPM para la fabricación de estos, es por ello que se recomienda la implementación y verificación continua del manual propuesto.

CAPITULO II

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Elaborar un manual de Buenas Prácticas de Manufactura basado en el informe 32 de la Organización Mundial de la Salud en la fabricación de inyectables de un laboratorio veterinario de El Salvador que sirva como una propuesta de implementación.

2.2 Objetivos específicos

- 2.2.1 Comparar los requisitos entre la guía del CAMEVET con los requerimientos del informe 32 de la Organización Mundial de la Salud en materia de la implementación de BPM para la fabricación de medicamentos inyectables a través de una matriz teórica comparativa.
- 2.2.2 Elaborar los procedimientos generales con los que no cuenta el laboratorio, requeridos para el cumplimiento de BPM basados en las recomendaciones del anexo 1 del informe 32 de la OMS específicamente en la fabricación de medicamentos inyectables.
- 2.2.3 Entregar de manera oficial la propuesta de manual al Laboratorio Veterinario para usar a discreción según necesidades de laboratorio y/o exigencias de la autoridad.

CAPITULO III

3.0 MARCO TEÓRICO

3.1 Buenas Prácticas de Manufactura.

3.1.1 Historia

Los antecedentes concernientes a BPM se remontan a 1906, en Estados Unidos, cuando se creó el Federal Food & Drugs Act (FDA). Posteriormente, en 1938, se promulgó el Acta sobre Alimentos, Drogas y Cosméticos, donde se introdujo el concepto de inocuidad. El episodio decisivo, sin embargo, tuvo lugar el 4 de julio de 1962, al conocer los efectos secundarios de la talidomida, hecho que motivó la enmienda Kefauver-Harris la cual estableció que era obligatorio para los fabricantes de medicamentos proporcionar pruebas de la eficacia y seguridad de sus productos antes de que fueran aprobados para su comercialización y la creación de la primera guía de BPM. ⁽⁸⁾

A lo largo de la historia la implementación de BPM, ha surgido a través de la necesidad de ampliar el enfoque de garantía de calidad. Han sido documentadas reuniones de expertos de la OMS desde 1967 con la presentación del primer borrador del texto de las BPM como respuesta a la vigésima Asamblea Mundial de Salud; el texto de BPM revisado, fue estudiado por el Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones Farmacéuticas en 1968 y publicado como un anexo del Informe 22. El texto de las BPM fue reproducido con algunas modificaciones en 1971 en el suplemento de la segunda edición de la Farmacopea Internacional.

⁽⁶⁾

En 1969, cuando la asamblea mundial de la salud recomendó la primera versión del esquema de certificación de la OMS sobre la calidad de los productos farmacéuticos, como objeto de comercio internacional, aceptó al mismo tiempo, el texto de las BPM como una parte integral del Plan. Las versiones revisadas

tanto del esquema de certificación como del texto de las BPM fueron adoptadas en 1975. ⁽⁶⁾

Las directrices de BPM fueron revisadas y ampliadas durante los años 1989-1990, y aprobadas por el Comité de expertos de la OMS sobre las especificaciones de la industria farmacéutica, al mismo tiempo, parte de ellas fueron revisadas y ampliadas estableciendo la filosofía y elementos esenciales de las BPM; estas directrices se hicieron efectivas dos años más tarde como parte integral del "Sistema de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos, Objeto de Comercio Internacional". En 1992 la OMS actualizó las normas y les incluyó mayores exigencias, considerando otros reglamentos internacionales, como por ejemplo las normas ISO. ⁽⁶⁾

En busca de una armonización sobre las pautas requeridas para la implementación de BPM, han surgido diferentes alianzas internacionales como la Unión Europea, cuyo primer lanzamiento de un documento dirigido a las BPM se dio a lugar en 1989, el cuál incluía un anexo para la fabricación de productos medicinales estériles, una segunda edición publicada en Junio de 1992, el cual establecía los principios y directrices sobre las Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos de uso humano y veterinario, en el cual se incluyeron 12 anexos adicionales. A partir de esto se fueron dando más actualizaciones de dicho documento, hasta la creación del volumen 4 de "Las normas que regulan los medicamentos en la Unión Europea" el cual contiene orientaciones para la interpretación de los principios y directrices de buenas prácticas de fabricación de medicamentos para uso humano y veterinario establecidos en las Directivas 91/356 / CEE de la Comisión, modificadas por Directiva 2003/94 / CE, y 91/412 / CEE respectivamente. ⁽³¹⁾

A nivel regional y nacional no existieron informes o normativas para el cumplimiento de BPM hasta los años 2000-2001, con el VI y VII Seminario sobre armonización y control de medicamentos veterinarios impulsado por La Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), el cual surgiría inicialmente como una propuesta y acción a seguir, concluyendo finalmente con la necesidad de impulsar la implementación de BPM en los países miembros que aún no contaban con una norma para tal fin. (25) (26)

La Asamblea General del CAMEVET recomendó que se adoptaran como documentos base de trabajo la Norma de Buenas Prácticas y la Guía de Inspección de Establecimientos Elaboradores de Productos Farmacológicos que fueran presentados en el VI Seminario de armonización de normas de registro y control de medicamentos veterinarios de San José de Costa Rica (7 al 11 de agosto de 2000). No obstante, fue hasta el 2013 que entro en vigencia en El Salvador. (25) (26)

3.1.2 Generalidades

La fabricación de productos farmacéuticos veterinarios implica la garantía de que, el mismo, no generará riesgo a la salud del animal que a la vez pueda generar un impacto en la salud humana, es por ello que la puesta en marcha de las BPM es de vital importancia, siendo estas las normas o requisitos necesarios para producir medicamentos con la calidad necesaria para generar el efecto farmacológico al que está destinado y con el menor riesgo a la salud.

Dentro del concepto de garantía de la calidad, las BPM constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Las

reglamentaciones que rigen las BPM tienen por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos. Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada (en particular, por contaminantes imprevistos) y confusión (causada por la colocación de etiquetas equivocadas en los envases, etc.). (1)

Las BPM, son un instrumento administrativo en virtud del cual el estado se compromete, a petición de una parte interesada a certificar que:

- Está autorizada la venta o distribución del producto.
- Las instalaciones industriales donde se fabrica el producto están sometidas a inspecciones regulares para comprobar si el fabricante se ajusta a las BPM e inspección de la calidad (1).

La Administración de Drogas y Alimentos (FDA), establece que las BPM proporcionan sistemas que aseguran el diseño, la supervisión y el control adecuado de los procesos e instalaciones de fabricación. La adherencia a las reglamentaciones de las BPM asegura la identidad, la solidez, la calidad y la pureza de los productos farmacéuticos al exigir que los fabricantes de medicamentos controlen adecuadamente las operaciones de fabricación. Esto incluye establecer sólidos sistemas de gestión de calidad, obtener materias primas de calidad adecuada, establecer procedimientos operativos sólidos, detectar e investigar las desviaciones de la calidad del producto y mantener laboratorios de pruebas confiables. Este sistema formal de controles en una compañía farmacéutica, si se pone en práctica adecuadamente, ayuda a prevenir instancias de contaminación, confusiones, desviaciones, fallas y errores. Esto asegura que los productos farmacéuticos cumplan con sus estándares de calidad. (14)

Por lo general, un consumidor no puede detectar (a través del olfato, el tacto o la vista) que un medicamento está seguro o si funcionará. Si bien las BPM requieren pruebas, estas por sí solas no son adecuadas para garantizar la calidad. En la mayoría de los casos, las pruebas se realizan en una pequeña muestra de un lote (por ejemplo, un fabricante de medicamentos puede analizar 100 tabletas de un lote que contiene 2 millones de tabletas), de modo que la mayoría del lote puede usarse para pacientes en lugar de destruirse mediante pruebas. Por lo tanto, es importante que los medicamentos se fabriquen en las condiciones y prácticas requeridas por las regulaciones de las BPM para garantizar que la calidad esté incorporada en el proceso de diseño y fabricación en cada paso. Las instalaciones que se encuentran en buen estado, los equipos que se mantienen y calibran adecuadamente, los empleados que están calificados y capacitados, y los procesos que son confiables y reproducibles, son algunos ejemplos de cómo los requisitos del CBPM ayudan a garantizar la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos. ⁽¹²⁾

John Worp en el 2016, definió las BPM como un sistema de control de calidad que garantiza que todos los productos farmacéuticos se prueben y dosifiquen adecuadamente para una efectividad óptima. Señalando además que las BPM aseguran que una empresa siga un conjunto de reglas y reglamentos, produciendo algo que cumpla con todos los requisitos de calidad necesarios. ⁽¹⁵⁾

Los procesos de fabricación deben estar estrictamente definidos y bien controlados, asegurando que cualquier producto se fabrique de acuerdo con especificaciones predefinidas. Durante este control, si algún cambio o alteración afecta el producto, debe analizarse y verificarse para determinar su calidad. Si el producto pierde calidad debido a estas alteraciones, debe descartarse. ⁽¹⁴⁾

3.1.3 Buenas Prácticas de Manufactura para Laboratorios Veterinarios Vigentes En El Salvador.

En el ámbito nacional, El Ministerio de Agricultura y Ganadería es la entidad reguladora encargada de verificar el cumplimiento de las BPM para la Fabricación de Productos Veterinarios, ésta realiza inspecciones al establecimiento apoyados en la Guía de Inspección Para Productos Farmacológicos (Incluyendo Ectoparasiticidas) del CAMEVET (ver Anexo 1). Esta guía consta de una serie de ítems donde se describen 17 títulos en los cuales se investiga el cumplimiento del laboratorio y la relación entre la calidad y seguridad del producto, el trabajador, y su interacción con los productos y procesos durante la elaboración.

(19)

3.2 Comité Americano de Medicamentos Veterinarios (CAMEVET) ⁽⁴⁾

El CAMEVET es un Proyecto Regional que tiene como finalidad facilitar la armonización de normas, registros y controles de medicamentos veterinarios entre los países miembros. La necesidad de luchar contra las enfermedades de los animales a nivel mundial constituyó el motivo por el cual se creó la Oficina Internacional de Epizootias (OIE) gracias al Acuerdo Internacional firmado el 25 de Enero de 1924. En Mayo de 2003 la oficina se convirtió en la Organización Mundial de la Sanidad Animal, pero conserva su acrónimo histórico OIE. La OIE es la organización intergubernamental encargada de mejorar la sanidad animal en el mundo.

El CAMEVET, como grupo de trabajo para la armonización del registro y control de medicamentos veterinarios amparado en el marco de la OIE, está en funcionamiento ininterrumpido desde 1992, cuando se realizó el primer Seminario de Armonización de Normas de Registro y Control de Medicamentos

Veterinarios en la ciudad de Buenos Aires, Argentina. Es una institución única en su tipo ya que aúna los esfuerzos del sector oficial y del sector privado en un marco de discusión franco y abierto.

Los productos del grupo, bajo la forma de normas aplicables al mencionado ámbito, son un conjunto de documentos que permiten bajar al terreno real de los países miembros los requisitos técnicos indispensables para obtener productos veterinarios eficaces, seguros e inoctrinos, equivalentes con los que se recomiendan a nivel internacional.

La sede de la Representación Regional de la OIE para las Américas se encuentra en Buenos Aires (Argentina) y existe una Representación Sub-regional en Ciudad de Panamá (Panamá) que está a cargo de los países de América Central.

3.3 Guía de Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Veterinarios CAMEVET⁽⁴⁾.

En esta guía se describen algunas prácticas recomendadas para la elaboración de medicamentos veterinarios de calidad deseada. Su aplicación, unida a las diversas inspecciones practicadas a lo largo del ciclo de fabricación, garantiza la calidad homogénea y elevada de los lotes de medicamentos producidos.

La aplicación de los siguientes capítulos se extiende a todas las operaciones de fabricación, incluidos el envasado y la rotulación, hasta que el producto alcanza su forma de presentación definitiva.

Se descompone en 17 capítulos, tal y como se describen a continuación:

- Generalidades

- Personal
- Instalación y edificación
- Equipamientos
- Higiene, salud, sanitización y seguridad
- Documentación
- Convenios con terceros
- Materiales
- Producción
- Productos terminados
- Control de calidad
- Estudios de estabilidad
- Auto – inspección y auditoria de calidad
- Reclamaciones y desvíos de la calidad
- Recolección de productos del mercado
- Materiales y productos reprobados
- Devoluciones

Iniciando con las generalidades (Capítulo 1), donde se describen las pautas o requerimientos en los que consta la guía.

En el Capítulo 2, se establecen los requerimientos del fabricante en cuanto a organización y las responsabilidades y competencias profesionales que el personal deberá cumplir. Menciona que las atribuciones individuales pueden ser delegadas para cualquier cargo a excepción de los responsables técnicos, los responsables de producción y responsable de control de calidad siendo cada una de estas desempeñada de manera independiente. Menciona además la importancia de la utilización de programas de entrenamiento adecuado para las tareas y responsabilidades designadas.

En el capítulo 3, se establecen los requerimientos de la instalación y edificación por el fabricante, las cuales deben estar construidas, adaptadas y mantenidas de forma que se adecuen a las operaciones a ser ejecutadas.

El diseño debe minimizar el riesgo de errores y posibilitar la limpieza efectiva y el mantenimiento adecuado, a modo de evitar contaminación cruzada o cualquier efecto adverso sobre la calidad de los productos.

Así también el fabricante debe poseer procedimientos adecuados para el mantenimiento de las instalaciones sin poner en riesgo al personal, equipos y productos.

Por otra parte, las instalaciones deben tener condiciones adecuadas de iluminación, temperatura, humedad, ventilación y ruidos que no afecten al personal, al producto o al funcionamiento de los equipos.

Las distintas áreas entre las cuales destacan área de mantenimiento, área de almacenamiento, área de control de calidad y de producción etc., deben estar separadas entre sí, cumpliendo con los requerimientos de humedad, temperatura, higiene entre otras.

En el capítulo 4 se establecen los requerimientos para los equipamientos, en los cuales su adaptación, diseño y mantenimiento debe ser adecuado a las operaciones a realizar. Deben apuntar a minimizar el riesgo de contaminación y error. Permitir la limpieza y sanitización adecuada, además de no ser aditivos, reactivos o absorbentes al entrar en contacto con el producto.

Los equipos de medición, pesada, registro y control deben calibrarse y comprobarse según métodos adecuados. Debe mantenerse un registro de dichas pruebas.

Los requerimientos para higiene, salud, sanitización y seguridad se encuentran en el Capítulo 5 donde se menciona que el fabricante debe contar con procedimientos escritos que deberán abarcar al personal, a las instalaciones, los equipos, materiales de producción y recipientes, productos de limpieza y desinfección, y cualquier aspecto que pueda ser fuente de contaminación para la producción.

El fabricante debe contar con procedimientos para los respectivos exámenes médicos, control de enfermedades, lesiones, programas de vacunación y monitoreo de acuerdo al producto que se elabore. Se debe excluir al paciente que manifieste lesiones o enfermedades que puedan afectar la producción.

Los empleados deben usar uniformes de trabajo según la actividad a desarrollar, y debe estar limpio y ser cambiado con frecuencia.

Las actividades como fumar, beber, mascar o mantener alimentos, bebidas y medicamentos personales en las áreas de producción, análisis, almacenamiento o en cualquier otra que pueda afectar al producto, deben ser prohibidas.

Los procedimientos de higiene personal y el uso de ropas protectoras deben aplicarse a las personas no pertenecientes a las áreas.

El fabricante debe poseer programas de sanitización donde se describa la frecuencia de ejecución, los métodos y materiales a utilizar y que sean aprobados por los organismos sanitarios, y los responsables de la ejecución.

Deben existir procedimientos de seguridad, incluyendo la descripción de los equipamientos de seguridad necesarios. Así mismo para el caso de incendio o emergencia con la localización, número y tipo de los extintores.

Los requerimientos necesarios para la documentación se encuentran en el Capítulo 6 y establece que debe ser adecuada teniendo como objetivo definir las especificaciones de los materiales y métodos de fabricación y control para asegurar que todo el personal involucrado en la fabricación sepa que hacer y cuando hacerlo. La documentación es importante porque su finalidad es garantizar que las personas autorizadas tengan la información necesaria para llevar a cabo cualquier proceso en la fabricación. Así mismo poseer un registro de todo lo que se lleva a cabo.

En el Capítulo 7 se definen los requerimientos para la documentación de Convenios con Terceros, debe existir un convenio escrito entre ambas partes el cual estipule claramente las obligaciones de cada una de ellas, con el fin de evitar malentendidos que puedan dar como resultado que un producto, trabajo o análisis sean de calidad insuficiente.

En el Capítulo 8 de esta norma se encuentra todo lo referente a los materiales, los procedimientos que deben llevarse a cabo después de la recepción o producción, las condiciones a las cuales deben ser almacenados.

En el caso de las materias primas es importante poseer las especificaciones del proveedor, deben ser identificadas para almacenarse, deben utilizarse solamente las materias primas aprobadas por control de calidad. Menciona las condiciones para aquellas materias primas sujetas a régimen especial de control, materias primas tóxicas, inflamables, explosivas, corrosivas y radioactivas. Quedan establecidos los requerimientos necesarios para materiales de embalaje primarios y secundarios.

Los requerimientos sobre la producción se establecen en el Capítulo 9 y especifica que todo lo relacionado a la fabricación de productos debe llevarse a cabo de acuerdo con los procedimientos escritos y documentados. En este capítulo se contemplan los desvíos en caso de presentarse durante los

procedimientos, así como cualquier discrepancia con los límites preestablecidos. Se detalla que no debe llevarse a cabo de manera simultánea o consecutiva en un mismo sector operaciones con productos distintos, a menos que no exista riesgo de contaminación cruzada.

Es importante la identificación de todo lo relacionado a la producción para evitar riesgo de confusión y errores. El acceso al área de producción debe ser limitado a personas autorizadas. Además, se tiene en cuenta los controles en proceso realizados en las áreas de producción.

El Capítulo 10 es específico para Productos Terminados, y los requerimientos que el fabricante debe seguir para obtener las condiciones para un almacenamiento adecuado, productos en cuarentena, productos sujetos a régimen especial de control. La empresa debe contar con un sistema de distribución que funcione de manera adecuada y mantener registros de todas las actividades relacionadas al almacenamiento y distribución.

Una parte fundamental en la calidad de un producto es garantizarla mediante Control de Calidad, en esta normativa el Capítulo 11 trata de las funciones y atribuciones del Control de Calidad.

Todo fabricante debe disponer de un responsable independiente para esta área, quien debe reportar directamente a la administración superior de la empresa. Así mismo es indispensable disponer de un laboratorio, propio o de terceros, con personal suficiente, capacitado, calificado y equipado para llevar a cabo su función. Las pruebas deben ejecutarse de acuerdo a procedimientos escritos y validados, los equipos deben ser calibrados y los reactivos deben ser de calidad apropiada. El personal debe tener facilidades de acceso a las áreas de producción para realizar muestreos y verificaciones, y debe tener disponible la documentación con especificaciones, procedimientos de muestreo, métodos de

análisis, y todo lo demás que sea indispensable para llevar a cabo el control de calidad.

Capítulo 12 trata de los Estudios de Estabilidad, el fabricante debe establecer un programa escrito para los productos y las condiciones de conservación de las muestras.

Con el fin de asegurar las BPM el fabricante debe contar con un programa de Auto-inspección y Auditoria de Calidad las cuales deben realizarse de manera periódica para verificar el cumplimiento en los aspectos de producción y control de calidad. Estos requerimientos se encuentran en el Capítulo 13.

Capítulo 14 establece que el fabricante debe mantener instrucciones escritas para tratar Reclamos y Desvíos referentes a la calidad de los productos, implementar acciones necesarias, registrar reclamos investigados por completo, crear un sistema para la investigación de los productos afectados por un error o falla en los procedimientos. El responsable de Control de Calidad debe ser involucrado en el estudio de tales problemas. Deben registrarse todas las decisiones y medidas tomadas como resultantes de un reclamo, y anexadas a los correspondientes registros.

El fabricante debe establecer procedimientos apropiados y actualizados para la Recolección de Productos del Mercado. El Capítulo 15 hace referencia a estos requerimientos, los datos contenidos en los registros de distribución deben ser de fácil acceso para el personal responsable. Los productos recolectados deben ser identificados y almacenados en condiciones específicas. Se debe informar a las autoridades competentes de los países a los cuales haya sido enviado el producto, sobre cualquier decisión de recolección bajo sospecha de desvío de calidad.

Capítulo 16 menciona los procedimientos para los Materiales y Productos Reprobados, la importancia de tenerlos por escrito. Deben ser identificados como tales y almacenados en forma controlada mientras aguardan su destrucción, reprocesamiento o devolución a los proveedores.

Capítulo 17, trata de las devoluciones por el mercado, aquellos que se encuentren dentro del plazo de validez deben ser reanalizados y conforme a los datos obtenidos por el Control de Calidad, sufrirá destrucción, reprocesamiento, reembalaje, incorporación en otro granel de partida. Los productos devueltos con plazo de validez vencido deben ser destruidos y se debe registrar el proceso.

3.4 Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. Informe 32 de la OMS. Anexo 1. ⁽⁶⁾

Los productos farmacéuticos deben ser producidos solamente por fabricantes que posean autorización de fabricación, cuyas actividades sean inspeccionadas regularmente por las autoridades nacionales.

La guía de BPM, debe usarse como patrón indispensable en el cumplimiento de las condiciones exigidas por las BPM, lo cual constituye uno de los elementos esenciales del Sistema de la OMS de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional, y como base para la evaluación de las solicitudes de autorización de fabricación y para la inspección de las instalaciones de producción. Dicha guía puede usarse también para la capacitación de funcionarios encargados de la inspección de medicamentos, y la del personal de producción y control de calidad en la industria farmacéutica. Las prácticas adecuadas detalladas en el Anexo 01 del Informe 32 deben ser tenidas

en cuenta como guías generales, y pueden ser adaptadas a las necesidades individuales.

El anexo 1 del Informe 32 de la OMS se compone de tres partes:

La primera parte denominada “Administración de la calidad en la Industria farmacéutica: filosofía y elementos esenciales”, esboza los conceptos generales de la garantía de la calidad, como también los principales componentes o subsistemas de las BPM, que son responsabilidades conjuntas de la administración principal, de la administración de producción y del control de la calidad. Entre estos se incluyen higiene, validación, autoinspección, personal, instalaciones, equipos, materiales y documentación.

Un correcto funcionamiento de la garantía de la calidad, prueba que el medicamento haya sido elaborado bajo regímenes de controles propios del laboratorio basados en reglamentaciones establecidas y los requisitos que proponen las BPM, por tanto se debe verificar que todas las operaciones tales como los procedimientos para la obtención de materia prima, fabricación, envasado, almacenamiento, distribución y todos los controles antes durante y después de la manufactura sean estrictamente vigilados y documentados, por otra parte es muy importante para que se lleve a cabo este cumplimiento, que las responsabilidades gerenciales estén claramente definidas y la participación activa de los departamentos involucrados dentro de la compañía sea llevada a cabo de manera competente de modo que se establezcan programas de auditorías de la calidad mediante la cual se evalúe regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de garantía de la calidad.

Dentro del concepto de garantía de la calidad, las BPM constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada de

acuerdo con las normas de calidad adecuadas. Las BPM tienen como objetivo principal eliminar riesgos de errores que no pueden controlarse al ser de naturaleza externa, tales como contaminación cruzada o confusiones a causa de mala rotulación en envases, es debido a esto que las BPM exigen:

- Que toda documentación de orientación para la fabricación se encuentre detallada, comprensible y sea revisada continuamente de manera que se compruebe el correcto funcionamiento del proceso en los puntos críticos.
- Que la planta de fabricación cuente con una infraestructura y espacios apropiados.
- Que todos los insumos necesarios (materias primas, equipos, materiales de envase y empaque) sean adecuados y se encuentren disponibles en el momento de fabricación.
- Que existan registros del proceso de fabricación, para demostrar que las operaciones han sido realizadas, cualquier desviación debe documentarse e investigarse exhaustivamente.
- Que el personal sea lo suficientemente calificado y capacitado.
- Que se establezca un sistema bien definido en caso de ser necesario el retiro de productos.

La segunda parte denominada, Buenas Prácticas de Producción y Control de Calidad, provee asesoramiento con respecto a las acciones que debe efectuar separadamente el personal de producción y el de control de calidad, para la puesta en práctica de los principios generales de garantía de la calidad.

La tercera parte denominada, Partes complementarias y de apoyo, trata de las pautas de los productos farmacéuticos estériles, no reemplazan a ninguna de las secciones de la primera parte ni de la segunda, hacen resaltar algunos puntos específicos para la fabricación, con el objeto de reducir al mínimo los riesgos de la contaminación microbiológica, por partículas y pirogénica.

3.4.1 Informe 32 de la OMS Tercera parte. Pautas complementarias y de apoyo.

(6)

3.4.1.1 Productos Farmacéuticos Estériles

La producción de preparaciones estériles debe llevarse a cabo en áreas limpias, las cuales deben mantenerse de conformidad con normas apropiadas de limpieza, y se les debe suministrar solamente aire que ha pasado por filtros de comprobada eficiencia.

Las diversas operaciones de preparación de componentes (tales como recipientes y cierres), preparación de productos, llenado y esterilización, deben llevarse a cabo en zonas separadas dentro del área limpia.

Las áreas limpias destinadas a la fabricación de preparaciones estériles se clasifican según las características exigidas de aire, en grados A, B, C, y D. Para obtener aire que posea las características exigidas, deben emplearse los métodos indicados por las autoridades del país respectivo. (Ver Cuadro N° 1).

Cuadro N° 1. Sistema de clasificación del aire en la fabricación de productos estériles ⁽⁶⁾

| Grado | Máximo No. De partículas permitidas por m ³ | | Máximo número de microorganismos viables permitidos por m ³ |
|--|--|---------|--|
| | 0.5 – 5 µm | > 5 µm | |
| A | | | |
| (Estación de trabajo de corriente de aire laminar) | 3.500 | Ninguna | Menos de 1 |
| B | 3.500 | Ninguna | 5 |
| C | 350.000 | 2.000 | 100 |
| D | 3.500.000 | 20.000 | 500 |

Los sistemas de corriente de aire laminar deben suministrar una velocidad de aire homogénea de aproximadamente 0.30 m/s para la corriente vertical y de aproximadamente 0.45 m/s para la corriente horizontal, pero la precisión de la velocidad del aire dependerá del tipo de equipo empleado.

Para alcanzar los grados de aire B, C, y D, el número de cambios de aire debe ser generalmente más alto que 20 por hora en una habitación con un buen patrón de corriente de aire y filtros de aire particulado de alta eficacia (HEPA).

Los valores bajos para los contaminantes son confiables solamente cuando se recoge un elevado número de muestras de aire.

La orientación dada con respecto al número máximo de partículas permitido corresponde aproximadamente al Patrón Federal de los Estados Unidos 209 E

(1992), como sigue: Clase 100 (grados A y B), Clase 10.000 (grado C), y Clase 100.000 (grado D).

Cada operación de fabricación requiere un nivel apropiado de limpieza del aire, para reducir al mínimo los riesgos de la contaminación particulada o microbiana del producto o de los materiales que se están manipulando. En la sección de fabricación de preparaciones estériles se consignan los grados mínimos de aire requeridos para las diferentes operaciones de fabricación.

3.4.1.2 Esterilización

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

Todos los procedimientos de esterilización deben ser validados. Se debe prestar especial atención cuando el método de esterilización adoptado no se conforma a las normas nacionales o a las de la Farmacopea, o bien cuando se emplea con una preparación que no sea una simple solución acuosa o aceitosa.

Antes de aprobar un método de esterilización, debe demostrarse que es adecuado para el producto en cuestión y que es eficaz para alcanzar los niveles de esterilización deseados en todas las partes de cada tipo de carga a ser procesada.

Los indicadores biológicos deben ser considerados solamente como factores adicionales para el control de la esterilización.

Se debe contar con un medio inequívoco de distinguir los productos que han sido esterilizados de los que no lo han sido. Cada canasta, bandeja, u otro tipo de transportador debe ser claramente etiquetado con el nombre del material, el número del lote y una indicación de si ha sido o no esterilizado.

3.4.1.3 Tipos de esterilización

- Esterilización térmica

Cada ciclo de esterilización térmica debe ser registrado mediante equipos apropiados, y con la debida precisión. La temperatura debe registrarse mediante una sonda colocada en el punto más frío de la carga o de la cámara cargada, habiéndose determinado este punto durante la validación; preferiblemente la temperatura debe ser verificada, comparándola con otra temperatura tomada mediante otra sonda independiente colocada en la misma posición.

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

Luego de la etapa de alta temperatura de un ciclo de esterilización térmica, se deben tomar precauciones para evitar que una carga esterilizada se contamine durante el enfriamiento. Todo líquido o gas de enfriamiento que toma contacto con el producto debe esterilizarse, a menos que pueda demostrarse que no se autorizaría el uso de un recipiente que pierde.

Este tipo de esterilización puede efectuarse en productos o materias primas que no sean termolábiles.

- Esterilización con calor húmedo

La esterilización con calor húmedo es apropiada solamente para materiales que puedan mojarse con agua y para soluciones acuosas. Para controlar éste proceso debe tenerse en cuenta tanto la temperatura como la presión. Si se trata de esterilizadores que tienen un drenaje en el fondo de la cámara, tal vez sea necesario registrar también la temperatura en esta posición, durante todo el período de esterilización.

Cuando forma parte del ciclo una fase al vacío, entonces deben efectuarse controles regulares para verificar si la cámara pierde.

Los productos a ser esterilizados, siempre que no se trate de recipientes herméticamente cerrados, deben envolverse en un material que permita la eliminación del aire y la penetración de vapor, pero que impida la recontaminación después de la esterilización. Todas las partes de la carga deben estar en contacto con el agua o el vapor saturado a la temperatura requerida y por el tiempo requerido.

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



Figura N° 1: Equipo de esterilización por calor húmedo (Autoclave). (29)

- Esterilización en calor seco

Cuando se emplea el proceso de esterilización en calor seco, el aire debe circular dentro de la cámara, manteniéndose una presión positiva, para impedir la entrada de aire no estéril. El aire suministrado debe ser pasado por un filtro que retenga microorganismos.



Figura N° 2: Equipo de esterilización por calor seco. (29)

- Esterilización por radiación

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

La dosis de radiación debe ser medida durante el procedimiento de radiación. Con éste fin, se debe emplear dosímetros que sean independientes de la tasa de radiación, que indiquen una medida cuantitativa de las dosis recibida por el producto mismo. Debe verificarse las absorbencias del dosímetro poco después de su exposición a la radiación. Los indicadores biológicos puedan emplearse solamente como un control adicional. Los discos de colores sensibles a la radiación pueden usarse para distinguir entre los envases que han sido sometidos a la radiación y aquellos que no; dichos discos no son indicadores de una esterilización adecuada. La información obtenida debe formar parte del registro del lote.

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

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

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



Figura N° 3: Equipo de esterilización por radiación. (6)

- Esterilización por óxido de etileno

Diversos gases y productos fumigantes pueden emplearse para la esterilización. El óxido de etileno debe utilizarse únicamente cuando ningún otro método es viable. Durante el procedimiento de validación debe demostrarse que el gas no surte ningún efecto nocivo para el producto y que las condiciones y el tiempo asignado a la desgasificación son suficientes para reducir el gas residual y los productos de reacción hasta límites aceptables definidos para el tipo de producto o material. Dichos límites deben ser incorporados a las especificaciones.

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

Antes de su exposición al gas, debe establecerse un equilibrio entre los materiales, la humedad y temperatura requeridas por el proceso. El tiempo

empleado en esta operación debe considerarse en relación con la necesidad de reducir al mínimo posible el tiempo transcurrido antes de la esterilización.

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

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

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



Figura N° 4: Equipo de esterilización por óxido de etileno. (6)

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

Siempre que sea posible, los productos deben ser esterilizados en el recipiente final, preferiblemente por esterilización térmica. Ciertas soluciones y líquidos que no pueden ser esterilizados en el recipiente final, pueden ser filtradas a través de un filtro estéril con poros de tamaño nominal 0.22 micras (o menos), o de uno que tenga características equivalentes de retención de microorganismos, y cargados en recipientes previamente esterilizados. Mediante tales filtros pueden eliminarse bacterias y moho, pero no todos los virus y micoplasmas. Se debe tener en cuenta la posibilidad de complementar el proceso de filtración con algún grado de tratamiento térmico.

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



Figura N° 5: Equipo de filtración. (6)

3.4.1.4 Fabricación de preparaciones estériles

Las operaciones de producción se dividen en tres categorías: la primera, en la cual la preparación se sella en su recipiente final y se somete a una esterilización terminal; la segunda, en la cual la preparación se esteriliza por filtración; y la tercera, en la cual la preparación no puede esterilizarse ni por filtración ni en forma terminal, y por consiguiente debe producirse con materiales de partida estériles y en forma aséptica.

3.4.1.5 Productos esterilizados en forma terminal

Por lo general, las soluciones deben prepararse en un ambiente de grado C, con el objeto de obtener conteos microbianos y particulados bajos, aptos para filtración y esterilización inmediatas. Las soluciones pueden prepararse en ambientes de grado D, siempre que se hayan tomado medidas adicionales para reducir al mínimo la contaminación, como por ejemplo el uso de frascos cerrados. Cuando se trata de preparaciones parenterales, el llenado debe efectuarse en una estación de trabajo de corriente de aire laminar (grado A), en un ambiente de grado C.

3.4.1.6 Productos estériles filtrados

La manipulación de las materias primas y la preparación de soluciones deben efectuarse en un ambiente de grado C. Estas actividades pueden efectuarse también en un ambiente de grado D, siempre que se hayan adoptado medidas adicionales para reducir al mínimo la contaminación, como por ejemplo el uso de recipientes cerrados antes de la filtración. Luego de la filtración estéril, el producto debe manipularse y cargarse en recipientes bajo condiciones estériles en un área de grado A o B, con ambiente de grado B o C, respectivamente.

3.4.1.7 Productos estériles preparados con materias primas en forma aséptica

La manipulación de materia prima y todo procesado posterior debe efectuarse en un área de grado A o B, en ambientes de grado B o C, respectivamente.

3.4.1.8 Acabado de productos estériles

Los recipientes deben ser cerrados mediante métodos debidamente comprobados. Se debe verificar la integridad de algunas muestras empleando procedimientos adecuados.

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

Los recipientes llenos de productos parenterales deben inspeccionarse individualmente. Si la inspección es visual, debe efectuarse bajo condiciones adecuadas y controladas de iluminación. Los inspectores deben someterse a controles regulares de vista, con anteojos puestos si los usan normalmente, y durante las inspecciones deben tener descansos frecuentes. Si se utilizan otros métodos de inspección, éstos deben comprobarse y los aparatos empleados deben ser controlados a intervalos regulares.

3.4.1.9 Personal

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

Todos los empleados (incluyendo el personal de limpieza y mantenimiento) que trabajan en dichas áreas deben someterse regularmente a programas de capacitación en disciplinas relacionadas con la correcta fabricación de productos estériles, incluyendo la higiene y conocimientos básicos de microbiología.

Deben mantenerse elevados niveles de higiene y limpieza personal, y los empleados involucrados en la fabricación de preparaciones estériles deben

recibir instrucciones de que tienen la obligación de informar sobre cualquier situación que pueda causar el desprendimiento de un número anormal de contaminantes, o de contaminantes de diversos tipos; es conveniente que se efectúen exámenes periódicos para determinar si existen dichas condiciones.

A las áreas limpias no deben ingresar personas que visten ropas de calle, y el personal que ingresa a los cambiadores debe vestir ropas protectoras de uso en la fábrica. Con respecto al cambio de ropas y al aseo personal, se deben seguir procedimientos escritos.

El tipo de ropas y la calidad de las mismas debe conformarse al tipo de proceso de fabricación y de lugar de trabajo, y las ropas deben vestirse de tal forma que los productos estén protegidos de la contaminación.

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

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

Cuadro N° 2. Formas de vestir de acuerdo a los tipos de grado de aire (6).

| Grado | Descripción |
|----------|---|
| Grado D | El cabello, y cuando corresponda, la barba deben cubrirse. Se deben usar ropas de protección y calzados o cubrecalzados apropiados. |
| Grado C | El cabello, y cuando corresponda, la barba deben cubrirse. Se deben usar trajes de una o dos piezas, cerrados en las muñecas y con cuello alto, y calzados o cubre calzados apropiados. |
| Grado B: | Un cobertor de cabeza debe cubrir totalmente el cabello, y cuando corresponda, la barba; los bordes inferiores de dicho cobertor deben meterse dentro del cuello del traje; debe usarse una máscara para evitar que la cara desprenda gotas de sudor; deben usarse guantes esterilizados de goma o material plástico que no estén cubiertos de talco, como también calzados esterilizados o desinfectados; las bocamangas de los pantalones deben meterse dentro de los calzados y los extremos de las mangas de las ropas deben meterse dentro de los guantes. |

A cada empleado de la sala de grado B se le debe suministrar vestimenta protectora limpia y esterilizada para cada sesión de trabajo, o al menos una vez al día si los resultados del control lo justifican. Los guantes deben desinfectarse regularmente durante las operaciones, y las máscaras y los guantes deben cambiarse para cada sesión de trabajo, como mínimo.

La limpieza y el lavado de las ropas utilizadas en las áreas limpias debe efectuarse de tal forma que no se les adhieran partículas contaminantes que posteriormente puedan desprenderse de las mismas. Es conveniente contar con instalaciones separadas para dichas ropas. Las operaciones de lavado y esterilización deben efectuarse de conformidad con procedimientos operativos normalizados.

3.4.1.10 Instalaciones

De ser posible, todas las instalaciones deben diseñarse de tal forma que se evite el ingreso innecesario de personal de supervisión o control: El diseño de las áreas

de grado B debe permitir que todas las operaciones puedan ser observadas desde el exterior.

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

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

En la instalación de tuberías y ductos no deben quedar huecos difíciles de limpiar. Siempre que sea posible, se debe evitar la instalación de sumideros y drenajes, o bien excluirlos de las áreas donde se efectúan operaciones asépticas. Donde haya necesidad de instalarlos, deben diseñarse, ubicarse y mantenerse de tal manera que se reduzca al mínimo el riesgo de contaminación microbiana; deben contar con trampas con cierres de aire que sean eficientes y fáciles de limpiar, con el fin de prevenir el sobreflujo. Todo canal ubicado sobre el piso debe ser de tipo abierto y de fácil limpieza, y estar conectado con drenajes que estén fuera del área, para impedir el ingreso de contaminantes microbianos.

Las habitaciones destinadas al cambio de vestimenta deben estar diseñadas como esclusas de aire, para separar las diferentes etapas de dicho cambio, con miras a reducir al mínimo posible la contaminación de las ropas de protección con microorganismos contaminantes. Dichas habitaciones deben limpiarse eficientemente con descargas de aire filtrado. Las instalaciones para el lavado de las manos deben estar ubicadas solamente en las salas de cambio de vestimenta, nunca en los lugares donde se efectúan trabajos asépticos.

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

3.4.1.11 Equipos

- Equipos de aire

Debe mantenerse una presión de aire positiva con relación a las áreas circundantes en todas las condiciones de operación, mediante el suministro de suficiente cantidad de aire filtrado y su limpieza efectiva con descargas del mismo. Para algunas operaciones tal vez sea preciso contar con instalaciones de descontaminación y de tratamiento de aire que sale de un área limpia.

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

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

- Equipos de fabricación

No debe permitirse que una correa transportadora pase a través de una partición colocada entre un área de grado B y un área de proceso de menor grado de esterilidad, a menos que dicha correa se someta a esterilización continua (en un túnel de esterilización, por ejemplo).

De ser posible, para el procesado de productos estériles deben escogerse equipos que puedan ser eficientemente esterilizados por medio de vapor, calor seco u otros métodos.

Siempre que sea posible, el montaje de los equipos y el mantenimiento de los mismos deben ser tales que las operaciones, mantenimiento y reparaciones, puedan llevarse a cabo fuera del área estéril. Los equipos que necesitan ser desmantelados para su mantenimiento deben ser nuevamente esterilizados después del reensamblaje, si esto es viable.

Cuando el mantenimiento de los equipos se efectúa dentro de un área estéril, deben emplearse instrumentos y herramientas estériles, y el área debe ser esterilizada y desinfectada, cuando sea apropiado, antes de volver a iniciar el proceso, en caso de que no se hayan mantenido los patrones de esterilización y/o asepsis durante el trabajo de mantenimiento.

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

- Equipos de tratamientos de agua

Las plantas de tratamiento de agua deben ser diseñadas, construidas y mantenidas de tal forma que se asegure la producción confiable de la de calidad apropiada. En la producción, almacenamiento y distribución se debe procurar impedir el crecimiento microbiano, recurriendo a una circulación constante de 80°C o a no más de 4°C, por ejemplo.

3.4.1.12 Saneamiento, limpieza y desinfección

Es sumamente importante el saneamiento de las áreas limpias. Deben limpiarse en forma completa y con frecuencia y de conformidad con un plan escrito aprobado por el departamento de control de calidad. En caso de que se empleen desinfectantes, debe usarse más de un tipo, cambiándolos periódicamente. Deben efectuarse controles periódicos a fin de detectar cepas de microorganismos resistentes. En vista de su limitada eficacia, la luz ultravioleta no debe usarse en sustitución de la desinfección química.

Los desinfectantes y detergentes deben controlarse para detectar su posible contaminación microbiana y rotarse periódicamente; las diluciones deben mantenerse en recipientes limpios y no deben ser guardadas por mucho tiempo a no ser que hayan sido esterilizadas.

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

Durante las operaciones, las áreas limpias deben controlarse a intervalos preestablecidos, mediante el conteo microbiano del aire y de las superficies; cuando se llevan a cabo operaciones asépticas, dicho control debe ser suficientemente frecuente como para asegurar que el ambiente esté dentro de las especificaciones. Deben tenerse en cuenta los resultados del control en la evaluación de los lotes para su posterior autorización.

3.4.1.13 Control de Calidad

En la prueba de esterilidad debe incluirse no sólo muestras representativas de todo el lote, sino también muestras tomadas de las partes del lote consideradas como más expuestas al riesgo de contaminación, como por ejemplo:

- En el caso de productos que han sido llenados asépticamente, entre las muestras se deben incluir las provenientes de recipientes llenados al inicio y al final del lote y luego de alguna interrupción importante del trabajo.

- Si se trata de productos que han sido esterilizados en sus recipientes finales, debe obtenerse muestras de la parte que potencialmente sea la más fría de la carga.

La prueba de esterilidad a la que se somete el producto acabado debe ser considerada sólo como la última de una serie de medidas de control mediante las cuales se asegura la esterilidad, y sólo puede interpretarse como parte de un conjunto que incluya los registros de las condiciones ambientales y el procesado de los lotes.

Cuando se trata de productos inyectables, se debe considerar el control del agua y de los productos intermedios y acabados para verificar si no contienen endotoxinas, empleando un método bien establecido de la farmacopea, que haya sido comprobado para cada tipo de producto. Para las soluciones de infusión de gran volumen, el control del agua o de los productos intermedios debe efectuarse en todos los casos, además de las pruebas exigidas para obtener la autorización de comercialización del producto acabado. Cuando una muestra no pasa la prueba, debe investigarse la causa y adoptarse las medidas correctivas necesarias.

3.4.1.14 Métodos de control

Proceso

Durante todas las etapas del proceso deben adoptarse precauciones para reducir al mínimo la contaminación, incluso durante las etapas anteriores a la esterilización.

El empleo de medios nutritivos que estimulan el crecimiento microbiano en ensayos destinados a simular las operaciones asépticas (llenado de medios estériles, “llenado de caldos”) constituye un factor importante en la comprobación general de un proceso aséptico. Tales ensayos deben reunir las siguientes características:

- Deben simular lo más fielmente posible operaciones reales, teniendo en cuenta factores tales como la complejidad de las operaciones, el número de empleados que están trabajando y el tiempo de duración
- Debe ser posible que en el(los) medio(s) seleccionado(s) se pueda cultivar un amplio espectro de microorganismos, incluyendo aquellos que se esperaría encontrar en un ambiente donde se efectúa el llenado.
- Deben incluir un número suficiente de unidades de producción para que se tenga un alto grado de seguridad de que, de existir, podrían ser detectados aún los niveles bajos de contaminación.

Se recomienda la inclusión de un mínimo de 3.000 unidades de producción en cada llenado de caldo. Se debe procurar llegar al nivel cero de crecimiento, debiendo ser considerada inaceptable cualquier cifra superior a 0.1% de unidades contaminadas.

Se debe cuidar de que las comprobaciones no incidan negativamente en el proceso.

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

Las actividades efectuadas en áreas estériles deben reducirse al mínimo, especialmente cuando se están efectuando operaciones asépticas y el movimiento de personal debe ser metódico y controlado, con el fin de evitar el excesivo desprendimiento de partículas y organismos por efecto de la actividad demasiado vigorosa.

Es preciso reducir al mínimo la contaminación microbiológica de las materias primas y la “carga biológica” debe ser verificada antes de la esterilización.

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

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

El tiempo transcurrido entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de filtros retenedores de bacterias debe ser lo más breve posible. Debe establecerse un tiempo máximo aceptable para cada producto, teniendo en cuenta su composición y el método de almacenamiento recomendado.

Todo gas utilizado para purgar o recubrir un producto debe pasarse a través de un filtro esterilizador.

La contaminación microbiológica de los productos debe ser mínima antes de la esterilización. Debe establecerse el límite funcional al que puede llegar la

contaminación inmediatamente después de la esterilización, el cual debe estar relacionado con la eficiencia del método a ser empleado y con el riesgo de sustancias pirogénicas. Todas las soluciones, especialmente las parenterales de gran volumen, deben pasar por un filtro que retiene microorganismos, de ser posible inmediatamente antes del proceso de llenado.

Todos los componentes, recipientes de productos a granel y cualquier otro artículo que sea necesario en las áreas estériles donde se efectúan trabajos asépticos, se deben esterilizar y de ser posible, introducir a dichas áreas a través de esterilizadores de dos puntas embutidos en la pared.

Debe validarse la eficacia de cualquier sistema nuevo de proceso, y esa validación debe repetirse a intervalos regulares y especialmente cuando se ha hecho un cambio importante en el procesado o en los equipos utilizados.

3.5 Manuales

Duhalt. K.M. 1997, p. 20., define al manual como un documento que contiene de forma ordenada y sistemática información y/o instrucciones sobre historia, políticas, procedimientos, organización de un organismo social, que se consideran necesarios para la mejor ejecución del trabajo ⁽⁸⁾.

Vivanco V. M. E., en el 2017, describió en su artículo denominado “*Los manuales de procedimientos como herramientas de control interno de una organización*”, la clasificación de manuales de acuerdo al tipo, de la siguiente manera: de organización, departamental, política, calidad, sistema, finanzas, múltiple, puesto, procedimientos, bienvenida, técnicas ⁽³⁷⁾.

Los manuales se diseñan y acoplan de acuerdo a las necesidades o el uso que se le pretenda dar, diferentes entidades brindan recomendaciones sobre el

contenido fundamental de los mismos. La OMS por su parte, ha compartido una plantilla de Manual de Calidad, la cual se basa en normas aceptadas internacionalmente aceptadas y proporciona una guía para los laboratorios clínicos y de salud pública sobre la redacción de políticas y procedimientos en favor de un sistema de gestión de calidad ⁽²³⁾.

CAPITULO IV

4.0 DISEÑO METOLÓGICO

4.1 Tipo de estudio:

La presente investigación tiene un carácter bibliográfico y longitudinal.

Bibliográfico:

La investigación va dirigida como una herramienta actualizada para el cumplimiento idóneo de las BPM de los laboratorios veterinarios en relación con el informe 32 de la OMS, a través de un enfoque teórico fundamentándose en investigaciones bibliográficas.

Longitudinal:

Se pretende recopilar y analizar los requisitos de las normativas actuales vigentes para llevar a cabo la investigación, aplicando la información obtenida en la elaboración de un manual de BPM como propuesta.

4.2 Investigación bibliográfica.

La investigación bibliográfica se realizó en los siguientes lugares:

- Biblioteca Dr. Benjamín Orozco de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.
- Biblioteca Central de la Universidad de El Salvador.
- Biblioteca de la Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer (USAM)
- Ministerio de Agricultura y Ganadería
- Biblioteca de Ciencias Agronómicas Felix Choussy
- Internet.

4.3 Investigación de campo:

El ámbito de aplicación de la presente investigación fue el laboratorio veterinario tomado en estudio.

En la investigación de campo:

- Se visitó al laboratorio, se entrevistó al responsable técnico y se recopiló información sobre el nombre de los procedimientos de operación con los que el laboratorio contaba, relacionados con la fabricación de medicamentos inyectables y se detallaron las áreas de fabricación en general, éstos fueron cotejados con el resultado de la comparativa de la matriz.
- Partiendo del resultado del cotejo final entre los procedimientos con los que contaba el laboratorio versus el resultado de la matriz comparativa se desarrolló la propuesta de manual junto con los procedimientos generales que no disponía el laboratorio, los cuales han sido descritos en la propuesta de manual de BPM en cumplimiento con los requisitos mínimos del Anexo No. 1 del informe 32 de la OMS, respecto específicamente a fabricación de medicamentos inyectables.

4.4 Instrumentos a utilizar para la investigación de campo

4.4.1 Formato de matriz teórica comparativa entre Guía del CAMEVET contra Anexo I del Informe 32 de la OMS.

En la matriz comparativa estarán descritos en las primeras dos columnas, los requisitos relacionados entre sí y que están contenidos en la Guía CAMEVET e informe 32 de la OMS correspondientemente, en la tercera columna la interpretación sobre los requisitos y sus diferencias, la cuarta columna tendrá descritas las propuestas de los procedimientos y respecto a la información del laboratorio en la quinta columna, describirá información de si posee o no el

procedimiento o un documento relacionado (en caso que se trate de chek-list o formularios), esta información será obtenida, luego de una entrevista al director técnico del laboratorio, donde le serán leídos los procedimientos propuestos e indicara si posee o no un procedimiento relacionado. Ver cuadro N° 3.

Cuadro N° 3. Formato de matriz teórica comparativa.

| Formato de matriz teórica comparativa | | | | |
|---|-----------------------|--|------------------------------------|--|
| Guía de CAMEVET versus Anexo I del Informe 32 de la OMS | | | | |
| Fabricación de preparaciones estériles | | | | |
| REQUISITOS ESPECIFICOS PARA LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS INYECTABLES | | INTERPRETACIÓN SOBRE LOS REQUISITOS | PROPUESTA DE PROCEDIMIENTOS | ¿CUENTA CON EL PROCEDIMIENTO O ARCHIVO RELACIONADO? |
| Guía de CAMEVET | Informe 32 OMS | | | |
| Personal | | | | |
| | | | | |
| Instalaciones | | | | |
| | | | | |
| Equipos | | | | |
| | | | | |
| Saneamiento | | | | |
| | | | | |
| Procesado | | | | |
| | | | | |
| Esterilización | | | | |
| | | | | |
| Filtración de productos farmacéuticos que no pueden esterilizarse en su recipiente final | | | | |
| | | | | |
| Acabado de productos estériles | | | | |
| | | | | |

| Control de calidad | | | | |
|--------------------|--|--|--|--|
| | | | | |

Fuente: Elaboración propia.

4.4.2 Formato de manual para la aplicación de BPM basado en la tercera parte del anexo 1 del informe 32 de la Organización Mundial de la Salud en la fabricación de medicamentos inyectables.

4.4.2.1 Diseño del manual de BPM

Para el diseño definitivo del manual se tomará de base, la plantilla de manual de calidad, propuesto por la OMS (ver Anexo No. 4), ajustándose a las recomendaciones del informe 32 de la OMS, junto con las necesidades propias del laboratorio veterinario, en materia de implementación de BPM para la fabricación de medicamentos inyectables. Es importante mencionar que, por motivos de confidencialidad, la información que brinde detalles sobre la identidad del laboratorio (nombres, logos, etc.), serán omitidos o representados de manera ilustrativa.

4.4.2.2 Partes del Manual

- Portada

Para el diseño de la cara del documento, se ha considerado tomar en cuenta la información necesaria, para que el lector tenga una idea del tipo de información que contiene el documento, así:

Cuadro N° 4: Formato de encabezado

| | | |
|--------------|---|----------------------------------|
| LOGO | Manual de Buenas Prácticas de Manufactura | Versión: Vigente a partir de: |
| CONFIDENCIAL | | |

Nombre del Laboratorio:

Dirección:

Teléfono:

Cuadro N° 5: Formato de registro de responsables

| | | |
|-----------------|-----------------|-----------------|
| Elaborado por: | Revisado por: | Aprobado por: |
| Firma | Firma | Firma |
| Nombre | Nombre | Nombre |
| Responsabilidad | Responsabilidad | Responsabilidad |
| Fecha | Fecha | Fecha |

Fuente: Elaboración propia.

La persona que elabora el manual una persona debidamente capacitada en el área de garantía de calidad y cuyos conocimientos le faculten a realizar dicha actividad.

La persona que revisa el manual el Jefe/Gerente de garantía de calidad ya que es la persona más capacitada en el área y además es la responsable de dicho departamento dentro del laboratorio.

La persona que aprueba el manual es el responsable técnico del laboratorio o regente, ya que es el responsable de las puestas en marcha de proyectos y su correcta ejecución.

- Encabezado y pie de página: El encabezado se deberá repetir en todas las páginas del documento (Ver Cuadro N° 4), y en el pie de página deberá ir numerado en formato página X de Y.

- Abreviaturas y siglas

En este apartado serán descritas todas las abreviaturas y siglas que serán utilizadas con el fin que el lector comprenda.

- Definiciones

En este apartado se detallarán algunas definiciones de los conceptos más importantes descritos a lo largo del documento.

- Índice

En este apartado se detallará el contenido del manual y la ubicación exacta de cada ítem.

- Introducción

El apartado de introducción hará mención resumida del contenido del manual, su propósito y el ámbito de aplicación.

- Objetivos

Este apartado hará mención de los objetivos o propósitos del documento.

- Cuerpo del manual

Cada capítulo tendrá básicamente la misma estructura:

- Nombre del capítulo
- Marco reglamentario o base legal
- Documentos de apoyo (listado de procedimientos y/o procedimientos según aplique, formularios de verificación o calificación), según aplique.

Listado de capítulos

- Capítulo I: Personal
- Capítulo II: Instalaciones
- Capítulo III: Equipos
- Capítulo IV: Saneamiento
- Capítulo V: Procesado
- Capítulo VI: Esterilización
- Capítulo VII: Acabado de productos estériles
- Capítulo VIII: Control de calidad
- Cualquier otro capítulo que se considere necesario durante la investigación.

- Apéndices

En este apartado estarán descritos los procedimientos concernientes al capítulo correspondientemente, formularios de verificación o calificación, etc.

4.4.2.3 Estructura de los procedimientos

A continuación, se detalla la estructura básica del procedimiento, en base al diseño de los procedimientos elaborados por el laboratorio, la misma se ha esbozado de manera tal que cumpla con los requisitos mínimos sin embargo podría modificarse de acuerdo a las necesidades y gusto del laboratorio.

- Encabezado

El encabezado deberá llevar de manera ilustrativa la siguiente información: logo de la empresa, código de identificación, número de edición del procedimiento, versión, vigencia, fecha de última actualización, sustituyente (en caso aplique), procedimientos relacionados, véase cuadro N° 6.

Cuadro N° 6: Formato de encabezado de procedimiento general

| | |
|---------------------------------|-------------------------|
| Nombre del Procedimiento | Logo de la empresa |
| Código: | Versión: |
| Sustituye a: | Vigencia: |
| Procedimientos relacionados: | Fecha de actualización: |

Fuente: Elaboración propia

El código del procedimiento a fines ilustrativos estará compuesto por letras (abreviaturas), relacionadas al área, el destino del procedimiento ya sea en referencia al personal, instalaciones, procesos, equipos, etc., además contendrá los últimos dos dígitos del año y números correlativos, separados por números y guiones, por ejemplo: P.O.E. N° A.D.INY.ESTER.D.EQ.X-21-01., significando:

A.D.INY.: Área de inyectables.

ESTER.D.EQ.: Esterilización de equipo.

X: Inicial del equipo.

21: Últimos dos dígitos del año.

01: correlativo.

- Cuerpo del procedimiento

El cuerpo del procedimiento mostrado a continuación es una propuesta, la misma puede ser modificada de acuerdo a las necesidades y gusto del laboratorio.

- Objetivo: el cuál será la meta o propósito del procedimiento.
- Definiciones: en este ítem se expondrán los conceptos más importantes concernientes al procedimiento y su correspondiente significado.
- Referencias: se enlistarán la o las fuentes bibliográficas utilizadas para el desarrollo del procedimiento.

- Alcance: en este apartado se describirá en que área, equipo o etapa se aplicará el procedimiento.
- Responsabilidades: se describirán las personas responsables de ejecutar el procedimiento.
- Materiales y equipos: en este ítem se enlistarán los materiales y equipos necesarios para ejecutar el procedimiento.
- Procedimiento propiamente dicho o desarrollo del procedimiento: como su nombre lo indica, en dicho apartado se hará una descripción de manera general del procedimiento.
- Recomendaciones: en este apartado se indicarán algunas sugerencias o recomendaciones para la correcta ejecución del procedimiento.
- Anexos: en caso aplique en este apartado podrían mostrarse imágenes.
- Control de cambios: en este apartado se describirán todos los cambios realizados al procedimiento, y tendrá básicamente la información contenida en el cuadro N° 7.

Cuadro N° 7 Formato de control de cambios.

| Versión anterior | Motivo del cambio | Responsable | Fecha |
|------------------|-------------------|-------------|-------|
| | | | |

Fuente: Elaboración propia.

4.4.2 Nota de recepción de manual

Con el fin de darle cumplimiento al objetivo de entrega de manera oficial de la propuesta de manual y por motivos de confidencialidad, el comprobante o nota de recepción del manual será demostrado únicamente de forma visual en la ponencia del cumplimiento del mismo, no obstante, se describe a continuación la información o formato de la nota de recepción de documentos.

La nota declarara la siguiente información:

Ciudad y fecha: se describirá el lugar y la fecha en que se redactará la nota.

Cuerpo de la nota: en esta parte se dará el correspondiente saludo, una breve descripción de propósito de la investigación y los correspondientes agradecimientos.

Acuso de recibido:

Nombre de receptor: en este apartado el receptor escribirá su nombre.

Cargo: en este apartado el receptor describirá su función o desempeño en la compañía.

Firma: en este apartado el receptor dibujará su firma.

Sello: en este apartado el receptor estampará el sello de la compañía.

CAPITULO V

5. RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

5.1.1 Comparación de los requisitos entre la guía del CAMEVET con los requerimientos del informe 32 de la Organización Mundial de la Salud en materia de la implementación de BPM para la fabricación de medicamentos inyectables a través de una matriz comparativa.

Para poder comparar los requisitos entre la guía del CAMEVET con los requerimientos del informe 32 de la OMS, fue necesario revisar y contrastar las recomendaciones de ambas normativas en lo que respecta a la fabricación de medicamentos inyectables, por lo que se realizó el respectivo análisis e interpretación de requisitos y se propusieron los nombres de los procedimientos que daban cumplimiento a las recomendaciones del informe. Se cotejaron los procedimientos propuestos contra los procedimientos con los que cuenta el laboratorio y de estos se armaron o actualizaron los procedimientos con los que no cuenta el laboratorio a fin de darle cumplimiento a las recomendaciones que el informe establece.

A continuación se presenta en el cuadro N° 8 la matriz comparativa en la cual están descritos en las primeras dos columnas, los requisitos relacionados entre sí y que están contenidos en la Guía CAMEVET e informe 32 de la OMS correspondientemente, en la tercera columna la interpretación sobre los requisitos y sus diferencias, la cuarta columna tiene descritas las propuestas de los procedimientos y respecto a la información del laboratorio en la quinta columna, describe información de si posee el laboratorio o no el procedimiento o un documento relacionado (en caso que se trate de chek-list o formularios). Ver cuadro N° 8

Cuadro N° 8 Matriz comparativa

| Matriz comparativa | | | | | |
|---|-----------------------|--|---|---|----|
| Guía de CAMEVET versus Anexo I del Informe 32 de la Organización Mundial para la Salud | | | | | |
| Fabricación de preparaciones estériles | | | | | |
| REQUISITOS ESPECIFICOS PARA LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS INYECTABLES | | INTERPRETACIÓN SOBRE LOS REQUISITOS | PROPUESTA DE PROCEDIMIENTOS | ¿EL LABORATORIO CUENTA CON EL PROCEDIMIENTO O ARCHIVO RELACIONADO? | |
| Guía de CAMEVET | Informe 32 OMS | | | | |
| Instalaciones | | | | | |
| - Deben existir instalaciones exclusivas o separadas, con sistema independiente de aire. | | Productos esterilizados en forma terminal: las instalaciones deben cumplir con ambiente de grado C o en caso de que se hayan tomado medidas adicionales (uso de frascos cerrados) podría usarse ambiente de grado D. | Si bien de acuerdo con la guía del CAMEVET, hay información relativa a las instalaciones, esta no describe las condiciones críticas para las áreas estériles, por otro lado el Anexo 1 del informe 32 de la OMS, describe bajo qué condiciones deberá estar equipada o construida las áreas de tipo A, B y C para cada proceso de fabricación | Procedimiento general para la verificación del cumplimiento adecuado de las instalaciones para la fabricación de productos esterilizados en forma terminal. | No |
| - Las áreas productivas deben ser ventiladas de modo adecuado a los productos manipulados, las operaciones realizadas y el ambiente externo, necesitando para eso unidades de control de temperatura, humedad y | | | | | |

Cuadro N° 8 (Continuación)

| | | | | |
|---------------------------------|--|--|---|----|
| filtración cuando sea necesario | | de estériles, en este caso práctico la fabricación de productos esterilizados en forma terminal. | | |
| | <p>Productos estériles filtrados:</p> <p>Etapas I: las instalaciones deben cumplir con ambiente de grado C o en caso de que se hayan tomado medidas adicionales (uso de recipientes cerrados antes de la filtración) podría usarse ambiente de grado D.</p> <p>Etapas II: Luego de la filtración estéril el producto debe manipularse en un área de grado A o B en un ambiente de Grado B o C.</p> | Si bien de acuerdo con la guía del CAMEVET, hay información relativa a las instalaciones, esta no describe las condiciones críticas para las áreas estériles, por otro lado el Anexo 1 del informe 32 de la OMS, describe bajo qué condiciones deberá estar equipada o construida las áreas de tipo A, B y C para cada proceso de fabricación de estériles, en éste caso práctico productos estériles filtrados. | Procedimiento general para la verificación del cumplimiento adecuado de las instalaciones para la fabricación de productos estériles filtrados. | No |
| | Otros productos estériles preparados con materias primas en forma aséptica: | Si bien de acuerdo con la guía del CAMEVET, hay información relativa a las instalaciones, esta no | Procedimiento general para la verificación del cumplimiento adecuado de las instalaciones para la | No |

Cuadro N° 8 (Continuación)

| | | | | |
|--|--|---|--|----|
| | Se debe efectuar en un área de grado A o B en un ambiente de grado B o C | describe las condiciones críticas para las áreas estériles, por otro lado el Anexo 1 del informe 32 de la OMS, describe bajo qué condiciones deberá estar equipada o construida las áreas de tipo A, B y C para cada proceso de fabricación de estériles, en este caso practico los productos estériles preparados con materias primas en forma aséptica. | fabricación de otros productos estériles preparados con materias primas en forma aséptica. | |
| Personal | | | | |
| Con relación a capacitación: - El fabricante debe emplear personal calificado y competente, en número suficiente para la fabricación. - El fabricante debe mantener un programa de entrenamiento inicial | En relación a capacitación: El laboratorio deberá contar con personal adecuadamente calificado y capacitado. Todos los empleados que trabajan en dichas áreas deben someterse regularmente a programas de capacitación, relacionadas con la correcta | Se debe aclarar que la información sustraída de la guía del CAMEVET esta descrita de manera general y ambigua y no especifica requisitos para el personal destinado a la fabricación de medicamentos estériles como tal, sin embargo, | Procedimiento para la capacitación e inducción del personal de la empresa fabricante. | Si |

Cuadro N° 8 (Continuación)

| | | | | |
|--|---|--|--|-----------|
| <p>y continuo en Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) y hacer constar el registro y evaluaciones de este entrenamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Todos los funcionarios deben ser entrenados adecuadamente por el fabricante, para las tareas y responsabilidades designadas y para las BPF. | <p>fabricación de productos estériles, incluyendo la higiene y conocimientos básicos de microbiología.</p> | <p>podría interpretarse que el personal deberá estar capacitándose para tal propósito.</p> | | |
| <p>En relación a condiciones médicas del personal: De acuerdo a la legislación pertinente al sector el fabricante debe tener procedimientos para:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Exámenes médicos de admisión, periódicos y en la dimisión b) Controles de enfermedades, lesiones y alergias específicas. | <p>En relación a condiciones médicas del personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El personal tiene la obligación de informar sobre cualquier situación que pueda causar el desprendimiento de un número anormal de contaminantes por lo que es conveniente que se | <p>Se debe aclarar que la información sustraída de la guía del CAMEVET esta descrita de manera general y ambigua, la OMS por otro lado, describe en las otras partes del informe otros requisitos que complementan la información relativa a las</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Procedimiento para solicitar pruebas de salud para el personal de la empresa fabricante. - Procedimiento de seguimiento sobre resultados de | <p>Si</p> |

Cuadro N° 8 (Continuación)

| | | | | |
|---|--|--|-----------------------------|--|
| <p>c) Programa de vacunación y monitoreo de acuerdo al tipo de productos que se elaboren.</p> <p>d) Prevención de contaminación y monitoreo de personas que manipulen agentes biológicos, químicos y físicos, que puedan perjudicar la salud.</p> <p>Debe ser excluido de la actividad el empleado que manifieste lesiones o enfermedades que puedan afectar la calidad y seguridad de los productos.</p> | <p>efectúen exámenes periódicos para determinar si existen dichas condiciones.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Una persona competente designada debe responsabilizarse acerca de las medidas que deban adoptarse con respecto al personal que podría estar causando situaciones anormales de peligro microbiológico. | <p>BPM en general, por ejemplo, y en relación a las condiciones médicas del personal, establece que deben realizarse algunas pruebas en específico como pruebas oculares, también establece que todo el personal, antes de ser contratado y durante el tiempo de empleo, debe someterse a exámenes médicos, y de manera general.</p> <p>Por otro lado, la guía del CAMEVET, exige de responsabilidad a los empleados respecto a las obligaciones de informar si tuvieran alguna enfermedad o situación que podría comprometer la seguridad y calidad del producto,</p> | <p>exámenes periódicos.</p> | |
|---|--|--|-----------------------------|--|

Cuadro N° 8 (Continuación)

| | | | | |
|--|---|---|--|-----------|
| | | parámetro que se encuentra controlado según el informe 32 de la OMS. | | |
| <p>En relación a la higiene del personal:</p> <p>Deben existir procedimientos escritos de higiene que deberán abarcar al personal.</p> | <p>En relación a la higiene del personal:</p> <p>Con respecto al cambio de ropa y al aseo personal se deberán seguir procedimientos escritos.</p> | <p>El informe 32 de la OMS por medio de la primera y segunda parte, provee información más a detalle sobre la higiene del personal, que incluye el adiestramiento del personal. Describe la obligatoriedad de lavarse las manos antes de entrar a las áreas de fabricación y sugiere que se evite el contacto de las manos directamente con la materia prima que se utiliza para la fabricación de medicamentos estériles. Por otro lado, el informe también sugiere que deben prohibirse algunas actividades como comer, beber, fumar o mantener</p> | <p>Procedimiento general de higiene personal para el ingreso del área estéril.</p> | <p>Si</p> |

Cuadro N° 8 (Continuación)

| | | | | |
|--|--|--|--|----|
| | | <p>artículos que puedan ser alguna fuente de contaminación en el área de fabricación.</p> <p>El CAMEVET por su parte, carece de información que podría encaminar o dirigir al desarrollo de procedimientos que eliminen cualquier riesgo de contaminación por una incorrecta higiene.</p> | | |
| <p>En relación a la vestimenta:</p> <p>Los empleados deben usar uniformes de trabajo de acuerdo con la actividad desarrollada y el uniforme debe estar limpio y ser cambiado con frecuencia.</p> | <p>En relación a la vestimenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La vestimenta de las personas en el lugar de trabajo debe ser acorde al grado del aire del área respectiva. - La limpieza y el lavado de las ropas utilizadas en las áreas limpias deben efectuarse de tal forma que no se les adhieran partículas contaminantes que posteriormente | <p>Si bien la guía del CAMEVET considera el uso de prendas adecuadas para la actividad a desarrollar, esta no brinda más información relativa al uso de vestimenta destinada para la fabricación de medicamentos estériles. El informe 32 de la OMS, por otra parte, recomienda sobre cómo debería realizarse la limpieza de manera de evitar cualquier contaminante que</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Procedimiento general para vestir el uniforme según el grado del aire del área respectiva de producción de estériles. - Procedimiento general para la limpieza y el lavado de la vestimenta utilizado en las áreas limpias. | Si |

Cuadro N° 8 (Continuación)

| | | | | |
|--|---|--|--|----|
| | puedan desprenderse de las mismas. | podría adherirse y posteriormente desprenderse. | | |
| Equipos | | | | |
| <p>En relación al mantenimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los equipamientos deben ser localizados, diseñados, construidos, adaptados y mantenidos en forma de estar adecuados a las operaciones a ser realizadas. - El equipo de medición, pesada, registro y control debe calibrarse y comprobarse a intervalos definidos según métodos adecuados. Debe conservarse, mantenerse un registro | <p>En relación al mantenimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Debe mantenerse una presión de aire positiva con relación a las áreas circundantes en todas las condiciones de operación, mediante el suministro de suficiente cantidad de aire filtrado y su limpieza efectiva con descargas del mismo. - Deben emplearse instrumentos y herramientas estériles. - Todos los equipos, incluyendo esterilizadores, sistemas de filtración de aire, y | <p>El informe 32 de la OMS, provee información más específica para el uso adecuado y mantenimiento de los equipos destinados exclusivamente al área de fabricación de medicamentos estériles, teniendo cuidado y control de presiones positivas y sus suministros, su limpieza y mantenimiento, el uso de equipos estériles y la sugerencia de un plan de mantenimiento, comprobación y control de los equipos y de los sistemas de tratamiento de agua.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Procedimiento general para el control de los parámetros de presión y grado de aire. - Procedimiento general para el mantenimiento de esterilizadores. - Procedimiento general para el mantenimiento de sistemas de tratamiento de agua. - Procedimiento general para el | Si |

Cuadro N° 8 (Continuación)

| | | | | |
|--|--|---|---|-----------|
| <p>en archivo de estas pruebas.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los equipamientos de lavado y limpieza deben ser escogidos y utilizados de forma que no constituyan fuentes de contaminación. | <p>sistema de tratamiento de agua, incluso destiladores, deben ser sometidos a un plan de mantenimiento, y comprobación y control; debe registrarse la autorización de uso otorgada después del mantenimiento de los mismos.</p> <p>-</p> | <p>Por otra parte, la guía del CAMEVET, brinda información únicamente de localización de equipos, calibración y comprobación de los mismos.</p> | <p>mantenimiento de destiladores.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Procedimiento general para la esterilización de equipos. - Procedimiento general de limpieza y esterilización de instrumentos. | |
| Saneamiento | | | | |
| <p>En relación a las áreas o instalaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Debe existir un programa de sanitización, con la descripción: <ul style="list-style-type: none"> a) de la frecuencia de ejecución; b) de los métodos y de los materiales utilizados, aprobados por los Organismos Sanitarios; | <p>En relación a las áreas limpias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deben limpiarse en forma completa y con frecuencia y de conformidad con un plan escrito aprobado por el departamento de control de calidad. - Durante las operaciones, deben controlarse a intervalos | <p>El informe 32 de la OMS en la primera parte brinda información a detalle sobre los procedimientos que deben seguirse para ejecutar un correcto saneamiento, procedimientos en los cuales se incluya información concerniente con los</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Procedimiento general para la limpieza y sanitización del área de fabricación de estériles. - Procedimiento general para controlar la calidad del aire en el área. | <p>No</p> |

Cuadro N° 8 (Continuación)

| | | | | |
|---|--|--|--|--|
| <p>c) los responsables de ejecución</p> | <p>preestablecidos, mediante el conteo microbiano del aire y de las superficies.</p> | <p>horarios de limpieza, métodos, equipos, y materiales a ser empleados, y las instalaciones objeto de la limpieza; además sugiere que dichos procedimientos deben ser ejecutados con frecuencia, finalmente concluye con la manera en que se controlara o comprobara la ausencia de microorganismos que es a través de pruebas microbiológicas.</p> <p>La guía del CAMEVET por otro lado, describe únicamente que debe existir un programa de saneamiento que describa la frecuencia, métodos, materiales y los responsables de la ejecución.</p> | | |
|---|--|--|--|--|

Cuadro N° 8 (Continuación)

| | | | | |
|---|--|--|--|-----------|
| <p>En relación a los desinfectantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deben existir procedimientos escritos de higiene que deberán abarcar los materiales de producción y recipientes, los productos de limpieza y desinfección, y cualquier aspecto que pueda constituir fuente de contaminación para el producto que se elabora. | <p>En relación a los desinfectantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En caso de que se empleen desinfectantes, debe usarse más de un tipo, cambiándolos periódicamente. Deben efectuarse controles periódicos a fin de detectar cepas de microorganismos resistentes, deben controlarse para detectar su posible contaminación microbiana. | <p>El CAMEVET describe información escueta respecto a los desinfectantes, ya que no brinda información relevante a tipos, usos u otra información funcional. Por otro lado, el informe 32 de la OMS, describe la forma de uso de los desinfectantes como deben rotarse o cambiarse con el fin de evitar resistencias, los controles que se deben hacer a fin de detectar microorganismos resistentes y la detección de su posible contaminación.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Procedimiento general para verificar la carga microbiana del ambiente y superficies del área de fabricación de estériles clase B y C. - Procedimiento general para determinar la efectividad antimicrobiana de los desinfectantes utilizados para la esterilización del área. | <p>No</p> |
| Procesado | | | | |
| <p>En relación a la calidad del agua:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El fabricante deberá proceder | <p>En relación a la calidad del agua:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deben controlarse regularmente las fuentes de provisión de agua, los | <p>Si bien la guía del CAMEVET, describe ciertos parámetros a controlar sobre la calidad del agua, como por</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Procedimiento general para determinar la calidad del agua. | <p>Si</p> |

Cuadro N° 8 (Continuación)

| | | | | |
|--|---|--|--|-----------|
| <p>periódicamente a la evaluación físico-química y microbiológica del agua de abastecimiento y de aquellas resultantes de los procesos de purificación, utilizadas en la formulación de los productos.</p> | <p>equipos de tratamiento de agua y el agua tratada, para verificar si existen sustancias químicas, contaminación biológica, o contaminación con endotoxinas, con el fin de asegurar, antes de usarla, que el agua cumple con las especificaciones correspondientes al uso que se le quiere dar. Deben mantenerse registros de los resultados obtenidos y de las medidas adoptadas.</p> | <p>ejemplo evaluaciones fisicoquímicas y microbiológicas del agua de abastecimiento y del agua purificada, ésta no describe otros puntos críticos considerados en el informe 32 de la OMS, tal es el caso de la verificación de la inexistencia de contaminación biológica, o contaminación con endotoxinas así como también, el mantener los registros de los resultados obtenidos.</p> | | |
| <p>No descrito para condiciones estériles.</p> | <p>Con relación al flujo del personal en áreas estériles:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El movimiento de personal debe ser metódico y controlado, con el fin de evitar el excesivo | <p>Es evidente que no hay parámetro de comparación por la inexistencia de recomendaciones relativas al flujo del personal según la guía del CAMEVET, sin embargo, y tal como lo</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Procedimiento general para controlar el flujo del personal, dentro del área estéril. | <p>Si</p> |

Cuadro N° 8 (Continuación)

| | | | | |
|---|---|--|---|----|
| | desprendimiento de partículas y organismos por efecto de la actividad demasiado vigorosa. | describe el informe 32 de la OMS, debe ser controlado el movimiento del personal con el fin de evitar cualquier riesgo de contaminación al desprender partículas y organismos después de efectuar cualquier actividad vigorosa. | | |
| No descrito para condiciones estériles. | <p>Con relación a la calidad de las materias primas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es preciso reducir al mínimo la contaminación microbiológica de las materias primas y la “carga biológica” debe ser verificada antes de la esterilización. | Es evidente que no hay parámetro de comparación por la inexistencia de recomendaciones relativas con la calidad de las materias primas, sin embargo, y tal como lo describe el informe 32 de la OMS, es necesario verificar y reducir al mínimo la contaminación microbiológica de las materias primas previo a la fabricación o esterilización. | - Procedimiento general para determinar la calidad microbiológica de las materias primas utilizadas en la fabricación de estériles. | No |

Cuadro N° 8 (Continuación)

| | | | | |
|--|---|--|---|-----------|
| <p>Con relación a la limpieza y sanitización de recipientes: El diseño y la estructura de los equipamientos deber apuntar a la minimización de la contaminación cruzada, evitar riesgo de error y permitir su limpieza y sanitización.</p> | <p>Con relación a la limpieza y sanitización de recipientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El intervalo entre el lavado y el secado y la esterilización de los componentes, recipientes de productos a granel y otros equipos, como también el intervalo entre la esterilización y el uso, deben ser lo más breves posibles, y deben someterse a un límite de tiempo. | <p>El informe 32 de la OMS en la primera parte describe información complementaria respecto a la limpieza y sanitización de recipientes, describiendo que se pueda efectuar eficientemente la limpieza y mantenimiento de los mismos, con el fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo y la suciedad, y en general todo aquello que pueda influir negativamente en la calidad de los productos y abona en la tercera parte que el intervalo de lavado, secado, esterilización y el uso deben ser lo más breves posibles. Por otro lado, la guía del CAMEVET describe que el diseño y la estructura de los equipamientos debe permitir su limpieza y sanitización.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Procedimiento general para la limpieza y esterilización de los componentes y recipientes de productos a granel. | <p>Si</p> |
|--|---|--|---|-----------|

Cuadro N° 8 (Continuación)

| | | | | |
|-----------------------|--|--|---|----|
| No descrito. | <p>Con relación a la preparación de una solución y su esterilización o filtración:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El tiempo transcurrido entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de filtros retenedores de bacterias debe ser lo más breve posible. Debe establecerse un tiempo máximo aceptable para cada producto, teniendo en cuenta su composición y el método de almacenamiento recomendado. | <p>Es evidente que no hay parámetro de comparación por la inexistencia de recomendaciones relativas a la preparación de una solución y su esterilización o filtración según la guía del CAMEVET, sin embargo, el informe 32 de la OMS recomienda que debe limitarse el tiempo transcurrido en la fabricación de una solución y su esterilización o filtración y recomienda como deben ser los filtros con el fin de reducir al máximo una posible contaminación.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Procedimiento general para la preparación de una solución y su esterilización o filtración. | Si |
| Esterilización | | | | |
| No descrito. | <p>Con relación a la esterilización de productos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se puede efectuar la esterilización por medio | <p>Es evidente que no hay parámetro de comparación por la inexistencia de recomendaciones relativas a</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Procedimiento general para la esterilización de | Si |

Cuadro N° 8 (Continuación)

| | | | | |
|--|--|--|-----------------------------------|--|
| | <p>de calor húmedo o seco, del óxido de acetileno (u otro agente esterilizador apropiado), por filtración y el subsiguiente llenado aséptico de los recipientes finales estériles, o por irradiación con radiación ionizante (pero no con radiación ultravioleta, a menos que éste procedimiento haya sido totalmente comprobado). Cada método tiene sus aplicaciones y limitaciones particulares. De ser posible y conveniente, el método de elección debe ser la esterilización térmica.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Todos los procedimientos de esterilización deben ser validados. En todo | <p>la esterilización de productos según la guía del CAMEVET, por otro lado, el informe 32 de la OMS, provee algunas de instrucciones sobre los tipos de esterilización a efectuar, y hace una serie de recomendaciones con el fin de aprobar el método de esterilización que mejor se acople a las condiciones propias de cada producto a fin de garantizar que alcanza los niveles de esterilización deseados. Agrega también, que todos los procedimientos de esterilización deben ser validados. Por otro lado, recomienda que la verificación del correcto funcionamiento de la esterilización debería</p> | <p>los productos en cuestión.</p> | |
|--|--|--|-----------------------------------|--|

Cuadro N° 8 (Continuación)

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | <p>caso, el método de esterilización debe conformarse a las autorizaciones de fabricación y comercialización.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antes de aprobar un método de esterilización, debe demostrarse que es adecuado para el producto en cuestión y que es eficaz para alcanzar los niveles de esterilización deseados en todas las partes de cada tipo de carga a ser procesada. Este trabajo de verificación debe repetirse a intervalos preestablecidos, o anualmente como mínimo, también cuando se han introducido modificaciones | <p>hacerse regularmente o al menos al año y deben registrarse los resultados de cada verificación.</p> | | |
|--|--|--|--|--|

Cuadro N° 8 (Continuación)

| | | | | |
|---------------------------------------|---|--|---|----|
| | importantes en los equipos. Así mismo, deben mantenerse registros de los resultados obtenidos. | | | |
| No descrito. | Se debe contar con un medio inequívoco de distinguir los productos que han sido esterilizados de los que no lo han sido. | Es evidente que no hay parámetro de comparación por la inexistencia de recomendaciones relativas al proceso de distinción de productos esterilizados de los que no, de acuerdo a la guía del CAMEVET, sin embargo, el informe 32 de la OMS recomienda que debe existir un medio inequívoco para distinguir dichos productos. | - Procedimiento general para distinguir los productos que han pasado por el proceso de esterilización y los que no. | Si |
| Acabado de productos estériles | | | | |
| No descrito. | Con relación a la integridad de las muestras de producto terminado: <ul style="list-style-type: none"> - Los recipientes deben ser cerrados mediante métodos debidamente | Es evidente que no hay parámetro de comparación por la inexistencia de recomendaciones relativas a la integridad de las muestras | - Procedimiento general para la verificación de la integridad de algunas muestras | Si |

Cuadro N° 8 (Continuación)

| | | | | |
|--|---|---|---|--|
| | <p>comprobados. Se debe verificar la integridad de algunas muestras empleando procedimientos adecuados.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los recipientes cerrados herméticamente al vacío deben verificarse mediante el control de muestras de los mismos, para establecer si el vacío se ha mantenido después de transcurrido un tiempo predeterminado. - Los recipientes llenos de productos parenterales deben inspeccionarse individualmente. Si la inspección es visual, debe efectuarse bajo condiciones adecuadas y controladas de | <p>de producto terminado, según la guía del CAMEVET, sin embargo el informe 32 de la OMS, describe algunas recomendaciones para verificar el cierre hermético de las muestras de producto terminado. Por otro lado, provee las recomendaciones para inspeccionar los recipientes llenos de preparaciones parenterales, además incluye que los inspectores deben someterse a controles regulares de vista.</p> | <p>del producto fabricado.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Procedimiento general para la verificación del correcto funcionamiento del cierre al vacío. - Procedimiento general para la inspección de recipientes llenos de productos parenterales. | |
|--|---|---|---|--|

Cuadro N° 8 (Continuación)

| | | | | |
|---------------------------|--|--|---|----|
| | <p>iluminación. Los inspectores deben someterse a controles regulares de vista, con anteojos puestos si los usan normalmente, y durante las inspecciones deben tener 95 descansos frecuentes. Si se utilizan otros métodos de inspección, éstos deben comprobarse y los aparatos empleados deben ser controlados a intervalos regulares.</p> | | | |
| Control de calidad | | | | |
| No descrito. | <p>Con relación a la prueba de esterilidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La prueba de esterilidad a la que se somete el producto acabado debe ser considerada sólo como la última de una serie de medidas de | <p>Es evidente que no hay parámetro de comparación por la inexistencia de recomendaciones relativas a pruebas de esterilidad según la guía del CAMEVET, sin embargo, la OMS a través del informe 32, establece</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Procedimiento general para la prueba de esterilidad de producto terminado. - Procedimiento general para la | Si |

Cuadro N° 8 (Continuación)

| | | | | |
|--|--|--|---|--|
| | <p>control mediante las cuales se asegura la esterilidad, y sólo puede interpretarse como parte de un conjunto que incluya los registros de las condiciones ambientales y el procesado de los lotes.</p> <p>- Los lotes que no pasan la prueba inicial de esterilidad no pueden ser aprobados sobre la base de una segunda prueba, a menos que se lleve a cabo una investigación del tipo de organismo encontrado, de los registros sobre las condiciones ambientales y el procesado de los lotes, y como resultado de la misma se</p> | <p>una serie de recomendaciones orientadas a la demostración de que un medicamento es estéril. Además ejemplifica que sobre la base de una prueba inicial de esterilidad negativa no puede realizarse una segunda prueba a menos que se demuestre que se ha tratado de un factor externo que ha dado un posible falso positivo. Finalmente, recomienda que se debe considerar el control del agua y de los productos intermedios y acabados para verificar que no contienen endotoxinas bacterianas.</p> | <p>determinación de endotoxinas bacterianas de preparaciones inyectables.</p> | |
|--|--|--|---|--|

Cuadro N° 8 (Continuación)

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | <p>demuestre que la prueba original no era válida.</p> <ul style="list-style-type: none">- Cuando se trata de productos inyectables, se debe considerar el control del agua y de los productos intermedios y acabados para verificar si no contienen endotoxinas. Cuando una muestra no pasa la prueba, debe investigarse la causa y adoptarse las medidas correctivas necesarias. | | | |
|--|--|--|--|--|

Fuente: Elaboración propia.

Como puede observarse en el cuadro N° 8 Matriz teórica comparativa, las recomendaciones que el informe 32 de la OMS establece en la tercera parte son más específicos que los requisitos o recomendaciones que la guía del CAMEVET provee, en lo relacionado a la fabricación de medicamentos inyectables, ya que, en repetidas ocasiones, esta última describe requisitos ambiguos o no describe información relevante en el punto a estudiar. Se comprueba que muchos de los procedimientos están adaptados o actualizados al informe 32 de la OMS, no obstante, y con el propósito de darle cumplimiento a todas las recomendaciones que el informe 32 de la OMS en la tercera parte del Anexo I establece, se requiere por parte del laboratorio la actualización de los siguientes procedimientos:

- Procedimiento general para especificaciones de requerimiento de diseño de áreas para fabricación de inyectables veterinarios.
- Procedimiento general para la limpieza y sanitización del área de fabricación de estériles.
- Procedimiento general para verificar la carga microbiana del ambiente y superficies de área de fabricación de estériles en ambientes tipo B y C.
- Procedimiento general para determinar la calidad microbiológica de materias primas no estériles utilizadas en la fabricación de inyectables.
- Procedimiento general para determinar la efectividad antimicrobiana de los desinfectantes utilizados para la esterilización del área.

5.1.2 Elaboración de los procedimientos generales con los que no cuenta el laboratorio, requeridos para el cumplimiento de BPM basados en las recomendaciones del anexo 1 del informe 32 de la OMS específicamente en la fabricación de medicamentos inyectables.

Para darle cumplimiento a este objetivo, primero se obtuvo la información referente a la comparativa de la matriz, posterior al análisis y cotejo se sustrajeron aquellos procedimientos con los que el laboratorio no contaba o necesitaba una actualización respecto a los requerimientos del informe 32 de la OMS, a continuación se investigaron algunas recomendaciones extras para armar cada procedimiento y afinarlos de manera que pudieran estar en cumplimiento con los requisitos que el informe en la tercera parte del Anexo I recomienda.

A continuación, se muestran los procedimientos elaborados o actualizados en cumplimiento con las recomendaciones que el informe 32 de la OMS establece, en lo relativo a la fabricación de medicamentos inyectables.

| | | | |
|---------------------------------|--|----------------------------|------------|
| TÍTULO: | PROCEDIMIENTO GENERAL PARA ESPECIFICACIONES DE REQUERIMIENTO DE AREAS PARA FABRICACION DE INYECTABLES VETERINARIOS. | | LOGO |
| Código: | P.O.E.Nº.CUMP.INST.INY-23-01 | Versión: | 02 |
| Sustituye a: | edición 01 | Vigencia: | 3 años |
| Procedimientos relacionados: | A establecer por el fabricante. | Fecha de actualización: | 15-03-2023 |

1. Objetivo

- Que el diseño y las construcciones de las áreas de fabricación de productos inyectables sea de manera que brinden la seguridad al personal, al medio ambiente y la forma farmacéutica veterinaria que se va a fabricar, que permita una facilidad para la limpieza adecuada de las áreas.
- Que el área cumpla con los requisitos de las normativas de buenas prácticas de manufactura vigentes

2. Definiciones

- **Ambiente de grado A:** zona donde se realizan operaciones de alto riesgo tales como la zona de llenado, de bandejas de tapones, de ampollas y 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 nivel del punto de trabajo en entorno abierto. Debe demostrarse y validarse el mantenimiento de la laminaridad. Se puede utilizar un flujo de aire unidireccional y velocidades más bajas en aisladores cerrados y con guantes.

- **Ambiente de grado B:** entorno para la zona de grado A en el caso de preparación y llenado asépticos.
- **Ambiente de grado C y D:** zonas limpias para realizar fases menos críticas de la fabricación de productos estériles.
- Cualquier área, para su fabricación, envasado, llenado, almacenamiento de un producto farmacéutico veterinario debe ser diseñada de manera que se puedan operar efectivamente.

3. Referencias

- 1) Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las preparaciones Farmacéuticas: 32º informe. (Serie de informes técnicos; 823); (1992). Anexo 1. Ginebra. Disponible en http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41379/1/WHO_TRS_823_spa.pdf

4. Alcance

- El presente procedimiento debe aplicarse durante el diseño y verificación del cumplimiento adecuado del área de fabricación de productos esterilizados en su forma terminal.

5. Responsabilidades

- Es responsabilidad del encargado del área llenar el formato de especificación de requerimiento de área (Ver anexo 1).
- Es responsabilidad del jefe de mantenimiento presentar los planos de las áreas que se solicitaron a construcción a todos los jefes de validación, cumplimiento, calificación y gerencias.
- Es obligación de todas las jefaturas involucradas dar el visto bueno al plano presentado por mantenimiento, verificando que cumpla con todos los requisitos necesarios para la fabricación de productos farmacéuticos veterinarios.

- Es responsabilidad del jefe de cumplimiento capacitar al responsable externo/interno encargado de la construcción del área, para el entendimiento de los planos.
- Es responsabilidad del proveedor externo/interno encargado de la construcción ejecute de al pie de la letra el requerimiento que le entrega la empresa al momento de construir las áreas.
- Es responsabilidad del jefe de mantenimiento darle seguimiento a que el proveedor externo/interno ejecute de manera correcta los requerimientos solicitados.
- Es responsabilidad de los dueños de la empresa apoyar todo proyecto que se presente con el fin de que las áreas cumplan con los requerimientos necesarios para la fabricación de productos farmacéuticos veterinarios.

6. Materiales y Equipo

- Papel Bond base 20
- Computadora con la capacidad de ejecutar programas de diseño.

Desarrollo de procedimiento

7. Generalidades

7.1. Condiciones ambientales

- Según sea la calidad requerida, las áreas deben cumplir con los siguientes requisitos:

7.1.1. Grado A:

| <u>Parámetro</u> | <u>Estático</u> | | |
|---------------------|--|---------|--|
| Tamaño de Partícula | Máximo No. De partículas permitidas por m ³ | | Máximo número de microorganismos viables permitidos por m ³ |
| | 0.5 – 5 µm | > 5 µm | - |
| | 3,500 | Ninguna | Menos de 1 |
| Temperatura | 18 – 25 C | | |

| | |
|---------------------------------------|--------------|
| Humedad | 65% |
| Presión | ≥ 15 Pa |
| Cambios de aire (mínimos) por hora | NA |

7.1.2. Grado B:

| <u>Parámetro</u> | <u>Estático</u> | | |
|---------------------------------------|--|-------------|--|
| Tamaño de Partícula | Máximo No. De partículas permitidas por m ³ | | Máximo número de microorganismos viables permitidos por m ³ |
| | 0.5 – 5 μ m | > 5 μ m | - |
| | 3,500 | Ninguna | 5 |
| Temperatura | 18 – 25 C | | |
| Humedad | 65% | | |
| Presión | ≥ 15 Pa | | |
| Cambios de aire (mínimos) por hora | 20 50 | | |

7.1.3. Grado C:

| <u>Parámetro</u> | <u>Estático</u> | | |
|---------------------------------------|--|-------------|--|
| Tamaño de Partícula | Máximo No. De partículas permitidas por m ³ | | Máximo número de microorganismos viables permitidos por m ³ |
| | 0.5 – 5 μ m | > 5 μ m | - |
| | 350,000 | 2,000 | 100 |
| Temperatura | 18 – 25 C | | |
| Humedad | 65% | | |
| Presión | ≥ 10 Pa | | |
| Cambios de aire (mínimos) por hora | 20 50 | | |

7.1.4. Grado D:

| Parámetro | Estático | | |
|------------------------------------|--|--------|--|
| Tamaño de Partícula | Máximo No. De partículas permitidas por m ³ | | Máximo número de microorganismos viables permitidos por m ³ |
| | 0.5 – 5 µm | > 5 µm | - |
| | 3,500,000 | 20,000 | 500 |
| Temperatura | 18 – 25 C | | |
| Humedad | 65% | | |
| Presión | ≥ 5 Pa | | |
| Cambios de aire (mínimos) por hora | 10 20 | | |

7.2. Creación del comité evaluador

7.2.1. Todos los proyectos de construcción o remodelación de un área de inyectables para la fabricación de productos inyectables veterinarios deben ser evaluados por todos los jefes involucrados con el fin de asegurar que cumpla con todos los requerimientos necesarios exigidos por la normativa vigente.

7.2.2. Los jefes involucrados deben ser por lo menos:

- Jefe/gerente de mantenimiento
- Jefe/gerente de calificación
- Jefe/gerente de validación
- Jefe/gerente de la planta de Inyectables
- Jefe/gerente de cumplimiento o garantía de calidad
- jefe/gerente de control de calidad
- jefe/gerente de investigación y desarrollo

Nota: El jefe/Gerente del área será el encargado de realizar este comité.

7.3. Responsabilidades del comité evaluador

- 7.3.1.** El jefe/gerente del área deberá convocar las reuniones necesarias para el análisis del proyecto de la construcción o remodelación del área.
- 7.3.2.** Jefe/gerente de mantenimiento elaborara un esquema del área nueva o a remodelar con los requerimientos solicitados en el formato autorizado llamado especificaciones de requerimientos de área (Ver Anexo 1).
- 7.3.3.** Una vez revisado y aprobado con el comité evaluador el formato con los requerimientos exigidos para la construcción o remodelación del área, este se entregará al encargado interno/externo de la construcción o remodelación del área.

Nota: El jefe/gerente del área será el encargado de llenar el formato de especificaciones de requerimientos de área, solicitando en dicho formato el cumplimiento de todos los requisitos necesarios para la fabricación de productos farmacéuticos veterinarios.

Nota: La especificación de requerimientos de área deben solicitarse por cada una de las áreas nuevas que se construirán o se remodelarán.

7.4. Responsabilidades del encargado interno/externo de la construcción o remodelación del área.

- 7.4.1.** El encargado interno/externo de la construcción y remodelación deberá ser capacitado por el jefe/gerente de Buenas Prácticas de Manufactura con el fin de que pueda entender el formato de especificaciones de requerimientos de área para la ejecución correcta.

- 7.4.2. El encargado interno/externo de la construcción y remodelación deberá dar todo el equipo de protección al personal que realizará dichas operaciones.
- 7.4.3. Una vez iniciado el proyecto el comité evaluador deberá realizar inspecciones periódicas (Criterio del comité) cada cierto tiempo para que los requerimientos sean ejecutados de manera que se solicitaron.
- 7.4.4. Si en las inspecciones el comité evaluador encuentra observaciones, estas deben ser informadas inmediatamente al encargado de la construcción o remodelación para poder subsanar lo observado.
- 7.4.5. Si se realiza algún cambio durante el proceso de construcción se realizará el paso 7.3.1 al 7.3.3, para su aprobación y continuación de la construcción o remodelación del área.

8. Documentación

- Todos los documentos generados durante el proyecto deberán ser guardados por cumplimiento y anexados al plan de calificación del área.

9. Frecuencia

- Cada vez que se construya o remodele un área

10. Anexos

- Anexo 1: Formato de especificación de requerimientos de área

Histórico de cambios

| Edición Anterior N° | Descripción/cambio realizado | Edición Nueva N° | Responsable del cambio | Fecha |
|---------------------|--|------------------|------------------------|------------|
| Edición 01 | -Modificación del literal 7.1 -Modificación del literal 7.2 -Modificación del literal 7.3 -Modificación del literal 7.4 | Edición 02 | Karla Henríquez | 12-01-2023 |

ANEXO 1

| LOGO | ESPECIFICACION DE REQUERIMIENTOS DE AREA | Edición 2 |
|------------------------------|--|-----------|
| Fecha de validez: 15-03-2023 | | |

1. Información General

| | |
|------------------------------|--|
| Nombre del departamento | |
| Descripción del uso del área | |
| Código del área | |

2. Dimensiones del área

| No. | Descripción | Requiere | | Especificación |
|-----|-------------|----------|----|----------------|
| | | Si | No | |
| 1 | Largo | | | |
| 2 | Ancho | | | |
| 3 | Alto | | | |

| 3. Materiales de construcción | | | | |
|--------------------------------------|--------------------|-----------------|-----------|-----------------------|
| No. | Descripción | Requiere | | Especificación |
| | | Si | No | |
| 1 | Sistema mixto | | | |
| 2 | Tabla roca | | | |

| 4. Detalles | | | | |
|--------------------|--------------------|-----------------|-----------|-----------------------|
| No. | Descripción | Requiere | | Especificación |
| | | Si | No | |
| 1 | Curva sanitaria | | | |
| 2 | Puertas | | | |
| 3 | Ventanas | | | |
| 4 | Pared | | | |
| 5 | Techo | | | |
| 6 | Piso | | | |
| 7 | Pintura | | | |
| 8 | Desagüe | | | |
| 9 | Tuberías | | | |

| 5. Servicios | | | | |
|---------------------|------------------------|-----------------|-----------|-----------------------|
| No. | Descripción | Requiere | | Especificación |
| | | Si | No | |
| 1 | Línea para computadora | | | |
| 2 | Línea para teléfono | | | |
| 3 | Sistema eléctrico | | | |
| 4 | Iluminación | | | |

| 6. Servicios críticos | | | | |
|------------------------------|--------------------|-----------------|-----------|-----------------------|
| No. | Descripción | Requiere | | Especificación |
| | | Si | No | |
| 1 | Agua potable | | | |

| | | | | |
|---|----------------------|--|--|--|
| 2 | Agua purificada | | | |
| 3 | Agua desmineralizada | | | |
| 4 | Aire comprimido | | | |
| 5 | Aire acondicionado | | | |
| 6 | Extractor de polvos | | | |
| 7 | Inyector de aire | | | |
| 8 | Gas propano | | | |

| 7. Seguridad | | | | |
|--------------|-------------------------|----------|----|----------------|
| No. | Descripción | Requiere | | Especificación |
| | | Si | No | |
| 1 | Extintor | | | |
| 2 | Alarma contra incendios | | | |
| 3 | Lampara de emergencia | | | |
| 4 | Puerta de emergencia | | | |

| |
|-----------------------|
| Observaciones: |
|-----------------------|

| | | | |
|------------------------------|--|-------------------------|------------|
| TITULO: | PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN DEL ÁREA DE FABRICACIÓN DE ESTÉRILES. | | LOGO |
| Código: | P.O.E.Nº.LIMP.SAN.AREA.INY-23-01 | Versión: | 2 |
| Sustituye a: | Edición 01 | Vigencia: | 3 años |
| Procedimientos relacionados: | A establecer por el fabricante. | Fecha de actualización: | 25-01-2023 |

1. Objetivo

- Definir los pasos a seguir para la ejecución de la limpieza y sanitización de las áreas de fabricación de estériles para mantener un ambiente controlado de contaminación microbiana.

2. Definiciones

Área de fabricación de estériles:

- **Limpieza:** Es la eliminación del material extraño (polvo, tierra, detritus orgánicos, etc.) de la superficie inerte o viva, y que, en su efecto de barrido, elimina también a los agentes biológicos superficiales. El agua, jabón o detergente, y el secado posterior son los elementos básicos del proceso. La temperatura y la calidad del limpiador químico, que incluye desincrustantes, pH del medio y la técnica de lavado, son determinantes en la actividad de limpieza del material inerte.
- **Desinfección:** Procedimiento que, utilizando técnicas físicas o químicas, permite eliminar, matar, inactivar o inhibir a un gran número de microorganismos encontrados en el ambiente; por lo que, en dependencia del agente antimicrobiano utilizado, lograremos una desinfección propiamente o un efecto esterilizante.
- **Solución desinfectante:** Soluciones antimicrobianas utilizados en procesos de desinfección y limpieza de las áreas en planta de producción,

con el objetivo de minimizar o destruir microorganismos para mantener la integridad de las áreas

- **Solución detergente:** Es la preparación realizada con agua y jabón líquido para la realización de la limpieza de áreas, superficies y equipos. Para esto se debe tener en cuenta las instrucciones del fabricante.

3. Referencias

- 1) Rodríguez, A. (2006). La desinfección-antisepsia y esterilización en la atención primaria de salud. Laboratorios. Rev Cubana Med Gen Integr, 22(3). Recuperado el 04 de noviembre de 2017, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252006000300013.
- 2) Raya Ortega L, Vázquez Torres V, Cabrera Víquez M. Isabel. Guía de uso de antisépticos en el hospital. Hospital Regional de Málaga. Consejería de Salud. Servicio Andaluz de Salud. Julio de 2016. Disponible en <http://www.hospitalregionaldemalaga.es/LinkClick.aspx?fileticket=uuF9t-4rtzQ%3D&tabid=338>

4. Alcance

El presente procedimiento debe aplicarse para todas las áreas de producción de fabricación de productos estériles.

5. Responsabilidades

La limpieza y desinfección de áreas son factores importantes que deben llevarse a cabo de manera adecuada por lo tanto responsabilidad de:

- El personal operativo encargado de la limpieza y sanitización del área productiva es responsable de la ejecución correcta de este procedimiento.
- El Jefe o supervisor del departamento es responsable de velar que se cumpla lo descrito en este procedimiento.

- El representante de control de calidad es el responsable de verificar, evaluar y autorizar las limpiezas realizadas en estas áreas, en ausencia de algún representante de control de calidad el jefe o supervisor de área lo realizara.
- El representante de control de calidad o jefe, supervisor del área son los responsables directos de la liberación del área en el momento que se requiera.

6. Materiales y Equipo

- Mopas
- Wypall
- Extensores
- Depósitos
- Trapeadores
- Etiquetas de área limpia
- Alcohol etílico 70% v/v
- Alcohol etílico al 90%
- Desinfectante según plan anual autorizado
- Atomizador
- Botas de seguridad
- Lentes de seguridad
- Agua potable
- Agua purificada
- Solución detergente
- Bitácora de área

7. Desarrollo

7.1. Generalidades

- 7.1.1** La Limpieza debe realizarse con personal capacitado para la correcta ejecución del procedimiento.
- 7.1.2** Antes de iniciar la Limpieza se deben tener todos los utensilios necesarios para la realización de esta misma. (Mopas, extensores, contenedores con agua potable/purificada, Wypall, Solución detergente)
- 7.1.3** El personal debe tener el equipo de protección necesario para la realización de la limpieza.

7.2 Limpieza de techos

- 7.2.1** La limpieza de techos del área se debe iniciar colocando la mopa contraria al lado donde se encuentre la entrada al área, iniciando desde la izquierda hasta llegar a la derecha del techo en dirección hacia la puerta.
- 7.2.2** Retirar el exceso de polvo del techo con una mopa limpia, luego impregnar otra mopa limpia con solución detergente y con movimientos firmes realizando los movimientos descritos en el paso anterior.
- 7.2.3** Con ayuda de una mopa limpia impregnada con agua potable retirar del techo el detergente colocado con los mismos movimientos del paso 7.2.1, repetir este paso hasta retirar por completo el detergente, una vez retirado realizar de nuevo el paso 7.2.1 pero con agua purificada, para retirar el remanente de detergente.

7.3 Limpieza de paredes.

- 7.3.1** Esta actividad debe realizarse por cada pared de la que conste el área.

- 7.3.2** Las paredes del área se deben limpiar en el orden siguiente: La pared de la derecha de la entrada al área, y seguir el orden hasta llegar a la pared que se encuentra a la izquierda de la entrada al área, los movimientos de limpieza deben ser de la curva sanitaria que une al techo con la pared de arriba hacia abajo en un solo movimiento directo.
- 7.3.3** Retirar todo el exceso de polvo de las paredes con la ayuda de una mopa limpia
- 7.3.4** Impregnar una mopa limpia con solución detergente y limpiar todas las paredes del área como se explica en el punto 7.3.2.
- 7.3.5** Con ayuda de una mopa limpia impregnada con agua potable retirar de las paredes el detergente colocado con los mismos movimientos del paso 7.3.2, repetir este paso hasta retirar por completo el detergente, una vez retirado realizar de nuevo el paso 7.3.2 pero con agua purificada, para retirar el remanente de detergente.

7.4 Limpieza de rejillas de inyección/Extracción de aire.

- 7.4.1** Solicitar al personal de mantenimiento el desmontaje de la rejilla del área.
- 7.4.2** Trasladar la rejilla al área de lavado de la planta.
- 7.4.3** Colocar solución detergente, limpiarla con ayuda de una esponja a modo de retirar toda la suciedad.
- 7.4.4** Lavar con suficiente agua potable hasta retirar el exceso de detergente.
- 7.4.5** Realizar un último enjuague con agua purificada.
- 7.4.6** Con ayuda de un Wypall secar la rejilla a modo que no quede ningún residuo de agua.
- 7.4.7** Trasladarla al área y solicitar la ayuda de mantenimiento el montaje de esta.

7.5 Limpieza de piso.

- 7.5.1 La Limpieza del piso se realiza desde el fondo del área hacia afuera de la misma.
- 7.5.2 Con la ayuda de una mopa limpia retirar el exceso de polvo del piso.
- 7.5.3 Impregnar una mopa limpia con solución detergente y con movimientos rectos y firmes limpiar de adentro hacia afuera en todo el piso del área.
- 7.5.4 Repetir el paso anterior, pero con agua potable suficiente hasta retirar todo el detergente.
- 7.5.5 Realizar una vez más la limpieza, pero con agua purificada para arrastrar todo el exceso de detergente.

7.6 Aplicación del Sanitizante.

- 7.6.1 Colocar la solución desinfectante según el plan anual autorizado en el equipo utilizado para realizar la sanitización.
- 7.6.2 Aplicar el sanitizante hasta cubrir todas las partes del área.
- 7.6.3 Dejar que el sanitizante realice su acción alrededor de 15 minutos, una vez pasado ese tiempo el área ya puede ser revisada por las personas responsables y liberar el área para la utilización de la misma.

Nota: Cada proceso de limpieza/sanitización deberá ser documentado en la bitácora del área para efectos de trazabilidad.

8 Frecuencia

- La limpieza del área se realiza posterior a la utilización de esta.
- La vigencia de la Limpieza es de 24 horas, por lo que pasado este tiempo se tiene que realizar de nuevo.

- El sanitizante utilizado variara depende el plan anual vigente que se encuentre autorizado por control de calidad.

9 Recomendaciones

- Utilizar personal capacitado para la correcta ejecución del procedimiento.
- Tener la cantidad necesaria de utensilios y en buen estado para la correcta ejecución del procedimiento.
- Seguir el plan anual de rotación de sanitizante autorizado por control de calidad.

10 Anexos

- **Anexo 1. Bitácora de operación/limpieza/sanitización de área de fabricación de estériles**

Histórico de cambios

| Edición Anterior N° | Descripción/cambio realizado | Edición Nueva N° | Responsable del cambio | Fecha |
|---------------------|---|------------------|------------------------|------------|
| Edición 01 | -Modificación del literal 4.4 -Modificación del literal 4.5 -Modificación del literal 4.6 | Edición 02 | Karla Henríquez | 12-01-2023 |

| | | | |
|------------------------------|---|-------------------------|------------|
| TÍTULO: | PROCEDIMIENTO GENERAL PARA VERIFICAR LA EFECTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE LOS DESINFECTANTES UTILIZADOS PARA LA ESTERILIZACIÓN DEL ÁREA. | | LOGO |
| Código: | P.O.E.Nº.VERIF.EFEC.AM.DES-23-01 | Versión: | 2 |
| Sustituye a: | Edición 1 | Vigencia: | 3 años |
| Procedimientos relacionados: | A establecer por el fabricante. | Fecha de actualización: | 21-03-2023 |

1. Objetivo

- Verificar el correcto funcionamiento de los desinfectantes utilizados para la esterilización del área de fabricación de estériles midiendo la efectividad antimicrobiana de los mismos.

2. Definiciones

- **Agente de Limpieza:** Agente que elimina de la superficie de las instalaciones y equipos residuos de productos que pueden inactivar a los agentes sanitizantes o albergar microorganismos.
- **Agente Esporicida:** Agente que destruye esporas fúngicas y bacterianas cuando se usa en una concentración suficiente durante un tiempo de contacto específico. Se espera que mate todo microorganismo vegetativo.
- **Agente Sanitizante:** Agente que reduce, en superficies inanimadas, la cantidad de toda forma de vida microbiana, incluyendo hongos, virus y bacterias.
- **Antiséptico:** Agente que inhibe o destruye microorganismos sobre un tejido vivo, incluyendo la piel, cavidades orales y heridas abiertas.
- **Descontaminación:** Eliminación de microorganismos mediante desinfección o esterilización.

- **Desinfectante:** Agente físico o químico que al aplicarse sobre una superficie destruye o elimina formas vegetativas de microorganismos nocivos.
- **Desinfectante Químico:** Agente químico que se emplea en superficies y objetos inanimados para destruir virus, bacterias y hongos infecciosos, aunque no necesariamente sus esporas. Los agentes antivirales y esporicidas pueden considerarse como una clase especial de desinfectantes. Grupos relacionados con la medicina con frecuencia caracterizan a los desinfectantes de alto, mediano o bajo nivel según su eficacia frente a varios microorganismos.
- **Esterilizante:** Agente que destruye toda forma de vida microbiana, incluyendo hongos, virus y todas las formas de bacterias y sus esporas. Los esterilizantes son agentes líquidos o de fase vapor.

3. Referencias

1. Díaz Enriquez E., Mayo Abad O. Miró Frutos I., Pérez-Gutiérrez Y., Tsoraeva A. (2017). Determinación de la eficacia de los desinfectantes empleados en las áreas asépticas de un centro productor de biofarmacéuticos. Centro Nacional de Biopreparados, Mayabeque, Cuba. Facultad de Ingeniería Química, Universidad Tecnológica de La Habana “José Antonio Echeverría”, Habana, Cuba <http://scielo.sld.cu/pdf/vac/v26n2/vac02217.pdf>
2. Perdomo Morejon, Z. E., Quijada Gallardo, K. V. (2019). Determinación de la efectividad antimicrobiana de cuatro desinfectantes y validación de la limpieza en el área de unidad de cuidados intensivos del hospital de diagnóstico. Universidad de El Salvador. El Salvador. 16103780.pdf (ues.edu.sv)
3. Arias Palacios J. Hernandez Esquivel L., Marín Díaz J. C., Navarro Peña N., Santos Arévalo N. (2012). Evaluación del método dilución

neutralización aplicado a un desinfectante según la Norma Técnica Colombiana 5473 de 2007. Grupo de Biotecnología Ambiental e Industrial (GBAI). Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias. Colombia. <http://www.scielo.org.co/pdf/unsc/v17n1/v17n1a08.pdf>

4. Latimer G.W. Official Methods of Analysis of AOAC International. (2023) Method 960.09 Germicidal and detergent sanitizing action of disinfectants. 22nd edition. <https://dokumen.tips/documents/aoac-96009-det-de-accion-germicida-de-desinfectantes.html>

4. Alcance

- El presente procedimiento debe aplicarse durante la verificación del cumplimiento adecuado de la efectividad antimicrobiana de los desinfectantes utilizados para la esterilización del área.

5. Responsabilidades

- Es responsabilidad del analista de microbiología ejecutar de manera correcta este procedimiento
- Es responsable del jefe de microbiología verificar que el procedimiento se ejecute correctamente.
- Es Responsabilidad del encargado del área

6. Materiales y equipo

Contador de partículas

Balómetro

Termohidrómetro

Manómetro de presión diferencial

Placas con medios de cultivo

Desarrollo de procedimiento

7. Generalidades

- Por cada cambio de desinfectante que se utilice en la sanitización de las áreas este tendrá que ser analizada su eficacia según este procedimiento.
- Cada desinfectante utilizado, se debe tener el certificado de calidad y su respectiva hoja de seguridad.
- Los desinfectantes evaluados fueron los siguientes:
Cloruro de alquil dimetil bencilamonio
Alcohol Isopropilico 70%
Cidex OPA (Naftaldehido)

7.1 Preparar el inóculo de prueba

- 7.1.1** Inocular tres tubos en agar TSA inclinado para las bacterias mesófilas y Agar Saboraud Dextrosa para hongos y levaduras.
- 7.1.2** Incubar a Temperatura de 30 - 37°C durante 24 horas.
- 7.1.3** Adicionar después del periodo de incubación 2.0 mL de solución salina estéril más cuatro perlas de ebullición y recolectar en un tubo estéril para cada microorganismo
- 7.1.4** Registrar la transmitancia de cada solución madre a una longitud de onda de 580 nm, llevando como blanco la solución salina.
- 7.1.5** Verificar transmitancia obtenida de cada microorganismo y registrarla en tabla.
- 7.1.6** Realizar diluciones seriadas de la solución madre hasta llegar 10⁸ UFC/mL (suspensión de prueba), para inocular los desinfectantes a una concentración de 10² UFC/mL para el conteo inicial.
- 7.1.7** Hacer diluciones seriadas para el conteo inicial de cada una de las suspensiones de prueba hasta llegar a la dilución 10² .

- 7.1.8** Realizar el recuento inicial en placa mediante el método de placa vertida con agar Plate Count, por duplicado inoculando 0.1 ml y 1 ml de esta dilución. Este recuento permite calcular el recuento inicial de microorganismo en el desinfectante.

7.2 Identificación de las bacterias

- 7.2.1** Realizar la resiembra de las colonias con morfologías similares en medio de TSA para realizar la tinción de Gram para observar morfología de las bacterias aisladas.
- 7.2.2** Realizar una resiembra en agar Baird Parker por el método de extendido incubando 35-37°C por 24h, pasar directamente a la prueba en tubo en el cual se toma una asada y se introduce al tubo con caldo de infusión cerebro corazón incubando a 35-37°C por 24h para enriquecer después se toma una asada, se introduce al tubo con plasma para luego incubar a 35-37°C por 24h y observar si hay formación de coagulo.
- 7.2.3** Realizar la prueba de catalasa para bacterias gram positivas en la cual una formación de burbujas equivale a una prueba positiva.
- 7.2.4** Realizar la prueba de coagulasa para bacterias catalasa positiva realizando la prueba en lámina.
- 7.2.5** Después de obtener el 72% crecimiento de las colonias en el medio Baird Parker recoger por medio del arrastre con solución salina al 0.9% para ser almacenados en crioviales con glicerol al 2%
- 7.2.6** Una vez recogida en el criovial refrigerar a -5°C y pasadas las 24 horas llevarlas al ultracongelador para luego ser identificadas por medio del equipo Vitek.

7.3 Procedimiento para la evaluación de desinfectantes por el método de dilución en placa

- 7.3.1** Preparar los desinfectantes y pipetear 9.9 mL de cada una de las diluciones y los desinfectantes puros en tubos de ensayo estériles.
- 7.3.2** A cada uno de los tubos conteniendo los 9.9 mL del desinfectante en estudio agregar 0.1 mL (1%) de suspensión de prueba (se utiliza un tubo diferente para cada microorganismo de prueba a una concentración inicial de 10^8 UFC/mL), de tal forma que cada tubo inicie con 10.0 mL de desinfectante.
- 7.3.3** Agitar cuidadosamente y contar el tiempo.
- 7.3.4** Para cada desinfectante evaluado, se utilizan 15 tubos de ensayo con 9.0 mL de agua peptonada + Tween 80 al 1% (neutralizante).
- 7.3.5** Rotular cinco tubos con el tiempo de 1 min y el nombre del cada microorganismo de prueba, realizar lo mismo para los tubos de 10 y 15 min.
- 7.3.6** Transferir 1 ml de cada uno de los tubos con desinfectante y microorganismo de prueba, en los tiempos indicados (1, 10 y 15 min), a cada tubo de ensayo con 9.0 mL agua peptonada con Tween 80 al 1%.
- 7.3.7** Mezclar cuidadosamente y transferir 1 mL de cada uno ellos a dos placas de Petri estériles de 90mm×15 mm.
- 7.3.8** Adicionar de 15 a 20 mL de agar Plate Count fundido a una temperatura entre 45 y 50 °C, mezclar y dejar solidificar.
- 7.3.9** Incubar a 35-37 °C durante 48 h.
- 7.3.10** Realizar el conteo de las colonias obtenidas en las placas duplicadas para cada tiempo de muestreo y para cada microorganismo.

7.4 Fórmula para Calcular la reducción decimal para cada tiempo y microorganismo mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de reducción} = \frac{N_0 - N_{t=x}}{N_0} \times 100$$

- Dónde: N_0 : recuento inicial del microorganismo en el desinfectante.
- $N_{t=x}$: recuento del microorganismo específico en el desinfectante en el tiempo $t = x = (1, 10 \text{ o } 15 \text{ min})$

8. Documentación

- Es responsabilidad del jefe de microbiología enviar los resultados de la evaluación realizada.

9. Recomendaciones

- Que el jefe de área de fabricación de estériles revise anualmente los procedimientos de limpieza y desinfección del área de fabricación de estériles comparando con manuales oficiales para realizar modificaciones en caso de ser necesario y así mantener la calidad y eficacia que se requiere para el área.
- Que el jefe de área de fabricación de estériles capacite al personal que realiza la limpieza y desinfección periódicamente para la práctica del procedimiento propuesto para evitar la resistencia microbiana por medio de la rotación de los desinfectantes, para una limpieza y desinfección eficaz.
- Que el jefe de área de fabricación de estériles asigne personal para la evaluación periódica de las sustancias químicas utilizadas para la limpieza y desinfección del área.

10. Frecuencia

- Cada vez que sea necesario la evaluación microbiológicamente un desinfectante

- Por cada cambio de desinfectante en el área.

11. Anexos

Histórico de cambios

| Edición Anterior N° | Descripción/cambio realizado | Edición Nueva N° | Responsable del cambio | Fecha |
|---------------------|------------------------------|------------------|------------------------|------------|
| Edición 01 | | Edición 01 | Karla Henríquez | 12-01-2023 |

Anexo 1: Tabla de resultados de tramitancia para microorganismos y recuento obtenido.

Anexo 2: Tabla de Efectividad de desinfectante

Anexo 1: Tabla de resultados de tramitancia para microorganismos y recuento obtenido.

| Microorganismos | Medio de cultivo | Temperatura/ tiempo de incubación | Tramitancia observada | Recuento obtenido (UFC/mL) |
|--|------------------|--------------------------------------|-----------------------|----------------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 | TSA | 35 °C/ 24 horas | | |
| <i>Salmonella enterica</i> spp <i>typhimurium</i> ATCC 14028 | TSA | 35 °C/ 24 horas | | |
| <i>Escherichia coli</i> ATCC 11229 | TSA | 35 °C/ 24 horas | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442 | TSA | 35 °C/ 24 horas | | |
| <i>Candida albicans</i> ATCC 10231 | ASD | 25 °C/ 44 horas | | |
| <i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404 | ASD | 25 °C/ 44 horas | | |

Anexo 2: Tabla de Efectividad de desinfectante

| Cloruro de alquil dimetil bencilamonio | | | | |
|--|-----------------------|--------|--------|------------|
| Microorganismo | Reducción decimal (%) | | | Resultados |
| | 1 min | 10 min | 15 min | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 | | | | |
| <i>Salmonella enterica</i> spp <i>typhimurium</i> ATCC 14028 | | | | |
| <i>Escherichia coli</i> ATCC 11229 | | | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442 | | | | |
| <i>Candida albicans</i> ATCC 10231 | | | | |
| <i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404 | | | | |

- Especificaciones: Se debe observar una reducción del 99.999% dentro de los primeros 30 segundos para todos los microorganismos de prueba.

| Alcohol Isopropilico 70% | | | | |
|---|-----------------------|--------|--------|------------|
| Microorganismo | Reducción decimal (%) | | | Resultados |
| | 1 min | 10 min | 15 min | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 | | | | |
| <i>Salmonella enterica</i> spp typhimurium ATCC 14028 | | | | |
| <i>Escherichia coli</i> ATCC 11229 | | | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442 | | | | |
| <i>Candida albicans</i> ATCC 10231 | | | | |
| <i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404 | | | | |

- Especificaciones: Se debe observar una reducción del 99.999% dentro de los primeros 30 segundos para todos los microorganismos de prueba.

| Cidex OPA (Naftaldehido) | | | | |
|---|-----------------------|--------|--------|------------|
| Microorganismo | Reducción decimal (%) | | | Resultados |
| | 1 min | 10 min | 15 min | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 | | | | |
| <i>Salmonella enterica</i> spp typhimurium ATCC 14028 | | | | |
| <i>Escherichia coli</i> ATCC 11229 | | | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442 | | | | |
| <i>Candida albicans</i> ATCC 10231 | | | | |
| <i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404 | | | | |

- Especificaciones: Se debe observar una reducción del 99.999% dentro de los primeros 30 segundos para todos los microorganismos de prueba.

| | | | |
|------------------------------|--|-------------------------|------------|
| TÍTULO: | PROCEDIMIENTO GENERAL PARA VERIFICAR CARGA MICROBIANA DEL AMBIENTE Y SUPERFICIES DEL AREA DE FABRICACIÓN DE ESTERILES CLASE B Y C | | LOGO |
| Código: | P.O.E.Nº.VERIF.CA.MI.AS.-23-01 | Versión: | 2 |
| Sustituye a: | Edición 01 | Vigencia: | 3 años |
| Procedimientos relacionados: | A establecer por el fabricante. | Fecha de actualización: | 15-01-2023 |

1. Objetivo

- Establecer los pasos a seguir para la evaluación de condiciones microbiológicas de las áreas de fabricación de productos estériles y verificar que las condiciones ambientales cumplan con las especificaciones de trabajo establecidas.

2. Definiciones

- **Carga microbiana:** Cantidad de microorganismos viables en o sobre un sujeto, una superficie o un material orgánico, que se cuantifica con el objeto de esterilización o descontaminación.
- **Desinfectante:** Procedimiento que logra un efecto bacteriostático, no actuando generalmente sobre las formas resistentes bacterianas. Un desinfectante es aquel que se utiliza en objetos o ambiente inanimado.
- **Desinfección:** Procedimiento que, utilizando técnicas físicas o químicas, permite eliminar, matar, inactivar o inhibir a un gran número de microorganismos encontrados en el ambiente.
- **Área Estéril:** Libre de todos los microorganismos vivos, donde la probabilidad de que un microorganismo superviva es de 1 en 1 millón.
- **Esterilización:** Es el uso de un procedimiento físico o químico para destruir todos los microorganismos, incluyendo un número considerable de esporas resistentes de bacterias.

- **Análisis de tendencia:** Datos provenientes de un programa rutinario de monitorio ambiental.
- **TSA:** Agar Triptona soya
- **SAB:** Agar Sabouraud Dextrosa.

3. Referencias

1. British Standars and European Standars (2015) Cleanrooms and associated controlled environments ISO 14644-1:2015. Europa
2. United States Pharmacopoeia 30. Capitulo general 1116. Evaluación microbiológica de cuartos limpios y otros ambientes controlados.

4. Alcance

- El presente procedimiento debe aplicarse durante el monitoreo del ambiente y superficies del área de fabricación de estériles, de acuerdo con la programación autorizada en el plan anual.

5. Responsabilidades

- Es responsabilidad del jefe de área, con el jefe de Microbiología y el jefe de validaciones establecer los puntos críticos de muestreo del área.
- Los analistas son responsables de la ejecución correcta de este procedimiento.
- Es responsabilidad del Encargado del departamento de microbiología programar los monitoreos de áreas y equipos.
- Es responsabilidad de los encargados del área de microbiología realizar los pasos indicados para la lectura de placas, según este procedimiento.
- Es responsabilidad de Control de calidad enviar el programa autorizado al jefe encargado del área informando los monitoreos mensuales.

6. Materiales y equipo

- Cuentas de colonias
- Zapateras
- Gorros
- Mascarilla
- Tirro
- Lapicero
- Gasas estériles
- Placas de Petri con agar Tripticasa soya (TSA)
- Placas de Petri con agar Sabouraud (SAB)
- Alcohol isopropílico al 95%
- Alcohol etílico al 70%
- Incubadoras con temperatura de 20 a 35 °C
- Bolsas plásticas estériles
- Formato de registro microbiológico
- Hisopos de madera estéril
- Agar Sabouraud Dextrosa.
- Placas descartables estériles
- Equipo muestreador de ambiente

Desarrollo de procedimiento.

7. Generalidades

- El muestreo de superficie de las áreas de producción de estériles debe realizarse una vez al mes, según el plan anual autorizado
- Las condiciones ambientales del área de producción de estériles deben muestrearse 2 veces al mes, por ser un punto crítico en la fabricación.

7.1 Muestreo ambiental por sedimentación (Aire pasivo)

- 7.1.1** Preparar placas de Petri un día antes de la evaluación con la siguiente información, Numero de punto, fecha, Nombre del área.
- De 20 a 25 °C placas con SAB
 - De 30 a 35 °C placas con TSA
- 7.1.2** Colocar las placas en el área a evaluar con altura no menor a 15 cm y seguir los puntos indicados en el plano autorizado por el área de validación.
- 7.1.3** Dejar en exposición las placas en el área no menos de 30 minutos y no más de 4 horas a partir del momento en la que se abre la placa.
- 7.1.4** Una vez finalizado trasladar al área de microbiología las placas para poder encubarlas
- De 30 a 35 °C por 48 horas las placas de TSA
 - De 20 a 15 °C por 5 días las placas con SAB
- 7.1.5** Terminado el tiempo de incubación proceder a la lectura microbiológica.

Nota: Todo este muestreo el técnico inspector encargado debe utilizar guantes y mascarilla durante todo el tiempo.

7.2 Muestreo ambiental por impactación (Aire activo)

- 7.2.1** Preparar placas de Petri un día antes de la evaluación con la siguiente información, Numero de punto, fecha, Nombre del área.
- 7.2.2** Sanitizar el equipo muestreador de ambiente.
- 7.2.3** Colocarse guantes y mascarilla antes de utilizar el equipo, sanitizarse las manos con guantes con alcohol isopropilico.
- 7.2.4** Operar el aparato según procedimiento

- 7.2.5** Realizar el monitoreo realizando un barrido en toda el área correspondiente.
- 7.2.6** Una vez finalizado trasladar al área de microbiología las placas para poder encubarlas
- De 30 a 35 °C por 48 horas las placas de TSA
 - De 20 a 15 °C por 5 días las placas con SAB
- 7.2.7** Terminado el tiempo de incubación proceder a la lectura microbiológica.

7.3 Programa de muestreo para controles ambientales

7.3.1 Programa de muestreo ambiental de las áreas de fabricación de productos estériles se realizará de la siguiente semana:

| Áreas | Frecuencia | Programación |
|------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| Área de fabricación de inyectables | 2 veces por mes | Primera y tercera semana del mes. |

7.4 Muestreo de superficie de áreas

- 7.4.1** Preparar por cada punto a muestrear del área un tubo con solución salina estéril debidamente rotulado y con su hisopo estéril.
- 7.4.2** Realizar monitoreo de superficie en mesas donde colocan y preparan el medicamento para su cumplimiento por el método de hisopado.
- 7.4.3** Colocar una plantilla (10 cm x 10 cm) sobre la superficie a muestrear.
- 7.4.4** Humedecer hisopo con solución diluyente y presionar ligeramente en la pared del tubo con un movimiento de rotación para quitar el exceso de la solución

- 7.4.5** Frotar 10 veces la superficie con el hisopo inclinado en ángulo de 30°, cada una en dirección opuesta a la anterior.
- 7.4.6** Depositar el hisopo en el tubo con la solución diluyente, quebrando la parte del hisopo que estuvo en contacto con los dedos del muestreador, la cual debe eliminarse.
- 7.4.7** Almacenar las muestras en hieleras y se trasladarlas al laboratorio de Control de Calidad del laboratorio.
- 7.4.8** Depositar 0.1 ml del líquido de muestra en cada una de cuatro placas estériles y adicionar a dos placas 20 ml de TSA, y a las otras dos 20 ml de Agar Saboraud Dextrosa a temperatura de 45°C.
- 7.4.9** Mezclar y dejar solidificar e incubar las placas a 37°C durante 24-48 horas para las mesófilas aerobias y a 20-25°C durante cinco a siete días para hongos y levaduras.
- 7.4.10** Realizar recuento de las mesófilas aerobias y de los hongos y levaduras, expresándolo como UFC/Punto y por unidad de superficie.

7.5 Resultados fuera de especificación

- 7.5.1** Cualquier resultado que este fuera de especificación (Fuera de los niveles de aceptación), se deberá reportar de inmediatamente al jefe o encargado del área, por medio de correo electrónico.
- 7.5.2** El jefe de microbiología levantara un reporte de área fuera de especificación al jefe o encargado del área, donde complementara las posibles causas y recomendaciones a seguir para volver a evitar que se presenten datos fuera de especificación. Ver Anexo 4.
- 7.5.3** El jefe de área tomara las medidas necesarias y por medio vía correo solicitara de nuevo un muestreo para realizarse de nuevo.

8 Documentación

- Cada monitoreo ambiental deberá ser registrado en el formato de registro de monitoreo ambiental.
- Los resultados no conformes o fuera de especificación deberán ser enviados al jefe de área inmediatamente para tomar las acciones correctivas inmediatas para evitar una posible contaminación.
- Los muestreos de área deben ser realizados según cronograma de monitorio autorizado.

9 Frecuencia

- La evaluación se realizará según el cronograma de monitoreo autorizado, o cada vez que el jefe de producción lo solicite ya sea por reparación de área o manipulación excesiva de trabajo.

10 Recomendaciones

Que el jefe de área de fabricación de estériles asigne personal para la evaluación periódica de las sustancias químicas utilizadas para la limpieza y desinfección del área de fabricación de estériles B y C, para ello de realizarse una rotación mensual de las sustancias químicas, con el fin de evitar resistencia microbiana a dichas sustancias, así proporcionar mayor confianza y seguridad al personal que trabaja en dicha área.

11 Anexos

- **Anexo 1. Registro de monitoreo ambiental**
- **Anexo 2. Registro de monitoreo de superficie de áreas**
- **Anexo 3. Reporte de resultados fuera de especificación**
- **Anexo 4. Especificaciones de monitoreos ambientales.**

Histórico de cambios

| Edición Anterior N° | Descripción/cambio realizado | Edición Nueva N° | Responsable del cambio | Fecha |
|---------------------|---|------------------|------------------------|------------|
| Edición 01 | -Modificación del literal 6.1 -Modificación del literal 6.2 -Modificación del literal 6.4 | Edición 02 | Karla Henríquez | 12-01-2023 |

Anexo 2
Registro de Monitoreo de superficies

| Monitoreo de superficie N° 1 Mesofilos aerobios UFC/cm ² | | | Monitoreo de superficie N° 1 Hongos y Levaduras UFC/cm ² | | |
|--|--------|--------|--|--------|--------|
| Ubicación | Mesa 1 | Mesa 2 | Ubicación | Mesa 1 | Mesa 2 |
| Área B | | | Área B | | |
| Área C | | | Área C | | |

Anexo 3

| | | |
|-------------|--|-------------------------------|
| LOGO | Reporte de resultados fuera de especificación | |
| Código: | Versión: 2 | Fecha de vigencia: 25-01-2023 |

| Punto de muestreo | Resultado UFC/Placa |
|--------------------------|----------------------------|
| | |
| | |
| | |
| | |

Observaciones:

Posibles causas:

Medidas tomadas:

Firma de responsable de área:

Firma de responsable de Microbiología:

Anexo 4**Especificaciones de monitoreos ambientales**

| Grado | Muestras de aire UFC/M³ | Placas asentadas (diámetro 90 mm) UFC/4 horas | Placas de contacto (diámetro 55 mm) UFC/placa |
|--------------|---|--|--|
| A | Ningún crecimiento | | |
| B | 10 | 5 | 5 |
| C | 100 | 50 | 25 |
| D | 200 | 100 | 50 |

| | | | |
|------------------------------|---|-------------------------|------------|
| TÍTULO: | PROCEDIMIENTO GENERAL PARA DETERMINAR LA CALIDAD MICROBIOLÓGICA DE MATERIAS PRIMAS NO ESTERILES UTILIZADAS EN LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES. | | LOGO |
| Código: | P.O.E.Nº.CAL.MICR.MPNE.INY-23-01 | Versión: | 2 |
| Sustituye a: | Edición 01 | Vigencia: | 3 años |
| Procedimientos relacionados: | A establecer por el fabricante | Fecha de actualización: | 15-01-2023 |

1. Objetivo

- Describir la manera adecuada el procedimiento general para determinar la calidad microbiológica de materias primas no estériles utilizadas en la fabricación de medicamentos inyectables.
- Garantizar la seguridad y eficacia del medicamento a través de la determinación de la calidad microbiológica de las materias primas.

2. Definiciones

- **Bacteria:** microorganismo unicelular que se presentan en diferentes formas incluyendo, barras y espirales, muchas de ellas poseen propiedades patógenas.
- **Estéril:** Exento de vida de cualquier clase.
- **Hongo:** organismos protistas no fotosintéticos que se proliferan como una masa de filamentos ramificados entrelazados (hifas), que se conoce como micelio.
- **Unidades Formadoras de Colonias (UFC):** expresa el número de colonias originales a partir de una célula, pares, cadenas o agrupaciones de células.
- **Microorganismos aerobios:** organismos que necesitan del oxígeno biatómico para vivir o a los procesos que lo necesitan para poder desarrollarse.

- **Moho:** Hongos con formas miceliales (hifas).
- **Levadura:** célula mitótica sencilla oval o redonda, que no forman micelio y forman yemas para reproducirse.
- **Solución buffer:** Una disolución buffer es una disolución de un ácido o una base débil y su sal, donde la presencia de la sal inhibe el desplazamiento del equilibrio de acuerdo al Principio de Le Chatelier, con lo cual se logra reducir y mantener constante la concentración de los iones H⁺. De esta manera, las disoluciones buffer tienen la capacidad de resistir los cambios de pH en la adición de pequeñas cantidades tanto de ácido como de base
- **TSI:** Agar Triple Azúcar Hierro.

3. Referencias

1. Chang Raymond. Química. (1992) 1ª Edición en Español, México, Editorial McGraw-Hill Interamericana, 1992. Pág. 615
2. United States Pharmacopeia. (2009). Microbiological test. <61> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Microbiological Enumeration Test. 32 ed. Rockville: USP.
3. United States Pharmacopeia. (2009). Microbiological test. <62> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Test for Specified Microorganisms. 32 ed. Rockville: USP.
4. United States Pharmacopeia. (2009). General Information. <1111> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use. 32 ed. Rockville: USP; 2009

4. Alcance

- El presente procedimiento es aplicable para corroborar la calidad microbiana de las materias primas no estériles utilizadas para la fabricación de medicamentos inyectables.

5. Responsabilidades

- Personal encargado de microbiología es el responsable de ejecutar de manera correcta este procedimiento.
- El jefe de departamento de microbiología es el encargado de verificar que este procedimiento se cumpla

6. Materiales y equipo

- Muestras por analizar (materias primas no estériles)
- Placas estériles
- Pipetas estériles de 1 mL y de 10 mL
- Propipetas
- Cintas indicadoras de pH
- Pipetas Pasteur
- Frascos de dilución con buffer fosfato pH 7,2
- Baño de María a 45-50°C
- Estufa o incubadora a $22,5 \pm 2,5^\circ \text{C}$
- Estufa o incubadora a $32,5 \pm 2,5^\circ \text{C}$
- Estufa a 42 – 44 °C
- Tubos de agar soya-caseína fundido y enfriado a 45-50°C
- Contador de colonias
- Mechero
- Asa de platino
- Equipo para coloración de Gram
- Papel filtro
- Reactivo Taxo N (p-aminodimetilanilina clorhidrato)
- Plasma EDTA (para coagulasa)
- Baño María a $37^\circ \text{C} \pm 2,5^\circ \text{C}$
- Tubos esteriles con tapa de rosca
- Jarra Gaspak®
- Sobre para anaerobiosis
- Agar Triple Azúcar Hierro (TSI)

- Tubos de agar Sabouraud Dextrosa fundido y enfriado a 45-50°C.
- Caldo Sabouraud Dextrosa
- Caldo Soya Caseína
- Caldo Mossel para Enriquecimiento de Enterobacterias (90mL)
- Agar Violeta Rojo Bilis Glucosa
- Caldo MacConkey
- Agar MacConkey
- Agar soya caseína
- Agar Manitol Sal
- Caldo de Enriquecimiento para Salmonella Rappaport Vassiliadis
- Agar Desoxicolato Lisina Xilosa (XLD)
- Agar Cetrimide
- Caldo Cerebro Corazón
- Agar columbia
- Medio Reforzado para Clostridium
- Caldo Carne Cocida
- Agar Triple Azúcar Hierro (TSI)

7. Desarrollo de procedimiento

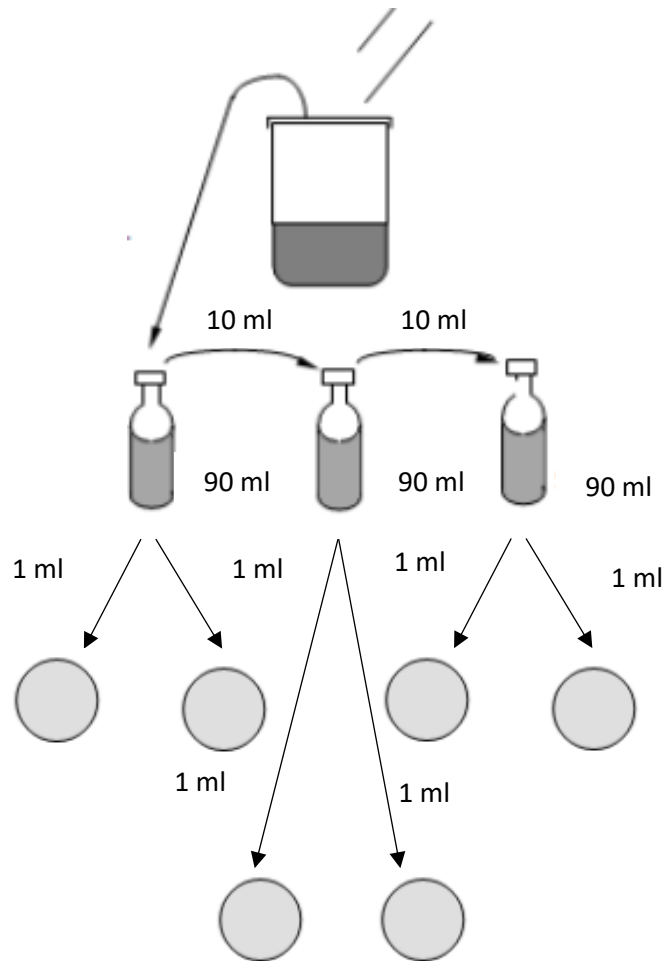
7.1 Generalidades

- El control microbiológico de las materias primas, previo a la manufactura de los productos es requisito indispensable para garantizar la calidad de los medicamentos, la presencia de cualquier microorganismo es un indicador de contaminación el cual es imposible dejar pasar desapercibo.
- La detección de estos microorganismos implica una serie de pruebas generales y específicas, tales como la detección de *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, Mohos y Levaduras entre otras; estas pruebas involucran medios de cultivo específicos que indican la presencia de determinado microorganismo. En este procedimiento se describirá la forma de detectar estos microorganismos.

7.2 Recuento de microorganismos aerobios totales; Recuento en placa (Método del Vaciado en placa o siempre en profundidad).

- 7.2.1** Transferir 10 g o 10 mL de la muestra y añadirlos a un frasco de dilución que contiene 90 mL de buffer fosfato pH 7,2 estéril. Agitar el frasco vigorosamente (25 veces) o hasta homogenizar. Rotular 10^{-1} .
- 7.2.2** Con una pipeta Pasteur y con el uso de las tiras indicadoras de pH determinar el pH de la dilución anterior. El mismo debe estar entre 6 y 8.
- 7.2.3** Transferir con una pipeta estéril, 10 mL de la dilución 10^{-1} a un frasco de dilución con 90 mL de buffer fosfato pH 7,2 estéril. Agitar. Rotular 10^{-2} .
- 7.2.4** Transferir con una pipeta estéril, 10 mL de la dilución 10^{-2} a un frasco de dilución con 90 mL de buffer fosfato pH 7,2 estéril. Agitar. Rotular 10^{-3} .
- 7.2.5** Con una pipeta estéril, transferir porciones de 1 mL de la dilución 10^{-1} a cada una de 2 placas de Petri estériles.
- 7.2.6** Con una pipeta estéril, transferir porciones de 1 mL de la dilución 10^{-2} a cada una de 2 placas de Petri estériles.
- 7.2.7** Con una pipeta estéril, transferir porciones de 1 mL de la dilución 10^{-3} a cada una de 2 placas de Petri estériles.
- 7.2.8** Verter en cada una de las placas, 15 mL de Agar Soya Caseína, fundido y enfriado a 45°C , mezclando cuidadosamente las muestras con el agar. Dejar solidificar e incubar en posición invertida a $32,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ por 3 a 5 días.

Imagen 1: Esquema para el Recuento de Microorganismos Aerobios Totales.



7.3 Resultados

7.3.1 Se escogerá la placa que contenga la mayor cantidad de Unidades Formadoras de Colonias y se comparará respecto a la monografía individual de cada materia prima.

NOTA: Los límites microbiológicos deberán ser consultados de acuerdo en la USP, de acuerdo con la materia prima analizada.

7.4 Recuento Total de Mohos y Levaduras. Recuento en placa (Método del vaciado en placas o siembra en profundidad)

7.4.1 Realizar los pasos 7.1.1 al 7.1.8, pero utilizando Agar Sabouraud Dextrosa, en vez de Agar Soya Caseína, e incubar las placas (sin invertir) a $22,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 5 a 7 días.

7.5 Resultados

7.5.1 Seleccionar aquellas placas con el número más alto de ufc, pero menor de 50 UFC por placa.

7.5.2 Contar el número de colonias en las placas seleccionadas usando el contador de colonias.

7.5.3 Calcular el número de microorganismos viables por mL de muestra, expresado como unidades formadoras de colonias por mL (ufc/mL) (ver Anexo de notación científica y diluciones).

NOTA: Los límites microbiológicos deberán ser consultados de acuerdo en la USP, de acuerdo a la materia prima analizada.

Investigación de Microorganismos Específicos

7.6 Investigación de bacterias Gram negativas tolerantes a bilis

7.6.1 Transferir 10 g o 10 mL de la muestra y añadirlos a un balón o fiola que contiene 90 mL de Caldo Soya Caseína (CSC) y agitar.

7.6.2 Determinar el pH de la dilución anterior con el uso de una pipeta Pasteur y de tiras indicadoras de pH. El mismo debe estar entre 6 y 8.

7.6.3 Incubar a $22,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por un periodo de 2 a 5 horas.

7.6.4 Agitar la mezcla incubada (CSC) y transferir 10 mL a un balón o fiola con 90 ml de Caldo Mossel para Enriquecimiento de Enterobacterias (CMEE). Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 24 a 48 horas.

7.7 Aislamiento de bacterias Gram negativas tolerantes a bilis

- 7.7.1 Agitar la mezcla incubada (CMEE) y con el uso del asa hacer un aislamiento a partir del Caldo Mossel para Enriquecimiento de Enterobacterias al Agar Violeta Rojo Bilis Glucosa. Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 18 - 24 horas.
- 7.7.2 Si no hay crecimiento, la muestra cumple los requisitos en cuanto ausencia de bacterias Gram negativas tolerantes a bilis.

7.8 Investigación de *Escherichia coli*

- 7.8.1 Transferir 10 g o 10 mL de la muestra y añadirlos a un frasco de dilución que contiene 90 mL de buffer fosfato pH 7,2 y agitar.
- 7.8.2 Determinar el pH de la dilución anterior con el uso de una pipeta Pasteur y de tiras indicadoras de pH. El mismo debe estar entre 6 y 8.
- 7.8.3 Transferir con una pipeta estéril, 10 mL de la mezcla anterior a un balón o fiola que contiene 90 mL de Caldo Soya Caseína y agitar.
- 7.8.4 Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 18 a 24 horas.
- 7.8.5 Agitar la mezcla anterior (CSC) y transferir 1 mL a un balón o fiola con 100 mL de Caldo MacConkey (CMcC). Incubar a $42 - 44^{\circ}$ C por 24 - 48 horas
- 7.8.6 **Aislamiento de *E. coli*.**
- 7.8.7 Agitar la mezcla incubada (CMcC) y con el uso del asa hacer un aislamiento a partir del Caldo MacConkey a una placa con Agar MacConkey. Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 18 - 72 horas.
- 7.8.8 El crecimiento de colonias indica la posible presencia de *E.coli*. Las colonias de coliformes en agar MacConkey son de color rojo ladrillo, eventualmente rodeadas de zonas de bilis precipitada.
- 7.8.9 Si no hay colonias típicas, la muestra cumple los requisitos en cuanto a ausencia de coliformes.

- 7.8.10 Si hay colonias típicas, transplantar una de ellas a un tubo con Agar Soya Caseína inclinado. Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 18 - 24 horas.
- 7.8.11 Hacer una coloración de Gram: E. coli es un bacilo Gram negativo.
- 7.8.12 Transferir el crecimiento de Agar Soya Caseína a un tubo con agar TSI. Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 24 horas. Los cultivos típicos de E. coli en agar TSI presentan el bisel y el taco amarillo, sin oscurecimiento y con formación de gas.
- 7.8.13 Confirmar la presencia de E. coli por medio de pruebas bioquímicas adicionales como por ejemplo el Test del IMViC, o utilizando sistemas miniaturizados tales como API® o MicroID®.

7.9 Investigación de *Salmonella* (género)

- 7.9.1 Transferir 10 g o 10 mL de la muestra y añadirlos a un frasco de dilución que contiene 90 mL de buffer fosfato pH 7,2 y agitar.
 - 7.9.2 Determinar el pH de la dilución anterior con el uso de una pipeta Pasteur y de tiras indicadoras de pH. El mismo debe estar entre 6 y 8.
 - 7.9.3 Transferir con una pipeta estéril, 10 mL de la mezcla anterior a un balón o fiola que contiene 90 mL de Caldo Soya Caseína (CSC) y agitar.
 - 7.9.4 Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 18 a 24 horas.
 - 7.9.5 Agitar la mezcla incubada (CSC) y transferir 0,1 mL a un tubo con 10 mL de Caldo de Enriquecimiento para *Salmonella* Rappaport Vassiliadis (CESRV). Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 18 - 24 horas.
-
- 7.9.6 **Aislamiento de *Salmonella***
 - 7.9.7 Agitar la mezcla incubada (CESRV) y con el uso del asa hacer un aislamiento en Agar Desoxicolato Lisina Xilosa. Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 18 - 48 horas.
 - 7.9.8 Notar la presencia de colonias típicas del género *Salmonella*: Colonias rojas con o sin.

- 7.9.9** Si no hay colonias típicas, la muestra cumple los requisitos en cuanto a ausencia de *Salmonella*.
- 7.9.10** Si se encuentran colonias típicas, transferir una de ellas a un tubo con Agar Soya Caseína inclinado. Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 18 - 24 horas.
- 7.9.11** Hacer una coloración de Gram: los miembros del género *Salmonella*, son bacilos Gram negativos.
- 7.9.12** Transferir el crecimiento de Agar Soya Caseína a un tubo con agar TSI. Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 24 horas. Los cultivos típicos de *Salmonella* en agar TSI presentan el taco amarillo (formación de ácido) y el bisel rojo (alcalino), con o sin oscurecimiento y/o con formación de gas.
- 7.9.13** Confirmar la presencia de *Salmonella* por pruebas bioquímicas convencionales y/o por sistemas miniaturizados tales como API® o MicroID® y mediante pruebas serológicas.
- 7.10 Investigación de *Pseudomonas aeruginosa***
- 7.10.1** Transferir 10 g o 10 mL de la muestra y añadirlos a un frasco de dilución que contiene 90 mL de buffer fosfato pH 7,2 y agitar.
- 7.10.2** Determinar el pH de la dilución anterior con el uso de una pipeta Pasteur y de tiras indicadoras de pH. El mismo debe estar entre 6 y 8.
- 7.10.3** Transferir con una pipeta estéril, 10 mL de la mezcla anterior a un balón o fiola que contiene 90 mL de Caldo Soya Caseína (CSC) y agitar.
- 7.10.4** Encubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 18 a 24 horas.
- 7.10.5 Aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*.**
- 7.10.6** Agitar la mezcla incubada (CSC) y con el uso del asa hacer un aislamiento a agar cetrimide. Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 18 - 72 horas.
- 7.10.7** Las colonias típicas de *Pseudomonas aeruginosa* en Agar Cetrimide son pequeñas, generalmente de color verdoso, con fluorescencia verdosa a la luz ultravioleta.

- 7.10.8** Si no hay colonias típicas, la muestra cumple el requisito en cuanto a ausencia de *Pseudomonas aeruginosa*.
- 7.10.9** Si hay colonias típicas, transferir una de ellas a un tubo de Agar Soya Caseína inclinado. Incubar a $32,5 \pm 2,5^\circ \text{C}$ por 18 - 24 horas.
- 7.10.10** A partir del Agar Soya Caseína hacer una coloración de Gram: la *Ps. aeruginosa* es un bacilo Gram negativo.
- 7.10.11** Realizar la prueba de oxidasa a partir del cultivo puro:
- 7.10.12** En una placa de Petri colocar un disco de papel de filtro. Impregnar con el reactivo Taxo N y dejarlo secar en la estufa.
- 7.10.13** Con una pipeta Pasteur estéril con la punta cerrada, transferir una pequeña cantidad del cultivo del tubo de agar inclinado, al papel de filtro.
- 7.10.14** El desarrollo de un color rosado, casi púrpura, se considera una prueba de oxidasa positiva.
- 7.10.15** Si la prueba de oxidasa es negativa, la muestra cumple el requisito en cuanto a ausencia de *Pseudomonas aeruginosa*.
- 7.10.16** Si la prueba de oxidasa es positiva, la presencia de *Ps.aeruginosa* debe confirmarse por pruebas bioquímicas adicionales.
- 7.10.17** Realizar la prueba de crecimiento a 42°C .
- 7.10.18** Inocular un tubo de Agar Soya Caseína con el cultivo puro, e incubar en la estufa a una temperatura de 42°C por 24 – 72 horas.
- 7.10.19** La *Pseudomonas aeruginosa* es capaz de crecer a esta temperatura y es una prueba adicional para su identificación.
- 7.10.20** Confirmar la presencia de *Ps.aeruginosa* por pruebas bioquímicas convencionales y/o por sistemas miniaturizados tales como API
- 7.11 Investigación de *Staphylococcus aureus*.**
- 7.11.1** Transferir 10 g o 10 mL de la muestra y añadirlos a un frasco de dilución que contiene 90 mL de buffer fosfato pH 7,2 y agitar.

- 7.11.2** Determinar el pH de la dilución anterior con el uso de una pipeta Pasteur y de tiras indicadoras de pH. El mismo debe estar entre 6 y 8.
- 7.11.3** Transferir con una pipeta estéril, 10 mL de la mezcla anterior a un balón o fiola que contiene 90 mL de Caldo Soya Caseína (CSC) y agitar.
- 7.11.4** Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 18 a 24 horas Aislamiento de *Staphylococcus aureus*
- 7.11.5** Agitar la mezcla incubada (CSC) y mediante un asa hacer aislamiento a Agar Manitol Sal. Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 18 - 72 horas. 6. La posible presencia de colonias típicas de *S.aureus* en Agar Manitol Sal, se observan como colonias amarillas o blancas, rodeadas por una zona amarilla.
- 7.11.6** Si no hay colonias típicas, la muestra cumple el requisito en cuanto a ausencia de *Staphylococcus aureus*.
- 7.11.7** Si hay colonias típicas, con ayuda de un filamento, transferir una de ellas a un tubo de Agar Soya Caseína inclinado. Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 18 – 24 horas.
- 7.11.8** A partir del tubo de Agar Soya Caseína, hacer coloración de Gram: el *S. aureus* es un coco Gram positivo. Preparar un cultivo en Caldo Cerebro Corazón. Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 24 horas.
- 7.11.9** Realizar la prueba de coagulasa de la siguiente forma:
- 7.11.10** En un tubo de Wassermann colocar 0,5 mL de Plasma EDTA (para coagulasa); añadir 2 gotas (0,1 mL) del cultivo del microorganismo cultivado en Caldo Cerebro Corazón. Incubar en baño de agua a $37 \pm 1^{\circ}$ C, durante 4 horas. Examinar al cabo de este tiempo y luego periódicamente durante 24 horas, para comprobar la formación de coágulos; cualquier grado de coagulación, por pequeño que sea, se considera un resultado positivo.
- 7.11.11** Si no se observa coagulación, la muestra cumple el requisito en cuanto a ausencia de *Staphylococcus aureus*.

7.11.12 Si se observa coagulación confirmar la presencia de *S. aureus* por pruebas bioquímicas convencionales y/o por sistemas miniaturizados tales como API®

7.12 Investigación de *Clostridium*.

7.12.1 Transferir 10 g o 10 mL de la muestra y añadirlos a un frasco de dilución que contiene 90 mL de buffer fosfato pH 7,2 y agitar.

7.12.2 Determinar el pH de la dilución anterior con el uso de una pipeta Pasteur y de tiras indicadoras de pH. El mismo debe estar entre 6 y 8.

7.12.3 Transferir con una pipeta estéril, 2 porciones de 10 mL cada una de la mezcla anterior a dos tubos estériles con tapa de rosca.

7.12.4 Calentar una porción a 80° C durante un periodo de 10 minutos y enfriar rápidamente en baño de hielo. No calentar la otra porción

7.12.5 Transferir 10 mL de cada una de las porciones anteriores (calentada y no calentada) a dos frascos de dilución con 100 mL de Medio Reforzado para *Clostridium* respectivamente.

7.12.6 Incubar bajo condiciones de anaerobiosis a una temperatura de $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C durante 48 horas.

7.12.7 Aislamiento de *Clostridium*

7.12.8 Después del periodo de incubación, realizar los aislamientos con un asa de platino a partir de cada frasco, en Agar Columbia.

7.12.9 Incubar en condiciones anaeróbicas a una temperatura de $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C durante 48 horas.

7.12.10 Transferir el crecimiento en Agar Columbia a un tubo con Caldo de Carne Cocida. Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C en condiciones de anaerobiosis de 24 - 48 horas.

7.12.11 A partir del tubo con Caldo de Carne Cocida, hacer coloración de Gram.

7.12.12 El crecimiento anaeróbico de bacilos Gram positivo (con o sin endosporas) que dan una reacción de catalasa negativa indica la presencia de *Clostridium*. Si por el contrario no se detecta crecimiento anaeróbico o la prueba de catalasa es positiva, el producto cumple con la ausencia de *Clostridium*. 12.

7.12.13 Realizar la prueba de Catalasa, utilizando para ello cualquiera de los siguientes procedimientos:

- Transferir con ayuda de una pipeta Pasteur el crecimiento obtenido en Caldo de Carne Cocida a un tubo con 1 mL de peróxido de hidrógeno al 3%. Una reacción positiva es indicada por la aparición de burbujas de oxígeno.
- Transferir con ayuda de un asa de platino el crecimiento obtenido en Caldo de Carne Cocida a un tubo de Agar Columbia inclinado, e incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C en condiciones de anaerobiosis de 24 - 48 horas. Transfiera con ayuda de una pipeta Pasteur parte del crecimiento obtenido en Agar Columbia e inocule un tubo con 1mL de peróxido de hidrógeno al 3%. Una reacción positiva es indicada por la aparición de burbujas de oxígeno.

7.13 Investigación de *Candida albicans*.

7.13.1 Transferir 10 g o 10 mL de la muestra y añadirlos a un frasco de dilución que contiene 90 mL de buffer fosfato pH 7,2 y agitar.

7.13.2 Determinar el pH de la dilución anterior con el uso de una pipeta Pasteur y de tiras indicadoras de pH. El mismo debe estar entre 6 y 8.

7.13.3 Transferir con una pipeta estéril, 10 mL de la mezcla anterior a un balón o fiola que contiene 100 mL de Caldo Sabouraud Dextrosa (CSD) y agitar.

7.13.4 Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 3 a 5 días.

7.13.5 Aislamiento de *Candida albicans*

- 7.13.6** Agitar la mezcla incubada (CSD) y mediante un asa hacer aislamiento a Agar Sabouraud Dextrosa. Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 24 - 48 horas.
- 7.13.7** Realizar una observación al microscopio entre lámina y laminilla, empleando el objetivo 40-45X.
- 7.13.8** El crecimiento de colonias blancas en Agar Sabourud Dextrosa, puede indicar la posible presencia de *Candida albicans*. Confirmar la presencia de la misma a través de las pruebas de identificación o sistemas miniaturizados.
- 7.13.9** El producto pasa la prueba si no hay crecimiento en el Agar Sabouraud Dextrosa o si las pruebas de identificación son negativas.

Nota: La validez de los resultados de los ensayos descritos, dependerá de la demostración de que las muestras bajo ensayo no presentan de por sí, efectos inhibidores de la multiplicación de los microorganismos que pudieran estar presentes en ella. Por consiguiente, para demostrar el efecto inhibidor de las muestras, se realiza un ensayo preliminar que no es más que las pruebas de Validación del producto, que consiste en inocular el Buffer fosfato pH 7,2; y los caldos de enriquecimiento en el momento en que se hace la preparación de la muestra (técnicas descritas anteriormente), con un inóculo no mayor a 100 UFC/mL de cada uno de los microorganismos en investigación (hacer cada microorganismo por separado), añadir la cantidad apropiada de muestra y proceder de la misma forma como se describió para el análisis de la muestra sola. Cabe resaltar que el volumen de la suspensión del microorganismo a inocular no debe ser mayor del 1% del volumen del producto diluido.

Nota: Cualquier resultado que este fuera de especificación, la materia prima analizada será rechazada y no se podrá utilizar para fabricación de un producto inyectable estéril.

8 Documentación

- Cada análisis quedara documentado en sus respectivos registros según sea el caso.
- Toda materia prima analizada tiene que quedar registrada con su respectivo análisis
- Los análisis y documentación es responsabilidad del departamento de microbiología.

9 Frecuencia

- El análisis microbiológico se realizará por cada ingreso de materia prima.

10 Recomendaciones.

- Se recomienda hacer rotaciones del desinfectante a fin de evitar posibles resistencias antimicrobianas.
- Se recomienda hacer las limpiezas y sanitizaciones antes de la fabricación de medicamentos inyectables y posterior a las mismas en combinación, y no ejecución individual.
- Se recomienda el cambio periódico de mopas.

11 Anexo

N/A

Histórico de cambios

| Edición Anterior N° | Descripción/cambio realizado | Edición Nueva N° | Responsable del cambio | Fecha |
|---------------------|------------------------------|------------------|------------------------|------------|
| Edición 01 | | Edición 01 | Karla Henríquez | 12-01-2023 |

Como puede observarse en el cumplimiento de dicho objetivo, se han propuesto procedimientos que cumplen con las recomendaciones que la OMS, a través de la tercera parte del Anexo I del informe 32, propone, para mayor comprensibilidad respecto al cumplimiento, ver Matriz teórica comparativa. A continuación, se describe el historial del procedimiento existente en el laboratorio (en caso de haber), un resumen de cada procedimiento propuesto y la descripción de la mejora que propone el informe 32 de la OMS:

1. Procedimiento general para la verificación del cumplimiento adecuado de las instalaciones para la fabricación de productos esterilizados en forma terminal.

Historial: Este procedimiento de cumplimiento de instalaciones fue una actualización a uno ya existente en el laboratorio, en el cual estaba descrito el diseño del área, la posición de los sistemas de aire y agua y la posición de los equipos.

Resumen del procedimiento: En este procedimiento, se incluyeron las condiciones de cumplimiento para los diferentes ambientes críticos grado A, B, C y D y las responsabilidades de cada uno de los profesionales involucrados en la fabricación de medicamentos inyectables, así como también se actualizó un formato donde se describen la forma de construcción y las dimensiones de cada área.

Descripción de la mejora: en cumplimiento con el informe 32 de la OMS, se han incluido las condiciones a cumplir de acuerdo a los ambientes tipo A, B, C y D, el laboratorio escogerá en cuanto cumpla con las condiciones ambientales, los tipos de esterilización que mejor le convenga o prefiera, por otro lado, y de manera de tener correctamente distribuidas las responsabilidades respecto a control de las

instalaciones, se han indicado cuales serían las responsabilidades de los profesionales involucrados en la fabricación de medicamentos inyectables.

2. Procedimiento general para la limpieza y sanitización del área de fabricación de estériles.

Historial: Este procedimiento general de limpieza fue una actualización de uno ya existente en el laboratorio, en el cual se describía la limpieza únicamente de paredes y mesas sin un orden establecido, el mismo incluye bitácoras de limpiezas donde se documentaban a los responsables de dicha ejecución.

Resumen de procedimiento: En dicho procedimiento se detalla cómo realizar la limpieza en cada una de las partes que componen el área, así como el orden en que se deben efectuar cada una de ellas, por otro lado, se describe como se debería hacer la limpieza de puntos críticos como las rejillas de inyección/extracción del aire, de manera de incluir el área completamente y para concluir con el procedimiento, se propone que la aplicación del sanitizante se debe colocar después de la limpieza completa del área.

Descripción de la mejora: se incluyeron en el procedimiento puntos críticos a controlar en la limpieza y sanitización (tales como la limpieza y sanitización de rejillas), se propusieron bitácoras de operación donde se incluyen horario, tipo de actividad (limpieza, sanitización y mantenimiento), se propusieron formas de ejecución, equipos y materiales empleados.

3. Procedimiento general para verificar la carga microbiana del ambiente y superficies del área de fabricación de estériles para ambientes clase B y C.

Historial: Este procedimiento para la verificación de la carga microbiana del ambiente y superficies del área de fabricación de estériles, se realizó como una

actualización a uno ya existente donde se había descrito el tratamiento de muestras ambientales por sedimentación únicamente.

Resumen del procedimiento: En este procedimiento se incluyó un muestreo ambiental por sedimentación, uno más por impactación, un programa de muestreo para controles ambientales, un muestreo de superficies, el tratamiento de los resultados fuera de especificación, además se actualizaron las especificaciones para monitoreos ambientales de acuerdo a los ambientes tipo A, B, C y D

Descripción de la mejora: En cumplimiento con el informe 32 de la OMS, el procedimiento incluyo un muestreo bajo condiciones de impactación, que incluyo un equipo especializado en ese tipo de muestras, además se estableció un programa con una frecuencia y programación establecida, se incluyó además el tratamiento de los resultados fuera de especificación y se actualizaron las especificaciones para monitoreos ambientales de acuerdo a los ambientes de tipo A, B, C y D.

4. Procedimiento general para determinar la calidad microbiológica de materias primas no estériles utilizadas en la fabricación de inyectables.

Historial: Debido a que los medicamentos fabricados en el laboratorio pasan por algún tipo de esterilización, este procedimiento no estaba definido.

Resumen del procedimiento: En este procedimiento se incluyeron los procedimientos para determinar el recuento microbiano de aerobios totales, de mohos y levaduras, así como la investigación de microorganismos específicos como las bacterias gram negativas tolerantes a bilis, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium* y *Candida*

albicans. Además, se estableció una frecuencia del análisis por cada vez que ingrese la materia prima.

Descripción de la mejora: en cumplimiento con el informe 32 de la OMS, se estableció un procedimiento para poder determinar la calidad microbiológica de las materias primas utilizadas en la fabricación de medicamentos inyectables, como requisito previo para su posterior utilización en la fabricación de medicamentos inyectables. El propósito de este procedimiento es para reducir al mínimo la contaminación microbiológica de las materias primas antes de la esterilización del producto terminado.

5. Procedimiento general para verificar la efectividad antimicrobiana de los desinfectantes utilizados para la esterilización del área.

Historial: Este procedimiento para verificar la efectividad antimicrobiana de los desinfectantes utilizados para la esterilización del área era inexistente en el laboratorio.

Resumen del procedimiento: en el procedimiento planteado, se propuso el análisis de tres desinfectantes, así como el tratamiento de las muestras, la identificación de bacterias, el procedimiento para la evaluación de desinfectantes, el cálculo de la reducción de microorganismos.

Descripción de la mejora: En cumplimiento con el informe 32 de la OMS, se estableció un procedimiento para la verificación de la efectividad antimicrobiana de los desinfectantes a fin de detectar posible resistencia de microorganismos, así mismo este análisis se ha recomendado en tres diferentes desinfectantes en caso sean rotados periódicamente.

5.1.3 Elaboración la propuesta de manual de BPM para la fabricación de medicamentos inyectables de uso veterinario que cumpla con el Anexo 1 del informe 32 de la OMS.

| | | |
|---------------------------|--|---|
| LOGO DE EMPRESA | Manual de Buenas Prácticas de Manufactura | Versión: A clasificar por el laboratorio. Vigente a partir de: A seleccionar por el laboratorio. |
| CONFIDENCIAL | | |

Nombre del Laboratorio: A criterio del Laboratorio

Dirección: A criterio del Laboratorio

Teléfono: A criterio del Laboratorio

Cuadro N° 5: formato de registro de responsables

| | | |
|--|---|---|
| Elaborado por: | Revisado por: | Aprobado por: |
| Firma | Firma | Firma |
| Nombre: Br. Karla Henriquez Br. Enrique Magaña | Nombre: Mae. Roberto Erazo Lic. Eugenia Benavides | Nombre: Director Técnico del Laboratorio |
| Responsabilidad: Investigadores | Responsabilidad: Asesores | Responsabilidad: Responsable Técnico del Laboratorio |
| Fecha: Marzo 2023 | Fecha: Marzo 2023 | Fecha: Marzo 2023 |

| | | |
|---------------------------|--|---|
| LOGO DE EMPRESA | Manual de Buenas Prácticas de Manufactura | Versión: A clasificar por el laboratorio. Vigente a partir de: A seleccionar por el laboratorio. |
| CONFIDENCIAL | | |

INDICE

Contenido

| | |
|--|-----|
| ABREVIATURAS Y SIGLAS | 161 |
| DEFINICIONES | 162 |
| INTRODUCCION | 167 |
| CUERPO DEL MANUAL | 170 |
| Capítulo I: Personal | 171 |
| Capitulo II: Instalaciones | 172 |
| Capítulo III: Equipos | 173 |
| Capítulo IV: Saneamiento | 174 |
| Capítulo V: Procesado | 175 |
| Capítulo VI: Esterilización | 176 |
| Capitulo VII: Acabado de productos estériles | 177 |
| Capítulo VIII: Control de calidad | 178 |
| APENDICES | 179 |

| | | |
|---------------------------|--|---|
| LOGO DE EMPRESA | Manual de Buenas Prácticas de Manufactura | Versión: A clasificar por el laboratorio. Vigente a partir de: A seleccionar por el laboratorio. |
| CONFIDENCIAL | | |

ABREVIATURAS Y SIGLAS

| | |
|------|------------------------------------|
| OMS: | Organización Mundial para la Salud |
| BPM: | Buenas Prácticas de Manufactura |
| GMP: | Good Manufacturing Practices |

| | | |
|---------------------------|--|---|
| LOGO DE EMPRESA | Manual de Buenas Prácticas de Manufactura | Versión: A clasificar por el laboratorio. Vigente a partir de: A seleccionar por el laboratorio. |
| CONFIDENCIAL | | |

DEFINICIONES

Agente de Limpieza: Agente que elimina de la superficie de las instalaciones y equipos residuos de productos que pueden inactivar a los agentes sanitizantes o albergar microorganismos.

Agente Esporicida: Agente que destruye esporas fúngicas y bacterianas cuando se usa en una concentración suficiente durante un tiempo de contacto específico. Se espera que mate todo microorganismo vegetativo.

Agente Sanitizante: Agente que reduce, en superficies inanimadas, la cantidad de toda forma de vida microbiana, incluyendo hongos, virus y bacterias.

Ambiente de grado A: zona donde se realizan operaciones de alto riesgo tales como la zona de llenado, de bandejas de tapones, de ampollas y 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 nivel del punto de trabajo en entorno abierto. Debe demostrarse y validarse el mantenimiento de la laminaridad. Se puede utilizar un flujo de aire unidireccional y velocidades más bajas en aisladores cerrados y con guantes.

Ambiente de grado B: entorno para la zona de grado A en el caso de preparación y llenado asépticos.

| | | |
|---------------------------|--|---|
| LOGO DE EMPRESA | Manual de Buenas Prácticas de Manufactura | Versión: A clasificar por el laboratorio. Vigente a partir de: A seleccionar por el laboratorio. |
| CONFIDENCIAL | | |

Ambiente de grado C y D: zonas limpias para realizar fases menos críticas de la fabricación de productos estériles.

Cualquier área, para su fabricación, envasado, llenado, almacenamiento de un producto farmacéutico veterinario debe ser diseñada de manera que se puedan operar efectivamente.

Análisis de tendencia: Datos provenientes de un programa rutinario de monitorio ambiental.

Antiséptico: Agente que inhibe o destruye microorganismos sobre un tejido vivo, incluyendo la piel, cavidades orales y heridas abiertas.

Área Estéril: Libre de todos los microorganismos vivos, donde la probabilidad de que un microorganismo superviva es de 1 en 1 millón.

Bacteria: microorganismo unicelular que se presentan en diferentes formas incluyendo, barras y espirales, muchas de ellas poseen propiedades patógenas.

Carga microbiana: Cantidad de microorganismos viables en o sobre un sujeto, una superficie o un material orgánico, que se cuantifica con el objeto de esterilización o descontaminación.

Descontaminación: Eliminación de microorganismos mediante desinfección o esterilización

| | | |
|---------------------------|--|---|
| LOGO DE EMPRESA | Manual de Buenas Prácticas de Manufactura | Versión: A clasificar por el laboratorio. Vigente a partir de: A seleccionar por el laboratorio. |
| CONFIDENCIAL | | |

Desinfección: Procedimiento que, utilizando técnicas físicas o químicas, permite eliminar, matar, inactivar o inhibir a un gran número de microorganismos encontrados en el ambiente; por lo que, en dependencia del agente antimicrobiano utilizado, lograremos una desinfección propiamente o un efecto esterilizante.

Desinfectante: Agente físico o químico que al aplicarse sobre una superficie destruye o elimina formas vegetativas de microorganismos nocivos.

Desinfectante Químico: Agente químico que se emplea en superficies y objetos inanimados para destruir virus, bacterias y hongos infecciosos, aunque no necesariamente sus esporas. Los agentes antivirales y esporicidas pueden considerarse como una clase especial de desinfectantes. Grupos relacionados con la medicina con frecuencia caracterizan a los desinfectantes de alto, mediano o bajo nivel según su eficacia frente a varios microorganismos.

Estéril: Exento de vida de cualquier clase.

Esterilización: Es el uso de un procedimiento físico o químico para destruir todos los microorganismos, incluyendo un número considerable de esporas resistentes de bacterias.

Esterilizante: Agente que destruye toda forma de vida microbiana, incluyendo hongos, virus y todas las formas de bacterias y sus esporas. Los esterilizantes son agentes líquidos o de fase vapor.

| | | |
|---------------------------|--|---|
| LOGO DE EMPRESA | Manual de Buenas Prácticas de Manufactura | Versión: A clasificar por el laboratorio. Vigente a partir de: A seleccionar por el laboratorio. |
| CONFIDENCIAL | | |

Hongo: organismos protistas no fotosintéticos que se proliferan como una masa de filamentos ramificados entrelazados (hifas), que se conoce como micelio.

Levadura: célula mitótica sencilla oval o redonda, que no forman micelio y forman yemas para reproducirse.

Limpieza: Es la eliminación del material extraño (polvo, tierra, detritus orgánicos, etc.) de la superficie inerte o viva, y que, en su efecto de barrido, elimina también a los agentes biológicos superficiales. El agua, jabón o detergente, y el secado posterior son los elementos básicos del proceso. La temperatura y la calidad del limpiador químico, que incluye desincrustantes, pH del medio y la técnica de lavado, son determinantes en la actividad de limpieza del material inerte.

Solución desinfectante: Soluciones antimicrobianas utilizados en procesos de desinfección y limpieza de las áreas en planta de producción, con el objetivo de minimizar o destruir microorganismos para mantener la integridad de las áreas

Solución detergente: Es la preparación realizada con agua y jabón líquido para la realización de la limpieza de áreas, superficies y equipos. Para esto se debe tener en cuenta las instrucciones del fabricante.

Microorganismos aerobios: organismos que necesitan del oxígeno biatómico para vivir o a los procesos que lo necesitan para poder desarrollarse.

Moho: Hongos con formas miceliales (hifas).

| | | |
|---------------------------|--|---|
| LOGO DE EMPRESA | Manual de Buenas Prácticas de Manufactura | Versión: A clasificar por el laboratorio. Vigente a partir de: A seleccionar por el laboratorio. |
| CONFIDENCIAL | | |

SAB: Agar Sabouraud Dextrosa.

Solución buffer: Una disolución buffer es una disolución de un ácido o una base débil y su sal, donde la presencia de la sal inhibe el desplazamiento del equilibrio de acuerdo al Principio de Le Chatelier, con lo cual se logra reducir y mantener constante la concentración de los iones H⁺. De esta manera, las disoluciones buffer tienen la capacidad de resistir los cambios de pH en la adición de pequeñas cantidades tanto de ácido como de base

TSA: Agar Triptona soya

TSI: Agar Triple Azúcar Hierro.

Unidades Formadoras de Colonias (UFC): expresa el número de colonias originales a partir de una célula, pares, cadenas o agrupaciones de células.

| | | |
|---------------------------|--|---|
| LOGO DE EMPRESA | Manual de Buenas Prácticas de Manufactura | Versión: A clasificar por el laboratorio. Vigente a partir de: A seleccionar por el laboratorio. |
| CONFIDENCIAL | | |

INTRODUCCION

La comercialización de un medicamento es la etapa final de una secuencia de actividades previas que garantizan que el medicamento en el mercado es seguro y eficaz. Esta secuencia de actividades se divide en diferentes fases como el descubrimiento del fármaco, desarrollo preclínico, desarrollo clínico, aprobación regulatoria y farmacovigilancia, cuando se trata de medicamentos innovadores y para el caso de los medicamentos genéricos se acortan o eliminan algunas etapas debido a la existencia de antecedentes gracias al desarrollo del medicamento innovador. Genérico o innovador, el medicamento debe cumplir con ciertos requisitos de inocuidad y calidad para poder ser comercializado, estos requisitos pueden ser garantizados con la implementación de un buen sistema de calidad, o dicho de otra manera, implementando las Buenas Prácticas de Manufactura.

Las Buenas Prácticas de Manufactura o Good Manufacturing Practices conocidas por sus acrónimos en español BPM o GMP en inglés, constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización (1).

El presente manual ha sido elaborado con el propósito de brindar una herramienta a un laboratorio veterinario en materia de implementación de Buenas Prácticas de Manufactura, para la fabricación de medicamentos inyectables. Dicho manual toma de base las recomendaciones de la tercera parte del Anexo

| | | |
|-----------------------|--|---|
| LOGO DE EMPRESA | Manual de Buenas Prácticas de Manufactura | Versión: A clasificar por el laboratorio. Vigente a partir de: A seleccionar por el laboratorio. |
| CONFIDENCIAL | | |

I del informe 32 de la Organización Mundial para la Salud (OMS). El manual consta de una serie de capítulos que a su vez engloban el listado de procedimientos que deberían considerarse, así como los procedimientos de los cuales un laboratorio veterinario que cumple con la guía del CAMEVET no dispone a fin de cumplir con los lineamientos que el informe 32 de la OMS establece en la tercera parte del Anexo I denominada Pautas Complementarias y de apoyo.

| | | |
|-----------------------|--|---|
| LOGO DE EMPRESA | Manual de Buenas Prácticas de Manufactura | Versión: A clasificar por el laboratorio. Vigente a partir de: A seleccionar por el laboratorio. |
| CONFIDENCIAL | | |

OBJETIVOS

- Proporcionar una herramienta útil a los laboratorios que no dispongan de los elementos necesarios para cumplir con una normativa más completa, tal es el caso del informe 32 de la OMS a fin de ser un mercado más competitivo.
- Brindar el listado de los procedimientos necesarios para darle cumplimiento a las recomendaciones que la tercera parte del Anexo I del informe 32 de la OMS.

| | | |
|-----------------------|--|---|
| LOGO DE EMPRESA | Manual de Buenas Prácticas de Manufactura | Versión: A clasificar por el laboratorio. Vigente a partir de: A seleccionar por el laboratorio. |
| CONFIDENCIAL | | |

CUERPO DEL MANUAL

CONTENIDO

I. LISTADO DE CAPÍTULOS

- a. Capítulo I: Personal
- b. Capítulo II: Instalaciones
- c. Capítulo III: Equipos
- d. Capítulo IV: Saneamiento
- e. Capítulo V: Procesado
- f. Capítulo VI: Esterilización
- g. Capítulo VII: Acabado de productos estériles
- h. Capítulo VIII: Control de calidad

| | | |
|---------------------------|--|---|
| LOGO DE EMPRESA | Manual de Buenas Prácticas de Manufactura | Versión: A clasificar por el laboratorio. Vigente a partir de: A seleccionar por el laboratorio. |
| CONFIDENCIAL | | |

Capítulo I: Personal

- Marco reglamentario: las recomendaciones que involucran al personal y la forma en que deben desenvolverse durante la fabricación de medicamentos inyectables están contenidas en la primera y la tercera parte del Anexo No. 1 del informe 32 de la OMS.

- Documentos de apoyo:

Listado de procedimientos

1. Procedimiento para la capacitación e inducción del personal de la empresa fabricante.
2. Procedimiento para solicitar pruebas de salud para el personal de la empresa fabricante.
3. Procedimiento de seguimiento sobre resultados de exámenes periódicos.
4. Procedimiento general de higiene personal para el ingreso del área estéril.
5. Procedimiento general para vestir el uniforme según el grado del aire del área respectiva de producción de estériles.
6. Procedimiento general para la limpieza y el lavado de la vestimenta utilizado en las áreas limpias.

| | | |
|---------------------------|--|---|
| LOGO DE EMPRESA | Manual de Buenas Prácticas de Manufactura | Versión: A clasificar por el laboratorio. Vigente a partir de: A seleccionar por el laboratorio. |
| CONFIDENCIAL | | |

Capítulo II: Instalaciones

- Marco reglamentario: las recomendaciones que involucran la información relativa a las instalaciones, así como la forma en que deben estar distribuidas las áreas y las condiciones para la fabricación de medicamentos inyectables están contenidas en la tercera parte del Anexo No. 1 del informe 32 de la OMS.

- Documentos de apoyo:
 - Listado de procedimientos
 1. Procedimiento general para la verificación del cumplimiento adecuado de las instalaciones para la fabricación de productos esterilizados en forma terminal.
 2. Procedimiento general para la verificación del cumplimiento adecuado de las instalaciones para la fabricación de productos estériles filtrados.
 3. Procedimiento general para la verificación del cumplimiento adecuado de las instalaciones para la fabricación de otros productos estériles preparados con materias primas en forma aséptica.

| | | |
|---------------------------|--|---|
| LOGO DE EMPRESA | Manual de Buenas Prácticas de Manufactura | Versión: A clasificar por el laboratorio. Vigente a partir de: A seleccionar por el laboratorio. |
| CONFIDENCIAL | | |

Capítulo III: Equipos

- Marco reglamentario: las recomendaciones que involucran al equipo, la forma en que debe distribuirse, así como el tratamiento que debe recibir en el área de fabricación de medicamentos inyectables están contenidas en la tercera parte del Anexo No. 1 del informe 32 de la OMS.

- Documentos de apoyo:
Listado de procedimientos
 1. Procedimiento general para el control de los parámetros de presión y grado de aire.
 2. Procedimiento general para el mantenimiento de esterilizadores.
 3. Procedimiento general para el mantenimiento de sistemas de tratamiento de agua.
 4. Procedimiento general para el mantenimiento de destiladores.
 5. Procedimiento general para la esterilización de equipos.
 6. Procedimiento general de limpieza y esterilización de instrumentos.

| | | |
|---------------------------|--|---|
| LOGO DE EMPRESA | Manual de Buenas Prácticas de Manufactura | Versión: A clasificar por el laboratorio. Vigente a partir de: A seleccionar por el laboratorio. |
| CONFIDENCIAL | | |

Capítulo IV: Saneamiento

- Marco reglamentario: las recomendaciones que involucra el saneamiento, la forma de realización y de utilización de componentes de desinfección durante la fabricación de medicamentos inyectables están contenidas en la tercera parte del Anexo No. 1 del informe 32 de la OMS.

- Documentos de apoyo:
Listado de procedimientos
 1. Procedimiento general para la limpieza y sanitización del área de fabricación de estériles.
 2. Procedimiento general para controlar la calidad del aire en el área.
 3. Procedimiento general para verificar la carga microbiana del ambiente y superficies del área de fabricación de estériles clase B y C.
 4. Procedimiento general para determinar la efectividad antimicrobiana de los desinfectantes utilizados para la esterilización del área.

| | | |
|---------------------------|--|---|
| LOGO DE EMPRESA | Manual de Buenas Prácticas de Manufactura | Versión: A clasificar por el laboratorio. Vigente a partir de: A seleccionar por el laboratorio. |
| CONFIDENCIAL | | |

Capítulo V: Procesado

- Marco reglamentario: las recomendaciones que involucran la forma del procesamiento en la fabricación de medicamentos inyectables están contenidas en la tercera parte del Anexo No. 1 del informe 32 de la OMS.

- Documentos de apoyo:
Listado de procedimientos
 1. Procedimiento general para determinar la calidad del agua.
 2. Procedimiento general para controlar el flujo del personal, dentro del área estéril.
 3. Procedimiento general para determinar la calidad microbiológica de las materias primas utilizadas en la fabricación de estériles.
 4. Procedimiento general para la limpieza y esterilización de los componentes y recipientes de productos a granel.
 5. Procedimiento general para la preparación de una solución y su esterilización o filtración.

| | | |
|-----------------------|--|---|
| LOGO DE EMPRESA | Manual de Buenas Prácticas de Manufactura | Versión: A clasificar por el laboratorio. Vigente a partir de: A seleccionar por el laboratorio. |
| CONFIDENCIAL | | |

Capítulo VI: Esterilización

- Marco reglamentario: las recomendaciones que involucran la forma de esterilización de los medicamentos inyectables están contenidas en la tercera parte del Anexo No. 1 del informe 32 de la OMS.

- Documentos de apoyo:
Listado de procedimientos
 1. Procedimiento general para la esterilización de los productos en cuestión.
 2. Procedimiento general para distinguir los productos que han pasado por el proceso de esterilización y los que no.

| | | |
|---------------------------|--|---|
| LOGO DE EMPRESA | Manual de Buenas Prácticas de Manufactura | Versión: A clasificar por el laboratorio. Vigente a partir de: A seleccionar por el laboratorio. |
| CONFIDENCIAL | | |

Capítulo VII: Acabado de productos estériles

- Marco reglamentario: las recomendaciones que involucra el acabado de productos estériles están contenidas en la tercera parte del Anexo No. 1 del informe 32 de la OMS.

- Documentos de apoyo:
Listado de procedimientos
 1. Procedimiento general para la verificación de la integridad de algunas muestras del producto fabricado.
 2. Procedimiento general para la verificación del correcto funcionamiento del cierre al vacío.
 3. Procedimiento general para la inspección de recipientes llenos de productos parenterales.

| | | |
|---------------------------|--|---|
| LOGO DE EMPRESA | Manual de Buenas Prácticas de Manufactura | Versión: A clasificar por el laboratorio. Vigente a partir de: A seleccionar por el laboratorio. |
| CONFIDENCIAL | | |

Capítulo VIII: Control de calidad

- Marco reglamentario: las recomendaciones que involucran algunas pruebas de calidad relativas a la esterilización de medicamentos inyectables están contenidas en la tercera parte del Anexo No. 1 del informe 32 de la OMS.

- Documentos de apoyo:
Listado de procedimientos
 1. Procedimiento general para la prueba de esterilidad de producto terminado.
 2. Procedimiento general para la determinación de endotoxinas bacterianas de preparaciones inyectables.

| | | |
|-----------------------|--|---|
| LOGO DE EMPRESA | Manual de Buenas Prácticas de Manufactura | Versión: A clasificar por el laboratorio. Vigente a partir de: A seleccionar por el laboratorio. |
| CONFIDENCIAL | | |

APENDICES

A continuación, se describen los procedimientos con los que no cuenta el laboratorio veterinario y que sirven para justificar el cumplimiento de este con los requisitos o recomendaciones de la tercera parte del Anexo I del informe 32 de la OMS.

| | | | |
|------------------------------|--|-------------------------|------------|
| TÍTULO: | PROCEDIMIENTO GENERAL PARA ESPECIFICACIONES DE REQUERIMIENTO DE AREAS PARA FABRICACION DE INYECTABLES VETERINARIOS. | | LOGO |
| Código: | P.O.E.Nº.CUMP.INST.INY-23-01 | Versión: | 02 |
| Sustituye a: | edición 01 | Vigencia: | 3 años |
| Procedimientos relacionados: | A establecer por el fabricante. | Fecha de actualización: | 15-03-2023 |

1. Objetivo

- Que el diseño y las construcciones de las áreas de fabricación de productos inyectables sea de manera que brinden la seguridad al personal, al medio ambiente y la forma farmacéutica veterinaria que se va a fabricar, que permita una facilidad para la limpieza adecuada de las áreas.
- Que el área cumpla con los requisitos de las normativas de buenas prácticas de manufactura vigentes

2. Definiciones

- **Ambiente de grado A:** zona donde se realizan operaciones de alto riesgo tales como la zona de llenado, de bandejas de tapones, de ampollas y 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 nivel del punto de trabajo en entorno abierto. Debe demostrarse y validarse el mantenimiento de la laminaridad. Se puede utilizar un flujo de aire unidireccional y velocidades más bajas en aisladores cerrados y con guantes.

- **Ambiente de grado B:** entorno para la zona de grado A en el caso de preparación y llenado asépticos.
- **Ambiente de grado C y D:** zonas limpias para realizar fases menos críticas de la fabricación de productos estériles.
- Cualquier área, para su fabricación, envasado, llenado, almacenamiento de un producto farmacéutico veterinario debe ser diseñada de manera que se puedan operar efectivamente.

3. Referencias

- 1) Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las preparaciones Farmacéuticas: 32º informe. (Serie de informes técnicos; 823); (1992). Anexo 1. Ginebra. Disponible en http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41379/1/WHO_TRS_823_spa.pdf

4. Alcance

- El presente procedimiento debe aplicarse durante el diseño y verificación del cumplimiento adecuado del área de fabricación de productos esterilizados en su forma terminal.

5. Responsabilidades

- Es responsabilidad del encargado del área llenar el formato de especificación de requerimiento de área (Ver anexo 1).
- Es responsabilidad del jefe de mantenimiento presentar los planos de las áreas que se solicitaron a construcción a todos los jefes de validación, cumplimiento, calificación y gerencias.
- Es obligación de todas las jefaturas involucradas dar el visto bueno al plano presentado por mantenimiento, verificando que cumpla con todos los requisitos necesarios para la fabricación de productos farmacéuticos veterinarios.

- Es responsabilidad del jefe de cumplimiento capacitar al responsable externo/interno encargado de la construcción del área, para el entendimiento de los planos.
- Es responsabilidad del proveedor externo/interno encargado de la construcción ejecute de al pie de la letra el requerimiento que le entrega la empresa al momento de construir las áreas.
- Es responsabilidad del jefe de mantenimiento darle seguimiento a que el proveedor externo/interno ejecute de manera correcta los requerimientos solicitados.
- Es responsabilidad de los dueños de la empresa apoyar todo proyecto que se presente con el fin de que las áreas cumplan con los requerimientos necesarios para la fabricación de productos farmacéuticos veterinarios.

6. Materiales y Equipo

- Papel Bond base 20
- Computadora con la capacidad de ejecutar programas de diseño.

Desarrollo de procedimiento

7. Generalidades

7.1 Condiciones ambientales

- Según sea la calidad requerida, las áreas deben cumplir con los siguientes requisitos:

7.1.1 Grado A:

| <u>Parámetro</u> | <u>Estático</u> | | |
|---------------------|--|---------|--|
| Tamaño de Partícula | Máximo No. De partículas permitidas por m ³ | | Máximo número de microorganismos viables permitidos por m ³ |
| | 0.5 – 5 µm | > 5 µm | - |
| | 3,500 | Ninguna | Menos de 1 |
| Temperatura | 18 – 25 C | | |

| | |
|---------------------------------------|--------------|
| Humedad | 65% |
| Presión | ≥ 15 Pa |
| Cambios de aire (mínimos) por hora | NA |

7.1.2 Grado B:

| <u>Parámetro</u> | <u>Estático</u> | | |
|---------------------------------------|--|-------------|--|
| Tamaño de Partícula | Máximo No. De partículas permitidas por m ³ | | Máximo número de microorganismos viables permitidos por m ³ |
| | 0.5 – 5 μ m | > 5 μ m | - |
| | 3,500 | Ninguna | 5 |
| Temperatura | 18 – 25 C | | |
| Humedad | 65% | | |
| Presión | ≥ 15 Pa | | |
| Cambios de aire (mínimos) por hora | 21 50 | | |

7.1.3 Grado C:

| <u>Parámetro</u> | <u>Estático</u> | | |
|---------------------------------------|--|-------------|--|
| Tamaño de Partícula | Máximo No. De partículas permitidas por m ³ | | Máximo número de microorganismos viables permitidos por m ³ |
| | 0.5 – 5 μ m | > 5 μ m | - |
| | 350,000 | 2,000 | 100 |
| Temperatura | 18 – 25 C | | |
| Humedad | 65% | | |
| Presión | ≥ 10 Pa | | |
| Cambios de aire (mínimos) por hora | 21 50 | | |

7.1.4 Grado D:

| Parámetro | Estático | | |
|------------------------------------|--|--------|--|
| Tamaño de Partícula | Máximo No. De partículas permitidas por m ³ | | Máximo número de microorganismos viables permitidos por m ³ |
| | 0.5 – 5 µm | > 5 µm | - |
| | 3,500,000 | 20,000 | 500 |
| Temperatura | 18 – 25 C | | |
| Humedad | 65% | | |
| Presión | ≥ 5 Pa | | |
| Cambios de aire (mínimos) por hora | 11 20 | | |

7.2 Creación del comité evaluador

7.2.1 Todos los proyectos de construcción o remodelación de un área de inyectables para la fabricación de productos inyectables veterinarios deben ser evaluados por todos los jefes involucrados con el fin de asegurar que cumpla con todos los requerimientos necesarios exigidos por la normativa vigente.

7.2.2 Los jefes involucrados deben ser por lo menos:

- Jefe/gerente de mantenimiento
- Jefe/gerente de calificación
- Jefe/gerente de validación
- Jefe/gerente de la planta de Inyectables
- Jefe/gerente de cumplimiento o garantía de calidad
- jefe/gerente de control de calidad
- jefe/gerente de investigación y desarrollo

Nota: El jefe/Gerente del área será el encargado de realizar este comité.

7.3 Responsabilidades del comité evaluador

- 7.3.1** El jefe/gerente del área deberá convocar las reuniones necesarias para el análisis del proyecto de la construcción o remodelación del área.
- 7.3.2** Jefe/gerente de mantenimiento elaborara un esquema del área nueva o a remodelar con los requerimientos solicitados en el formato autorizado llamado especificaciones de requerimientos de área (Ver Anexo 1).
- 7.3.3** Una vez revisado y aprobado con el comité evaluador el formato con los requerimientos exigidos para la construcción o remodelación del área, este se entregará al encargado interno/externo de la construcción o remodelación del área.

Nota: El jefe/gerente del área será el encargado de llenar el formato de especificaciones de requerimientos de área, solicitando en dicho formato el cumplimiento de todos los requisitos necesarios para la fabricación de productos farmacéuticos veterinarios.

Nota: La especificación de requerimientos de área deben solicitarse por cada una de las áreas nuevas que se construirán o se remodelarán.

7.4 Responsabilidades del encargado interno/externo de la construcción o remodelación del área.

- 7.4.1** El encargado interno/externo de la construcción y remodelación deberá ser capacitado por el jefe/gerente de Buenas Prácticas de Manufactura con el fin de que pueda entender el formato de especificaciones de requerimientos de área para la ejecución correcta.

- 7.4.2** El encargado interno/externo de la construcción y remodelación deberá dar todo el equipo de protección al personal que realizará dichas operaciones.
- 7.4.3** Una vez iniciado el proyecto el comité evaluador deberá realizar inspecciones periódicas (Criterio del comité) cada cierto tiempo para que los requerimientos sean ejecutados de manera que se solicitaron.
- 7.4.4** Si en las inspecciones el comité evaluador encuentra observaciones, estas deben ser informadas inmediatamente al encargado de la construcción o remodelación para poder subsanar lo observado.
- 7.4.5** Si se realiza algún cambio durante el proceso de construcción se realizará el paso 7.3.1 al 7.3.3, para su aprobación y continuación de la construcción o remodelación del área.

8 Documentación

- Todos los documentos generados durante el proyecto deberán ser guardados por cumplimiento y anexados al plan de calificación del área.

9 Frecuencia

- Cada vez que se construya o remodele un área

10 Anexos

- Anexo 1: Formato de especificación de requerimientos de área

Histórico de cambios

| Edición Anterior N° | Descripción/cambio realizado | Edición Nueva N° | Responsable del cambio | Fecha |
|---------------------|--|------------------|------------------------|------------|
| Edición 01 | -Modificación del literal 7.1 -Modificación del literal 7.2 -Modificación del literal 7.3 -Modificación del literal 7.4 | Edición 02 | Karla Henríquez | 12-01-2023 |

ANEXO 1

| LOGO | ESPECIFICACION DE REQUERIMIENTOS DE AREA | Edición 2 |
|------------------------------|--|-----------|
| Fecha de validez: 15-03-2023 | | |

8. Información General

| | |
|------------------------------|--|
| Nombre del departamento | |
| Descripción del uso del área | |
| Código del área | |

9. Dimensiones del área

| No. | Descripción | Requiere | | Especificación |
|-----|-------------|----------|----|----------------|
| | | Si | No | |
| 1 | Largo | | | |
| 2 | Ancho | | | |
| 3 | Alto | | | |

| 10. Materiales de construcción | | | | |
|--------------------------------|---------------|----------|----|----------------|
| No. | Descripción | Requiere | | Especificación |
| | | Si | No | |
| 1 | Sistema mixto | | | |
| 2 | Tabla roca | | | |

| 11. Detalles | | | | |
|--------------|-----------------|----------|----|----------------|
| No. | Descripción | Requiere | | Especificación |
| | | Si | No | |
| 1 | Curva sanitaria | | | |
| 2 | Puertas | | | |
| 3 | Ventanas | | | |
| 4 | Pared | | | |
| 5 | Techo | | | |
| 6 | Piso | | | |
| 7 | Pintura | | | |
| 8 | Desagüe | | | |
| 9 | Tuberías | | | |

| 12. Servicios | | | | |
|---------------|------------------------|----------|----|----------------|
| No. | Descripción | Requiere | | Especificación |
| | | Si | No | |
| 1 | Línea para computadora | | | |
| 2 | Línea para teléfono | | | |
| 3 | Sistema eléctrico | | | |
| 4 | Iluminación | | | |

| 13. Servicios críticos | | | | |
|------------------------|--------------|----------|----|----------------|
| No. | Descripción | Requiere | | Especificación |
| | | Si | No | |
| 1 | Agua potable | | | |

| | | | | |
|---|----------------------|--|--|--|
| 2 | Agua purificada | | | |
| 3 | Agua desmineralizada | | | |
| 4 | Aire comprimido | | | |
| 5 | Aire acondicionado | | | |
| 6 | Extractor de polvos | | | |
| 7 | Inyector de aire | | | |
| 8 | Gas propano | | | |

| 14. Seguridad | | | | |
|----------------------|-------------------------|-----------------|-----------|-----------------------|
| No. | Descripción | Requiere | | Especificación |
| | | Si | No | |
| 1 | Extintor | | | |
| 2 | Alarma contra incendios | | | |
| 3 | Lampara de emergencia | | | |
| 4 | Puerta de emergencia | | | |

| |
|-----------------------|
| Observaciones: |
|-----------------------|

| | | | |
|------------------------------|--|-------------------------|------------|
| TITULO: | PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN DEL ÁREA DE FABRICACIÓN DE ESTÉRILES. | | LOGO |
| Código: | P.O.E.Nº.LIMP.SAN.AREA.INY-23-01 | Versión: | 2 |
| Sustituye a: | Edición 01 | Vigencia: | 3 años |
| Procedimientos relacionados: | A establecer por el fabricante. | Fecha de actualización: | 25-01-2023 |

1. Objetivo

- Definir los pasos a seguir para la ejecución de la limpieza y sanitización de las áreas de fabricación de estériles para mantener un ambiente controlado de contaminación microbiana.

2. Definiciones

Área de fabricación de estériles:

- **Limpieza:** Es la eliminación del material extraño (polvo, tierra, detritus orgánicos, etc.) de la superficie inerte o viva, y que, en su efecto de barrido, elimina también a los agentes biológicos superficiales. El agua, jabón o detergente, y el secado posterior son los elementos básicos del proceso. La temperatura y la calidad del limpiador químico, que incluye desincrustantes, pH del medio y la técnica de lavado, son determinantes en la actividad de limpieza del material inerte.
- **Desinfección:** Procedimiento que, utilizando técnicas físicas o químicas, permite eliminar, matar, inactivar o inhibir a un gran número de microorganismos encontrados en el ambiente; por lo que, en dependencia del agente antimicrobiano utilizado, lograremos una desinfección propiamente o un efecto esterilizante.
- **Solución desinfectante:** Soluciones antimicrobianas utilizados en procesos de desinfección y limpieza de las áreas en planta de producción,

con el objetivo de minimizar o destruir microorganismos para mantener la integridad de las áreas

- **Solución detergente:** Es la preparación realizada con agua y jabón líquido para la realización de la limpieza de áreas, superficies y equipos. Para esto se debe tener en cuenta las instrucciones del fabricante.

3. Referencias

- 3) Rodríguez, A. (2006). La desinfección-antisepsia y esterilización en la atención primaria de salud. Laboratorios. Rev Cubana Med Gen Integr, 22(3). Recuperado el 04 de noviembre de 2017, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252006000300013.
- 4) Raya Ortega L, Vázquez Torres V, Cabrera Víquez M. Isabel. Guía de uso de antisépticos en el hospital. Hospital Regional de Málaga. Consejería de Salud. Servicio Andaluz de Salud. Julio de 2016. Disponible en <http://www.hospitalregionaldemalaga.es/LinkClick.aspx?fileticket=uuF9t-4rtzQ%3D&tabid=338>

4. Alcance

El presente procedimiento debe aplicarse para todas las áreas de producción de fabricación de productos estériles.

5. Responsabilidades

La limpieza y desinfección de áreas son factores importantes que deben llevarse a cabo de manera adecuada por lo tanto responsabilidad de:

- El personal operativo encargado de la limpieza y sanitización del área productiva es responsable de la ejecución correcta de este procedimiento.
- El Jefe o supervisor del departamento es responsable de velar que se cumpla lo descrito en este procedimiento.

- El representante de control de calidad es el responsable de verificar, evaluar y autorizar las limpiezas realizadas en estas áreas, en ausencia de algún representante de control de calidad el jefe o supervisor de área lo realizara.
- El representante de control de calidad o jefe, supervisor del área son los responsables directos de la liberación del área en el momento que se requiera.

6. Materiales y Equipo

- Mopas
- Wypall
- Extensores
- Depósitos
- Trapeadores
- Etiquetas de área limpia
- Alcohol etílico 70% v/v
- Alcohol etílico al 90%
- Desinfectante según plan anual autorizado
- Atomizador
- Botas de seguridad
- Lentes de seguridad
- Agua potable
- Agua purificada
- Solución detergente
- Bitácora de área

7. Desarrollo

7.1 Generalidades

- 7.1.1** La Limpieza debe realizarse con personal capacitado para la correcta ejecución del procedimiento.
- 7.1.2** Antes de iniciar la Limpieza se deben tener todos los utensilios necesarios para la realización de esta misma. (Mopas, extensores, contenedores con agua potable/purificada, Wypall, Solución detergente)
- 7.1.3** El personal debe tener el equipo de protección necesario para la realización de la limpieza.

7.2 Limpieza de techos

- 7.2.1** La limpieza de techos del área se debe iniciar colocando la mopa contraria al lado donde se encuentre la entrada al área, iniciando desde la izquierda hasta llegar a la derecha del techo en dirección hacia la puerta.
- 7.2.2** Retirar el exceso de polvo del techo con una mopa limpia, luego impregnar otra mopa limpia con solución detergente y con movimientos firmes realizando los movimientos descritos en el paso anterior.
- 7.2.3** Con ayuda de una mopa limpia impregnada con agua potable retirar del techo el detergente colocado con los mismos movimientos del paso 7.2.1, repetir este paso hasta retirar por completo el detergente, una vez retirado realizar de nuevo el paso 7.2.1 pero con agua purificada, para retirar el remanente de detergente.

7.3 Limpieza de paredes.

- 7.3.1** Esta actividad debe realizarse por cada pared de la que conste el área.

- 7.3.2** Las paredes del área se deben limpiar en el orden siguiente: La pared de la derecha de la entrada al área, y seguir el orden hasta llegar a la pared que se encuentra a la izquierda de la entrada al área, los movimientos de limpieza deben ser de la curva sanitaria que une al techo con la pared de arriba hacia abajo en un solo movimiento directo.
- 7.3.3** Retirar todo el exceso de polvo de las paredes con la ayuda de una mopa limpia
- 7.3.4** Impregnar una mopa limpia con solución detergente y limpiar todas las paredes del área como se explica en el punto 7.3.2.
- 7.3.5** Con ayuda de una mopa limpia impregnada con agua potable retirar de las paredes el detergente colocado con los mismos movimientos del paso 7.3.2, repetir este paso hasta retirar por completo el detergente, una vez retirado realizar de nuevo el paso 7.3.2 pero con agua purificada, para retirar el remanente de detergente.

7.4 Limpieza de rejillas de inyección/Extracción de aire.

- 7.4.1** Solicitar al personal de mantenimiento el desmontaje de la rejilla del área.
- 7.4.2** Trasladar la rejilla al área de lavado de la planta.
- 7.4.3** Colocar solución detergente, limpiarla con ayuda de una esponja a modo de retirar toda la suciedad.
- 7.4.4** Lavar con suficiente agua potable hasta retirar el exceso de detergente.
- 7.4.5** Realizar un último enjuague con agua purificada.
- 7.4.6** Con ayuda de un Wypall secar la rejilla a modo que no quede ningún residuo de agua.
- 7.4.7** Trasladarla al área y solicitar la ayuda de mantenimiento el montaje de esta.

7.5 Limpieza de piso.

- 7.5.1** La Limpieza del piso se realiza desde el fondo del área hacia afuera de la misma.
- 7.5.2** Con la ayuda de una mopa limpia retirar el exceso de polvo del piso.
- 7.5.3** Impregnar una mopa limpia con solución detergente y con movimientos rectos y firmes limpiar de adentro hacia afuera en todo el piso del área.
- 7.5.4** Repetir el paso anterior, pero con agua potable suficiente hasta retirar todo el detergente.
- 7.5.5** Realizar una vez más la limpieza, pero con agua purificada para arrastrar todo el exceso de detergente.

7.6 Aplicación del Sanitizante.

- 7.6.1** Colocar la solución desinfectante según el plan anual autorizado en el equipo utilizado para realizar la sanitización.
- 7.6.2** Aplicar el sanitizante hasta cubrir todas las partes del área.
- 7.6.3** Dejar que el sanitizante realice su acción alrededor de 15 minutos, una vez pasado ese tiempo el área ya puede ser revisada por las personas responsables y liberar el área para la utilización de la misma.

Nota: Cada proceso de limpieza/sanitización deberá ser documentado en la bitácora del área para efectos de trazabilidad.

8 Frecuencia

- La limpieza del área se realiza posterior a la utilización de esta.
- La vigencia de la Limpieza es de 24 horas, por lo que pasado este tiempo se tiene que realizar de nuevo.

- El sanitizante utilizado variara depende el plan anual vigente que se encuentre autorizado por control de calidad.

9 Recomendaciones

- Utilizar personal capacitado para la correcta ejecución del procedimiento.
- Tener la cantidad necesaria de utensilios y en buen estado para la correcta ejecución del procedimiento.
- Seguir el plan anual de rotación de sanitizante autorizado por control de calidad.

10 Anexos

- **Anexo 1. Bitácora de operación/limpieza/sanitización de área de fabricación de estériles**

Histórico de cambios

| Edición Anterior N° | Descripción/cambio realizado | Edición Nueva N° | Responsable del cambio | Fecha |
|---------------------|---|------------------|------------------------|------------|
| Edición 01 | -Modificación del literal 4.4 -Modificación del literal 4.5 -Modificación del literal 4.6 | Edición 02 | Karla Henríquez | 12-01-2023 |

| | | | |
|------------------------------|---|-------------------------|------------|
| TÍTULO: | PROCEDIMIENTO GENERAL PARA VERIFICAR LA EFECTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE LOS DESINFECTANTES UTILIZADOS PARA LA ESTERILIZACIÓN DEL ÁREA. | | LOGO |
| Código: | P.O.E.Nº.VERIF.EFEC.AM.DES-23-01 | Versión: | 2 |
| Sustituye a: | Edición 1 | Vigencia: | 3 años |
| Procedimientos relacionados: | A establecer por el fabricante. | Fecha de actualización: | 21-03-2023 |

1. Objetivo

- Verificar el correcto funcionamiento de los desinfectantes utilizados para la esterilización del área de fabricación de estériles midiendo la efectividad antimicrobiana de los mismos.

2. Definiciones

- **Agente de Limpieza:** Agente que elimina de la superficie de las instalaciones y equipos residuos de productos que pueden inactivar a los agentes sanitizantes o albergar microorganismos.
- **Agente Esporicida:** Agente que destruye esporas fúngicas y bacterianas cuando se usa en una concentración suficiente durante un tiempo de contacto específico. Se espera que mate todo microorganismo vegetativo.
- **Agente Sanitizante:** Agente que reduce, en superficies inanimadas, la cantidad de toda forma de vida microbiana, incluyendo hongos, virus y bacterias.
- **Antiséptico:** Agente que inhibe o destruye microorganismos sobre un tejido vivo, incluyendo la piel, cavidades orales y heridas abiertas.
- **Descontaminación:** Eliminación de microorganismos mediante desinfección o esterilización.

- **Desinfectante:** Agente físico o químico que al aplicarse sobre una superficie destruye o elimina formas vegetativas de microorganismos nocivos.
- **Desinfectante Químico:** Agente químico que se emplea en superficies y objetos inanimados para destruir virus, bacterias y hongos infecciosos, aunque no necesariamente sus esporas. Los agentes antivirales y esporicidas pueden considerarse como una clase especial de desinfectantes. Grupos relacionados con la medicina con frecuencia caracterizan a los desinfectantes de alto, mediano o bajo nivel según su eficacia frente a varios microorganismos.
- **Esterilizante:** Agente que destruye toda forma de vida microbiana, incluyendo hongos, virus y todas las formas de bacterias y sus esporas. Los esterilizantes son agentes líquidos o de fase vapor.

3. Referencias

1. Díaz Enriquez E., Mayo Abad O. Miró Frutos I., Pérez-Gutiérrez Y., Tsoraeva A. (2017). Determinación de la eficacia de los desinfectantes empleados en las áreas asépticas de un centro productor de biofarmacéuticos. Centro Nacional de Biopreparados, Mayabeque, Cuba. Facultad de Ingeniería Química, Universidad Tecnológica de La Habana “José Antonio Echeverría”, Habana, Cuba <http://scielo.sld.cu/pdf/vac/v26n2/vac02217.pdf>
2. Perdomo Morejon, Z. E., Quijada Gallardo, K. V. (2019). Determinación de la efectividad antimicrobiana de cuatro desinfectantes y validación de la limpieza en el área de unidad de cuidados intensivos del hospital de diagnóstico. Universidad de El Salvador. El Salvador. 16103780.pdf (ues.edu.sv)
3. Arias Palacios J. Hernandez Esquivel L., Marín Díaz J. C., Navarro Peña N., Santos Arévalo N. (2012). Evaluación del método dilución

neutralización aplicado a un desinfectante según la Norma Técnica Colombiana 5473 de 2007. Grupo de Biotecnología Ambiental e Industrial (GBAI). Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias. Colombia. <http://www.scielo.org.co/pdf/unsc/v17n1/v17n1a08.pdf>

4. Latimer G.W. Official Methods of Analysis of AOAC International. (2023) Method 960.09 Germicidal and detergent sanitizing action of disinfectants. 22nd edition. <https://dokumen.tips/documents/aoac-96009-det-de-accion-germicida-de-desinfectantes.html>

4. Alcance

- El presente procedimiento debe aplicarse durante la verificación del cumplimiento adecuado de la efectividad antimicrobiana de los desinfectantes utilizados para la esterilización del área.

5. Responsabilidades

- Es responsabilidad del analista de microbiología ejecutar de manera correcta este procedimiento
- Es responsable del jefe de microbiología verificar que el procedimiento se ejecute correctamente.
- Es Responsabilidad del encargado del área

6. Materiales y equipo

Contador de partículas

Balómetro

Termohidrómetro

Manómetro de presión diferencial

Placas con medios de cultivo

Desarrollo de procedimiento

7. Generalidades

- Por cada cambio de desinfectante que se utilice en la sanitización de las áreas este tendrá que ser analizada su eficacia según este procedimiento.
- Cada desinfectante utilizado, se debe tener el certificado de calidad y su respectiva hoja de seguridad.
- Los desinfectantes evaluados fueron los siguientes:
Cloruro de alquil dimetil bencilamonio
Alcohol Isopropilico 70%
Cidex OPA (Naftaldehido)

7.1 Preparar el inóculo de prueba

- 7.1.1** Inocular tres tubos en agar TSA inclinado para las bacterias mesófilas y Agar Saboraud Dextrosa para hongos y levaduras.
- 7.1.2** Incubar a Temperatura de 30 - 37°C durante 24 horas.
- 7.1.3** Adicionar después del periodo de incubación 2.0 mL de solución salina estéril más cuatro perlas de ebullición y recolectar en un tubo estéril para cada microorganismo
- 7.1.4** Registrar la transmitancia de cada solución madre a una longitud de onda de 580 nm, llevando como blanco la solución salina.
- 7.1.5** Verificar transmitancia obtenida de cada microorganismo y registrarla en tabla.
- 7.1.6** Realizar diluciones seriadas de la solución madre hasta llegar 10⁸ UFC/mL (suspensión de prueba), para inocular los desinfectantes a una concentración de 10² UFC/mL para el conteo inicial.
- 7.1.7** Hacer diluciones seriadas para el conteo inicial de cada una de las suspensiones de prueba hasta llegar a la dilución 10² .

- 7.1.8** Realizar el recuento inicial en placa mediante el método de placa vertida con agar Plate Count, por duplicado inoculando 0.1 ml y 1 ml de esta dilución. Este recuento permite calcular el recuento inicial de microorganismo en el desinfectante.

7.2 Identificación de las bacterias

- 7.2.1** Realizar la resiembra de las colonias con morfologías similares en medio de TSA para realizar la tinción de Gram para observar morfología de las bacterias aisladas.
- 7.2.2** Realizar una resiembra en agar Baird Parker por el método de extendido incubando 35-37°C por 24h, pasar directamente a la prueba en tubo en el cual se toma una asada y se introduce al tubo con caldo de infusión cerebro corazón incubando a 35-37°C por 24h para enriquecer después se toma una asada, se introduce al tubo con plasma para luego incubar a 35-37°C por 24h y observar si hay formación de coagulo.
- 7.2.3** Realizar la prueba de catalasa para bacterias gram positivas en la cual una formación de burbujas equivale a una prueba positiva.
- 7.2.4** Realizar la prueba de coagulasa para bacterias catalasa positiva realizando la prueba en lámina.
- 7.2.5** Después de obtener el 72% crecimiento de las colonias en el medio Baird Parker recoger por medio del arrastre con solución salina al 0.9% para ser almacenados en crioviales con glicerol al 2%
- 7.2.6** Una vez recogida en el criovial refrigerar a -5°C y pasadas las 24 horas llevarlas al ultracongelador para luego ser identificadas por medio del equipo Vitek.

7.3 Procedimiento para la evaluación de desinfectantes por el método de dilución en placa

- 7.3.1** Preparar los desinfectantes y pipetear 9.9 mL de cada una de las diluciones y los desinfectantes puros en tubos de ensayo estériles.
- 7.3.2** A cada uno de los tubos conteniendo los 9.9 mL del desinfectante en estudio agregar 0.1 mL (1%) de suspensión de prueba (se utiliza un tubo diferente para cada microorganismo de prueba a una concentración inicial de 10^8 UFC/mL), de tal forma que cada tubo inicie con 10.0 mL de desinfectante.
- 7.3.3** Agitar cuidadosamente y contar el tiempo.
- 7.3.4** Para cada desinfectante evaluado, se utilizan 15 tubos de ensayo con 9.0 mL de agua peptonada + Tween 80 al 1% (neutralizante).
- 7.3.5** Rotular cinco tubos con el tiempo de 1 min y el nombre del cada microorganismo de prueba, realizar lo mismo para los tubos de 10 y 15 min.
- 7.3.6** Transferir 1 ml de cada uno de los tubos con desinfectante y microorganismo de prueba, en los tiempos indicados (1, 10 y 15 min), a cada tubo de ensayo con 9.0 mL agua peptonada con Tween 80 al 1%.
- 7.3.7** Mezclar cuidadosamente y transferir 1 mL de cada uno ellos a dos placas de Petri estériles de 90mm×15 mm.
- 7.3.8** Adicionar de 15 a 20 mL de agar Plate Count fundido a una temperatura entre 45 y 50 °C, mezclar y dejar solidificar.
- 7.3.9** Incubar a 35-37 °C durante 48 h.
- 7.3.10** Realizar el conteo de las colonias obtenidas en las placas duplicadas para cada tiempo de muestreo y para cada microorganismo.

7.4 Fórmula para Calcular la reducción decimal para cada tiempo y microorganismo mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de reducción} = \frac{N_0 - N_{t=x}}{N_0} \times 100$$

- Dónde: N_0 : recuento inicial del microorganismo en el desinfectante.
- $N_{t=x}$: recuento del microorganismo específico en el desinfectante en el tiempo $t = x = (1, 10 \text{ o } 15 \text{ min})$

8. Documentación

- Es responsabilidad del jefe de microbiología enviar los resultados de la evaluación realizada.

9. Recomendaciones

- Que el jefe de área de fabricación de estériles revise anualmente los procedimientos de limpieza y desinfección del área de fabricación de estériles comparando con manuales oficiales para realizar modificaciones en caso de ser necesario y así mantener la calidad y eficacia que se requiere para el área.
- Que el jefe de área de fabricación de estériles capacite al personal que realiza la limpieza y desinfección periódicamente para la práctica del procedimiento propuesto para evitar la resistencia microbiana por medio de la rotación de los desinfectantes, para una limpieza y desinfección eficaz.
- Que el jefe de área de fabricación de estériles asigne personal para la evaluación periódica de las sustancias químicas utilizadas para la limpieza y desinfección del área.

10. Frecuencia

- Cada vez que sea necesario la evaluación microbiológicamente un desinfectante

- Por cada cambio de desinfectante en el área.

11. Anexos

Histórico de cambios

| Edición Anterior N° | Descripción/cambio realizado | Edición Nueva N° | Responsable del cambio | Fecha |
|---------------------|------------------------------|------------------|------------------------|------------|
| Edición 01 | | Edición 01 | Karla Henríquez | 12-01-2023 |

Anexo 1: Tabla de resultados de tramitancia para microorganismos y recuento obtenido.

Anexo 2: Tabla de Efectividad de desinfectante

Anexo 1: Tabla de resultados de tramitancia para microorganismos y recuento obtenido.

| Microorganismos | Medio de cultivo | Temperatura/ tiempo de incubación | Tramitancia observada | Recuento obtenido (UFC/mL) |
|--|------------------|--------------------------------------|-----------------------|----------------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 | TSA | 35 °C/ 24 horas | | |
| <i>Salmonella enterica</i> spp <i>typhimurium</i> ATCC 14028 | TSA | 35 °C/ 24 horas | | |
| <i>Escherichia coli</i> ATCC 11229 | TSA | 35 °C/ 24 horas | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442 | TSA | 35 °C/ 24 horas | | |
| <i>Candida albicans</i> ATCC 10231 | ASD | 25 °C/ 44 horas | | |
| <i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404 | ASD | 25 °C/ 44 horas | | |

Anexo 2: Tabla de Efectividad de desinfectante

| Cloruro de alquil dimetil bencilamonio | | | | |
|--|-----------------------|--------|--------|------------|
| Microorganismo | Reducción decimal (%) | | | Resultados |
| | 1 min | 10 min | 15 min | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 | | | | |
| <i>Salmonella enterica</i> spp <i>typhimurium</i> ATCC 14028 | | | | |
| <i>Escherichia coli</i> ATCC 11229 | | | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442 | | | | |
| <i>Candida albicans</i> ATCC 10231 | | | | |
| <i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404 | | | | |

- Especificaciones: Se debe observar una reducción del 99.999% dentro de los primeros 30 segundos para todos los microorganismos de prueba.

| Alcohol Isopropilico 70% | | | | |
|---|-----------------------|--------|--------|------------|
| Microorganismo | Reducción decimal (%) | | | Resultados |
| | 1 min | 10 min | 15 min | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 | | | | |
| <i>Salmonella enterica</i> spp typhimurium ATCC 14028 | | | | |
| <i>Escherichia coli</i> ATCC 11229 | | | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442 | | | | |
| <i>Candida albicans</i> ATCC 10231 | | | | |
| <i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404 | | | | |

- Especificaciones: Se debe observar una reducción del 99.999% dentro de los primeros 30 segundos para todos los microorganismos de prueba.

| Cidex OPA (Naftaldehido) | | | | |
|---|-----------------------|--------|--------|------------|
| Microorganismo | Reducción decimal (%) | | | Resultados |
| | 1 min | 10 min | 15 min | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 | | | | |
| <i>Salmonella enterica</i> spp typhimurium ATCC 14028 | | | | |
| <i>Escherichia coli</i> ATCC 11229 | | | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442 | | | | |
| <i>Candida albicans</i> ATCC 10231 | | | | |
| <i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404 | | | | |

- Especificaciones: Se debe observar una reducción del 99.999% dentro de los primeros 30 segundos para todos los microorganismos de prueba.

| | | | |
|------------------------------|--|-------------------------|------------|
| TÍTULO: | PROCEDIMIENTO GENERAL PARA VERIFICAR CARGA MICROBIANA DEL AMBIENTE Y SUPERFICIES DEL AREA DE FABRICACIÓN DE ESTERILES CLASE B Y C | | LOGO |
| Código: | P.O.E.Nº.VERIF.CA.MI.AS.-23-01 | Versión: | 2 |
| Sustituye a: | Edición 01 | Vigencia: | 3 años |
| Procedimientos relacionados: | A establecer por el fabricante. | Fecha de actualización: | 15-01-2023 |

1. Objetivo

- Establecer los pasos a seguir para la evaluación de condiciones microbiológicas de las áreas de fabricación de productos estériles y verificar que las condiciones ambientales cumplan con las especificaciones de trabajo establecidas.

2. Definiciones

- **Carga microbiana:** Cantidad de microorganismos viables en o sobre un sujeto, una superficie o un material orgánico, que se cuantifica con el objeto de esterilización o descontaminación.
- **Desinfectante:** Procedimiento que logra un efecto bacteriostático, no actuando generalmente sobre las formas resistentes bacterianas. Un desinfectante es aquel que se utiliza en objetos o ambiente inanimado.
- **Desinfección:** Procedimiento que, utilizando técnicas físicas o químicas, permite eliminar, matar, inactivar o inhibir a un gran número de microorganismos encontrados en el ambiente.
- **Área Estéril:** Libre de todos los microorganismos vivos, donde la probabilidad de que un microorganismo superviva es de 1 en 1 millón.
- **Esterilización:** Es el uso de un procedimiento físico o químico para destruir todos los microorganismos, incluyendo un número considerable de esporas resistentes de bacterias.

- **Análisis de tendencia:** Datos provenientes de un programa rutinario de monitoreo ambiental.
- **TSA:** Agar Triptona soya
- **SAB:** Agar Sabouraud Dextrosa.

3. Referencias

1. British Standards and European Standards (2015) Cleanrooms and associated controlled environments ISO 14644-1:2015. Europa
2. United States Pharmacopoeia 30. Capítulo general 1116. Evaluación microbiológica de cuartos limpios y otros ambientes controlados.

4. Alcance

- El presente procedimiento debe aplicarse durante el monitoreo del ambiente y superficies del área de fabricación de estériles, de acuerdo con la programación autorizada en el plan anual.

5. Responsabilidades

- Es responsabilidad del jefe de área, con el jefe de Microbiología y el jefe de validaciones establecer los puntos críticos de muestreo del área.
- Los analistas son responsables de la ejecución correcta de este procedimiento.
- Es responsabilidad del Encargado del departamento de microbiología programar los monitoreos de áreas y equipos.
- Es responsabilidad de los encargados del área de microbiología realizar los pasos indicados para la lectura de placas, según este procedimiento.
- Es responsabilidad de Control de calidad enviar el programa autorizado al jefe encargado del área informando los monitoreos mensuales.

6. Materiales y equipo

- Cuentas de colonias
- Zapateras
- Gorros
- Mascarilla
- Tirro
- Lapicero
- Gasas estériles
- Placas de Petri con agar Tripticasa soya (TSA)
- Placas de Petri con agar Sabouraud (SAB)
- Alcohol isopropílico al 95%
- Alcohol etílico al 70%
- Incubadoras con temperatura de 20 a 35 °C
- Bolsas plásticas estériles
- Formato de registro microbiológico
- Hisopos de madera estéril
- Agar Sabouraud Dextrosa.
- Placas descartables estériles
- Equipo muestreador de ambiente

Desarrollo de procedimiento.

7. Generalidades

- El muestreo de superficie de las áreas de producción de estériles debe realizarse una vez al mes, según el plan anual autorizado
- Las condiciones ambientales del área de producción de estériles deben muestrearse 2 veces al mes, por ser un punto crítico en la fabricación.

7.1 Muestreo ambiental por sedimentación (Aire pasivo)

- 7.1.1** Preparar placas de Petri un día antes de la evaluación con la siguiente información, Numero de punto, fecha, Nombre del área.
- De 20 a 25 °C placas con SAB
 - De 30 a 35 °C placas con TSA
- 7.1.2** Colocar las placas en el área a evaluar con altura no menor a 15 cm y seguir los puntos indicados en el plano autorizado por el área de validación.
- 7.1.3** Dejar en exposición las placas en el área no menos de 30 minutos y no más de 4 horas a partir del momento en la que se abre la placa.
- 7.1.4** Una vez finalizado trasladar al área de microbiología las placas para poder encubarlas
- De 30 a 35 °C por 48 horas las placas de TSA
 - De 20 a 15 °C por 5 días las placas con SAB
- 7.1.5** Terminado el tiempo de incubación proceder a la lectura microbiológica.

Nota: Todo este muestreo el técnico inspector encargado debe utilizar guantes y mascarilla durante todo el tiempo.

7.2 Muestreo ambiental por impactación (Aire activo)

- 7.2.1** Preparar placas de Petri un día antes de la evaluación con la siguiente información, Numero de punto, fecha, Nombre del área.
- 7.2.2** Sanitizar el equipo muestreador de ambiente.
- 7.2.3** Colocarse guantes y mascarilla antes de utilizar el equipo, sanitizarse las manos con guantes con alcohol isopropilico.
- 7.2.4** Operar el aparato según procedimiento

- 7.2.5** Realizar el monitoreo realizando un barrido en toda el área correspondiente.
- 7.2.6** Una vez finalizado trasladar al área de microbiología las placas para poder encubarlas
- De 30 a 35 °C por 48 horas las placas de TSA
 - De 20 a 15 °C por 5 días las placas con SAB
- 7.2.7** Terminado el tiempo de incubación proceder a la lectura microbiológica.

7.3 Programa de muestreo para controles ambientales

7.3.1 Programa de muestreo ambiental de las áreas de fabricación de productos estériles se realizará de la siguiente semana:

| Áreas | Frecuencia | Programación |
|------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| Área de fabricación de inyectables | 2 veces por mes | Primera y tercera semana del mes. |

7.4 Muestreo de superficie de áreas

- 7.4.1** Preparar por cada punto a muestrear del área un tubo con solución salina estéril debidamente rotulado y con su hisopo estéril.
- 7.4.2** Realizar monitoreo de superficie en mesas donde colocan y preparan el medicamento para su cumplimiento por el método de hisopado.
- 7.4.3** Colocar una plantilla (10 cm x 10 cm) sobre la superficie a muestrear.
- 7.4.4** Humedecer hisopo con solución diluyente y presionar ligeramente en la pared del tubo con un movimiento de rotación para quitar el exceso de la solución

- 7.4.5** Frotar 10 veces la superficie con el hisopo inclinado en ángulo de 30°, cada una en dirección opuesta a la anterior.
- 7.4.6** Depositar el hisopo en el tubo con la solución diluyente, quebrando la parte del hisopo que estuvo en contacto con los dedos del muestreador, la cual debe eliminarse.
- 7.4.7** Almacenar las muestras en hieleras y se trasladarlas al laboratorio de Control de Calidad del laboratorio.
- 7.4.8** Depositar 0.1 ml del líquido de muestra en cada una de cuatro placas estériles y adicionar a dos placas 20 ml de TSA, y a las otras dos 20 ml de Agar Saboraud Dextrosa a temperatura de 45°C.
- 7.4.9** Mezclar y dejar solidificar e incubar las placas a 37°C durante 24-48 horas para las mesófilas aerobias y a 20-25°C durante cinco a siete días para hongos y levaduras.
- 7.4.10** Realizar recuento de las mesófilas aerobias y de los hongos y levaduras, expresándolo como UFC/Punto y por unidad de superficie.

7.5 Resultados fuera de especificación

- 7.5.1** Cualquier resultado que este fuera de especificación (Fuera de los niveles de aceptación), se deberá reportar de inmediatamente al jefe o encargado del área, por medio de correo electrónico.
- 7.5.2** El jefe de microbiología levantara un reporte de área fuera de especificación al jefe o encargado del área, donde complementara las posibles causas y recomendaciones a seguir para volver a evitar que se presenten datos fuera de especificación. Ver Anexo 4.
- 7.5.3** El jefe de área tomara las medidas necesarias y por medio vía correo solicitara de nuevo un muestreo para realizarse de nuevo.

8 Documentación

- Cada monitoreo ambiental deberá ser registrado en el formato de registro de monitoreo ambiental.
- Los resultados no conformes o fuera de especificación deberán ser enviados al jefe de área inmediatamente para tomar las acciones correctivas inmediatas para evitar una posible contaminación.
- Los muestreos de área deben ser realizados según cronograma de monitorio autorizado.

9 Frecuencia

- La evaluación se realizará según el cronograma de monitoreo autorizado, o cada vez que el jefe de producción lo solicite ya sea por reparación de área o manipulación excesiva de trabajo.

10 Recomendaciones

Que el jefe de área de fabricación de estériles asigne personal para la evaluación periódica de las sustancias químicas utilizadas para la limpieza y desinfección del área de fabricación de estériles B y C, para ello de realizarse una rotación mensual de las sustancias químicas, con el fin de evitar resistencia microbiana a dichas sustancias, así proporcionar mayor confianza y seguridad al personal que trabaja en dicha área.

11 Anexos

- **Anexo 1. Registro de monitoreo ambiental**
- **Anexo 2. Registro de monitoreo de superficie de áreas**
- **Anexo 3. Reporte de resultados fuera de especificación**
- **Anexo 4. Especificaciones de monitoreos ambientales.**

Histórico de cambios

| Edición Anterior N° | Descripción/cambio realizado | Edición Nueva N° | Responsable del cambio | Fecha |
|---------------------|---|------------------|------------------------|------------|
| Edición 01 | -Modificación del literal 6.1 -Modificación del literal 6.2 -Modificación del literal 6.4 | Edición 02 | Karla Henríquez | 12-01-2023 |

Anexo 2
Registro de Monitoreo de superficies

| Monitoreo de superficie N° 1 Mesofilos aerobios UFC/cm ² | | | Monitoreo de superficie N° 1 Hongos y Levaduras UFC/cm ² | | |
|--|--------|--------|--|--------|--------|
| Ubicación | Mesa 1 | Mesa 2 | Ubicación | Mesa 1 | Mesa 2 |
| Área B | | | Área B | | |
| Área C | | | Área C | | |

Anexo 3

| | | |
|-------------|--|-------------------------------|
| LOGO | Reporte de resultados fuera de especificación | |
| Código: | Versión: 2 | Fecha de vigencia: 25-01-2023 |

| Punto de muestreo | Resultado UFC/Placa |
|--------------------------|----------------------------|
| | |
| | |
| | |
| | |

Observaciones:

Posibles causas:

Medidas tomadas:

Firma de responsable de área:

Firma de responsable de Microbiología:

Anexo 4

Especificaciones de monitoreos ambientales

| Grado | Muestras de aire UFC/M³ | Placas asentadas (diámetro 90 mm) UFC/4 horas | Placas de contacto (diámetro 55 mm) UFC/placa |
|--------------|---|--|--|
| A | Ningún crecimiento | | |
| B | 10 | 5 | 5 |
| C | 100 | 50 | 25 |
| D | 200 | 100 | 50 |

| | | | |
|------------------------------|---|-------------------------|------------|
| TÍTULO: | PROCEDIMIENTO GENERAL PARA DETERMINAR LA CALIDAD MICROBIOLÓGICA DE MATERIAS PRIMAS NO ESTERILES UTILIZADAS EN LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES. | | LOGO |
| Código: | P.O.E.Nº.CAL.MICR.MPNE.INY-23-01 | Versión: | 2 |
| Sustituye a: | Edición 01 | Vigencia: | 3 años |
| Procedimientos relacionados: | A establecer por el fabricante | Fecha de actualización: | 15-01-2023 |

1. Objetivo

- Describir la manera adecuada el procedimiento general para determinar la calidad microbiológica de materias primas no estériles utilizadas en la fabricación de medicamentos inyectables.
- Garantizar la seguridad y eficacia del medicamento a través de la determinación de la calidad microbiológica de las materias primas.

2. Definiciones

- **Bacteria:** microorganismo unicelular que se presentan en diferentes formas incluyendo, barras y espirales, muchas de ellas poseen propiedades patógenas.
- **Estéril:** Exento de vida de cualquier clase.
- **Hongo:** organismos protistas no fotosintéticos que se proliferan como una masa de filamentos ramificados entrelazados (hifas), que se conoce como micelio.
- **Unidades Formadoras de Colonias (UFC):** expresa el número de colonias originales a partir de una célula, pares, cadenas o agrupaciones de células.
- **Microorganismos aerobios:** organismos que necesitan del oxígeno biatómico para vivir o a los procesos que lo necesitan para poder desarrollarse.

- **Moho:** Hongos con formas miceliales (hifas).
- **Levadura:** célula mitótica sencilla oval o redonda, que no forman micelio y forman yemas para reproducirse.
- **Solución buffer:** Una disolución buffer es una disolución de un ácido o una base débil y su sal, donde la presencia de la sal inhibe el desplazamiento del equilibrio de acuerdo al Principio de Le Chatelier, con lo cual se logra reducir y mantener constante la concentración de los iones H⁺. De esta manera, las disoluciones buffer tienen la capacidad de resistir los cambios de pH en la adición de pequeñas cantidades tanto de ácido como de base
- **TSI:** Agar Triple Azúcar Hierro.

3. Referencias

1. Chang Raymond. Química. (1992) 1ª Edición en Español, México, Editorial McGraw-Hill Interamericana, 1992. Pág. 615
2. United States Pharmacopeia. (2009). Microbiological test. <61> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Microbiological Enumeration Test. 32 ed. Rockville: USP.
3. United States Pharmacopeia. (2009). Microbiological test. <62> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Test for Specified Microorganisms. 32 ed. Rockville: USP.
4. United States Pharmacopeia. (2009). General Information. <1111> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use. 32 ed. Rockville: USP; 2009

4. Alcance

- El presente procedimiento es aplicable para corroborar la calidad microbiana de las materias primas no estériles utilizadas para la fabricación de medicamentos inyectables.

5. Responsabilidades

- Personal encargado de microbiología es el responsable de ejecutar de manera correcta este procedimiento.
- El jefe de departamento de microbiología es el encargado de verificar que este procedimiento se cumpla

6. Materiales y equipo

- | | |
|---|---|
| - Muestras por analizar (materias primas no estériles) | - Contador de colonias |
| - Placas estériles | - Mechero |
| - Pipetas estériles de 1 mL y de 10 mL | - Asa de platino |
| - Propipetas | - Equipo para coloración de Gram |
| - Cintas indicadoras de pH | - Papel filtro |
| - Pipetas Pasteur | - Reactivo Taxo N (p-aminodimetilanilina clorhidrato) |
| - Frascos de dilución con buffer fosfato pH 7,2 | - Plasma EDTA (para coagulasa) |
| - Baño de María a 45-50°C | - Baño María a 37 °C ± 2,5 °C |
| - Estufa o incubadora a 22,5 ± 2,5° C | - Tubos esteriles con tapa de rosca |
| - Estufa o incubadora a 32,5 ± 2,5° C | - Jarra Gaspak® |
| - Estufa a 42 – 44 °C | - Sobre para anaerobiosis |
| - Tubos de agar soya-caseína fundido y enfriado a 45-50°C | - Agar Triple Azúcar Hierro (TSI) |

- Tubos de agar Sabouraud Dextrosa fundido y enfriado a 45-50°C.
- Caldo Sabouraud Dextrosa
- Caldo Soya Caseína
- Caldo Mossel para Enriquecimiento de Enterobacterias (90mL)
- Agar Violeta Rojo Bilis Glucosa
- Caldo MacConkey
- Agar MacConkey
- Agar soya caseína
- Agar Manitol Sal
- Caldo de Enriquecimiento para Salmonella Rappaport Vassiliadis
- Agar Desoxicolato Lisina Xilosa (XLD)
- Agar Cetrimide
- Caldo Cerebro Corazón
- Agar columbia
- Medio Reforzado para Clostridium
- Caldo Carne Cocida
- Agar Triple Azúcar Hierro (TSI)

7. Desarrollo de procedimiento

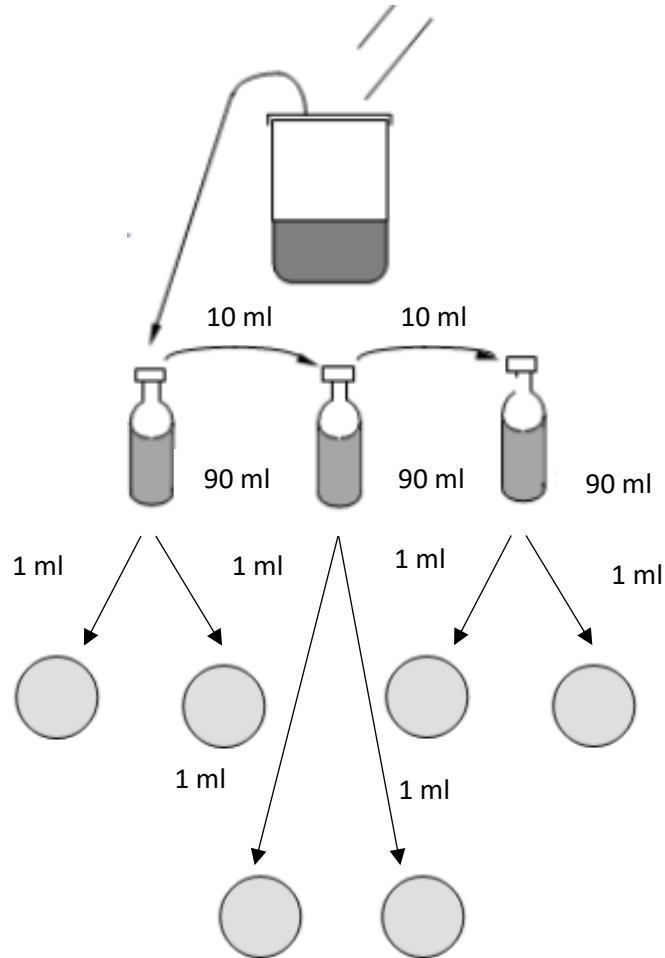
7.1 Generalidades

- El control microbiológico de las materias primas, previo a la manufactura de los productos es requisito indispensable para garantizar la calidad de los medicamentos, la presencia de cualquier microorganismo es un indicador de contaminación el cual es imposible dejar pasar desapercibo.
- La detección de estos microorganismos implica una serie de pruebas generales y específicas, tales como la detección de *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, Mohos y Levaduras entre otras; estas pruebas involucran medios de cultivo específicos que indican la presencia de determinado microorganismo. En este procedimiento se describirá la forma de detectar estos microorganismos.

7.2 Recuento de microorganismos aerobios totales; Recuento en placa (Método del Vaciado en placa o siempre en profundidad).

- 7.2.1** Transferir 10 g o 10 mL de la muestra y añadirlos a un frasco de dilución que contiene 90 mL de buffer fosfato pH 7,2 estéril. Agitar el frasco vigorosamente (25 veces) o hasta homogenizar. Rotular 10^{-1} .
- 7.2.2** Con una pipeta Pasteur y con el uso de las tiras indicadoras de pH determinar el pH de la dilución anterior. El mismo debe estar entre 6 y 8.
- 7.2.3** Transferir con una pipeta estéril, 10 mL de la dilución 10^{-1} a un frasco de dilución con 90 mL de buffer fosfato pH 7,2 estéril. Agitar. Rotular 10^{-2} .
- 7.2.4** Transferir con una pipeta estéril, 10 mL de la dilución 10^{-2} a un frasco de dilución con 90 mL de buffer fosfato pH 7,2 estéril. Agitar. Rotular 10^{-3} .
- 7.2.5** Con una pipeta estéril, transferir porciones de 1 mL de la dilución 10^{-1} a cada una de 2 placas de Petri estériles.
- 7.2.6** Con una pipeta estéril, transferir porciones de 1 mL de la dilución 10^{-2} a cada una de 2 placas de Petri estériles.
- 7.2.7** Con una pipeta estéril, transferir porciones de 1 mL de la dilución 10^{-3} a cada una de 2 placas de Petri estériles.
- 7.2.8** Verter en cada una de las placas, 15 mL de Agar Soya Caseína, fundido y enfriado a 45°C , mezclando cuidadosamente las muestras con el agar. Dejar solidificar e incubar en posición invertida a $32,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ por 3 a 5 días.

Imagen 1: Esquema para el Recuento de Microorganismos Aerobios Totales.



7.3 Resultados

7.3.1 Se escogerá la placa que contenga la mayor cantidad de Unidades Formadoras de Colonias y se comparará respecto a la monografía individual de cada materia prima.

NOTA: Los límites microbiológicos deberán ser consultados de acuerdo en la USP, de acuerdo con la materia prima analizada.

7.4 Recuento Total de Mohos y Levaduras. Recuento en placa (Método del vaciado en placas o siembra en profundidad)

7.4.1 Realizar los pasos 7.1.1 al 7.1.8, pero utilizando Agar Sabouraud Dextrosa, en vez de Agar Soya Caseína, e incubar las placas (sin invertir) a $22,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 5 a 7 días.

7.5 Resultados

7.5.1 Seleccionar aquellas placas con el número más alto de ufc, pero menor de 50 UFC por placa.

7.5.2 Contar el número de colonias en las placas seleccionadas usando el contador de colonias.

7.5.3 Calcular el número de microorganismos viables por mL de muestra, expresado como unidades formadoras de colonias por mL (ufc/mL) (ver Anexo de notación científica y diluciones).

NOTA: Los límites microbiológicos deberán ser consultados de acuerdo en la USP, de acuerdo a la materia prima analizada.

Investigación de Microorganismos Específicos

7.6 Investigación de bacterias Gram negativas tolerantes a bilis

7.6.1 Transferir 10 g o 10 mL de la muestra y añadirlos a un balón o fiola que contiene 90 mL de Caldo Soya Caseína (CSC) y agitar.

7.6.2 Determinar el pH de la dilución anterior con el uso de una pipeta Pasteur y de tiras indicadoras de pH. El mismo debe estar entre 6 y 8.

7.6.3 Incubar a $22,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por un periodo de 2 a 5 horas.

7.6.4 Agitar la mezcla incubada (CSC) y transferir 10 mL a un balón o fiola con 90 ml de Caldo Mossel para Enriquecimiento de Enterobacterias (CMEE). Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 24 a 48 horas.

7.7 Aislamiento de bacterias Gram negativas tolerantes a bilis

- 7.7.1 Agitar la mezcla incubada (CMEE) y con el uso del asa hacer un aislamiento a partir del Caldo Mossel para Enriquecimiento de Enterobacterias al Agar Violeta Rojo Bilis Glucosa. Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 18 - 24 horas.
- 7.7.2 Si no hay crecimiento, la muestra cumple los requisitos en cuanto ausencia de bacterias Gram negativas tolerantes a bilis.

7.8 Investigación de *Escherichia coli*

- 7.8.1 Transferir 10 g o 10 mL de la muestra y añadirlos a un frasco de dilución que contiene 90 mL de buffer fosfato pH 7,2 y agitar.
- 7.8.2 Determinar el pH de la dilución anterior con el uso de una pipeta Pasteur y de tiras indicadoras de pH. El mismo debe estar entre 6 y 8.
- 7.8.3 Transferir con una pipeta estéril, 10 mL de la mezcla anterior a un balón o fiola que contiene 90 mL de Caldo Soya Caseína y agitar.
- 7.8.4 Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 18 a 24 horas.
- 7.8.5 Agitar la mezcla anterior (CSC) y transferir 1 mL a un balón o fiola con 100 mL de Caldo MacConkey (CMcC). Incubar a $42 - 44^{\circ}$ C por 24 - 48 horas

7.8.6 Aislamiento de *E. coli*.

- 7.8.7 Agitar la mezcla incubada (CMcC) y con el uso del asa hacer un aislamiento a partir del Caldo MacConkey a una placa con Agar MacConkey. Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 18 - 72 horas.
- 7.8.8 El crecimiento de colonias indica la posible presencia de *E.coli*. Las colonias de coliformes en agar MacConkey son de color rojo ladrillo, eventualmente rodeadas de zonas de bilis precipitada.
- 7.8.9 Si no hay colonias típicas, la muestra cumple los requisitos en cuanto a ausencia de coliformes.

- 7.8.10 Si hay colonias típicas, transplantar una de ellas a un tubo con Agar Soya Caseína inclinado. Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 18 - 24 horas.
- 7.8.11 Hacer una coloración de Gram: E. coli es un bacilo Gram negativo.
- 7.8.12 Transferir el crecimiento de Agar Soya Caseína a un tubo con agar TSI. Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 24 horas. Los cultivos típicos de E. coli en agar TSI presentan el bisel y el taco amarillo, sin oscurecimiento y con formación de gas.
- 7.8.13 Confirmar la presencia de E. coli por medio de pruebas bioquímicas adicionales como por ejemplo el Test del IMViC, o utilizando sistemas miniaturizados tales como API® o MicroID®.

7.9 Investigación de *Salmonella* (género)

- 7.9.1 Transferir 10 g o 10 mL de la muestra y añadirlos a un frasco de dilución que contiene 90 mL de buffer fosfato pH 7,2 y agitar.
 - 7.9.2 Determinar el pH de la dilución anterior con el uso de una pipeta Pasteur y de tiras indicadoras de pH. El mismo debe estar entre 6 y 8.
 - 7.9.3 Transferir con una pipeta estéril, 10 mL de la mezcla anterior a un balón o fiola que contiene 90 mL de Caldo Soya Caseína (CSC) y agitar.
 - 7.9.4 Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 18 a 24 horas.
 - 7.9.5 Agitar la mezcla incubada (CSC) y transferir 0,1 mL a un tubo con 10 mL de Caldo de Enriquecimiento para *Salmonella* Rappaport Vassiliadis (CESRV). Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 18 - 24 horas.
-
- 7.9.6 **Aislamiento de *Salmonella***
 - 7.9.7 Agitar la mezcla incubada (CESRV) y con el uso del asa hacer un aislamiento en Agar Desoxicolato Lisina Xilosa. Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 18 - 48 horas.
 - 7.9.8 Notar la presencia de colonias típicas del género *Salmonella*: Colonias rojas con o sin.

- 7.9.9** Si no hay colonias típicas, la muestra cumple los requisitos en cuanto a ausencia de *Salmonella*.
- 7.9.10** Si se encuentran colonias típicas, transferir una de ellas a un tubo con Agar Soya Caseína inclinado. Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 18 - 24 horas.
- 7.9.11** Hacer una coloración de Gram: los miembros del género *Salmonella*, son bacilos Gram negativos.
- 7.9.12** Transferir el crecimiento de Agar Soya Caseína a un tubo con agar TSI. Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 24 horas. Los cultivos típicos de *Salmonella* en agar TSI presentan el taco amarillo (formación de ácido) y el bisel rojo (alcalino), con o sin oscurecimiento y/o con formación de gas.
- 7.9.13** Confirmar la presencia de *Salmonella* por pruebas bioquímicas convencionales y/o por sistemas miniaturizados tales como API® o MicroID® y mediante pruebas serológicas.
- 7.10 Investigación de *Pseudomonas aeruginosa***
- 7.10.1** Transferir 10 g o 10 mL de la muestra y añadirlos a un frasco de dilución que contiene 90 mL de buffer fosfato pH 7,2 y agitar.
- 7.10.2** Determinar el pH de la dilución anterior con el uso de una pipeta Pasteur y de tiras indicadoras de pH. El mismo debe estar entre 6 y 8.
- 7.10.3** Transferir con una pipeta estéril, 10 mL de la mezcla anterior a un balón o fiola que contiene 90 mL de Caldo Soya Caseína (CSC) y agitar.
- 7.10.4** Encubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 18 a 24 horas.
- 7.10.5 Aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*.**
- 7.10.6** Agitar la mezcla incubada (CSC) y con el uso del asa hacer un aislamiento a agar cetrimide. Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 18 - 72 horas.
- 7.10.7** Las colonias típicas de *Pseudomonas aeruginosa* en Agar Cetrimide son pequeñas, generalmente de color verdoso, con fluorescencia verdosa a la luz ultravioleta.

- 7.10.8** Si no hay colonias típicas, la muestra cumple el requisito en cuanto a ausencia de *Pseudomonas aeruginosa*.
- 7.10.9** Si hay colonias típicas, transferir una de ellas a un tubo de Agar Soya Caseína inclinado. Incubar a $32,5 \pm 2,5^\circ$ C por 18 - 24 horas.
- 7.10.10** A partir del Agar Soya Caseína hacer una coloración de Gram: la *Ps. aeruginosa* es un bacilo Gram negativo.
- 7.10.11** Realizar la prueba de oxidasa a partir del cultivo puro:
- 7.10.12** En una placa de Petri colocar un disco de papel de filtro. Impregnar con el reactivo Taxo N y dejarlo secar en la estufa.
- 7.10.13** Con una pipeta Pasteur estéril con la punta cerrada, transferir una pequeña cantidad del cultivo del tubo de agar inclinado, al papel de filtro.
- 7.10.14** El desarrollo de un color rosado, casi púrpura, se considera una prueba de oxidasa positiva.
- 7.10.15** Si la prueba de oxidasa es negativa, la muestra cumple el requisito en cuanto a ausencia de *Pseudomonas aeruginosa*.
- 7.10.16** Si la prueba de oxidasa es positiva, la presencia de *Ps.aeruginosa* debe confirmarse por pruebas bioquímicas adicionales.
- 7.10.17** Realizar la prueba de crecimiento a 42° C.
- 7.10.18** Inocular un tubo de Agar Soya Caseína con el cultivo puro, e incubar en la estufa a una temperatura de 42° C por 24 – 72 horas.
- 7.10.19** La *Pseudomonas aeruginosa* es capaz de crecer a esta temperatura y es una prueba adicional para su identificación.
- 7.10.20** Confirmar la presencia de *Ps.aeruginosa* por pruebas bioquímicas convencionales y/o por sistemas miniaturizados tales como API
- 7.11** **Investigación de *Staphylococcus aureus*.**
- 7.11.1** Transferir 10 g o 10 mL de la muestra y añadirlos a un frasco de dilución que contiene 90 mL de buffer fosfato pH 7,2 y agitar.

- 7.11.2** Determinar el pH de la dilución anterior con el uso de una pipeta Pasteur y de tiras indicadoras de pH. El mismo debe estar entre 6 y 8.
- 7.11.3** Transferir con una pipeta estéril, 10 mL de la mezcla anterior a un balón o fiola que contiene 90 mL de Caldo Soya Caseína (CSC) y agitar.
- 7.11.4** Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 18 a 24 horas Aislamiento de *Staphylococcus aureus*
- 7.11.5** Agitar la mezcla incubada (CSC) y mediante un asa hacer aislamiento a Agar Manitol Sal. Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 18 - 72 horas. 6. La posible presencia de colonias típicas de *S.aureus* en Agar Manitol Sal, se observan como colonias amarillas o blancas, rodeadas por una zona amarilla.
- 7.11.6** Si no hay colonias típicas, la muestra cumple el requisito en cuanto a ausencia de *Staphylococcus aureus*.
- 7.11.7** Si hay colonias típicas, con ayuda de un filamento, transferir una de ellas a un tubo de Agar Soya Caseína inclinado. Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 18 – 24 horas.
- 7.11.8** A partir del tubo de Agar Soya Caseína, hacer coloración de Gram: el *S. aureus* es un coco Gram positivo. Preparar un cultivo en Caldo Cerebro Corazón. Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 24 horas.
- 7.11.9** Realizar la prueba de coagulasa de la siguiente forma:
- 7.11.10** En un tubo de Wassermann colocar 0,5 mL de Plasma EDTA (para coagulasa); añadir 2 gotas (0,1 mL) del cultivo del microorganismo cultivado en Caldo Cerebro Corazón. Incubar en baño de agua a $37 \pm 1^{\circ}$ C, durante 4 horas. Examinar al cabo de este tiempo y luego periódicamente durante 24 horas, para comprobar la formación de coágulos; cualquier grado de coagulación, por pequeño que sea, se considera un resultado positivo.
- 7.11.11** Si no se observa coagulación, la muestra cumple el requisito en cuanto a ausencia de *Staphylococcus aureus*.

7.11.12 Si se observa coagulación confirmar la presencia de *S. aureus* por pruebas bioquímicas convencionales y/o por sistemas miniaturizados tales como API®

7.12 Investigación de *Clostridium*.

7.12.1 Transferir 10 g o 10 mL de la muestra y añadirlos a un frasco de dilución que contiene 90 mL de buffer fosfato pH 7,2 y agitar.

7.12.2 Determinar el pH de la dilución anterior con el uso de una pipeta Pasteur y de tiras indicadoras de pH. El mismo debe estar entre 6 y 8.

7.12.3 Transferir con una pipeta estéril, 2 porciones de 10 mL cada una de la mezcla anterior a dos tubos estériles con tapa de rosca.

7.12.4 Calentar una porción a 80° C durante un periodo de 10 minutos y enfriar rápidamente en baño de hielo. No calentar la otra porción

7.12.5 Transferir 10 mL de cada una de las porciones anteriores (calentada y no calentada) a dos frascos de dilución con 100 mL de Medio Reforzado para *Clostridium* respectivamente.

7.12.6 Incubar bajo condiciones de anaerobiosis a una temperatura de $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C durante 48 horas.

7.12.7 Aislamiento de *Clostridium*

7.12.8 Después del periodo de incubación, realizar los aislamientos con un asa de platino a partir de cada frasco, en Agar Columbia.

7.12.9 Incubar en condiciones anaeróbicas a una temperatura de $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C durante 48 horas.

7.12.10 Transferir el crecimiento en Agar Columbia a un tubo con Caldo de Carne Cocida. Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C en condiciones de anaerobiosis de 24 - 48 horas.

7.12.11 A partir del tubo con Caldo de Carne Cocida, hacer coloración de Gram.

7.12.12 El crecimiento anaeróbico de bacilos Gram positivo (con o sin endosporas) que dan una reacción de catalasa negativa indica la presencia de *Clostridium*. Si por el contrario no se detecta crecimiento anaeróbico o la prueba de catalasa es positiva, el producto cumple con la ausencia de *Clostridium*. 12.

7.12.13 Realizar la prueba de Catalasa, utilizando para ello cualquiera de los siguientes procedimientos:

- Transferir con ayuda de una pipeta Pasteur el crecimiento obtenido en Caldo de Carne Cocida a un tubo con 1 mL de peróxido de hidrógeno al 3%. Una reacción positiva es indicada por la aparición de burbujas de oxígeno.
- Transferir con ayuda de un asa de platino el crecimiento obtenido en Caldo de Carne Cocida a un tubo de Agar Columbia inclinado, e incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C en condiciones de anaerobiosis de 24 - 48 horas. Transfiera con ayuda de una pipeta Pasteur parte del crecimiento obtenido en Agar Columbia e inocule un tubo con 1mL de peróxido de hidrógeno al 3%. Una reacción positiva es indicada por la aparición de burbujas de oxígeno.

7.13 Investigación de *Candida albicans*.

7.13.1 Transferir 10 g o 10 mL de la muestra y añadirlos a un frasco de dilución que contiene 90 mL de buffer fosfato pH 7,2 y agitar.

7.13.2 Determinar el pH de la dilución anterior con el uso de una pipeta Pasteur y de tiras indicadoras de pH. El mismo debe estar entre 6 y 8.

7.13.3 Transferir con una pipeta estéril, 10 mL de la mezcla anterior a un balón o fiola que contiene 100 mL de Caldo Sabouraud Dextrosa (CSD) y agitar.

7.13.4 Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 3 a 5 días.

7.13.5 Aislamiento de *Candida albicans*

7.13.6 Agitar la mezcla incubada (CSD) y mediante un asa hacer aislamiento a Agar Sabouraud Dextrosa. Incubar a $32,5 \pm 2,5^{\circ}$ C por 24 - 48 horas.

7.13.7 Realizar una observación al microscopio entre lámina y laminilla, empleando el objetivo 40-45X.

7.13.8 El crecimiento de colonias blancas en Agar Sabourud Dextrosa, puede indicar la posible presencia de *Candida albicans*. Confirmar la presencia de la misma a través de las pruebas de identificación o sistemas miniaturizados.

7.13.9 El producto pasa la prueba si no hay crecimiento en el Agar Sabouraud Dextrosa o si las pruebas de identificación son negativas.

Nota: La validez de los resultados de los ensayos descritos, dependerá de la demostración de que las muestras bajo ensayo no presentan de por sí, efectos inhibidores de la multiplicación de los microorganismos que pudieran estar presentes en ella. Por consiguiente, para demostrar el efecto inhibidor de las muestras, se realiza un ensayo preliminar que no es más que las pruebas de Validación del producto, que consiste en inocular el Buffer fosfato pH 7,2; y los caldos de enriquecimiento en el momento en que se hace la preparación de la muestra (técnicas descritas anteriormente), con un inóculo no mayor a 100 UFC/mL de cada uno de los microorganismos en investigación (hacer cada microorganismo por separado), añadir la cantidad apropiada de muestra y proceder de la misma forma como se describió para el análisis de la muestra sola. Cabe resaltar que el volumen de la suspensión del microorganismo a inocular no debe ser mayor del 1% del volumen del producto diluido.

Nota: Cualquier resultado que este fuera de especificación, la materia prima analizada será rechazada y no se podrá utilizar para fabricación de un producto inyectable estéril.

8 Documentación

- Cada análisis quedara documentado en sus respectivos registros según sea el caso.
- Toda materia prima analizada tiene que quedar registrada con su respectivo análisis
- Los análisis y documentación es responsabilidad del departamento de microbiología.

9 Frecuencia

- El análisis microbiológico se realizará por cada ingreso de materia prima.

10 Recomendaciones.

- Se recomienda hacer rotaciones del desinfectante a fin de evitar posibles resistencias antimicrobianas.
- Se recomienda hacer las limpiezas y sanitizaciones antes de la fabricación de medicamentos inyectables y posterior a las mismas en combinación, y no ejecución individual.
- Se recomienda el cambio periódico de mopas.

11 Anexo

N/A

Histórico de cambios

| Edición Anterior N° | Descripción/cambio realizado | Edición Nueva N° | Responsable del cambio | Fecha |
|---------------------|------------------------------|------------------|------------------------|------------|
| Edición 01 | | Edición 01 | Karla Henríquez | 12-01-2023 |

Como puede observarse para el cumplimiento de este objetivo, se llevó a cabo tomando en consideración la base legal o requisitos que el informe 32 de la OMS propone, el diseño fue tomado en base a un manual propuesto por la OMS y en el mismo se incluyó una introducción sobre las BPM, se desglosaron los capítulos en los que constaría el manual, la base legal de cada capítulo, los documentos de apoyo relacionados a dicho capítulo y se incluyeron los procedimientos con los que el laboratorio no cuenta o de los cuales se requería alguna actualización.

La implementación y verificación del cumplimiento de dicho manual, al poseer una estructura más robusta sobre BPM para la fabricación de medicamentos inyectables, le permitirá al laboratorio veterinario reducir cualquier riesgo de error por procedimientos mal ejecutados, ya que en su contenido se describen procedimientos diseñados de manera metódica y bien estructurada, de fácil comprensión y ejecución por el personal responsable.

Algunos beneficios que esta propuesta de manual de BPM, le brindará al laboratorio que las ejecute son la reducción de tiempos de procesos, optimización de recursos humanos, de materiales, materias primas y equipos, los mismos se traducen en la producción de medicamentos inyectables veterinarios de alta calidad, seguridad y eficacia, encontrándose disponibles para los usuarios encargados de salvaguardar la salud de los animales que a su vez se refleja en el bienestar de la población, de igual forma, el laboratorio veterinario tendrá una mayor rentabilidad y competitividad en el mercado.

5.1.4 Entrega de manera oficial de la propuesta de manual al Laboratorio Veterinario para usar a discreción según necesidades de laboratorio y/o exigencias de la autoridad.

Zaragoza, 28 de marzo de 2023.

Respetables señores **Nombre del Laboratorio** es un placer para **Karla Cristina Henríquez Andrade y Luis Enrique Magaña, estudiantes responsables de la investigación**, comunicarnos con ustedes a través de este medio, deseando éxitos en sus labores cotidianas.

Como ya hemos estado trabajando conjuntamente respecto al proyecto de graduación denominado “PROPUESTA DE UN MANUAL PARA LA APLICACION DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA BASADO EN EL ANEXO 1 DEL INFORME 32 DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD EN LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES DE UN LABORATORIO VETERINARIO DE EL SALVADOR”, es de nuestro agrado poder compartirles la propuesta final del manual de Buenas Prácticas de Manufactura, según el nombre de nuestra investigación lo indica. Deseamos profundamente que nuestro objetivo de proporcionar al laboratorio una herramienta que le permita estar preparado para certificar sus BPM, ante la posibilidad de una nueva exigencia en cuanto a BPM para los laboratorios de medicamentos veterinarios, sea en efecto, de mucho beneficio para ustedes.

Sin más que agregar y con un profundo agradecimiento por su colaboración y amabilidad,

Karla Henríquez y Enrique Magaña.

Nombre de receptor: XXX

Cargo: XXX

Firma: XXX

Sello: Imagen

Para darle cumplimiento a este objetivo se preparó una nota donde se hacía constar que el laboratorio había recibido la propuesta de manual de Buenas Prácticas de Manufactura que se preparó para ellos, la misma fue firmada por los responsables técnicos del laboratorio en investigación.

CAPITULO VI

6.0 CONCLUSIONES

1. Las diferencias entre la guía del CAMEVET y el informe 32 de la OMS, son bastante marcadas, se ha evidenciado que muchas de las recomendaciones o requisitos que establece el informe 32 de la OMS no están contenidas en la guía del CAMEVET, en puntos críticos como instalaciones, saneamiento y procesado.
2. Este manual les dará a los laboratorios la posibilidad de comercializar o exportar productos que cumplan con el informe 32 de la OMS.
3. Los procedimientos propuestos proveen una herramienta más completa y de forma metódica que le permitirá al laboratorio desarrollar los mismos sin dificultad y en cumplimiento a normativas más complejas como el informe 32 de la OMS.
4. La implementación de este manual permitirá al laboratorio cumplir con los requisitos de la tercera parte del Anexo I del informe 32 de la OMS aplicando los procedimientos propuestos que fueron elaborados en base a los requerimientos propios del informe antes mencionado, así como otras normativas o documentos de soporte en relación a las Buenas Prácticas de Manufactura.

CAPITULO VII

7.0 RECOMENDACIONES

1. A los laboratorios veterinarios se les recomienda actualizar y dar cumplimiento a información relacionada a nuevas normativas, documentos oficiales, reglamentos o fuentes bibliográficas como informes de la OMS, ISO y Farmacopeas, que le permitan al laboratorio tener un sistema de Buenas Prácticas de Manufactura más competente que finalmente se traducirá en apertura de mercados más rentables.
2. A los profesionales responsables de la elaboración de procedimientos se les recomienda diseñar o actualizar procedimientos tomando de base normativas más estrictas, así como integrar las diferentes en curso para actualizarse y darle cumplimiento a la mayor parte de exigencias requeridas por diferentes entidades como las normas ISO, farmacopeas y reglamentos con el propósito de obtener certificaciones y ampliar finalmente mercados.
3. A los laboratorios se les recomienda utilizar el manual propuesto en esta investigación con el propósito de dar cumplimiento a los requisitos que el informe 32 de la OMS en la tercera parte del Anexo I recomienda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2010). Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Anexo 1: Fabricación de Medicamentos Estériles. Ministerio de Sanidad y Política Social. España.
2. Arias Palacios J. Hernandez Esquivel L., Marín Díaz J. C., Navarro Peña N., Santos Arévalo N. (2012). Evaluación del método dilución neutralización aplicado a un desinfectante según la Norma Técnica Colombiana 5473 de 2007. Grupo de Biotecnología Ambiental e Industrial (GBAI). Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias. Colombia. <http://www.scielo.org.co/pdf/unsc/v17n1/v17n1a08.pdf>
3. Benítez Villatoro J.R. (2013). “Propuesta de un manual de BPM para la fabricación de formas farmacéuticas líquidas no estériles de uso veterinario”. Tesis para optar al grado de Licenciatura en Química y Farmacia. Universidad de El Salvador. El Salvador.
4. BPM, Guía de Buenas Prácticas de Fabricación de productos veterinarios, Comité Americano de Medicamentos Veterinarios (CAMEVET), Representación Regional de la OIE para las Américas, Buenos Aires, Argentina. Consulta: 17.08.17 Listado de documentos armonizados. Disponible en <http://www.rr-americas.oie.int/index.php?id=171&L=1>.
5. Chang Raymond. Química. (1992) 1ª Edición en Español, México, Editorial McGraw-Hill Interamericana, 1992. Pág. 615

6. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las preparaciones Farmacéuticas: 32º informe. (Serie de informes técnicos; 823); (1992). Anexo 1. Ginebra. Disponible en:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41379/1/WHO_TRS_823_spa.pdf
7. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las preparaciones Farmacéuticas: 45º informe. (Serie de informes técnicos; 961); (1992). Anexo 6. BPM para productos estériles. Ginebra. Disponible en <http://investigacionptm.wixsite.com/investigacionptm/oms-2>
8. Darío Virgilio Castillo. BPM e Informe 32 OMS. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Gobierno de Guatemala. Disponible en <http://www.medicamentos.com.gt>
9. Díaz Enríquez E., Mayo Abad O. Miró Frutos I., Pérez-Gutiérrez Y., Tsoraeva A. (2017). Determinación de la eficacia de los desinfectantes empleados en las áreas asépticas de un centro productor de biofarmacéuticos. Centro Nacional de Biopreparados, Mayabeque, Cuba. Facultad de Ingeniería Química, Universidad Tecnológica de La Habana "José Antonio Echeverría", Habana, Cuba.
<http://scielo.sld.cu/pdf/vac/v26n2/vac02217.pdf>
10. Díaz A. Uría R. (2009). BPM. Una guía para pequeños y medianos agropecuarios. Instituto Interamericano de Cooperación para la Agricultura, IICA. San José, Costa Rica
11. Duhalt K. M. (1977). Los manuales de procedimientos en las oficinas públicas. Universidad Autónoma de México, México.

12. Euran consultores [sede Web]. Argentina: Joomla; [Consulta en línea 10.09.17]. Las BMP (GMP) Farmacéuticas. Disponible en:
http://www.uran.com.ar/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=29&Itemid=104.
13. European commission. (2022) The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Bruselas.
14. FDA. U.S. Food and Drug Administration. Facts About the Current Good Manufacturing Practices (CGMPs). Disponible en:
<https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/manufacturing/ucm169105.htm>
15. John Van Der Worp (13 de septiembre de 2016). Why Good Manufacturing Practice (GMP) is so important. [HTML]. Recuperado de
<https://www.linkedin.com/pulse/why-good-manufacturing-practice-gmp-so-important-john-van-der-worp>
16. Juárez Ríos B.L. (2014) “Guía para la implementación de normativas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) en la industria farmacéutica de Guatemala a nivel de mediana empresa”. Tesis para optar al grado de Maestría en Gestión de Calidad con Especialización en Inocuidad de Alimentos. Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
17. Karstegl Silva M.A. (2004). “Evaluación y mejora del sistema de calidad en una empresa farmacéutica”. Unidad práctica para optar al título de Químico Farmacéutico. Universidad de Chile, Santiago, Chile.

18. Latimer G.W. Official Methods of Analysis of AOAC International. (2023) Method 960.09 Germicidal and detergent sanitizing action of disinfectants. 22nd edition. <https://dokumen.tips/documents/aoac-96009-det-de-accion-germicida-de-desinfectantes.html>
19. Mag.gob.sv [sede Web]. El Salvador: Dirección General de Ganadería, Solicitud para obtener las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) a laboratorios fabricantes; (Acceso 17 de Junio de 2017); Disponible en: <http://www.mag.gob.sv/direccion-general-de-ganaderia/cuarentena-y-registro-veterinario/solicitud-para-obtener-las-buenas-practicas-de-manufactura-bpm-a-laboratorios-fabricantes/>
20. Ministerio de salud y protección social República de Colombia, (2016). Anexo técnico nº 2, BPM para medicamentos estériles. Colombia.
21. Minsa [sede Web]. Nicaragua: Entidades Reguladoras; 2003 actualizado 29 de junio de 2011; [consultado el 12.05.17]. Guía de inspección y autoinspección de BPM para la industria farmacéutica. Disponible en: [http://www.minsa.gob.ni/index.php/repository/DescargasMINSA/Direcci%C3%B3n-General-de-Regulaci%C3%B3nSanitaria/Direcci%C3%B3ndeFarmacia/Resoluciones-COMIECO/Resoluci%C3%B3n-93-2002\(COMIECO-XXIV\)-Reconocimiento-De-Medicamentos/Anexo-7de-la-Resoluci%C3%B3n-No.-93-2002-\(COMIECO-XXIV\)/](http://www.minsa.gob.ni/index.php/repository/DescargasMINSA/Direcci%C3%B3n-General-de-Regulaci%C3%B3nSanitaria/Direcci%C3%B3ndeFarmacia/Resoluciones-COMIECO/Resoluci%C3%B3n-93-2002(COMIECO-XXIV)-Reconocimiento-De-Medicamentos/Anexo-7de-la-Resoluci%C3%B3n-No.-93-2002-(COMIECO-XXIV)/)
22. Moreno Aponte C.P. (2012). "Propuesta de articulación de un sistema de gestión de calidad ISO 9001:2008 y los requisitos del informe 45 anexo 3 de la Organización Mundial de la Salud OMS para producción de

medicamentos estériles” Tesis para optar al título de Especialista en Gerencia Procesos y Calidad. Universidad EAN Bogotá, D.C., Colombia.

23. Organización Mundial de la Salud [sede Web]. Fortalecimiento de la seguridad sanitaria mediante la aplicación del Reglamento Sanitario Internacional. (Acceso 1 de mayo de 2021); Disponible en: https://www.who.int/ihr/training/laboratory_quality/quality_manual/es/
24. Organización Mundial Para La Salud Animal [sede Web]. Representación Regional Para las Américas 2015; Listado de Documentos Armonizados; (Acceso 17 de junio de 2017); Disponible en: <http://www.rr-americas.oie.int/index.php?id=158&L=1>
25. Organización Mundial Para La Salud Animal [sede Web]. Representación Regional Para las Américas 2015; Actividades Regionales; Seminarios; (Acceso 17 de mayo de 2019); Disponible en: <http://www.rr-americas.oie.int/actividades-regionales/comevet/seminarios/>
26. Organización Mundial Para La Salud Animal [sede Web]. Representación Regional Para las Américas 2015; Actividades Regionales; Seminario VII; (Acceso 17 de mayo de 2019); Disponible en: <http://www.rr-americas.oie.int/wp-content/uploads/2017/12/Conclusiones-y-Anexo-II.pdf>
27. Perdomo Morejon, Z. E., Quijada Gallardo, K. V. (2019). Determinación de la efectividad antimicrobiana de cuatro desinfectantes y validación de la limpieza en el área de unidad de cuidados intensivos del hospital de diagnóstico. Universidad de El Salvador. El Salvador. 16103780.pdf (ues.edu.sv)

28. Rodríguez, A. (2006). La desinfección-antisepsia y esterilización en la atención primaria de salud. Laboratorios. Rev Cubana Med Gen Integr, 22(3). Recuperado el 04 de noviembre de 2017, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252006000300013.
29. Ramírez Robles, M. M., (2014). Validación de procesos de esterilización en Autoclaves de vapor en la industria Farmacéutica. Trabajo de Graduación. Químico Farmacéutico Biólogo. Toluca, México.
30. Raya Ortega L, Vázquez Torres V, Cabrera Víquez M. Isabel (2016). Guía de uso de antisépticos en el hospital. Hospital Regional de Málaga. Consejería de Salud. Servicio Andaluz de Salud. Disponible en <http://www.hospitalregionaldemalaga.es/LinkClick.aspx?fileticket=uuF9t-4rtzQ%3D&tabid=338>
31. Santos Molina, C. M., Miranda Andrade, M. A., (2013), "Propuesta de la documentación integrada de un programa de BPM para las áreas de fabricación de productos estériles en un laboratorio farmacéutico nacional", Trabajo de graduación, Licenciatura en Química y Farmacia, San Salvador, El Salvador.
32. United States Pharmacopoeia. (2021) Microbiological test. <71>. Sterility test 44 ed. Rockville USP. United States.
33. United States Pharmacopoeia. (2009). Microbiological test. <61> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Microbiological Enumeration Test. 32 ed. Rockville: USP.

34. United States Pharmacopeia. (2009). Microbiological test. <62> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Test for Specified Microorganisms. 32 ed. Rockville: USP.
35. United States Pharmacopeia. (2009). General Information. <1111> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations And Substances for Pharmaceutical Use. 32 ed. Rockville: USP; 2009
36. U.S. Department of Health and Human Services. (2004) Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Office of Regulatory Affairs (ORA). Guidance for Industry Sterile Drug Products. Produced by Aseptic Processing.
37. Vivanco V. M. E. 2017. Los manuales de procedimientos como herramientas de control interno de una organización. Revista Científica de la Universidad de Cienfuegos.9(3)
38. European Commission [sede Web]. European Commission; Live, work, travel in the EU; Public Health; Medicinal products; EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines; (Acceso 17 de mayo de 2019); Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en

GLOSARIO

1. **Agente de Limpieza:** Agente que elimina de la superficie de las instalaciones y equipos residuos de productos que pueden inactivar a los agentes sanitizantes o albergar microorganismos.
2. **Agente Esporicida:** Agente que destruye esporas fúngicas y bacterianas cuando se usa en una concentración suficiente.
3. **Agente Sanitizante:** Agente que reduce, en superficies inanimadas, la cantidad de toda forma de vida microbiana, incluyendo hongos, virus y bacterias.
4. **Antiséptico:** Agente que inhibe o destruye microorganismos sobre un tejido vivo, incluyendo la piel, cavidades orales y heridas abiertas.
5. **Ambiente de grado A:** zona donde se realizan operaciones de alto riesgo tales como la zona de llenado, de bandejas de tapones, de ampollas y 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 nivel del punto de trabajo en entorno abierto. Debe demostrarse y validarse el mantenimiento de la laminaridad. Se puede utilizar un flujo de aire unidireccional y velocidades más bajas en aisladores cerrados y con guantes.
6. **Ambiente de grado B:** entorno para la zona de grado A en el caso de preparación y llenado asépticos.

7. **Ambiente de grado C y D:** zonas limpias para realizar fases menos críticas de la fabricación de productos estériles.
8. **Análisis de tendencia:** Datos provenientes de un programa rutinario de monitorio ambiental.
9. **Área Estéril:** Libre de todos los microorganismos vivos, donde la probabilidad de que un microorganismo superviva es de 1 en 1 millón.
10. **Bacteria:** microorganismo unicelular que se presentan en diferentes formas incluyendo, barras y espirales, muchas de ellas poseen propiedades patógenas.
11. **Carga microbiana:** Cantidad de microorganismos viables en o sobre un sujeto, una superficie o un material orgánico, que se cuantifica con el objeto de esterilización o descontaminación.
12. **Descontaminación:** Eliminación de microorganismos mediante desinfección o esterilización.
13. **Desinfección:** Procedimiento que, utilizando técnicas físicas o químicas, permite eliminar, matar, inactivar o inhibir a un gran número de microorganismos encontrados en el ambiente.
14. **Desinfectante:** Agente físico o químico que al aplicarse sobre una superficie destruye o elimina formas vegetativas de microorganismos nocivos.

15. Desinfectante Químico: Agente químico que se emplea en superficies y objetos inanimados para destruir virus, bacterias y hongos infecciosos, aunque no necesariamente sus esporas. Los agentes antivirales y esporicidas pueden considerarse como una clase especial de desinfectantes. Grupos relacionados con la medicina con frecuencia caracterizan a los desinfectantes de alto, mediano o bajo nivel según su eficacia frente a varios microorganismos.

16. Estéril: Exento de vida de cualquier clase.

17. Esterilización: Es el uso de un procedimiento físico o químico para destruir todos los microorganismos, incluyendo un número considerable de esporas resistentes de bacterias.

18. Esterilizante: Agente que destruye toda forma de vida microbiana, incluyendo hongos, virus y todas las formas de bacterias y sus esporas. Los esterilizantes son agentes líquidos o de fase vapor.

19. Hongo: organismos protistas no fotosintéticos que se proliferan como una masa de filamentos ramificados entrelazados (hifas), que se conoce como micelio.

20. Levadura: célula mitótica sencilla oval o redonda, que no forman micelio y forman yemas para reproducirse.

21. Microorganismos aerobios: organismos que necesitan del oxígeno biatómico para vivir o a los procesos que lo necesitan para poder desarrollarse.

22. Moho: Hongos con formas miceliales (hifas).

23. SAB: Agar Sabouraud Dextrosa.

24. Solución buffer: Una disolución buffer es una disolución de un ácido o una base débil y su sal, donde la presencia de la sal inhibe el desplazamiento del equilibrio de acuerdo al Principio de Le Chatelier, con lo cual se logra reducir y mantener constante la concentración de los iones H^+ . De esta manera, las disoluciones buffer tienen la capacidad de resistir los cambios de pH en la adición de pequeñas cantidades tanto de ácido como de base.

25. TSI: Agar Triple Azúcar Hierro.

26. TSA: Agar Triptona soya.

27. Unidades Formadoras de Colonias (UFC): expresa el número de colonias originales a partir de una célula, pares, cadenas o agrupaciones de células.

ANEXOS

ANEXO N° 1
GUIA DE INSPECCION PARA PRODUCTOS FARMACOLOGICOS

CAMEVET
Cod: BPM 002
TRÁMITE
Septiembre de 2002

BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA
GUÍA DE INSPECCIÓN PARA PRODUCTOS FARMACOLÓGICOS

REPRESENTACIÓN REGIONAL DE LA OIE PARA LAS AMÉRICAS.

Avenida Paseo Colón 315, 5to. piso "D" (C1063ACD)- Buenos Aires, Argentina

Tel/Fax: (54-11) 4331-3919 / (54-11) 4331-4939 / (54-11) 4331-5158 / (54-11) 4331-5152 / (54-11) 4331-5165

e-mail: rr.americas@oie.int Web: <http://www.rr.americas.oie.int>

GUÍA DE INSPECCIÓN - FARMACOLOGICOS

Período: ____/____ à ____/____/____

Equipo: _____

Empresa: _____

| ÍTEMS | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
|-------------|--|------|---|---|-----|
| 1 | ADMINISTRACIÓN E INFORMACIÓN GENERAL | | | | |
| 1.1 | Razón social de la empresa | I | | | |
| 1.2 | ¿Con quién fue hecho el contacto inicial? | INF | | | |
| 1.3 | ¿El responsable técnico o co-responsable está presente? | I | | | |
| 1.4 | ¿Existe prueba de inscripción en el órgano competente del responsable y co-responsable? | I | | | |
| 1.5 | Certificado de inscripción y habilitación por parte del organismo oficial competente | I | | | |
| 1.6 | ¿La empresa posee autorización de los organismos competentes (municipales, provinciales, nacionales) en lo que se refiere la localización, protección ambiental y seguridad de instalaciones. | I | | | |
| 1.7 | Planos de las edificaciones | N | | | |
| 1.8 | Superficie del terreno ocupado por la empresa | INF | | | |
| 1.9 | Superficie total ocupada por la empresa | INF | | | |
| 1.10 | Cantidad de edificios que componen la planta | INF | | | |
| 1.11 | Superficie ocupada por cada edificio | INF | | | |
| 1.12 | ¿Existe un comedor general? | INF | | | |
| 1.13 | ¿Existe un área de descanso? | INF | | | |
| 1.14 | Número de empleados pertenecientes la empresa | INF | | | |
| 1.15 | Número de empleados que está directamente ligado la las operaciones de elaboración (Depósito, Control de Calidad y Producción) | INF | | | |
| 1.16 | Verificación de las fichas médicas de los empleados | R | | | |
| 1.16.1 | ¿Se realizan exámenes médicos en la admisión, periódico y en la dimisión? | R | | | |
| 1.17 | ¿Existe un plan de asistencia médica permanente y de emergencia para los casos de enfermedad repentina el de accidente? | R | | | |
| 1.18 | Lista de productos de la empresa (tanto si se comercializan como si no) | I/R | | | |
| 1.19 | ¿Todos estos productos están debidamente registrados en el organismo competente? | I | | | |
| 1.20 | Capacidad de producción de la empresa por forma farmacéutica | INF | | | |
| 1.21 | Capacidad de producción propia para cada producto fabricado en la empresa | INF | | | |
| 1.22 | Producción contratada la terceros para cada producto | INF | | | |
| 1.23 | ¿Importa materias primas? | INF | | | |
| 1.24 | ¿Importa productos terminados? | INF | | | |
| 1.25 | ¿Exporta materias primas | INF | | | |
| 1.26 | ¿Exporta productos terminados? | INF | | | |

| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
|---------------|---|----------|---|---|-----|
| 2 | DEPÓSITOS | | | | |
| 2.LA | CONDICIONES EXTERNAS | | | | |
| 2.LA.1 | ¿El aspecto externo del edificio presenta buena conservación? | R | | | |
| 2.LA.2 | Dentro de las dependencias de la empresa, ¿los alrededores del edificio están limpios? | R | | | |
| 2.LA.3 | Protección contra la entrada de roedores, insectos, aves u otros animales | R | | | |
| 2.LA.4 | ¿Hay fuentes de contaminación ambiental próximas al edificio? | INF | | | |
| 2.LA.5 | ¿Las condiciones físicas y el estado de conservación del depósito, en su estructura, paredes y techos son adecuadas? | R | | | |
| 2.LA.6 | ¿Las vías de acceso a los depósitos son adecuadas? | R | | | |
| 2.B | CONDICIONES INTERNAS (piso, paredes y techo) | | | | |
| 2.B.1 | ¿El piso es adecuado? | R | | | |
| 2.B.2 | ¿El estado de higiene y conservación del piso es bueno, sin rupturas, agujeros y rayaduras? | R | | | |
| 2.B.3 | ¿Es de fácil limpieza? | R | | | |
| 2.B.4 | ¿Las paredes están bien conservadas? | R | | | |
| 2.B.5 | ¿Su estado higiénico es adecuado? | N | | | |
| 2.B.6 | ¿Las paredes no presentan pinturas descascaradas? | R | | | |
| 2.B.7 | ¿Los techos están en buenas condiciones de conservación y higiene (sin grietas, rayaduras, pinturas descascaradas, goteras)? | R | | | |
| 2.B.8 | ¿Los desagües y cañerías están en buen estado? | R | | | |
| 2.C | CONDICIONES GENERALES | | | | |
| 2.C.1 | ¿La calidad y intensidad de la iluminación son adecuadas? | R | | | |
| 2.C.2 | ¿La ventilación del local es adecuada? | R | | | |
| 2.C.3 | ¿El sector está limpio? | N | | | |
| 2.C.4 | ¿Las instalaciones eléctricas están en buen estado de conservación, seguridad y uso? | R | | | |
| 2.C.5 | ¿La temperatura del local es adecuada para las condiciones necesarias de almacenamiento de insumos y productos terminados? ¿La temperatura del depósito es monitoreada y registrada? Verificar los registros en el momento de la inspección. | R | | | |
| 2.C.6 | Indicios de la presencia de roedores, insectos, aves u otros animales | N | | | |
| 2.C.7 | ¿Existe un sistema de combate a los mismos? | R | | | |
| 2.C.8 | ¿El sistema o procedimientos es utilizado? | R | | | |
| 2.C.9 | Responsable del mismo | INF | | | |
| 2.C.10 | Equipamiento de seguridad para combatir incendios | R | | | |
| 2.C.11 | ¿El acceso a los extintores y mangueras está libre? | R | | | |
| 2.C.12 | ¿Hay sanitarios en cantidad suficiente? | INF | | | |
| 2.C.13 | ¿Están limpios? | R | | | |
| 2.C.14 | ¿Existe un comedor? | INF | | | |
| 2.C.14.1 | ¿Es independiente? | R | | | |
| 2.C.15 | ¿Está limpio? | R | | | |
| 2.C.16 | ¿Hay vestuarios en cantidad suficiente? | INF | | | |
| 2.C.16.1 | ¿Están dentro del depósito? | INF | | | |
| 2.C.17 | ¿Están limpios y en condiciones adecuadas? | R | | | |
| 2.C.18 | ¿Los empleados están uniformados? | N | | | |
| 2.C.18.1 | ¿Los uniformes están limpios y en buenas condiciones? | R | | | |
| 2.C.19 | ¿Es necesaria una cámara frigorífica? | INF | | | |
| 2.C.20 | Si hubiere necesidad, ¿existe? | I | | | |

| | | | | | |
|---------------|--|----------|--|--|--|
| 2.C.21 | ¿La temperatura de la cámara frigorífica es controlada y registrada? | N | | | |
| 2.C.21.1 | ¿Cuál es la temperatura al momento de la inspección? | INF | | | |
| 2.C.22 | ¿Las balanzas son controladas regularmente y calibradas periódicamente? | N | | | |
| 2.C.22.1 | Periodicidad | INF | | | |
| 2.C.23 | ¿Las calibraciones son registradas? | R | | | |
| 2.C.24 | ¿La disposición del almacenamiento es correcta y racional, con el objetivo de preservar la integridad y identidad de los materiales? | R | | | |
| 2.C.25 | ¿Hay áreas o sistemas que garanticen la separación de insumos, productos semi-terminados y productos terminados? | R | | | |
| 2.C.26 | ¿Existe un área el sistema que delimite el restrinja el uso de insumos en cuarentena? | N | | | |
| 2.C.27 | ¿Existe un área el sistema que delimite el restrinja el uso de productos rechazados? | N | | | |
| 2.C.28 | ¿Existe una área el sistema que delimite el restrinja el almacenamiento de etiquetas o rótulos? | R | | | |
| 2.C.29 | ¿Existe un local para el almacenamiento de productos inflamables y/el explosivos, habilitado por el organismo de seguridad competente? | I | | | |
| 2.C.30 | ¿Es externo? | INF | | | |
| 2.C.31 | ¿Ofrece condiciones de seguridad? | N | | | |
| 2.C.32 | ¿Hay, dentro del depósito, sectores separados, bajo llave y con acceso restringido para sustancias narcóticas, psicotrópicas o similares? | I | | | |
| 2.C.33 | ¿El local el sector ofrece seguridad? | N | | | |
| 2.C.34 | ¿Es necesario controlar la humedad y la temperatura en los depósitos? Si existe esa necesidad, ¿hay equipos indicadores? ¿Hay registros? | R | | | |
| 2.C.35 | ¿Hay recipientes para residuos? | R | | | |
| 2.C.35.1 | ¿Están bien cerrados y identificados? | R | | | |
| 2.C.35.2 | ¿Son vaciados con frecuencia? | R | | | |
| 2.D | RECEPCIÓN Y ALMACENAMIENTO DE MATERIAS-PRIMAS | | | | |
| 2.D.1 | ¿Se realiza examen visual en la recepción de las materias primas para verificar si sufrieron daño durante el transporte? | R | | | |
| 2.D.2 | ¿Los documentos usados para la recepción son adecuados? | R | | | |
| 2.D.3 | ¿La identificación (rótulo o etiqueta) es completa y está debidamente adherida? | N | | | |
| 2.D.4 | ¿Cada lote de materia prima recibe un número de registro en el momento de su recepción? | N | | | |
| 2.D.5 | ¿Su empleo es correcto, usándose para identificar la materia prima hasta el final de su uso? | N | | | |
| 2.D.6 | Antes de su liberación por Control de Calidad, ¿la materia prima permanece en cuarentena y debidamente rotulada como tal? | N | | | |
| 2.D.7 | ¿Los rótulos y etiquetas se colocan en el cuerpo del recipiente que contiene la materia prima y no sobre la tapa? | N | | | |
| 2.D.8 | ¿Se muestrean todas las materias primas, sin excepción, Control de Calidad, de acuerdo con sistemas adecuados y confiables? | N | | | |
| 2.D.9 | Una vez aprobada una materia prima ¿es identificada como tal y transferida sector correspondiente? | N | | | |
| 2.D.10 | ¿El plazo de validez o fecha de reanálisis está indicado en el embalaje? | R | | | |
| 2.D.11 | ¿Las materias primas reprobadas son debidamente identificadas y aisladas? | N | | | |
| 2.D.12 | ¿La disposición del almacenamiento es buena y racional, con el objeto de preservar la identidad y integridad de las materias primas? | R | | | |
| 2.D.13 | ¿Existe un sistema adecuado para el control del stock? ¿Cuál? ¿Es funcional? | INF | | | |
| 2.D.14 | Los recipientes conteniendo insumos (tambores, barricas, cajas, etc.) ¿están | N | | | |

| | correctamente cerradas? | | | | |
|------------|---|--------|---|---|-----|
| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
| 2.D.15 | El uso de las materias primas ¿respetan el orden de entrada utilizándose primero las más antiguas? | INF | | | |
| 2.D.16 | ¿Hay recipientes para residuos y están debidamente identificados? | R | | | |
| 2.D.17 | ¿Están bien cerrados? | R | | | |
| 2.D.18 | ¿Son vaciados con frecuencia? | R | | | |
| 2.Y | RECEPCIÓN Y ALMACENAJE DE MATERIALES DE EMBALAJE | | | | |
| 2.Y.1 | ¿Se realiza examen visual en la recepción de los materiales para verificar si sufrieron daño durante el transporte? | R | | | |
| 2.Y.2 | ¿Los documentos usados para la recepción son adecuados? | R | | | |
| 2.Y.3 | ¿La identificación (rótulo o etiqueta) es completa y está debidamente adherida? | N | | | |
| 2.Y.4 | ¿Antes de su liberación por el Control de Calidad, el material permanece en cuarentena y debidamente identificado como tal? | N | | | |
| 2.Y.5 | ¿Todos los materiales, sin excepción, son muestreados por Control de Calidad, de acuerdo con sistemas apropiados y confiables? | N | | | |
| 2.Y.6 | Un material ya aprobado ¿es identificado como tal y transferido para el sector correspondiente? | N | | | |
| 2.Y.7 | Los materiales reprobados ¿son debidamente identificados y aislados? | N | | | |
| 2.Y.8 | ¿Hay recipientes para residuos y están debidamente identificados? | R | | | |
| 2.Y.8.1 | ¿Los recipientes están bien cerrados? | R | | | |
| 2.Y.8.2 | ¿Son vaciados con frecuencia? | R | | | |
| 2.Y.9 | ¿Existe un sistema adecuado para control de stock? ¿Cuál? ¿Es funcional? | INF | | | |
| 2.Y.10 | ¿No hay recipientes (tambores, cajas, etc.) abiertos, parcialmente abiertos o mal acondicionados? ¿Están adecuadamente identificadas? | R R | | | |
| 2.Y.11 | ¿Existe un área exclusiva, cerrada, para almacenar etiquetas o rótulos? | R | | | |
| 2.Y.12 | El permiso de ingreso al área ¿es solamente para personas autorizadas? | N | | | |
| 2.F | RECEPCIÓN, ALMACENAMIENTO Y EXPEDICIÓN DE PRODUCTOS TERMINADOS | | | | |
| 2.F.1 | ¿Existe una área exclusiva para productos terminados? | N | | | |
| 2.F.2 | ¿Existe una área de cuarentena para producto terminado, perfectamente identificada como tal, de manera de evitar confusión al despacho de producto sin aprobación final? | N | | | |
| 2.F.3 | ¿El depósito se encuentra debidamente ordenado? | R | | | |
| 2.F.3.1 | ¿Con adecuada limpieza? | N | | | |
| 2.F.3.2 | ¿Con adecuada iluminación? | R | | | |
| 2.F.3.3 | ¿Con adecuada ventilación? | R | | | |
| 2.F.4 | ¿Se mantiene un sistema de registro de entrada y de stock de producto terminado? | R | | | |
| 2.F.5 | El sistema de registro y control de los despachos de producto terminado ¿observa la correspondiente relación secuencial de lotes, fecha de entrada, de salida y fecha de vencimiento? | R | | | |
| 2.F.6 | El almacenamiento del producto terminado ¿Se realiza con el debido orden y seguridad, evitando posibles confusiones en su control y despacho, así como accidentes en su manipulación? | R | | | |
| 2.F.7 | ¿Los productos están apilados con seguridad? | R | | | |
| 2.F.8 | El producto terminado almacenado ¿Se encuentra aislado del piso y separado de las paredes, para facilitar la limpieza y higiene y, consecuentemente favorecer su conservación? | R | | | |

| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
|---------------|--|----------|---|---|-----|
| 2.F.9 | ¿El depósito está protegido contra la entrada de aves, insectos, roedores, u otros animales? | R | | | |
| 2.F.10 | ¿Existe un programa de sanitización (desratización, desinsectización, etc.), así como un registro de su ejecución? | R | | | |
| 2.F.11 | ¿Hay depósitos o instalaciones bajo llave, con acceso restringido, específicos para sustancias sujetas a régimen especial de control, como los psicotrópicos, narcóticos o similares? | I | | | |
| 2.F.12 | Si es necesario mantener valores prefijados de humedad y temperatura, ¿los mismos son controlados y debidamente registrados? Verificar los registros durante la inspección. | R | | | |
| 2.F.13 | ¿Existe un sector en el depósito para almacenamiento a bajas temperaturas? | INF | | | |
| 2.F.13.1 | Si existe, ¿se llevan registros? Verificar los registros durante la inspección. | R | | | |
| 2.F.14 | ¿Hay equipamientos de seguridad (extintores, mangueras, etc.) en cantidad suficiente, para combatir incendios? | R | | | |
| 2.F.14.1 | ¿Están bien localizados, señalizados y el acceso a los mismos está libre? | R | | | |
| 2.F.14.2 | ¿Se verifica con frecuencia su correcto funcionamiento? | R | | | |
| 2.F.14.3 | ¿Esas verificaciones están debidamente registradas? | R | | | |
| 2.F.15 | ¿La superficie de los pisos, paredes y techos es de fácil limpieza? | R | | | |
| 2.F.16 | ¿Los productos vencidos son separados en un área de acceso restringido en el depósito, destruidos posteriormente, y el proceso es registrado? | N | | | |
| 2.F.17 | ¿Cuál es la política de la empresa con relación a los productos con plazos de validez próximos al vencimiento? | INF | | | |
| 2.F.17.1 | ¿Se cumple el procedimiento establecido por esta política? | INF | | | |
| 2.F.17.2 | ¿Hay registros? | INF | | | |
| 2.F.18 | ¿Todos los productos almacenados para expedición están dentro de su plazo de validez? | N | | | |
| 2.F.19 | ¿Se Realizan inventarios periódicamente? | INF | | | |
| 2.F.19.1 | ¿Hay registros correspondientes? | INF | | | |
| 2.F.20 | ¿Existe un control de distribución de productos terminados? | R | | | |

| 3 DEVOLUCIONES | | | | | |
|----------------|---|------|---|---|-----|
| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
| 3.1 | Los productos devueltos del mercado ¿están separados con acceso restringido? | R | | | |
| 3.2 | ¿Estos productos son identificados como tales? | N | | | |
| 3.3 | ¿Existe una persona responsable designada para la toma de decisiones al respecto? | N | | | |
| 3.4 | ¿Se informa al Departamento de Control de Calidad de la recepción de estas devoluciones? | N | | | |
| 3.5 | ¿Se mantienen registros de las análisis, resultados y decisiones adoptadas como consecuencia de las devoluciones? | N | | | |
| 3.6 | Después análisis, ¿se procede a la destrucción o el reprocesamiento, según los resultados obtenidos? | N | | | |
| 3.7 | ¿Los resultados de las inspecciones y análisis son debidamente registrados? | N | | | |
| 3.8 | ¿Todas las decisiones tomadas son debidamente registradas? | N | | | |
| 3.9 | ¿Los registros son anexados o se hace alguna referencia de los mismos en las documentaciones de cada lote? | R | | | |

| 4 | RETIRO DE PRODUCTOS | | | | |
|-------|---|-----|--|--|--|
| 4.1 | ¿La empresa establece y mantiene procedimientos para el retiro de productos del mercado? | R | | | |
| 4.2 | ¿La empresa establece y mantiene sistemas que garanticen la correcta aplicación de los retiros? | R | | | |
| 4.3 | ¿Existe una persona responsable designada para la coordinación y ejecución de los procedimientos de retiro? | R | | | |
| 4.4 | Si la persona responsable designada no pertenece a Control de Calidad, el mismo ¿es informado de las operaciones efectuadas? | R | | | |
| 4.5 | ¿Se mantienen registros de los retiros así como de sus causas? | R | | | |
| 4.6 | En el caso de retiro por desvíos de la calidad ¿las autoridades competentes del(s) país(es) compradores de tales productos son informadas inmediatamente? | R | | | |
| 4.6.1 | ¿Se toman medidas inmediatas para el retiro en todo el territorio en el cual el producto fue distribuido? | N | | | |
| 4.6.2 | ¿Se documenta y registra el proceso? | N | | | |
| 4.7 | Los registros de distribución de los productos a nivel primario ¿están disponibles para una rápida acción de retiro del mercado? | R | | | |
| 4.7.1 | Esos registros ¿contienen informaciones que permitan la identificación del(s) cliente(s) de la distribución primaria? | N | | | |
| 4.7.2 | ¿Qué datos se posee de los clientes? | INF | | | |
| 4.8 | ¿Existe una área separada y con acceso restringido para almacenaje de los productos retirados del mercado mientras aguardan su destino, estando los mismos debidamente identificados? | N | | | |
| 4.9 | ¿Hay informes de conclusión sobre todo proceso realizado con producto retirado del mercado y su destino? | R | | | |

| 5 | SISTEMA Y INSTALACIONES DE AGUA | | | | |
|--------------|--|----------------------|---|---|-----|
| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
| 1 | ¿La empresa utiliza agua potable? | INF | | | |
| 2 | ¿La empresa utiliza agua purificada? | INF | | | |
| 3 | ¿La empresa utiliza agua para inyectables? | INF | | | |
| 5.LA | AGUA POTABLE | | | | |
| 5.LA.1 | ¿Cuál la procedencia del agua utilizada en la empresa? () Red pública () Pozos artesianos () Semi-artesianos () ¿Otros? ¿Cuáles? | INF | | | |
| 5.A2 | ¿La empresa posee tanques de agua? ¿Cuántos y de qué material? ¿Cuál es la capacidad de estos tanques? ¿Cuál es el consumo medio? | INF | | | |
| 5.LA.3 | ¿Se realiza algún tratamiento antes de almacenar el agua? ¿Cuál? | INF | | | |
| 5.LA.4 | ¿Se realiza la limpieza de los tanques de agua? ¿Con qué frecuencia? ¿Hay registros? | N INF R | | | |
| 5.LA.5 | ¿Hay procedimientos escritos para la limpieza de los tanques de agua? ¿Son utilizados? | R R | | | |
| 5.LA.6 | ¿Se hacen pruebas químicas, físicas y físico-químicas? ¿Cuáles? ¿Con qué frecuencia? ¿Hay registros? | N INF INF R | | | |
| 5.LA.7 | ¿Se hacen pruebas bacteriológicas? ¿Con qué frecuencia? ¿Hay registros? | N INF R | | | |
| 5.LA.8 | ¿Se toman muestras de agua en diversos puntos de la fábrica, inclusive en los bebederos, para efectuar recuento bacteriano? ¿Hay registros? | R R | | | |
| 5.LA.9 | Las cañerías utilizadas para transporte de agua potable, cuando son visibles ¿están externamente en buen estado de conservación y limpieza? ¿De qué material son? | R INF | | | |
| 5.LA.10 | La provisión de agua potable ¿se hace a presión positiva continua, en un sistema libre de desechos? | R | | | |
| 5.B | AGUA PURIFICADA | | | | |
| 5.B.1 | Desionización | | | | |
| 5.B.1.1 | ¿La empresa posee equipamiento deionizador, para producción de agua purificada? ¿Cuál es la capacidad en litros/hora? | INF | | | |
| 5.B.1.2 | ¿El agua que abastece el deionizador es tratada? ¿Cómo? ¿Cuál es la procedencia de esta agua? | INF | | | |
| 5.B.1.3 | ¿Hay personal capacitado para operar el sistema? ¿El responsable de la operación está presente? | R INF | | | |
| 5.B.1.4 | ¿Existe un manual de operación para el sistema? ¿Es utilizado? | R R | | | |
| 5.B.1.5 | ¿Las resinas son regeneradas con frecuencia? ¿Cuál? ¿Hay registros? | N INF R | | | |

| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
|--------------|---|----------------------|---|---|-----|
| 5.B.1.6 | Si el agua que abastece el deionizador es clorada, ¿existe un sistema para la eliminación del cloro antes del deionizador? ¿Cuál? | INF | | | |
| 5.B.1.7 | ¿Existe un depósito para agua deionizada? ¿Cuál es la capacidad? ¿Cuál el tiempo de almacenaje? ¿Existe algún tratamiento para evitar la contaminación bacteriológica (radiación UV, filtración, ozonización, etc.)? ¿Cuál es el consumo medio? | INF | | | |
| 5.B.1.8 | ¿Se hacen pruebas químicas, físicas y físico-químicas? ¿Cuáles? ¿Con qué frecuencia? ¿Hay registros? | N INF INF R | | | |
| 5.B.1.9 | ¿Se hacen pruebas bacteriológicas? ¿Con qué frecuencia? ¿Hay registros? | N INF R | | | |
| 5.B.1.10 | La circulación de agua deionizada ¿Se hace por cañerías? ¿De qué material son? | INF INF | | | |
| 5.B.1.11 | ¿El agua producida es utilizada como materia prima para productos no estériles? | INF | | | |
| 5.B.1.12 | ¿Es liberada por Control de Calidad antes de ser utilizada? | R | | | |
| 5.B.1.13 | ¿El agua producida es utilizada como fuente de alimentación para el sistema de producción de agua para inyectables? | INF | | | |
| 5.B.1.14 | ¿Es liberada por Control de Calidad antes de ser utilizada? | R | | | |
| 5.B.1.15 | ¿Se realiza sanitización del sistema? ¿Cómo? ¿Con qué frecuencia? ¿Hay registros? | R INF INF R | | | |
| 5.B.1.16 | ¿Hay procedimientos escritos para la sanitización del sistema? ¿Son utilizados? | R R | | | |
| 5.B.1.17 | ¿Se realiza mantenimiento preventivo de los equipamientos? ¿Con qué frecuencia? ¿Hay registros? | INF INF R | | | |
| 5.B.1.18 | ¿Existe algún tipo de filtro en el sistema? ¿Cuál? | INF INF | | | |
| 5.B.1.19 | ¿Se realiza la sanitización de los medios filtrantes? ¿Con qué frecuencia? ¿Hay registros? | R INF R | | | |
| 5.B.1.20 | ¿Hay procedimientos escritos para la sanitización de los medios filtrantes? ¿Son utilizados? | R R | | | |
| 5.B.1.21 | ¿Hay registros de cambio de los medios filtrantes? | R | | | |
| 5.B.1.22 | ¿El sistema de purificación está validado? ¿Hay registros? | R R | | | |
| 5.B.2 | Ósmosis Inversa | | | | |
| 5.B.2.1 | ¿La empresa posee equipamiento de agua por Ósmosis inversa para producción de agua purificada? ¿Cuál es la capacidad en litros/hora? | INF | | | |
| 5.B.2.2 | ¿El agua que abastece el sistema es tratada? ¿Como? ¿Cuál es la procedencia de esta agua? | INF | | | |
| 5.B.2.3 | ¿Hay personal capacitado para operar el sistema? | R | | | |

| | ¿El responsable por la operación está presente? | INF | | | |
|------------|---|----------------------|---|---|-----|
| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
| 5.B.2.4 | ¿Hay procedimientos escritos para la operación del sistema? ¿Son utilizados? | R | | | |
| 5.B.2.5 | ¿Hay un depósito para el agua obtenida por este sistema? ¿Cuál es el consumo medio? ¿De que material esta hecho el depósito? ¿Cuál es la capacidad del depósito? ¿Cuál el tiempo de almacenaje? ¿Existe algún tratamiento para evitar la contaminación bacteriana (radiación UV, filtración, ozonización, etc.)? | INF | | | |
| 5.B.2.6 | ¿Se hacen pruebas químicas, físicas y físico-químicas? ¿Cuáles? ¿Con qué frecuencia? ¿Hay registros? | N INF INF R | | | |
| 5.B.2.7 | ¿Se hacen pruebas bacteriológicas? ¿Con qué frecuencia? ¿Hay registros? | N INF R | | | |
| 5.B.2.8 | ¿La circulación de esta agua es realizada por cañerías? ¿De qué material son las cañerías? | INF | | | |
| 5.B.2.9 | ¿El agua producida es utilizada como materia prima para productos no estériles? | INF | | | |
| 5.B.2.10 | ¿Es liberada por Control de Calidad antes de ser utilizada? | R | | | |
| 5.B.2.11 | ¿El agua producida es utilizada como fuente de alimentación para el sistema de producción de agua para inyectables? | INF | | | |
| 5.B.2.12 | ¿Es liberada por Control de Calidad antes de ser utilizada? | R | | | |
| 5.B.2.13 | ¿Se realiza sanitización del sistema? ¿Cómo? ¿Con qué frecuencia? ¿Hay registros? | R INF INF R | | | |
| 5.B.2.14 | ¿Hay procedimientos escritos para la sanitización del sistema? ¿Son utilizados? | R | | | |
| 5.B.2.15 | ¿Se realiza mantenimiento preventivo de los equipamientos? ¿Con qué frecuencia? ¿Hay registros? | INF INF R | | | |
| 5.B.2.16 | ¿Existe algún tipo de filtro en el sistema? ¿Cuál? | INF | | | |
| 5.B.2.17 | ¿Se realiza la sanitización de los medios filtrantes? ¿Con qué frecuencia? ¿Hay registros? | R INF R | | | |
| 5.B.2.18 | ¿Hay procedimientos escritos para la sanitización de los medios filtrantes? ¿Son utilizados? | R | | | |
| 5.B.2.19 | ¿Hay registros de cambio de los medios filtrantes? | R | | | |
| 5.B.2.20 | ¿El sistema de purificación está validado? ¿Hay registros? | R | | | |
| 5.C | AGUA PARA INYECTABLES | | | | |
| 5.C.1 | ¿La empresa posee un sistema de producción de agua para inyectables de acuerdo a Farmacopeas oficiales? ¿Cuál es el sistema? ¿Cuál es la capacidad en litros/hora? | I INF INF | | | |
| 5.C.2 | ¿El agua que abastece el sistema es purificada? ¿Cuál es el sistema de purificación? | INF | | | |

| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
|--------|---|----------------------|---|---|-----|
| 5.C.3 | ¿Hay personal capacitado para operar el sistema? ¿El responsable por la operación está presente? | R INF | | | |
| 5.C.4 | ¿Hay procedimientos escritos para la operación del sistema? ¿Son utilizados? | R | | | |
| 5.C.5 | ¿Existe depósito de agua para inyectables? ¿Cuál es la capacidad del depósito? ¿Cuál es el material utilizado? ¿Cuál es el consumo medio? | INF | | | |
| 5.C.6 | ¿El agua producida es utilizada inmediatamente? Si no, ¿por cuánto tiempo es almacenada? ¿A qué temperatura? ¿Existe recirculación de esa agua? | INF | | | |
| 5.C.7 | ¿Existe algún tratamiento para evitar la contaminación? ¿Cuál? | N INF | | | |
| 5.C.8 | ¿Se hacen pruebas químicas, físicas y físico-químicas? ¿Cuáles? ¿Con qué frecuencia? ¿Hay registros? | N INF INF R | | | |
| 5.C.9 | ¿Se hacen pruebas bacteriológicas? ¿Con qué frecuencia? ¿Hay registros? | N INF R | | | |
| 5.C.10 | ¿Se hacen pruebas de pirógenos? ¿Con que frecuencia? ¿Hay registros? | N INF R | | | |
| 5.C.11 | ¿Hay procedimientos escritos de sanitización del sistema? ¿Son utilizados? | R | | | |
| 5.C.12 | ¿Se realiza mantenimiento preventivo de los equipamientos del sistema? ¿Con qué frecuencia? ¿Hay registros? | R INF R | | | |
| 5.C.13 | ¿El sistema de producción de agua está validado de forma de garantizar el cumplimiento de las especificaciones establecidas nos Farmacopeas oficiales? ¿Hay registros? | N R | | | |

| 6 | PRODUCCIÓN | | | | |
|---------------|---|------|---|---|-----|
| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
| 6.1 | ¿Quién es el responsable por la dirección de la Producción? | INF | | | |
| 6.2 | ¿Cuál es su formación profesional? | INF | | | |
| 6.3 | ¿Posee adecuados conocimientos para ejercer sus funciones? | R | | | |
| 6.4 | ¿Hay un organigrama? | R | | | |
| 6.5 | ¿El personal técnico y especializado es suficiente? | INF | | | |
| 6.6 | ¿Existe un plan de entrenamiento para los empleados? | R | | | |
| 6.7 | Si un empleado presenta signos de enfermedades que pudieran afectar la calidad o la seguridad de los productos, ¿el mismo es excluido de la actividad? | I | | | |
| 6.LA | ORGANIZACIÓN | | | | |
| 6.LA.1 | FÓRMULA PATRÓN | | | | |
| 6.LA.1.1 | ¿Existe una fórmula para cada producto fabricado? | I | | | |
| 6.LA.1.2 | ¿Esa fórmula fue preparada, revisada y aprobada por personas competentes y responsables y, firmada por otra persona también responsable y competente? | I | | | |
| 6.LA.1.3 | ¿Hay procedimientos escritos sobre la forma de proceder, en casos en que es necesario modificar la fórmula patrón? | R | | | |
| 6.LA.1.4 | La fórmula patrón contiene: | | | | |
| 6A.1.4.1 | Nombre, forma farmacéutica, concentración y plazo de validez del producto | N | | | |
| 6A.1.4.2 | Fórmula centesimal o por unidad posológica | N | | | |
| 6A.1.4.3 | Cantidad teórica del producto a ser fabricado | N | | | |
| 6A.1.4.4 | Nombre, código, cantidad y unidades de cada componente | N | | | |
| 6.LA.1.5 | ¿Hay instrucciones detalladas de todas y de cada una de las etapas de elaboración, sector donde debe ser efectuada y equipamientos a ser utilizados? | N | | | |
| 6.LA.1.6 | ¿Hay procedimientos para limpieza de equipamientos? | R | | | |
| 6.LA.1.7 | ¿Hay un responsable para la verificación de la ejecución de la limpieza de los equipamientos empleados? | R | | | |
| 6.LA.1.8 | ¿Hay instrucciones claras y detalladas de qué etapa de elaboración requiere la intervención de Control de Calidad para el control del proceso con la indicación del responsable y la fecha? | R | | | |
| 6.LA.1.9 | ¿Hay exigencias de anexar a la Orden de Producción. ¿Los registros de temperatura, presión y humedad, cuando el proceso requiera el control de los mismos? | R | | | |
| 6A.1.10 | ¿Hay exigencias de anexar a la Orden de Producción los rótulos de identificación de las materias primas y materiales empleados, cuando no exista otro sistema de seguridad equivalente? | R | | | |
| 6A.1.11 | ¿Hay exigencia de anexar a la Orden de Producción el rótulo del producto final, con el número de lote o partida y la fecha de elaboración y vencimiento? | R | | | |
| 6A.1.12 | ¿Se realiza cálculo del rendimiento real obtenido en las diversas etapas de elaboración y su relación con el rendimiento teórico? | N | | | |
| 6A.1.13 | ¿Se dan instrucciones adecuadas para rotular y embalar el producto y sobre las condiciones de conservación? | N | | | |
| 6A.1.14 | ¿Hay una descripción del material de embalaje utilizado para el fraccionamiento con códigos, cantidades y unidades de medida? | N | | | |
| 6A.1.15 | ¿Están identificados todos los materiales de envase, líneas, equipamientos | N | | | |

| | usados durante la producción para indicar claramente su contenido o la etapa de elaboración del lote? | | | | |
|-------------|---|------|---|---|-----|
| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
| 6A1.16 | ¿Los equipamientos utensilios y material de envase están localizados y/o almacenados en lugar adecuado? | R | | | |
| 6.A2 | ORDEN DE PRODUCCIÓN | | | | |
| 6.LA.2.1 | ¿Existe un proceso de copia fiel de la fórmula patrón que asegure su exacta reproducción? | I | | | |
| 6.LA.2.2 | ¿Contiene el número de lote? | I | | | |
| 6.LA.2.3 | ¿Contiene los números de códigos, de lote y de análisis de materias primas y materiales de embalaje? | N | | | |
| 6.LA.2.4 | ¿Es correcto el cálculo de las materias primas tomándose como base la fórmula unitaria o centesimal? | N | | | |
| 6.LA.2.5 | ¿Está firmada por el responsable del cálculo? | N | | | |
| 6.LA.2.6 | ¿Esta firma está refrendada por otra persona? | N | | | |
| 6.LA.2.7 | Si hubiere necesidad de modificar las instrucciones de elaboración, equipamientos, ambiente y/u otra condición, ¿la modificación está firmada por un responsable competente y autorizado? | N | | | |
| 6A2.8 | ¿Contiene el número y la cantidad de cualquier material devuelto o reprocesado, que haya sido adicionado? | N | | | |
| 6.LA.2.9 | Después de la finalización del proceso de elaboración, ¿toda la documentación sobre el lote producido (registro de la producción, rótulos, resultado analítico de los controles del proceso y del producto terminado) es archivada? | N | | | |
| 6A.2.9.1 | ¿Por cuánto tiempo? | INF | | | |
| 6A.2.9.2 | ¿Quién es el responsable de ese archivo? | INF | | | |
| 6.B | ÁREAS DE PESADO Y MEDIDAS | | | | |
| 6.B.1 | ¿El área está separada físicamente de las demás dependencias por paredes u otro tipo de separación? | N | | | |
| 6.B.2 | ¿El área está limpia? | N | | | |
| 6.B.3 | ¿Los materiales usados para pesado y medidas (recipientes, espátulas, pipetas, etc.) están limpios? | N | | | |
| 6.B.4 | ¿Los materiales son guardados como tales, en locales adecuados? | R | | | |
| 6.B.5 | ¿Las balanzas y recipientes de medida son calibrados periódicamente, así como las balanzas son controladas regularmente? | N | | | |
| 6.B.6 | ¿Hay registros de las calibraciones? | R | | | |
| 6.B.7 | ¿Se usan equipamientos de protección (anteojos, gorros, máscaras, etc.) durante las pesadas y/o medidas cuando es necesario? | N | | | |
| 6.B.8 | ¿Los recipientes que contienen una materia prima a ser pesada y/o medida, son limpiados antes de ser abiertos? | N | | | |
| 6.B.9 | Después del pesado y/o medida, ¿esos recipientes son bien cerrados? | N | | | |
| 6.B.10 | Después del pesado y/o medida, ¿los materiales son etiquetados inmediatamente, a fin de evitar confusiones? | N | | | |
| 6.B.11 | En esta etiqueta constan: | | | | |
| 6.B.11.1 | Nombre del producto a que se destina el insumo | N | | | |
| 6.B.11.2 | Nombre del insumo | N | | | |
| 6.B.11.3 | Número del lote del insumo | N | | | |
| 6.B.11.4 | Número del lote del producto | N | | | |
| 6.B.11.5 | Cantidad que fue pesada y/o medida | N | | | |

| | | | | | |
|--------------|--|-------------|----------|----------|------------|
| 6.B.11.6 | Peso bruto | R | | | |
| 6.B.11.7 | Control de pesado o medida, con presencia del empleado que pesa y/o verifica el pesado, con las respectivas firmas | R | | | |
| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
| 6.B.12 | ¿Los empleados están con uniformes limpios y en buenas condiciones? | N | | | |
| 6.B.13 | ¿El área tiene: | | | | |
| 6.B.13.1 | Ventilación adecuada? | N | | | |
| 6.B.13.2 | Iluminación adecuada? | N | | | |
| 6.B.13.3 | Controles de humedad y temperatura? | INF | | | |
| 6.B.14 | Sistema de extracción de aire? | N | | | |
| 6.B.15 | ¿Hay separación física entre los materiales ya pesados y/o medidos para cada lote de producto? | N | | | |
| 6.B.16 | ¿El área posee local propio para lavado de utensilios de pesado y/o medida? | INF | | | |
| 6.B.17 | ¿Los recipientes usados en el pesado y/o medida de materias primas son reutilizados? | INF | | | |
| 6.B.17.1 | ¿En este caso, están adecuadamente limpios y libres de identificaciones anteriores? | N | | | |
| 6.B.17.2 | ¿Hay procedimientos escritos para tal fin? | N | | | |
| 6.B.18 | ¿Las materias primas más antiguas son agotadas primeramente? | INF | | | |
| 6.B | ÁREAS DE PESADO Y MEDIDAS | | | | |
| 6.B.19 | ¿Hay recipientes de residuos? | R | | | |
| 6.B.19.1 | ¿Están bien tapados? | R | | | |
| 6.B.19.2 | ¿Son vaciados y limpiados con frecuencia? | R | | | |
| 6.B.20 | ¿Existe un sistema de prevención de contaminación cruzada durante el pesado y/o medida? | N | | | |
| 6.B.21 | ¿Se evita el riesgo de contaminación del medio ambiente a través de los sistemas de extracción de aire u otro modo? | R | | | |
| 6.C | ÁREAS PRODUCTIVAS | | | | |
| 6.C.1 | CONDICIONES Externas | | | | |
| 6.C.1.1 | ¿El edificio está en buen estado? | R | | | |
| 6.C.1.2 | ¿Necesita de reparaciones? | INF | | | |
| 6.C.1.3 | ¿Las vías de acceso están pavimentadas y construidas de manera de que el polvo no sea fuente de contaminación? | R | | | |
| 6.C.1.4 | ¿Hay industrias próximas que sean fuente de polución? | INF | | | |
| 6.C.1.5 | ¿Los alrededores del edificio están limpios? | INF | | | |
| 6.C.1.6 | ¿Las paredes y ventanas están en buen estado? | R | | | |
| 6.C.1.7 | ¿Existe protección contra la entrada de roedores, insectos, aves u otros animales? | N | | | |
| 6.C.2 | CONDICIONES Generales | | | | |
| 6.C.2.1 | ¿Las áreas productivas están limpias? | N | | | |
| 6.C.2.2 | ¿Existe un programa de limpieza por escrito? | R | | | |
| 6.C.2.3 | ¿Está prohibido comer, beber y fumar en los sectores productivos? | I | | | |
| 6.C.2.4 | ¿LA prohibición es cumplida? | N | | | |
| 6.C.2.5 | ¿Hay vestuarios en cantidades suficientes? | INF | | | |
| 6.C.2.6 | ¿Hay sanitarios próximos al área de producción y en cantidad suficiente? | INF | | | |
| 6.C.2.7 | ¿Los sanitarios están limpios y provistos de agua, jabón y toallas individuales o sistema de secado? | N | | | |
| 6.C.2.8 | La eliminación de aguas servidas, sobras y otros residuos, dentro y fuera del edificio y de las inmediaciones, ¿se hace de forma segura y sanitaria? | N | | | |
| 6.C.2.9 | ¿Existe un comedor? ¿Es independiente? | INF/R | | | |
| 6.C.2.10 | Si no, ¿Dónde come el personal? | INF | | | |

| | | | | | |
|-----------|---|----------|--|--|--|
| 6.C.2.11 | ¿Hay normas de seguridad escritas? | INF | | | |
| 6.C.2.12 | ¿Se cumplen? | INF | | | |
| 6.C.2.13 | ¿El personal utiliza ropa adecuada a las tareas que realiza? | N | | | |
| 6.C.2.14 | ¿Hay bebedero de agua potable en lugares adecuados y en cantidad suficiente? | INF | | | |
| 6.C.2.15 | ¿El personal utiliza calzado adecuado? | N | | | |
| 6.C.2.16 | ¿Está prohibido el acceso de personas con ropa inadecuada a las áreas de producción? | N | | | |
| 6.C.2.17 | ¿Los pisos son adecuados la cada área de trabajo? | R | | | |
| 6.C.2.18 | ¿Existe protección contra la entrada de insectos, roedores u otros animales? | N | | | |
| 6.C.2.19 | ¿Existe algún procedimiento para combatir roedores, insectos, aves u otros animales? | R | | | |
| 6.C.2.20 | ¿Está escrito, en el mismo, la frecuencia, los métodos y materiales utilizados y el responsable por la ejecución? | R | | | |
| 6.C.2.21 | ¿Los materiales usados son aprobados por los organismos sanitarios? | N | | | |
| 6.C.2.22 | ¿Se verifico previamente si su empleo y forma de aplicación no entrañan riesgos de contaminación de los equipamientos y productos? | R | | | |
| 6.C.2.23 | ¿La circulación interna es adecuada? | R | | | |
| 6.C.2.24 | ¿Se efectúan controles de presión de aire, microbiológicos, partículas, humedad y temperatura en las áreas productivas? ¿Hay registros? | INF R | | | |
| 6.C.2.25 | ¿La distribución de las áreas es adecuada? | R | | | |
| 6.C.2.26 | ¿Se consigue minimizar la posibilidad de contaminación de una área a otra? | N | | | |
| 6.C.2.27 | ¿Se evita la contaminación de un producto con partículas o polvo proveniente del almacenaje, elaboración o manipulación de otro producto? | N | | | |
| 6.C.2.28 | ¿Las áreas están distribuidas y adaptadas para proveer las condiciones adecuadas de estabilidad de los componentes, materiales en proceso y productos terminados? | R | | | |
| 6.C.2.29 | ¿Existe un plan de seguridad contra incendios en caso de emergencia? | R | | | |
| 6.C.2.30 | ¿Los extintores y la red de combate contra incendio están localizados correctamente? | INF | | | |
| 6.C.2.31 | ¿La cantidad y tipo de extintores son adecuados para el riesgo de cada sector? | INF | | | |
| 6.C.2.32 | ¿La iluminación de las áreas de producción y circulación es suficiente? | R | | | |
| 6.C.2.33 | ¿Las dimensiones de las áreas son adecuadas? | INF | | | |
| 6.C.2.34 | ¿Su construcción y localización permiten la adecuada limpieza, mantenimiento, elaboración y procesamiento de los productos? | R | | | |
| 6.C.2.35 | ¿Los equipamientos y materiales son identificados correctamente? | N | | | |
| 6.C.2.36 | ¿La ventilación de las áreas productivas y de circulación es adecuada? | R | | | |
| 6.C.2.37 | ¿Las instalaciones eléctricas están en buenas condiciones? | R | | | |
| 6.C.2.38 | ¿Las cañerías de agua, vapor, gas, aire comprimido y electricidad, están debidamente identificadas? | R | | | |
| 6.C.2.39 | ¿Hay líneas muertas? | INF | | | |
| 6.C.2.40 | ¿Las paredes, pisos y techos están contruidos con materiales fácilmente lavables? | R | | | |
| 6.C.2.41 | ¿Las paredes, pisos y techos no presentan rayaduras o pinturas descascaradas? | R | | | |
| 6.C.2.42 | ¿Los recipientes de residuos están correctamente identificados, localizados y tapados? | R | | | |
| 6.C2.42.1 | ¿Son vaciados con frecuencia? | R | | | |
| 6.C.2.43 | ¿Existe un procedimiento para controlar la entrada de personas extrañas, a las áreas de producción? | R | | | |

| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
|----------|---|----------|---|---|-----|
| 7 | PRODUCTOS SÓLIDOS Y SEMI-SÓLIDOS (Polvos, Comprimidos, Pomadas y Otros) | | | | |
| 7.1 | ¿Hay lugares apropiados para la elaboración de polvos, comprimidos, grageas, cápsulas y para pomadas, cremas y otros? | N | | | |
| 7.2 | ¿El área ocupada es adecuada para el volumen de las operaciones? | INF | | | |
| 7.3 | ¿La distribución es ordenada y racional? | R | | | |
| 7.4 | ¿El área de circulación se encuentra libre de obstáculos? | R | | | |
| 7.5 | ¿El personal se encuentra adecuadamente uniformado? | N | | | |
| 7.6 | ¿El personal utiliza los uniformes de trabajo dentro de las dependencias de la fábrica? | R | | | |
| 7.7 | ¿Los uniformes están limpios y en buenas condiciones? | N | | | |
| 7.8 | ¿Todos usan tocas? | N | | | |
| 7.9 | Cuándo es necesario, ¿se usan los equipamientos de seguridad (máscaras, anteojos, guantes? Etc.)? | N | | | |
| 7.10 | ¿El local está limpio? | N | | | |
| 7.11 | ¿Hay recipientes para residuos? | R | | | |
| 7.12 | ¿Están bien cerrados y identificados? | R | | | |
| 7.13 | ¿Son vaciados con frecuencia? | R | | | |
| 7.14 | ¿La iluminación del local es adecuada? | R | | | |
| 7.15 | ¿Las paredes y los techos están recubiertos por materiales fácilmente lavables? | R | | | |
| 7.16 | ¿Las paredes y/el techos no presentan rayaduras o pintura descascarada? | N | | | |
| 7.17 | ¿El piso es adecuado? | R | | | |
| 7.18 | ¿Las instalaciones eléctricas están en buenas CONDICIONES? | R | | | |
| 7.19 | Las instalaciones de electricidad, agua, vapor, etc., ¿están adecuadamente identificadas? | R | | | |
| 7.20 | ¿El sistema de desagües es adecuado? | R | | | |
| 7.21 | ¿Los desagües de piletas son sifonados? | N | | | |
| 7.22 | ¿Son desinfectados frecuentemente? | R | | | |
| 7.23 | ¿Cuál es la superficie, en m ² , ocupada por el sector? | INF | | | |
| 7.24 | ¿Cuál es el número de empleados del sector? | INF | | | |
| 7.25 | ¿Cuál es la relación área/empleador? | INF | | | |
| 7.26 | ¿Existe un organigrama? | R | | | |
| 7.27 | ¿La ventilación del local es suficiente? | R | | | |
| 7.28 | ¿Las aberturas están protegidas contra la entrada de aves, insectos, roedores y otros animales? | N | | | |
| 7.29 | ¿Hay lugares dónde es necesario aire acondicionado? | INF | | | |
| 7.30 | Si es necesario, ¿hay registradores de temperatura y humedad? | R | | | |
| 7.31 | ¿Hay registros de los datos de temperatura y humedad? | R | | | |
| 7.32 | ¿Hay sistemas de aspiración de polvos? | N | | | |
| 7.33 | ¿Son buenas las condiciones de seguridad de los lugares? | R | | | |
| 7.34 | ¿Hay equipamientos de seguridad para combatir incendios? | R | | | |
| 7.35 | ¿Están bien localizados y el acceso está libre? | R | | | |
| 7.36 | ¿Las balanzas y recipientes de medidas son calibrados periódicamente, así como las balanzas son controladas regularmente? | N | | | |
| 7.37 | ¿Hay registros de tales calibraciones? | R | | | |
| 7.38 | ¿Hay una fórmula de elaboración a ser seguida y que sea copia fiel de la fórmula patrón? | I | | | |
| 7.39 | ¿Las instrucciones allí contenidas son seguidas con exactitud? | I | | | |
| 7.40 | ¿Cada fase crítica de elaboración lleva la firma del operador y del superior? | N | | | |

| | | | | | |
|-------------|--|-------------|----------|----------|------------|
| | inmediato? ¿Las demás fases son firmadas por el operador? | N | | | |
| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
| 7.41 | ¿Todos los recipientes usados en la producción de un lote, están identificados de acuerdo con su contenido, número de lote, etc., con el objeto de evitar confusiones? | N | | | |
| 7.42 | ¿Todos los equipamientos usados en la producción de un lote, están identificados con etiquetas conteniendo las informaciones necesarias? | N | | | |
| 7.43 | Después su uso, ¿todos los utensilios, recipientes y equipamientos son bien lavados y conservados hasta su próximo uso, conforme procedimientos escritos? | N | | | |
| 7.44 | ¿Son identificados como tal? | R | | | |
| 7.45 | ¿Existe adecuada separación física entre los equipamientos, para evitar confusión o contaminación cruzada, cuando se fabrican, simultáneamente, lotes de productos diferentes? | N | | | |
| 7.46 | ¿Las cámaras de secado de granulado reciben lotes de un único producto por vez? | N | | | |
| 7.47 | ¿Hay registros de temperatura y tiempo de secado de las estufas? | R | | | |
| 7.48 | Si existe otro sistema de secado, por ejemplo, lecho fluido, ¿hay registro por escrito de las condiciones de funcionamiento del equipamiento? | R | | | |
| 7.49 | ¿Se hacen controles durante el proceso de elaboración, con objeto de garantizar la uniformidad del lote? | N | | | |
| 7.50 | ¿Hay registros? | R | | | |
| 7.51 | En la área de compresión ¿hay equipos para testear la desintegración, dureza, friabilidad y peso medio de los comprimidos? | INF | | | |
| 7.52 | ¿Se llevan registros de estos controles? | R | | | |
| 7.53 | ¿Quién los firma? | INF | | | |
| 7.54 | ¿Control de Calidad verifica periódicamente esos controles? | N | | | |
| 7.55 | ¿Los recipientes usados que contenían materias primas u otro material son reutilizados en la producción? | INF | | | |
| 7.56 | Si se reutilizan, ¿se los limpia conforme a procedimientos escritos y libres de cualquier identificación anterior? | N | | | |
| 7.57 | ¿No hay en el área cualquier material extraño a los procesos de elaboración? | R | | | |
| 7.58 | ¿Existe un sistema de cuarentena para los productos semi-terminados? | N | | | |
| 7.59 | Los recipientes que contienen esos productos, ¿están bien cerrados y con las identificaciones conteniendo los siguientes datos? : Nombre del producto. Concentración del producto. Número del lote y/o sub-lote. Fase de elaboración. Volumen o peso total contenido en el recipiente. Número del recipiente/número total de recipientes que componen el lote. | N | | | |
| 7.60 | ¿El área está limpia y libre de residuos? | N | | | |
| 7.61 | Las máquinas de compresión ¿están dispuestas de manera de evitar contaminación cruzada? | N | | | |
| 7.61.1 | ¿Las máquinas poseen sistema de aspiración de los polvos? | N | | | |
| 7.62 | ¿Existe área especial para el revestimiento de comprimidos (grageamiento, revestimiento u otros)? | INF | | | |
| 7.63 | ¿El sector está adecuadamente equipado para la tarea (aire comprimido, aire caliente, extracción de aire, vapor, etc.)? | N | | | |
| 7.A | PRODUCTOS HORMONALES Y ANOVULATORIOS | | | | |
| 7.A.1 | ¿El laboratorio produce medicamentos con hormonas o anovulatorios? | INF | | | |

| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
|------------|--|----------|---|---|-----|
| 7.A.2 | La elaboración de dichos productos ¿se hace de forma la evitar la contaminación cruzada, según lo exige la legislación específica? | I | | | |
| 7.A.3 | ¿Se realizan controles analíticos en los productos no hormonales o no anovulatorios para determinar la posibilidad de contaminación cruzada? | R | | | |
| 7.A.4 | ¿Hay controles de humedad relativa y temperatura del área? ¿Hay registros? | INF R | | | |
| 7.A.4.1 | ¿Hay controles periódicos ambientales? ¿Son registrados? | INF R | | | |
| 7.A.5 | ¿Hay dispositivos en los sistemas de extracción de aire que eviten descargar los contaminantes en el medio ambiente? | N | | | |
| 7.A.6 | ¿Este sistema de extracción de aire es independiente de los otros de la planta? | N | | | |
| 7.A.7 | ¿Los operarios usan equipamientos especiales de protección durante todo proceso de elaboración? | N | | | |
| 7.A.8 | ¿Se realizan periódicamente exámenes médicos específicos entre los que manipulan las drogas hormonales y/o anovulatorias y sus productos? ¿Hay registros? | N R | | | |
| 7.A.9 | ¿Se realizan rotaciones periódicas entre los empleados? ¿Cuál es la periodicidad? | R INF | | | |
| 7.A.10 | ¿Hay reglas escritas de higiene para los empleados? | N | | | |
| 7.A.11 | ¿Esas reglas son seguidas? | N | | | |
| 7.A.12 | ¿Los empleados usan uniformes limpios y en buenas condiciones? ¿Con que frecuencia son cambiados? | N INF | | | |
| 7.A.13 | ¿El área está limpia? | N | | | |
| 7A.13.1 | ¿Cómo se hace la limpieza? | INF | | | |
| 7A.13.2 | ¿Con qué frecuencia? | INF | | | |
| 7.A.14 | ¿Los equipamientos se limpian al término de cada ciclo de producción? | N | | | |
| 7A.14.1 | ¿Existe procedimiento de limpieza para cada equipamiento? | N | | | |
| 7A.14.2 | ¿Hay registros? | R | | | |
| 7.A.15 | ¿Existe un programa de limpieza y registro de su cumplimiento? | R | | | |
| 7.A.16 | ¿Se evita o controla la entrada de personal extraño al área? | N | | | |
| 7.A.17 | ¿Se aplican al personal contratado y/o visitante, las mismas instrucciones de higiene y seguridad adoptadas para el personal del área? | N | | | |
| 7.B | PRODUCTOS PSICOTRÓPICOS | | | | |
| 7.B.1 | ¿La empresa produce productos conteniendo psicotrópicos? | INF | | | |
| 7.B.2 | ¿La elaboración de tales productos se hace de forma la evitar contaminación cruzada? | I | | | |
| 7.B.3 | ¿Se realizan controles analíticos en productos no psicotrópicos para determinar la posibilidad de contaminación cruzada? | R | | | |
| 7.B.4 | ¿Se hacen controles de humedad relativa y de temperatura del área? | INF | | | |
| 7.B.4.1 | ¿Hay controles ambientales periódicos? ¿Hay registros? | INF R | | | |
| 7.B.5 | ¿Hay dispositivos en los sistemas de extracción de aire que eviten descargar los contaminantes no medio ambiente? | N | | | |
| 7.B.6 | ¿Este sistema de extracción de aire es independiente de los otros de la planta? | INF | | | |
| 7.B.7 | ¿Los empleados usan equipamientos especiales de protección durante todo el proceso de elaboración? | R | | | |
| 7.B.8 | ¿Se realizan periódicamente exámenes médicos específicos entre los que manipulan las drogas psicotrópicas y sus productos? ¿Hay registros? | N R | | | |
| 7.B.9 | ¿Se realizan rotaciones entre los empleados? | R | | | |

| | ¿Cuál es la periodicidad? | INF | | | |
|------------|---|----------|---|---|-----|
| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
| 7.B.10 | ¿Hay reglas escritas de higiene para los empleados? | N | | | |
| 7.B.11 | ¿Esas reglas son seguidas? | N | | | |
| 7.B.12 | ¿Los empleados usan uniformes limpios y en buenas condiciones? ¿Cuál es la frecuencia de su cambio? | N INF | | | |
| 7.B.13 | ¿El área está limpia? | N | | | |
| 7.B.13.1 | ¿Cómo se hace la limpieza? | INF | | | |
| 7.B.13.2 | ¿Cuál es la frecuencia de la limpieza? | INF | | | |
| 7.B.14 | ¿Los equipamientos se limpian al término de cada ciclo de producción? | N | | | |
| 7.B.14.1 | ¿Existe procedimiento de limpieza para cada equipamiento? | N | | | |
| 7.B.14.2 | ¿Hay registros? | R | | | |
| 7.B.15 | ¿Existe un programa de limpieza y registro de su cumplimiento? | R | | | |
| 7.B.16 | ¿Se evita o controla la entrada de personal extraño al área? | N | | | |
| 7.B.17 | ¿Se aplican al personal contratado y/o visitante, las mismas instrucciones de higiene y seguridad adoptadas para el personal de la área? | N | | | |
| 7.C | PRODUCTOS ANTIBIÓTICOS EN GENERAL | | | | |
| 7.C.1 | ¿Se manipulan productos que contienen antibióticos? | INF | | | |
| 7.C.2 | ¿La elaboración de tales productos se hace de forma de evitar la contaminación cruzada? | I | | | |
| 7.C.3 | ¿Se utiliza el mismo equipamiento para la elaboración de productos con o sin antibióticos? | INF | | | |
| 7.C.4 | ¿Se realizan controles analíticos en productos no antibióticos para determinar la posibilidad de contaminación cruzada? | R | | | |
| 7.C.5 | ¿Hay controles de humedad relativa y temperatura de la área? | INF | | | |
| 7.C.5.1 | ¿Se realizan controles ambientales periódicos? | INF | | | |
| 7.C.5.2 | ¿Hay registros? | R | | | |
| 7.C.6 | ¿Hay dispositivos en los sistemas de extracción de aire que eviten descargar contaminantes en el medio ambiente? | N | | | |
| 7.C.6.1 | ¿Este sistema de extracción de aire es independiente de los otros de la planta? | INF | | | |
| 7.C.7 | ¿Los empleados usan equipamientos especiales de protección durante todo el proceso de elaboración? | N | | | |
| 7.C.8 | ¿Se realizan periódicamente exámenes médicos específicos entre los empleados que manipula las drogas antibióticas y sus productos? ¿Hay registros? | N R | | | |
| 7.C.9 | ¿Se realizan rotaciones entre los empleados? ¿Cuál es la periodicidad? | R INF | | | |
| 7.C.10 | ¿Hay reglas escritas de higiene para los empleados? | N | | | |
| 7.C.11 | ¿Esas reglas son seguidas? | N | | | |
| 7.C.12 | ¿Los empleados usan uniformes limpios y en buenas condiciones? ¿Cuál es la frecuencia de cambio de los uniformes? | N INF | | | |
| 7.C.13 | ¿El área está limpia? | N | | | |
| 7.C.13.1 | ¿Cómo se hace la limpieza? | INF | | | |
| 7.C.13.2 | ¿Cuál es la frecuencia de la limpieza? | INF | | | |
| 7.C.14 | ¿Los equipamientos se limpian al término de cada ciclo de producción? | N | | | |
| 7.C.14.1 | ¿Existe procedimiento de limpieza para cada equipamiento? | N | | | |
| 7.C.14.2 | ¿Hay registros? | R | | | |
| 7.C.15 | ¿Existe un programa de limpieza y registro de su cumplimiento? | R | | | |
| 7.C.16 | ¿Se evita o controla la entrada de personal extraño al área? | N | | | |
| 7.C.17 | ¿Se aplican al personal contratado y/o visitante, las mismas instrucciones de higiene y seguridad adoptadas para el personal de la área? | N | | | |

| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
|------------|--|----------|---|---|-----|
| 7.D | PRODUCTOS CONTENIENDO BETA LACTÁMICOS | | | | |
| 7.D.1 | ¿Se manipulan productos que contengan derivados de la penicilina? | INF | | | |
| 7.D.2 | ¿Se manipulan productos que contengan derivados cefalosporínicos? | INF | | | |
| 7.D.3 | ¿Existe una área completamente aislada para esas elaboraciones, con equipamientos exclusivos? | I | | | |
| 7.D.4 | ¿Es segura? | N | | | |
| 7.D.5 | ¿Se realizan controles analíticos en productos no derivados de la penicilina y no cefalosporínicos, para determinar la posibilidad de una contaminación cruzada? | R | | | |
| 7.D.6 | ¿Se hacen controles de humedad relativa y de temperatura del área? ¿Hay registros? | INF R | | | |
| 7.D.7 | ¿Hay dispositivos en los sistemas de extracción de aire que eviten descargar contaminantes en el medio ambiente? | N | | | |
| 7.D.7.1 | ¿Este sistema de extracción de aire es independiente de los otros de la planta? | N | | | |
| 7.D.8 | ¿Los empleados usan equipamientos especiales de protección durante todo el proceso de elaboración? | N | | | |
| 7.D.9 | ¿Se realizan periódicamente exámenes médicos específicos entre los empleados que manipula las drogas antibióticas y sus productos? ¿Hay registros? | N R | | | |
| 7.D.10 | ¿Se realizan rotaciones entre los empleados? ¿Cuál es la periodicidad? | R INF | | | |
| 7.D.11 | ¿Hay reglas escritas de higiene para los empleados? | N | | | |
| 7.D.12 | ¿Esas reglas son seguidas? | N | | | |
| 7.D.13 | ¿Los empleados usan uniformes limpios, y en buenas condiciones? ¿Cuál es la frecuencia de su cambio? | N INF | | | |
| 7.D.14 | ¿El área está limpia? | N | | | |
| 7.D14.1 | ¿Cómo se hace la limpieza? | INF | | | |
| 7.D14.2 | ¿Con qué frecuencia? | INF | | | |
| 7.D.15 | ¿Los equipamientos se limpian al término de cada ciclo de producción? | N | | | |
| 7.D15.1 | ¿Existe procedimiento de limpieza para cada equipamiento? | N | | | |
| 7.D15.2 | ¿Hay registros? | R | | | |
| 7.D.16 | ¿Existe un programa de limpieza y registro de su cumplimiento? | R | | | |
| 7.D.17 | ¿Se evita o controla la entrada de personal extraño al área? | N | | | |
| 7.D.18 | ¿Se aplican al personal contratado y/o visitante, las mismas instrucciones de higiene y seguridad adoptadas para el personal de la área? | N | | | |
| 7.E | PRODUCTOS CITOSTÁTICOS U ONCOLÓGICOS | | | | |
| 7.E.1 | ¿Se manipulan productos que contienen citostáticos u oncológicos? | INF | | | |
| 7.E.2 | ¿Existe una área completamente aislada para esa elaboración, con equipamientos exclusivos? | I | | | |
| 7.E.3 | ¿Se realizan controles analíticos en productos no citostáticos u oncológicos para determinar la posibilidad de contaminación cruzada? | R | | | |
| 7.E.4 | ¿Se hacen controles de humedad relativa y de temperatura del área? ¿Hay registros? | INF | | | |
| 7.E.5 | ¿Hay dispositivos en los sistemas de extracción de aire que eviten descargar contaminantes en el medio ambiente? | N | | | |
| 7.E.5.1 | ¿Este sistema de extracción de aire es independiente de los otros de la planta? | N | | | |
| 7.E.6 | ¿Los empleados usan equipamientos especiales de protección durante todo el proceso de elaboración? | N | | | |
| 7.E.6.1 | ¿Los empleados usan uniformes limpios y en buenas condiciones? ¿Cuál la frecuencia de su cambio? | N INF | | | |
| 7.E.7 | ¿Se realizan periódicamente exámenes médicos específicos entre los empleados | N | | | |

| | | | | | |
|-------------|--|-------------|----------|----------|------------|
| | que manipula las drogas antibióticas y sus productos? ¿Hay registros? | R | | | |
| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
| 7.E.8 | ¿Se realizan rotaciones entre los empleados? ¿Cuál es la periodicidad? | R INF | | | |
| 7.E.9 | ¿Hay reglas escritas de higiene para los empleados? | N | | | |
| 7.E.10 | ¿Esas reglas son seguidas? | N | | | |
| 7.E.11 | ¿El área está limpia? | N | | | |
| 7.E.11.1 | ¿Cómo se hace la limpieza? | INF | | | |
| 7.E.11.2 | ¿Con qué frecuencia? | INF | | | |
| 7.E.12 | ¿Los equipamientos se limpian al término de cada ciclo de producción? | N | | | |
| 7.E.12.1 | ¿Existe procedimiento de limpieza para cada equipamiento? | N | | | |
| 7.E.12.2 | ¿Hay registros? | R | | | |
| 7.E.13 | ¿Existe un programa de limpieza y registro de su cumplimiento? | R | | | |
| 7.E.14 | ¿Se evita o controla la entrada de personal extraño al área? | N | | | |
| 7.E.15 | ¿Se aplican al personal contratado y/o visitante, las mismas instrucciones de higiene y seguridad adoptadas para el personal de la área? | N | | | |

| 8 | PRODUCTOS INYECTABLES | | | | |
|------------|--|-----|--|--|--|
| 8.A | ÁREA DE LAVADO | | | | |
| 8.A.1 | ¿Existe un local separado y apropiado para lavado y esterilización de ampollas, frascos-ampolla vacíos? | N | | | |
| 8.A.2 | ¿El área ocupada es adecuada para el volumen de las operaciones? | INF | | | |
| 8.A.3 | ¿La existencia y distribución de los equipamientos es ordenada, racional y adecuada al volumen de las operaciones? | INF | | | |
| 8.A.4 | ¿El área de circulación está libre de obstáculos? | R | | | |
| 8.A.5 | ¿El personal está adecuadamente uniformizado? | N | | | |
| 8.A.6 | ¿Los uniformes están limpios, y en buenas condiciones? | N | | | |
| 8.A.6.1 | ¿Son usados solamente en las dependencias de la fábrica? | R | | | |
| 8.A.7 | ¿Todos usan tocas? | N | | | |
| 8.A.7.1 | ¿Las tocas usadas cubren los cabellos totalmente? | N | | | |
| 8.A.7.2 | ¿En caso de que el empleado posea barba, la misma está cubierta? | N | | | |
| 8.A.8 | ¿Son utilizados equipamientos de protección individual? | N | | | |
| 8.A.8.1 | ¿Cuáles? | INF | | | |
| 8.A.9 | ¿El local está limpio? | N | | | |
| 8.A.10 | ¿Hay recipientes para residuos? ¿Están identificados? | R | | | |
| 8.A.10.1 | Si hay, ¿están bien tapados? | R | | | |
| 8.A.10.2 | ¿Son vaciados con frecuencia? | R | | | |
| 8.A.11 | ¿La iluminación del local es adecuada? | N | | | |
| 8.A.12 | ¿Las paredes y techos están revestidos con material fácilmente lavable? | R | | | |
| 8.A.13 | ¿Las paredes, techos y pisos no presentan rayaduras o pintura descascarada? | N | | | |
| 8.A.14 | ¿El piso es liso, impermeable y de fácil limpieza? | R | | | |
| 8.A.15 | ¿Las instalaciones eléctricas, de agua potable, agua para inyectables, gas, aire comprimido y vapor están identificadas y en buenas condiciones? | R | | | |
| 8.A.16 | ¿Hay desagües de piletas no local? | INF | | | |
| 8.A.16.1 | ¿Los desagües de piletas son sifonados? | N | | | |
| 8.A.16.2 | ¿Son desinfectados frecuentemente? | R | | | |
| 8.A.17 | ¿Las ventanas y/o visores existentes están perfectamente sellados? | R | | | |
| 8.A.18 | ¿El área posee instalaciones para filtración de aire? | INF | | | |
| 8.A.18.1 | ¿Cuál es la clasificación de esta área? | INF | | | |
| 8.A.18.2 | ¿Hay registros sobre los controles de filtración de aire? | INF | | | |
| 8.A.19 | ¿Las máquinas de lavado de ampollas, frascos-ampolla, ¿poseen presión suficiente para cumplir su finalidad? | R | | | |
| 8.A.20 | ¿Cuál es el tipo de agua utilizado en la alimentación de las máquinas de lavado de ampollas y frascos-ampolla? | INF | | | |
| 8.A.21 | ¿Existe algún tipo de filtro en el sistema de lavado de ampollas y frascos-ampolla? | R | | | |
| 8.A.22 | ¿Las estufas de secado y esterilización funcionan perfectamente? | N | | | |
| 8.A.23 | ¿Poseen sistemas de registro de temperatura y tiempo de esterilización? | R | | | |
| 8.A.24 | ¿Hay registros por escrito de la temperatura y tiempo? | N | | | |
| 8.A.25 | ¿Las ampollas y frascos-ampolla esterilizados son transferidos con seguridad al área de envase, para evitar una posible contaminación? | N | | | |
| 8.A.26 | ¿Las estufas y bandejas que contengan los materiales ya esterilizados son adecuadamente identificadas? | N | | | |
| 8.A.27 | ¿Se usan indicadores que permitan identificar si el material fue esterilizado? | N | | | |
| 8.B | ÁREA DE PREPARACIÓN | | | | |
| 8.B.1 | ¿Hay lugares específicos para la elaboración de productos inyectables? | N | | | |
| 8.B.2 | ¿Cuál es el área en m ² ocupada por el sector? | INF | | | |

| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
|----------|--|----------|---|---|-----|
| 8.B.3 | ¿Cuál es el número de empleados que trabajan en el sector? | INF | | | |
| 8.B.4 | ¿Cuál es la relación área/empleador? | INF | | | |
| 8.B.5 | ¿El área ocupada es adecuada para el volumen de las operaciones? | INF | | | |
| 8.B.6 | ¿Cuál es la formación profesional del responsable del sector? | INF | | | |
| 8.B.8 | ¿Los uniformes utilizados son adecuados? | N | | | |
| 8.B.8.1 | ¿Los uniformes están limpios y en buenas condiciones? | N | | | |
| 8.B.8.2 | ¿El uniforme usado es restringido para el área de inyectables? | N | | | |
| 8.B.9 | ¿Hay vestuarios específicos para esta área? | INF | | | |
| 8.B.10 | ¿Todos los empleados usan tocas? | N | | | |
| 8.B.10.1 | ¿Las tocas usadas cubren los cabellos totalmente? | N | | | |
| 8.B.10.2 | En caso de que algún empleado posea barba, ¿la misma está cubierta? | N | | | |
| 8.B.11 | ¿Los operarios calzan zapatos especiales? | R | | | |
| 8.B.12 | Cuándo resulta necesario, ¿usan guantes, máscaras y anteojos de protección? | N | | | |
| 8.B.13 | ¿El local está limpio? | N | | | |
| 8.B.14 | ¿Hay recipientes para residuos, debidamente identificados? | R | | | |
| 8.B.14.1 | Si hay, ¿están bien tapados? | R | | | |
| 8.B.14.2 | ¿Son vaciados con frecuencia? | R | | | |
| 8.B.15 | ¿La iluminación del local es adecuada? | N | | | |
| 8.B.16 | ¿Las paredes y techos están revestidos con material fácilmente lavable? | N | | | |
| 8.B.17 | ¿Las paredes, techos y pisos no presentan rayaduras o pintura descascarada? | N | | | |
| 8.B.18 | ¿El piso es liso, continuo, impermeable y de fácil limpieza? | N | | | |
| 8.B.19 | ¿Las instalaciones eléctricas, de agua potable, agua para inyectables, gas, aire comprimido y vapor están identificadas y en buenas CONDICIONES? | R | | | |
| 8.B.20 | ¿Hay desagües de piletas en el local? | INF | | | |
| 8.B.20.1 | ¿Los desagües de piletas son sifonados? | N | | | |
| 8.B.20.2 | ¿Son desinfectados frecuentemente? | N | | | |
| 8.B.21 | Las ventanas y/o visores existentes ¿están perfectamente sellados? | N | | | |
| 8.B.22 | ¿Hay instalaciones para filtración de aire? | R | | | |
| 8.B.23 | ¿Cuál es la clasificación de esta área? | INF | | | |
| 8.B.24 | ¿Hay registros sobre los controles de la filtración de aire? | R | | | |
| 8.B.25 | ¿El área posee sistema de control de temperatura y humedad? | INF | | | |
| 8.B.25.1 | ¿Hay registros? | R | | | |
| 8.B.26 | ¿Se usa una fórmula de elaboración a ser seguida, que sea copia fiel de una fórmula patrón de producción? | I | | | |
| 8.B.27 | ¿Las instrucciones contenidas en la fórmula de elaboración son seguidas con exactitud? | I | | | |
| 8.B.28 | ¿Cada fase crítica de elaboración lleva las firmas del operador y supervisor de la área? | N | | | |
| | ¿Las demás fases son firmadas por el operador? | N | | | |
| 8.B.29 | ¿Todos los recipientes usados en la producción de un lote están identificados con: nombre, número de lote, número de sub-lote para evitar confusión? | N | | | |
| 8.B.30 | ¿Todos los equipamientos usados en la producción de un lote, están identificados con etiquetas conteniendo las informaciones necesarias? | N | | | |
| 8.B.31 | Después de usados, ¿todos los utensilios, equipamientos y recipientes son bien lavados, y, si es necesario, esterilizados y conservados de este modo hasta el próximo uso, conforme procedimientos escritos? | N | | | |
| 8.B.32 | ¿Son identificados con etiquetas que certifican esta condición? | N | | | |
| 8.B.33 | ¿Las balanzas y recipientes de medidas son calibradas periódicamente, así como las balanzas son controladas regularmente? | N | | | |
| 8.B.34 | ¿Hay registros? | R | | | |

| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
|------------|--|----------|---|---|-----|
| 8.B.35 | ¿Existe adecuada separación física entre los equipamientos, para evitar confusión o contaminación cruzada cuando se fabrican simultáneamente lotes de productos diferentes? | N | | | |
| 8.B.36 | ¿El agua para inyectables usada en la elaboración es analizada por Control de Calidad? | N | | | |
| 8.B.37 | ¿Se hacen controles durante el proceso de elaboración para garantizar la integridad del lote? | N | | | |
| 8.B.38 | ¿Hay registros? | N | | | |
| 8.B.39 | Los recipientes conteniendo el producto a ser envasado están bien cerrados y con las identificaciones conteniendo los siguientes datos: - Nombre del producto; - Concentración del producto; - Número de lote y/o sub-lote; - Volumen total contenido en el recipiente; - N° del recipiente/N° total de recipientes que componen el lote. | N | | | |
| 8.C | ÁREA DE ENVASE - PRODUCTOS CON ESTERILIZACIÓN FINAL | | | | |
| 8.C.1 | ¿Existe área separada, específica y con instalación para filtración de aire? | I | | | |
| 8.C.1.1 | ¿El envasado es realizado bajo Flujo Laminar? | R | | | |
| 8.C.2 | ¿Cuál es la clasificación de esta área? | INF | | | |
| 8.C.3 | ¿Hay registros sobre los controles de filtración del aire? | R | | | |
| 8.C.4 | ¿El área ocupada es adecuada para el volumen de las operaciones? | INF | | | |
| 8.C.5 | ¿La existencia y distribución de los equipamientos es ordenada, racional y adecuada al volumen de las operaciones? | R | | | |
| 8.C.6 | ¿El área de circulación está libre de obstáculos? | R | | | |
| 8.C.7 | ¿Hay vestuarios específicos para esta área, con antecámara? | N | | | |
| 8.C.8 | ¿Los uniformes utilizados son adecuados? | N | | | |
| 8.C.8.1 | ¿Los uniformes están limpios y en buenas condiciones? | N | | | |
| 8.C.8.2 | ¿Son usados solamente dentro de esta área? | N | | | |
| 8.C.9 | ¿El tejido utilizado en los uniformes previene la liberación de fibras o partículas? | N | | | |
| 8.C.10 | ¿Todos usan tocas? | N | | | |
| 8.C.10.1 | ¿Las tocas usadas cubren los cabellos totalmente? | N | | | |
| 8.C.10.2 | ¿Si el empleado posee barba, la misma está cubierta? | N | | | |
| 8.C.11 | ¿Todos usan guantes, máscaras y anteojos de protección? | N | | | |
| 8.C.12 | ¿Los operadores usan zapatos especiales? | N | | | |
| 8.C.13 | ¿El local está limpio? | N | | | |
| 8.C.14 | ¿La iluminación del local es adecuada? | N | | | |
| 8.C.15 | ¿Las paredes y techos están revestidos con material fácilmente lavable, sin salientes ni huecos? | N | | | |
| 8.C.16 | ¿Las paredes, techos y pisos no presentan rayaduras o pintura descascarada? | N | | | |
| 8.C.16.1 | ¿Poseen ángulos redondeados? | N | | | |
| 8.C.17 | ¿El piso es liso, continuo, impermeable y de fácil limpieza? | N | | | |
| 8.C.18 | ¿Las instalaciones eléctricas, de gas, de aire comprimido están debidamente identificadas y en buenas condiciones? | R | | | |
| 8.C.19 | ¿Hay desagües de piletas en el local? | INF | | | |
| 8.C.19.1 | ¿Los desagües de piletas son sifonados? | N | | | |
| 8.C.19.2 | ¿Son desinfectados frecuentemente? | N | | | |
| 8.C.20 | ¿El área posee presión positiva de aire? | N | | | |
| 8.C.21 | ¿Se hacen controles frecuentes del volumen de envase? | N | | | |

| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
|------------|---|----------|---|---|-----|
| 8.C.22 | ¿Quién los hace? | INF | | | |
| 8.C.23 | ¿El volumen de envase es controlado por control de calidad? | INF | | | |
| 8.C.24 | ¿Hay registros? | N | | | |
| 8.C.25 | ¿La entrada de personal en la área es controlada? | N | | | |
| 8.C.26 | ¿Los recipientes que contienen el material envasado están debidamente identificados, conteniendo los siguientes datos? : Nombre del producto Concentración del producto Número del lote y/o sub-lote. Volumen total contenido en el recipiente. Número del recipiente/ N° total de recipientes | N | | | |
| 8.D | ÁREA DE PREPARACIÓN ASÉPTICA | | | | |
| 8.D.1 | ¿Existe un área separada, específica y con instalación para filtración de aire? | I | | | |
| 8.D.2 | ¿Cuál es la clasificación de esta área? | INF | | | |
| 8.D.3 | ¿Hay registros sobre los controles de filtración del aire? | R | | | |
| 8.D.4 | ¿Hay equipamientos de flujo laminar sobre el área de preparación? | I | | | |
| 8.D.5 | ¿El área ocupada es adecuada para el volumen de las operaciones? | INF | | | |
| 8.D.6 | ¿La existencia y distribución de los equipamientos es ordenada, racional y adecuada al volumen de las operaciones? | R | | | |
| 8.D.7 | ¿El área de circulación está libre de obstáculos? | R | | | |
| 8.D.8 | ¿Hay vestuarios específicos para esta área? | I | | | |
| 8.D.9 | ¿Los uniformes, tocas, máscaras, vestimentas, zapatos, guantes están esterilizados y en número suficientes para el ciclo de producción? | I | | | |
| 8.D.10 | ¿EL tejido utilizado en los uniformes previene la liberación de fibras o partículas? | N | | | |
| 8.D.11 | ¿Los guantes estériles utilizados son libres de lubricantes (talco)? | N | | | |
| 8.D.12 | ¿Hay cuidados de higiene para la entrada en el área? ¿Cuáles? | N INF | | | |
| 8.D.13 | ¿El local está limpio? | N | | | |
| 8.D.14 | ¿La iluminación es adecuada? | N | | | |
| 8.D.15 | ¿Las paredes y techos están revestidos con material fácilmente lavable, sin salientes ni huecos? | N | | | |
| 8.D.16 | ¿Las paredes, techos y pisos no presentan rayaduras o pinturas descascaradas? | N | | | |
| 8D.16.1 | ¿Poseen ángulos redondeados? | N | | | |
| 8.D.17 | ¿El piso es liso, continuo, impermeable y de fácil limpieza? | N | | | |
| 8.D.18 | ¿Las instalaciones eléctricas están en buenas condiciones? | N | | | |
| 8.D.19 | ¿Están debidamente identificadas? | R | | | |
| 8.D.20 | ¿No hay desagües de piletas en la área? | I | | | |
| 8.D.21 | ¿El aire inyectado en el área es filtrado de acuerdo con las exigencias referentes al agente? | I | | | |
| 8.D.22 | ¿El aire inyectado sobre el flujo laminar es filtrado por filtros HEPA? | I | | | |
| 8.D.23 | ¿Se verifica con frecuencia el estado de los filtros de aire de ingreso al área? | N | | | |
| 8.D.24 | ¿Hay registros? | N | | | |
| 8.D.25 | ¿El estado de los filtros de los equipos de flujo laminar es verificado con frecuencia? | N | | | |
| 8.D.26 | ¿Hay registros? | N | | | |
| 8.D.27 | ¿El área posee presión positiva? | I | | | |
| 8.D.28 | ¿Existe antecámara? | I | | | |
| 8.D.29 | ¿La presión de aire en la antecámara es inferior a la de la sala aséptica, | I | | | |

| | pero superior a la de las otras dependencias? | | | | |
|-------------|--|-------------|----------|----------|------------|
| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
| 8.D.30 | ¿Se realizan controles para determinar el recuento de partículas? | R | | | |
| 8D.30.1 | ¿Con que procedimientos? | INF | | | |
| 8D.30.2 | ¿Hay registros? | R | | | |
| 8.D.31 | ¿Se hacen controles microbiológicos del aire y de las superficies periódicamente? | I | | | |
| 8D.31.1 | ¿Con qué procedimientos? | INF | | | |
| 8D.31.2 | ¿Hay registros? | N | | | |
| 8.D.32 | ¿Hay procedimientos escritos de las actividades que garanticen que la entrada de materias primas, materiales y equipamientos estériles en el área de preparación aséptica sea segura? | I | | | |
| 8.D.33 | ¿Las materias primas y utensilios que entran al área están debidamente esterilizados? | I | | | |
| 8.D.34 | ¿Se realiza filtración de los componentes a través de filtros esterilizantes? | INF | | | |
| 8.D.35 | ¿Cuál la porosidad de los filtros? | INF | | | |
| 8.D.36 | ¿Se realizan pruebas para determinar la integridad de los filtros? | N | | | |
| 8D.36.1 | ¿Cuáles? | INF | | | |
| 8D.36.2 | ¿Hay registros? | N | | | |
| 8.D.37 | ¿Hay lámparas ultravioletas en las áreas? | INF | | | |
| 8.D | ÁREA DE PREPARACIÓN ASÉPTICA | | | | |
| 8.D.38 | Si las hay, ¿los operadores están protegidos contra su radiación? | N | | | |
| 8.D.39 | ¿Existe sistema de control de la eficacia de la radiación? | R | | | |
| 8D.39.1 | ¿Hay registros? | R | | | |
| 8.D.40 | ¿Hay técnicas de elaboración a ser seguidas, que sean copia fiel de una fórmula patrón de producción? | I | | | |
| 8.D.41 | ¿Las instrucciones contenidas en la fórmula de elaboración son seguidas con exactitud? | I | | | |
| 8.D.42 | ¿Cada fase crítica de elaboración lleva la firma del operador y supervisor del área? ¿Las demás fases son firmadas por el operador? | N | | | |
| 8.D.43 | ¿Todos los recipientes usados en la producción de un lote están identificados con: nombre, número de lote, número de sub-lote, para evitar confusiones? | N | | | |
| 8.D.44 | ¿Todo equipamiento usado en la elaboración de un lote está identificado con etiquetas conteniendo las informaciones necesarias? | N | | | |
| 8.D.45 | Después de usados, ¿todos los utensilios, equipamientos y recipientes son bien lavados y, de ser necesario, esterilizados y conservados de este modo hasta el próximo uso, conforme a procedimientos escritos? | N | | | |
| 8.D.46 | ¿Son identificados con etiquetas que certifiquen esta condición? | R | | | |
| 8.D.47 | ¿Las balanzas y recipientes de medida son calibrados periódicamente, así como las balanzas son controladas regularmente? | N | | | |
| 8.D.48 | ¿Hay registros? | R | | | |
| 8.D.49 | ¿Existe adecuada separación física entre los equipamientos para evitar confusión o contaminación cruzada cuando se fabrican simultáneamente lotes de productos diferentes? | N | | | |
| 8.D.50 | ¿Se realizan controles en proceso? | N | | | |
| 8.D.51 | ¿Hay registros? | N | | | |
| 8.D.52 | ¿Los recipientes conteniendo el producto a ser envasado están bien cerrados y con las identificaciones necesarias? | N | | | |
| 8.D.53 | ¿La entrada de personal en el área es controlada? | N | | | |
| | | | | | |

| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
|------------|---|----------|---|---|-----|
| 8.E | ÁREA DE ENVASE ASÉPTICO (Productos no esterilizables terminalmente) | | | | |
| 8.E.1 | ¿Existe área separada, específica, con instalaciones para filtración de aire? | I | | | |
| 8.E.2 | ¿Cuál es la clasificación de esta área? | INF | | | |
| 8.E.3 | ¿Hay registros sobre los controles de filtración del aire? | N | | | |
| 8.E.4 | ¿Hay equipamientos de flujo laminar sobre la área de envasado? | I | | | |
| 8.E.5 | ¿El área ocupada es adecuada para el volumen de las operaciones? | INF | | | |
| 8.E.6 | ¿La existencia y distribución de los equipamientos es ordenada, racional y adecuada al volumen de las operaciones? | R | | | |
| 8.E.7 | ¿El área de circulación está libre de obstáculos? | R | | | |
| 8.E.8 | ¿Hay vestuarios específicos para esta área? | I | | | |
| 8.E.9 | ¿Los uniformes, tocas, máscaras, vestimentas, zapatos, guantes están esterilizados y en número suficientes para el ciclo de producción? | I | | | |
| 8.E.10 | ¿El tejido utilizado en los uniformes previene la liberación de fibras y partículas? | N | | | |
| 8.E.11 | ¿Los guantes estériles son libres de lubricantes (talco)? | N | | | |
| 8.E.12 | ¿Se cumplen las normas escritas sobre cuidados de higiene personal para entrar en la área aséptica? | I | | | |
| 8.E.13 | ¿El local está limpio? | N | | | |
| 8.E.15 | ¿Las paredes y techos están revestidos con material fácilmente lavable, sin salientes o huecos? | N | | | |
| 8.E.16 | ¿Las paredes, techos y pisos no presentan rayaduras o pintura descascaradas? | N | | | |
| 8.E.16.1 | ¿Posee ángulos redondeados? | N | | | |
| 8.E.17 | ¿El piso es liso, continuo, impermeable y de fácil limpieza? | N | | | |
| 8.E.18 | ¿Las instalaciones eléctricas están en buenas condiciones? | N | | | |
| 8.E.19 | ¿Están debidamente identificadas? | R | | | |
| 8.E.20 | ¿No hay desagües en la área? | I | | | |
| 8.E.21 | ¿El aire inyectado en la área es filtrado por filtros HEPA? | I | | | |
| 8.E.22 | ¿El aire inyectado sobre el flujo laminar es filtrado por filtros HEPA? | I | | | |
| 8.E.23 | ¿Se verifica con frecuencia el estado de los filtros de aire de ingreso al área? | N | | | |
| 8.E.24 | ¿Hay registros? | N | | | |
| 8.E.25 | ¿Se verifica con frecuencia el estado de los filtros de los equipos de flujo laminar? | N | | | |
| 8.E.26 | ¿Hay registros? | N | | | |
| 8.E.27 | ¿El área posee presión positiva? | I | | | |
| 8.E.28 | ¿Existe antecámara? | I | | | |
| 8.E.30 | ¿Se realizan controles para determinar la recuento de partículas? | R | | | |
| 8.E.30.1 | ¿Con qué procedimientos? | INF | | | |
| 8.E.30.2 | ¿Hay registros? | R | | | |
| 8.E.31 | ¿Se hacen controles microbiológicos del aire y de las superficies? | I | | | |
| 8.E.31.1 | ¿Con qué procedimientos? | INF | | | |
| 8.E.31.2 | ¿Hay registros? | N | | | |
| 8.E.32 | ¿Hay procedimientos escritos de las actividades que garantizan que la entrada de materias primas, materiales y equipamientos estériles en el área de preparación aséptica sea segura? | N | | | |
| 8.E.33 | ¿Las ampollas, frascos, tapas y utensilios que entran en el área están debidamente esterilizados? | I | | | |
| 8.E.34 | ¿Hay lámparas ultravioletas en la área? | INF | | | |
| 8.E.35 | Si hay, ¿los operadores están protegidos contra la radiación? | N | | | |

| | | | | | |
|-------------|--|-------------|----------|----------|------------|
| 8.E.36 | ¿Existe sistema de control de la eficacia de la radiación? | R | | | |
| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
| 8.E.36.1 | ¿Hay registros? | R | | | |
| 8.E.37 | ¿Se realizan controles del volumen o peso del material envasado? | N | | | |
| 8.E.38 | ¿Con qué frecuencia? | INF | | | |
| 8.E.39 | ¿Quién hace los controles? | INF | | | |
| 8.E.40 | ¿El volumen o peso es controlado por Control de Calidad? | R | | | |
| 8.E.41 | ¿Hay registros? | N | | | |
| 8.E.42 | ¿Se hacen, a intervalos regulares, pruebas de envase con medio de cultivo estéril, en las condiciones normales de trabajo? | R | | | |
| 8.E.43 | ¿Hay registros? | R | | | |
| 8.E.44 | ¿La entrada de personal en la área es controlada? | N | | | |
| 8.F.1 | ¿El área de esterilización es adecuada para el volumen de las operaciones? | INF | | | |
| 8.F.2 | ¿La existencia y distribución de los equipamientos es ordenada, racional y adecuada al volumen de las operaciones? | R | | | |
| 8.F.3 | ¿El área de circulación está libre de obstáculos? | R | | | |
| 8.F.4 | ¿El personal está adecuadamente uniformado? | N | | | |
| 8.F.5 | ¿Los uniformes están limpios y en buenas condiciones? | N | | | |
| 8.F.5.1 | ¿Son usados solamente dentro de esta área? | R | | | |
| 8.F.6 | ¿Todos usan tocas? | N | | | |
| 8.F.6.1 | ¿Las tocas usadas cubren los cabellos totalmente? | N | | | |
| 8.F.7 | ¿Usan guantes especiales, cuando es necesario? | N | | | |
| 8.F.8 | ¿El local está limpio? | N | | | |
| 8.F.9 | ¿Hay recipientes para residuos? ¿Están identificados? | R | | | |
| 8.F.9.1 | Si hay, ¿están bien tapados? | R | | | |
| 8.F.9.2 | ¿Son vaciados con frecuencia? | R | | | |
| 8.F.10 | ¿La iluminación del local es adecuada? | N | | | |
| 8.F.11 | ¿Las paredes y techos están revestidos con material fácilmente lavable? | R | | | |
| 8.F.12 | ¿Las paredes, techos y pisos no presentan rayaduras o pinturas descascaradas? | R | | | |
| 8.F.13 | ¿El piso es liso, impermeable y de fácil limpieza? | R | | | |
| 8.F.14 | ¿Las instalaciones eléctricas, de agua potable, de vapor condensado, aire y gases auxiliares están bien identificadas y en buenas condiciones? | R | | | |
| 8.F.15 | ¿Hay desagües de piletas no local? | INF | | | |
| 8.F.15.1 | ¿Los desagües de piletas son sifonados? | N | | | |
| 8.F.15.2 | ¿Son desinfectados frecuentemente? | R | | | |
| 8.F.16 | ¿La ventilación del local es adecuada? | R | | | |
| 8.F.17 | ¿Existe un sistema de extracción de aire adecuado? | R | | | |
| 8.F.18 | ¿Los autoclaves para esterilización están identificados? | R | | | |
| 8.F.19 | ¿Poseen sistemas de registro de temperatura, tiempo y de presión cuando es necesario? | N | | | |
| 8.F.20 | ¿Hay registros de la presión, temperatura y del tiempo? | N | | | |
| 8.F.21 | ¿Hay instrucciones por escrito sobre tiempo y temperatura de autoclavado? | N | | | |
| 8.F.22 | ¿Se realizan periódicamente ensayos físicos y biológicos para verificar el funcionamiento de los autoclaves? | N | | | |
| 8.F.23 | ¿Hay registros? | R | | | |
| 8.F.24 | ¿Después del autoclavado se hace algún test para verificar si las ampollas están bien cerradas? | R | | | |
| 8.F.25 | ¿Existe algún procedimiento que identifique si los productos fueron esterilizados? | N | | | |
| 8.F.26 | ¿En el caso de haber división de un lote, la esterilización se realiza por cargas perfectamente identificadas? | N | | | |

| | | | | | |
|-------------|--|-------------|----------|----------|------------|
| 8.F.27 | ¿Hay procedimientos seguros que permitan separar el flujo de materiales no esterilizados de los ya esterilizados? | N | | | |
| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
| 8.G | ÁREA DE INSPECCIÓN | | | | |
| 8.G.1 | ¿Existe una sala especial para la inspección de material ya envasado? | R | | | |
| 8.G.2 | ¿El área ocupada es adecuada para el volumen de las operaciones? | R | | | |
| 8.G.3 | ¿La existencia y distribución de los equipamientos es ordenada, racional y adecuada al volumen de las operaciones? | R | | | |
| 8.G.4 | ¿El área de circulación está libre de obstáculos? | R | | | |
| 8.G.5 | ¿El personal está adecuadamente uniformizado? | N | | | |
| 8.G.6 | ¿Los uniformes están limpios y en buenas condiciones? | N | | | |
| 8.G.7 | ¿Todos usan tocas? | R | | | |
| 8.G.8 | ¿El local está limpio? | N | | | |
| 8.G.9 | ¿Hay recipientes para residuos? ¿Están identificados? | R | | | |
| 8.G.9.1 | Si hay, ¿están bien tapados? | R | | | |
| 8.G.9.2 | ¿Son vaciados con frecuencia? | R | | | |
| 8.G.10 | ¿La iluminación del local es adecuada? | N | | | |
| 8.G.11 | ¿Las paredes y techos están revestidos con material fácilmente lavable? | R | | | |
| 8.G.12 | ¿Las paredes, techos y pisos no presentan rayaduras o pinturas descascarada? | R | | | |
| 8.G.13 | ¿El piso es liso, impermeable y de fácil limpieza? | R | | | |
| 8.G.14 | ¿Las instalaciones eléctricas están en buenas condiciones? | R | | | |
| 8.G.15 | ¿Están identificadas? | R | | | |
| 8.G.16 | ¿Hay desagües en el local? | INF | | | |
| 8G.16.1 | ¿Los desagües de piletas son sifonados? | N | | | |
| 8G.16.2 | ¿Son desinfectados frecuentemente? | R | | | |
| 8.G.17 | ¿La ventilación del local es adecuada? | R | | | |
| 8.G.18 | ¿Los recipientes que contienen el material ya inspeccionado están debidamente identificados? | N | | | |
| 8.G.19 | ¿LA inspección es visual? | INF | | | |
| 8.G.20 | ¿Hay condiciones adecuadas y controladas de iluminación y contraste para la inspección? | N | | | |
| 8.G.21 | ¿Los inspectores son sometidos a exámenes oftalmológicos regulares? | N | | | |
| 8G.21.1 | ¿Hay registros? | R | | | |
| 8.G.22 | ¿Los inspectores tienen intervalos periódicos de descanso? | N | | | |
| 8G.22.1 | ¿Qué períodos? | INF | | | |
| 8.G.23 | ¿La inspección es no visual (por equipamientos)? | INF | | | |
| 8.G.24 | ¿El equipamiento es calibrado periódicamente? | N | | | |
| 8.G.25 | ¿Cuál es el destino del material descartado? | INF | | | |
| 8G.25.1 | ¿Existe procedimiento escrito para destrucción o recuperación del material descartado? | N | | | |
| 8.H | COLÍRIOS SIN ESTERILIZACIÓN FINAL | | | | |
| 8.H.1 | ¿Existe una sala especial para el envase de los colirios? | I | | | |
| 8.H.2 | ¿Existe un equipamiento especial (flujo laminar) para el envase de los colirios? | I | | | |
| 8.H.3 | ¿Los cuidados tomados durante el envase aséptico de las ampollas también son adoptados para el envase de los colirios? | N | | | |
| 8.H.4 | ¿Las condiciones ambientales son las mismas existentes en el área aséptica de envase de las ampollas? | I | | | |
| 8.H.5 | ¿Las técnicas usadas en la preparación del material a ser envasado son las mismas que se utilizan en la preparación de productos destinados a envase aséptico? | N | | | |

| | | | | | |
|-------------|---|-------------|----------|----------|------------|
| 8.H.6 | ¿Los cuidados tomados por los operadores son los mismos que se adoptan para la manipulación aséptica? | N | | | |
| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
| 8.H.7 | ¿Hay procesos especiales para la esterilización de los frascos, cuentagotas y tapas a ser usados? | I | | | |
| 8.H.8 | ¿Cuáles? | INF | | | |
| 8.H.9 | ¿El agua para inyectables usada en la elaboración de colirios es analizada y liberada por Control de Calidad? | N | | | |

| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
|----------|--|----------|---|---|-----|
| 9 | PRODUCTOS LÍQUIDOS (Jarabe, Suspensiones, Gotas, etc.) | | | | |
| 9.1 | ¿El área ocupada es adecuada al volumen de las operaciones? | INF | | | |
| 9.2 | ¿La existencia y distribución de los equipamientos es ordenada, racional y adecuada al volumen de las operaciones? | R | | | |
| 9.3 | ¿El área de circulación está libre? | R | | | |
| 9.4 | ¿Los empleados están adecuadamente uniformados? | N | | | |
| 9.5 | ¿Los uniformes están limpios y en buenas condiciones? | N | | | |
| 9.6 | ¿Todos usan tocas? | N | | | |
| 9.7 | ¿Usan guantes especiales cuando es necesario? | N | | | |
| 9.8 | ¿El local está limpio? | N | | | |
| 9.9 | ¿Hay recipientes para residuos? | R | | | |
| 9.10 | ¿Están bien cerrados y identificados? | R | | | |
| 9.11 | ¿Son vaciados con frecuencia? | R | | | |
| 9.12 | ¿La iluminación es adecuada? | N | | | |
| 9.13 | ¿Las paredes y pisos están recubiertos por material fácilmente lavable? | R | | | |
| 9.14 | ¿El piso es adecuado? | R | | | |
| 9.15 | ¿Las paredes, pisos y techos están libres de rayaduras y pintura descascaradas? | N | | | |
| 9.16 | ¿Las instalaciones eléctricas, de vapor, agua potable, agua purificada y aire comprimido están debidamente identificadas y en buenas condiciones? | N | | | |
| 9.17 | ¿Hay líneas muertas? | INF | | | |
| 9.18 | ¿El sistema de desagües es adecuado? | INF | | | |
| 9.19 | ¿Los desagües de piletas son sifonados? | N | | | |
| 9.20 | ¿Son desinfectados con frecuencia? | R | | | |
| 9.21 | ¿La ventilación del local es adecuada? | R | | | |
| 9.22 | ¿Cuál es la área en m2 ocupada por el sector? | INF | | | |
| 9.23 | ¿Cuál es el número de empleados que trabajan en el sector? | INF | | | |
| 9.24 | ¿Cuál es la relación área/empleado? | INF | | | |
| 9.25 | ¿Existe un organigrama disponible? | INF | | | |
| 9.26 | Si hay ventanas, ¿las mismas están selladas? | N | | | |
| 9.27 | ¿Las condiciones de seguridad del local son buenas? | R | | | |
| 9.28 | ¿Hay equipamientos de seguridad para combatir incendios? | R | | | |
| 9.29 | ¿Están bien localizados y son de fácil acceso? | R | | | |
| 9.30 | ¿Existe una fórmula de elaboración que sea copia fiel de la fórmula patrón? | I | | | |
| 9.31 | ¿Las instrucciones contenidas en la fórmula de elaboración son seguidas con exactitud? | I | | | |
| 9.32 | ¿Cada fase crítica de elaboración lleva la firma del operador y del superior inmediato? | N | | | |
| | ¿Las demás fases son firmadas por el operador? | N | | | |
| 9.33 | Con el objeto de prevenir la contaminación con residuos del producto anterior, ¿hay procedimientos de limpieza, por escrito, de los recipientes y equipamientos usados en la elaboración? | N | | | |
| 9.34 | ¿Los recipientes y equipamientos limpios están identificados? | N | | | |
| 9.35 | ¿Los recipientes conteniendo el producto a ser envasado están bien cerrados y con las identificaciones conteniendo los siguientes datos? : Nombre del producto. Concentración del producto. Número del lote y/el sub-lote. Número del recipiente/ número total de recipientes que componen el lote | N | | | |

| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
|--------|--|------|---|---|-----|
| 9.36 | ¿Los sistemas de conducción (mangueras y cañerías) usados para los líquidos se limpian y son conservados así hasta nuevo uso? | N | | | |
| 9.36.1 | En el caso de mangueras, ¿las mismas son exclusivas para cada producto? | N | | | |
| 9.37 | ¿Los equipamientos del área como reactores, filtros, agitadores, bombas y recipientes para elaboración, están en buen estado de conservación y limpieza? | N | | | |
| 9.38 | ¿Las balanzas y recipientes de medidas son calibrados periódicamente, así como las balanzas son controladas regularmente? | N | | | |
| 9.39 | ¿Existe registro de las calibraciones? | R | | | |
| 9.40 | ¿La relación entre rendimientos teórico y real es verificada? | R | | | |
| 9.41 | ¿La existencia de cualquier discrepancia es justificada por escrito? | R | | | |
| 9.42 | ¿Se efectúan controles del proceso con el objeto de garantizar la uniformidad del lote? | N | | | |
| 9.43 | ¿El Control de Calidad libera el producto semi-terminado antes del envase? | N | | | |

| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
|-----------|---|------|---|---|-----|
| 10 | ENVASE | | | | |
| 10.1 | ¿Existe un área para el envase de productos? | N | | | |
| 10.2 | ¿El área ocupada es adecuada al volumen de las operaciones? | INF | | | |
| 10.3 | ¿La existencia y distribución de los equipamientos es ordenada, racional y adecuada al volumen de las operaciones? | R | | | |
| 10.4 | ¿Se evita la confusión de productos diferentes o de lotes distintos del mismo producto, mediante separación entre las líneas de envase? | N | | | |
| 10.5 | ¿Existe separación física o virtual entre las líneas de envase? | R | | | |
| 10.6 | ¿El área de circulación está libre de obstáculos? | R | | | |
| 10.7 | ¿Los empleados están adecuadamente uniformados? | N | | | |
| 10.8 | ¿Los uniformes están limpios y en buenas condiciones? | N | | | |
| 10.9 | ¿Todos usan tocas? | N | | | |
| 10.10 | Si es necesario, ¿usan guantes, máscaras y anteojos de protección? | N | | | |
| 10.11 | ¿El local está limpio? | N | | | |
| 10.12 | ¿Hay recipientes para residuos? | R | | | |
| 10.13 | ¿Están bien cerrados y identificados? | R | | | |
| 10.14 | ¿Son vaciados con frecuencia? | R | | | |
| 10.15 | ¿La iluminación es adecuada? | N | | | |
| 10.16 | ¿El piso es adecuado? | R | | | |
| 10.17 | ¿Las paredes y techos están recubiertos por material fácilmente lavable? | R | | | |
| 10.18 | ¿Las paredes, pisos y techos están libres de rayaduras y pintura descascarada? | N | | | |
| 10.19 | ¿Las instalaciones eléctricas están en buenas condiciones? | R | | | |
| 10.20 | ¿Están debidamente identificadas? | R | | | |
| 10.21 | ¿La instalación de aire comprimido está debidamente identificada? | R | | | |
| 10.22 | ¿El sistema de desagües es adecuado? | INF | | | |
| 10.23 | ¿Los desagües son sifonados? | N | | | |
| 10.24 | ¿Son desinfectados con frecuencia? | R | | | |
| 10.25 | ¿Cuál es el área en m2 ocupada por el sector? | INF | | | |
| 10.26 | ¿Cuál es el número de empleados que trabajan en el sector? | INF | | | |
| 10.27 | ¿Cuál es la relación área/empleado? | INF | | | |
| 10.28 | ¿La ventilación del local es adecuada? | R | | | |
| 10.29 | ¿Si hay ventanas, las mismas están selladas? | N | | | |
| 10.30 | ¿Hay lugares donde es necesario aire acondicionado? | INF | | | |
| 10.31 | En tal caso, ¿hay equipos que registren la temperatura y humedad? | INF | | | |
| 10.32 | ¿Los datos son registrados? | R | | | |
| 10.33 | ¿Las condiciones de seguridad de los recintos son buenas? | R | | | |
| 10.34 | ¿Hay equipamientos de seguridad para combatir incendios? | R | | | |
| 10.35 | ¿Están bien localizados y son de fácil acceso? | R | | | |
| 10.36 | ¿Las operaciones de envase son iniciadas después la aprobación del semi-terminado por Control de Calidad? | N | | | |
| 10.37 | ¿Las líneas de envase son verificadas antes del inicio de las operaciones, en relación a la presencia de material restante de productos anteriores? | N | | | |
| 10.38 | Los recipientes que contienen los productos a ser envasados ¿están debidamente identificados? | N | | | |
| 10.39 | ¿Los recipientes se mantienen cerrados durante el proceso, siendo abiertos solamente cuando es necesario? | N | | | |
| 10.40 | ¿Los recipientes con productos diferentes se mantienen separados? | N | | | |
| 10.41 | ¿Todo material de envase a ser usado tiene aprobación del control de la calidad? | N | | | |
| 10.42 | ¿Existe identificación, de forma visible, de los equipamientos y de cada línea de | N | | | |

| | envase, de acuerdo con el producto que se está envasando? | | | | |
|-------------|--|-------------|----------|----------|------------|
| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
| 10.43 | ¿Se verifica si las suspensiones o emulsiones se mantienen homogéneas durante todo el proceso de envase? | N | | | |
| 10.44 | ¿Se verifica la relación entre el rendimiento teórico y el real? | R | | | |
| 10.45 | Si hubiera discrepancia, ¿es justificada por escrito? | R | | | |
| 10.46 | Después del envasado, ¿los productos aguardan en cuarentena la liberación por Control de Calidad? | N | | | |
| 10.47 | ¿El material de envase no utilizado es devuelto? | INF | | | |
| 10.48 | ¿El material de embalaje, que resta del envasado, impreso con número de lote y/o fecha de vencimiento, es destruido? | N | | | |

| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
|-----------|---|------|---|---|-----|
| 11 | ROTULADO | | | | |
| 11.1 | ¿El acceso a los rótulos solamente se permite la personas debidamente autorizadas? | N | | | |
| 11.2 | ¿Los rótulos son inspeccionados antes de ser entregados a la línea de embalaje? | N | | | |
| 11.3 | ¿Las máquinas rotuladoras son inspeccionadas, antes del uso, en relación a detectar la existencia de rótulos de productos anteriores? | N | | | |
| 11.4 | ¿Las líneas de embalaje son inspeccionadas, antes del uso, en relación a detectar la existencia de rótulos, cartuchos u otros elementos de productos anteriores? | N | | | |
| 11.5 | ¿Se examinan los rótulos, para verificar si los mismos se corresponden con el producto a ser embalado, así como el número de lote y la fecha de vencimiento del mismo antes o durante el proceso? | N | | | |
| 11.6 | Al final del embalaje, ¿son destruidos los rótulos impresos con el número de lote y la fecha de vencimiento que restan? | N | | | |
| 11.7 | ¿Se mantienen registros de los rótulos recibidos, usados y destruidos? | R | | | |
| 11.8 | ¿Se investigan y registran todas las discrepancias entre el número de envases rotulados, número de rótulos recibidos y número de rótulos usados, incluyendo los dañados y los destruidos? | R | | | |
| 11.9 | Si los rótulos restantes, no impresos con el número de lote o fecha de vencimiento, fueran devueltos al depósito, ¿existe una persona responsable por esa devolución? | R | | | |
| 11.10 | ¿El responsable por los rótulos verifica la cantidad devuelta y los guarda cuidadosamente para evitar confusiones? | N | | | |
| 11.11 | ¿Las operaciones mencionadas son registradas por escrito? | R | | | |

| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
|-----------|--|----------|---|---|-----|
| 12 | CONTROL DE LA CALIDAD | | | | |
| 12.1 | ¿Existe en la empresa un laboratorio de control de calidad? | I | | | |
| 12.2 | ¿El organigrama está disponible? | R | | | |
| 12.3 | ¿Control de la Calidad es independiente de Producción? | N | | | |
| 12.4 | ¿A quién se reporta el responsable por el control de la calidad? | INF | | | |
| 12.5 | ¿Cuál es la formación profesional del responsable por control de calidad? | INF | | | |
| 12.6 | ¿Cuál es el número de empleados de control de calidad y cuál es la formación profesional de cada uno de ellos? | INF | | | |
| 12.6.1 | ¿Hay una descripción de la función para cada cargo? | INF | | | |
| 12.7 | ¿Se realizan ensayos efectuados por laboratorios contratados? | INF | | | |
| 12.7.1 | ¿Qué tipos de ensayos? | INF | | | |
| 12.7.2 | ¿Hay contratos? | N | | | |
| 12.8 | ¿El control de calidad es responsable por aprobar o reprobar productos que estén bajo contrato con terceros? | I | | | |
| 12.9 | ¿Las instalaciones de edificación del(s) laboratorio(s) son adecuadas al volumen de trabajo? | INF | | | |
| 12.10 | ¿Hay instalaciones de seguridad como ducha, lavajos, extintores, etc., respetando la correcta localización y cantidad? | R | | | |
| 12.10.1 | ¿Hay un programa de verificación del funcionamiento de estos equipamientos? | INF | | | |
| 12.10.2 | ¿Hay registros? | R | | | |
| 12.11 | ¿Control de calidad está equipado con equipos adecuados para ejecutar los controles necesarios? | I | | | |
| 12.12 | ¿Cuáles son los equipamientos instalados en control de calidad? | INF | | | |
| 12.12.1 | ¿Los equipamientos están instalados de manera adecuada para corresponder a las exigencias de su correcto funcionamiento? | R | | | |
| 12.13 | ¿Hay un programa de mantenimiento preventivo y de calibraciones claramente definido? | R | | | |
| 12.13.1 | ¿El programa es seguido? | R | | | |
| 12.13.2 | ¿Hay registros? | R | | | |
| 12.14 | ¿El control de calidad es responsable por la aprobación o reprobación de materias primas, productos semi-terminados, productos terminados y materiales de embalaje? | I | | | |
| 12.15 | ¿Hay procedimientos escritos con la descripción detallada de muestreo, análisis y aprobación o reprobación de materias primas, productos terminados y materiales de embalaje? | N | | | |
| 12.15.1 | ¿Estos procedimientos son seguidos? | N | | | |
| 12.16 | ¿Las especificaciones y los métodos analíticos usados por Control de Calidad para todas las materia primas, productos semi-terminados, productos terminados y materiales de embalaje están escritos? | N | | | |
| 12.16.1 | ¿Los métodos analíticos son consultados y seguidos para la ejecución de cada análisis? | N | | | |
| 12.16.2 | ¿Control de Calidad mantiene registros de los análisis efectuados? | I | | | |
| 12.17 | ¿Hay procedimientos escritos para el muestreo de las materias primas, productos semi-terminados, productos terminados y materiales de embalaje, que aseguren que las muestras obtenidas sean representativas de la totalidad del lote o partida? | N | | | |
| 12.17.1 | ¿Los métodos son consultados y seguidos para la ejecución de los análisis? | N | | | |
| 12.18 | ¿El muestreo es efectuado por una persona calificada por Control de Calidad? | N | | | |
| 12.19 | ¿Se mantienen muestras de referencia de las materias primas utilizadas? | N | | | |

| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
|---------|---|---|---|---|-----|
| 12.19.1 | ¿Está definido el período de retención de tales muestras? | R | | | |
| 12.20 | ¿Se mantienen muestras de cada lote de producto terminado? | I | | | |
| 12.20.1 | ¿Está definido el período de retención de tales muestras? | R | | | |
| 12.21 | ¿Existe un procedimiento escrito detallando la fecha de reanálisis de las materias primas? | R | | | |
| 12.21.1 | ¿El procedimiento es seguido? | R | | | |
| 12.22 | ¿Hay en la empresa reactivos de referencia? | N | | | |
| 12.22.1 | ¿Son conservados y utilizados con procedimientos previamente establecidos? | R | | | |
| 12.23 | ¿Hay empleado(s) de Control de la Calidad responsable(s) por la inspección de los procesos de elaboración? | R | | | |
| 12.24 | ¿Control de Calidad o persona autorizada verifica toda la documentación del proceso de cada producto para certificar la ejecución correcta del mismo, así como la investigación de cualquier desvío del proceso? | I | | | |
| 12.25 | ¿Control de Calidad verifica si cada lote del producto elaborado cumple con las especificaciones establecidas antes de ser liberado? | I | | | |
| 12.25.1 | ¿Se mantienen registros? | N | | | |
| 12.26 | ¿Se realizan controles microbiológicos? | N | | | |
| 12.26.1 | ¿Hay registros? | N | | | |
| 12.27 | ¿Se realizan pruebas de esterilidad? | N | | | |
| 12.27.1 | ¿Hay registros? | N | | | |
| 12.28 | ¿Las áreas para ensayos microbiológicos y pruebas de esterilidad son adecuadas? | R | | | |
| 12.29 | ¿Se realizan ensayos biológicos? | INF | | | |
| 12.29.1 | ¿Cuáles? | INF | | | |
| 12.30 | ¿Las instalaciones están separadas de la producción y control de calidad? | N | | | |
| 12.31 | ¿Las instalaciones poseen áreas separadas para reproducción de animales y para experimentación? ¿Son adecuadas? ¿Permiten segregación? | INF R R | | | |
| 12.32 | ¿Las instalaciones tiene condiciones adecuadas de: Iluminación? Temperatura? Humedad? Ruidos? | R R R R | | | |
| 12.33 | ¿Los animales alojados son perjudicados por estas condiciones? ¿Y las personas? ¿Hay registros? | R R R | | | |
| 12.34 | ¿Son adecuadas las sub-áreas de: Circulación? Frontera? Ante cámaras? Servicios? Escritorios? Depósito de residuos? Detritos? Carcasas? De alimentos? | R R R R R R R R R | | | |
| 12.35 | ¿Los desagües de piletas son sifonados? | R | | | |
| 12.36 | ¿Las cañerías de utilidad, como electricidad, agua y otras son adecuadas y están identificadas? | R | | | |
| 12.37 | ¿La limpieza y sanitización del bioterio es fácil y adecuada? | R | | | |

| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
|-------|--|--------------------|---|---|-----|
| 12.38 | ¿Hay sanitarios en número suficiente y están adecuados? ¿No existe comunicación directa con las áreas de alojamiento de animales? | R N | | | |
| 12.39 | ¿Hay vestuarios en número suficiente y están adecuados? ¿Están comunicados directamente con el bioterio? | R R | | | |
| 12.40 | ¿Existe sistema de tratamiento de aguas? ¿Cuál? | INF INF | | | |
| 12.41 | ¿Hay procedimientos de control y prevención contra insectos, aves, roedores, y otros animales? ¿Hay registros por escrito? ¿Son cumplidos? | INF R R | | | |
| 12.42 | ¿Hay procedimientos para manejo de los animales? ¿Están escritos? ¿Son cumplidos? | INF R R | | | |
| 12.43 | ¿Hay procedimientos para experimentos con los animales? ¿Están escritos? ¿Son cumplidos? | INF R R | | | |
| 12.44 | ¿Hay procedimientos para el sacrificio de los animales? ¿Están escritos? ¿Son cumplidos? | INF R R | | | |
| 12.45 | ¿Hay procedimientos para la destrucción de detritos y carcazas? ¿Están escritos? ¿Son cumplidos? | INF R R | | | |
| 12.46 | ¿Hay procedimientos para el manejo de raciones y otros alimentos? ¿Están escritos? ¿Son cumplidos? | INF R R | | | |
| 12.47 | ¿Hay procedimientos para la recepción y manejo de los materiales destinados a la cama de los animales? ¿Están escritos? ¿Son cumplidos? | INF R R | | | |
| 12.48 | ¿Hay lugares destinados a materiales tóxicos? ¿Están separados y el acceso es restringido? | INF N | | | |
| 12.49 | ¿Hay lugares destinados a inflamables, explosivos y corrosivos? ¿Están separados y el acceso es restringido? | INF N | | | |
| 12.50 | ¿Hay lugares destinados a materiales radioactivos? ¿Están separados y el acceso es restringido? | INF N | | | |
| 12.51 | ¿Hay procedimientos especiales para la manipulación de muestras biológicas? ¿Están escritos? ¿Son cumplidos? ¿Hay registros de los movimientos de las muestras? | INF N N R | | | |

| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
|-----------|---|------|---|---|-----|
| 13 | GARANTIA DE LA CALIDAD | | | | |
| 13.1 | ¿Existe en la empresa un Programa de Garantía de la Calidad? | INF | | | |
| 13.1.1 | ¿Este programa es difundido a todos los niveles? | INF | | | |
| 13.2 | ¿Hay normas escritas para la divulgación y cumplimiento de las Buenas Prácticas de Elaboración? | R | | | |
| 13.2.1 | ¿Esta normas son seguidas? | R | | | |
| 13.3 | ¿Hay en la empresa un área que coordine las actividades de Garantía de la Calidad? | INF | | | |
| 13.4 | ¿Las responsabilidades de la gestión de la calidad están claramente definidas? | R | | | |
| 13.5 | ¿Hay procedimientos escritos el sistemas para evaluar la efectividad y aplicabilidad de las normas y sistemas de Garantía de la Calidad? | INF | | | |
| 13.6 | ¿Existe un programa de entrenamiento de personal? | R | | | |
| 13.6.1 | ¿Se llevan registros del entrenamiento de cada empleado? | R | | | |
| 13.7 | ¿Los productos son proyectados y desarrollados de acuerdo con los requisitos de las Buenas Prácticas de Elaboración? | N | | | |
| 13.8 | ¿Las operaciones de producción y control están claramente definidas y escritas? | N | | | |
| 13.9 | ¿Los empleados son entrenados y orientados de modo de garantizar la correcta y completa ejecución de los procesos y procedimientos definidos? | R | | | |
| 13.10 | ¿La implementación de nuevos conocimientos adquiridos en el proceso, adaptaciones y mejoras, solamente se realiza después de una evaluación completa y aprobación? | R | | | |
| 13.11 | ¿Se realizan auto-inspecciones periódicas con el fin de verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Elaboración? | R | | | |
| 13.11.1 | ¿Hay registros de las auto-inspecciones? | R | | | |
| 13.12 | ¿Existe un programa escrito de estudio de estabilidad de los productos con registros apropiados de: condiciones de las pruebas, resultados, métodos analíticos usados, condiciones de conservación de las muestras, envase primario, periodicidad de análisis y fecha de vencimiento? | R | | | |
| 13.12.1 | ¿El programa es cumplido? | N | | | |
| 13.13 | ¿Existe un sistema de seguimiento que permite verificar si están siendo cumplidas las condiciones de almacenamiento y si el producto mantiene su calidad durante su plazo de validez? | N | | | |
| 13.13.1 | ¿El procedimiento es cumplido? | N | | | |
| 13.14 | ¿Se mantienen registros de los reclamos recibidos sobre la calidad de los medicamentos o cualquier modificación de sus características físicas, así como de las decisiones tomadas? | R | | | |
| 13.15 | ¿Existe en la empresa un programa de verificación documentada para los ciclos de esterilización por calor húmedo? | N | | | |
| 13.15.1 | ¿El programa es cumplido? | N | | | |
| 13.15.2 | ¿Se comprueba la documentación? | N | | | |
| 13.15.3 | ¿Hay protocolos pre-establecidos? | N | | | |
| 13.16 | ¿Existe en la empresa un programa de verificación documentada para los ciclos de esterilización por calor seco? | N | | | |
| 13.16.1 | ¿El programa es cumplido? | N | | | |
| 13.16.2 | ¿Se comprueba la documentación? | N | | | |
| 13.16.3 | ¿Hay protocolos pre-establecidos? | N | | | |
| 13.17 | ¿Existe en la empresa un programa de verificación documentada para el envase aséptico de productos? | N | | | |
| 13.17.1 | ¿El programa es cumplido? | N | | | |

| ITEM | DESCRIPCIÓN | CLAS | S | N | OBS |
|-------------|---|-------------|----------|----------|------------|
| 13.17.2 | ¿Se comprueba la documentación? | N | | | |
| 13.17.3 | ¿Hay protocolos pre-establecidos? | R | | | |
| 13.18 | ¿Existe en la empresa un programa de verificación documentado para métodos analíticos de control no codificados? | R | | | |
| 13.18.1 | ¿El programa es cumplido? | R | | | |
| 13.18.2 | ¿Se comprueba la documentación? | R | | | |
| 13.18.3 | ¿Hay protocolos pre-establecidos? | R | | | |
| 13.19 | ¿Se realiza una nueva verificación documentada cada vez que se efectúe un cambio que pueda afectar la calidad o la reproductibilidad de un proceso o de un método analítico de control? | N | | | |

CLASIFICACIÓN Y CRITERIOS DE EVALUACIÓN

Se basa en el riesgo potencial inherente de cada ítem en relación a la calidad y seguridad del producto y del trabajador, en su interacción con los productos y procesos durante la elaboración.

IMPRESCINDIBLE - I

Se considera IMPRESCINDIBLE, aquel ítem que puede influir en grado crítico en la calidad o seguridad de los productos y en la seguridad de los trabajadores en su interacción con los productos y procesos durante la elaboración.

Se define por SI el NO

NECESARIO - N

Se considera NECESARIO, aquel ítem que puede influir en un grado menor pero aún importante en la calidad o seguridad de los productos y en la seguridad de los trabajadores en su interacción con los productos y procesos durante la elaboración.

Se define por SI el NO

El ítem NECESARIO no cumplido en la primera inspección será automáticamente tratado como IMPRESCINDIBLE en las inspecciones siguientes.

RECOMENDABLE - R

Se considera RECOMENDABLE, aquel ítem que puede influir en un grado no crítico en la calidad o seguridad de los productos y en la seguridad de los trabajadores en su interacción con los productos y procesos durante la elaboración.

Se define por SI el NO

EL ítem RECOMENDABLE no cumplido en la primera inspección será automáticamente tratado como NECESARIO en las inspecciones siguientes. A pesar de ello, nunca será tratado como IMPRESCINDIBLE.

INFORMATIVO - INF

Se considera INFORMATIVO aquel ítem que presenta una información descriptiva, que no afecta la calidad y la seguridad de los productos y la seguridad de los trabajadores en su interacción con los productos y procesos durante la elaboración.

Podrá respondido por SI el NO o bajo la forma de conceptos descriptivos.

ANEXO No. 2
INFORME 32 DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL PARA LA SALUD

Serie de Informes Técnicos de la OMS

823

**COMITE DE EXPERTOS DE LA OMS
EN ESPECIFICACIONES PARA
LAS PREPARACIONES FARMACÉUTICAS**

32_ Informe

Organización Mundial de la Salud
Ginebra

La Organización Mundial de la Salud es un organismo especializado de las Naciones Unidas que se ocupa fundamentalmente de asuntos sanitarios internacionales y salud pública. Por conducto de esta organización, creada en 1948, los profesionales de la salud de unos 170 países intercambian sus conocimientos y experiencias con el objeto de que todos los ciudadanos del mundo puedan alcanzar en el año 2000 un grado de salud que les permita llevar una vida social y económicamente productiva.

Mediante la cooperación técnica directa de sus Estados Miembros y el fomento de dicha cooperación entre éstos, la OMS promueve el establecimiento de servicios completos de salud, la prevención y la lucha contra las enfermedades, el mejoramiento de las condiciones ambientales, la formación y el perfeccionamiento de los recursos humanos para la salud, la coordinación y el desarrollo de las investigaciones biomédicas y sobre servicios de salud, y la planificación y ejecución de programas de salud.

Un programa tan vasto comprende actividades muy variadas, entre las que cabe destacar el establecimiento de sistemas de atención primaria de salud que alcancen a todas las poblaciones de los Estados Miembros; el mejoramiento de la salud materno infantil; la lucha contra la desnutrición; la lucha contra el paludismo y otras enfermedades transmisibles, como la tuberculosis y la lepra; la coordinación de la estrategia mundial de prevención y lucha contra el SIDA; conseguida ya la erradicación de la viruela, el fomento de la inmunización en masa contra cierto número de otras enfermedades evitables; el mejoramiento de la salud mental; el abastecimiento de agua potable; y la formación de personal de salud de todas las categorías.

El mejoramiento de la salud en todo el mundo requiere también la colaboración internacional en ciertas actividades como el establecimiento de patrones internacionales para sustancias biológicas y de normas sobre plaguicidas y preparaciones farmacéuticas; la formulación de criterios de higiene del medio; la recomendación de denominaciones comunes internacionales para medicamentos; la administración del Reglamento Sanitario Internacional; la revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud; y la compilación y difusión de estadísticas de salud.

De acuerdo con los intereses y prioridades de la Organización y sus Estados Miembros, las publicaciones de la OMS ofrecen información autorizada y orientación destinada a promover la salud y prevenir y controlar la enfermedad.

La *Serie de Informes Técnicos de la OMS* contiene las observaciones de diversos grupos internacionales de expertos que asesoran a la OMS, proporcionándole la información técnica y científica más reciente sobre una amplia gama de problemas médicos y de salud pública. Los miembros de estos grupos de expertos, que no perciben remuneración alguna, prestan servicio a título personal y no como representantes de gobiernos o de otros organismos. El precio de la suscripción anual a esta serie, que comprende de 12 a 15 informes, es de 120 francos suizos (84 francos suizos en los países en desarrollo).

PUBLICACIONES SELECTAS DE LA OMS DE POSIBLE INTERES SOBRE EL TEMA

| | <i>Precio (Fr.s.)*</i> |
|--|----------------------------|
| Farmacopea Internacional , tercera edición | |
| Volumen 1: métodos generales de análisis. 1980 (238 páginas) | 24,- |
| Volumen 2: normas de calidad. 1983 (378 páginas) | 36,- |
| Volumen 3: normas de calidad. 1989 (420 páginas) | 64,- |
| Pruebas básica para sustancias farmacéuticas. 1992 (v + 138 páginas) | 24,- |
| Pruebas básicas para sustancias farmacéuticas. 1986 (198 páginas) | 34,- |
| Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 31_ informe. OMS, Serie de Informes Técnicos, 1990 (84 páginas) | 9,- |
| Uso de medicamentos esenciales. Quinto informe del Comité de Expertos de la OMS. OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 825, 199_ (páginas) | 10,- |
| International nonproprietary names (INN) for pharmaceutical substances. Cumulative list No. 8. 1992 (x/vi + 692 páginas) | 140,- |
| Sustancias Biológicas: Patrones y Reactivos de Referencia Internacionales, 1990 199_ (páginas) | 19,- |
| Pautas para establecer políticas farmacéuticas nacionales 1988 (69 páginas) | 11,- |
| Criterios éticos para la promoción de medicamentos 1988 (16 páginas) | 8,- |
| Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. 42_ informe. OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 822 (páginas) | 12,- |
| Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. 41_ informe. OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 814 (páginas) | 11,- |

Para más detalles sobre éstas y otras publicaciones de la Organización Mundial de la Salud, diríjase a Distribución y Ventas, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra, Suiza.

Este informe presenta las recomendaciones de un grupo internacional de expertos convocado por la Organización Mundial de la Salud para que examine diversos asuntos relativos a la garantía de la calidad de los productos farmacéuticos y las especificaciones aplicables a sustancias y formas farmacéuticas. Siendo de especial interés para los servicios nacionales de reglamentación farmacéutica, el informe contiene recomendaciones sobre las prácticas adecuadas de fabricación de productos farmacéuticos, y pautas provisionales para la inspección de los fabricantes de productos farmacéuticos y para la aplicación del Sistema OMS de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional. Se examinan diversos temas relacionados con el progreso de la *Farmacopea Internacional*, como también cuestiones vinculadas a la estabilidad de las formas farmacéuticas, a las preparaciones extemporáneas, y a la capacitación de funcionarios encargados de la reglamentación farmacéutica. Se incluyen asimismo pautas para garantizar la calidad de los productos farmacéuticos fabricados por tecnología recombinante del ADN, y acerca de la comprobación de los procedimientos analíticos, como también listas de Sustancias Químicas Internacionales de Referencia y Espectros Infrarrojos Internacionales de Referencia.

Precio: Fr.s. 17,-

Precio en los países en desarrollo: Fr.s. 11,90

ISBN 92 4

** Los precios vigentes en los países en desarrollo son 70% de los aquí citados*

Este informe presenta las recomendaciones de un grupo internacional de expertos convocado por la Organización Mundial de la Salud para que examine diversos asuntos relativos a la garantía de la calidad de los productos farmacéuticos y las especificaciones aplicables a sustancias y formas farmacéuticas. Siendo de especial interés para los servicios nacionales de reglamentación farmacéutica, el informe contiene recomendaciones sobre las prácticas adecuadas de fabricación de productos farmacéuticos, y pautas provisionales para la inspección de los fabricantes de productos farmacéuticos y para la aplicación del Sistema OMS de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional. Se examinan diversos temas relacionados con el progreso de la *Farmacopea Internacional*, como también cuestiones vinculadas a la estabilidad de las formas farmacéuticas, a las preparaciones

extemporáneas, y a la capacitación de funcionarios encargados de la reglamentación farmacéutica. Se incluyen asimismo pautas para garantizar la calidad de los productos farmacéuticos fabricados por técnicas de recombinación de ADN, y acerca de la comprobación de los procedimientos analíticos, como también listas de Sustancias Químicas Internacionales de Referencia y Espectros Infrarrojos Internacionales de Referencia.

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de expertos y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud

Serie de Informes Técnicos de la OMS

823

**COMITE DE EXPERTOS DE LA OMS
EN ESPECIFICACIONES PARA
LAS PREPARACIONES FARMACÉUTICAS**

32_ Informe

Organización Mundial de la Salud

Ginebra 1992

Traducido por la Organización Panamericana de la Salud

Catalogación por la Biblioteca de la OMS

Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas
Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas:
32° informe
(Organización Mundial de la Salud, Serie de Informes Técnicos, 823)

1. Industria farmacéutica 2. Medicamentos - Normas 3. Control de la Calidad I. Serie

ISSN 92 4 120 _ _ _ _
ISSN 0512- _ _ _ _ _

(Clasificación NLM: WA 701)

Organización Mundial de la Salud, 1992

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Las entidades interesadas en reproducir o traducir en todo o en parte alguna publicación de la OMS deben solicitar la oportuna autorización de la Oficina de Publicaciones, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, de parte de la Secretaría de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OMS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículo o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

ISSN 0509-
PRINTED IN SPAIN

- Gráficas Reunidas -

INDICE

1. Introducción
2. Prácticas adecuadas de fabricación de productos farmacéuticos
3. Pautas para la inspección de fabricantes de productos farmacéuticos
4. Sistema OMS de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional
5. Garantía de la calidad de los productos farmacéuticos y biológicos fabricados mediante técnicas de recombinación de ADN
6. La *farmacopea internacional* y actividades afines
 - 6.1 Especificaciones de calidad para las sustancias y formas farmacéuticas
 - 6.2 Validación de los procedimientos analíticos
 - 6.3 Métodos sencillos de prueba
 - 6.4 Laboratorios nacionales para la vigilancia y el control de los medicamentos
 - 6.5 Control de la calidad de los productos derivados de plantas medicinales
7. Sustancias Químicas Internacionales de Referencia y Espectros Infrarrojos Internacionales de Referencia
 - 7.1 Establecimiento de sustancias de referencia
 - 7.2 Espectros infrarrojos de referencia
8. Estabilidad de las formas farmacéuticas
9. Preparaciones extemporáneas
 - 9.1 Formas farmacéuticas tópicas
 - 9.2 Preparación local en pequeña escala de gotas oftálmicas (oculares)
10. Capacitación del personal de los servicios de reglamentación farmacéutica
11. Gestiones para efectuar análisis independientes de muestras de medicamentos

Nota de agradecimiento

Anexo 1

Prácticas adecuadas de fabricación de productos farmacéuticos

Anexo 2

Pautas provisionarias para la inspección de los fabricantes de productos farmacéuticos

Anexo 3

Pautas propuestas para la aplicación del Sistema OMS de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional

Anexo 4

Pautas para garantizar la calidad de los productos farmacéuticos y biológicos preparados aplicando técnicas de ADN recombinante

Anexo 5

Comprobación de los procedimientos analíticos empleados en el examen de los materiales farmacéuticos

Anexo 6

Lista de Sustancias Químicas Internacionales de Referencia disponibles

Anexo 7

Lista de Espectros Internacionales de Referencia adoptados

Anexo 8

Estudio de la calidad de medicamentos seleccionados en el lugar de uso en los países en desarrollo

Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas

Ginebra, 10-15 de diciembre de 1990

Miembros

- Profesor H. Y. Aboul-Einen, Científico Principal y Presidente, Laboratorio de Elaboración de Medicamentos, Hospital de Especialidades y Centro de Investigación Rey Faisal, Riyadh, Arabia Saudita
- Dr. P. O. Emafo, Consultor Farmacéutico, Ikoyi, Lagos, Nigeria (*Presidente*)
- Dr. P. K. Gupta, Inspector de Medicamentos (India), Dirección General, Servicios de Salud, Ministerio de Salud y Bienestar Familiar, Gobierno de la India, Nueva Delhi, India (*Relator*)
- Dr. T. Layloff, Director, División de Análisis de Medicamentos, Food and Drug Administration, St. Louis, MO, EUA (*Vicepresidente*)
- Dr. Ng Tju Lik, Director, Departamento de Servicios Científicos, Instituto de Ciencia y Medicina Forense, Singapur
- Profesor T. Paal, Director-General, Instituto Nacional de Farmacia Budapest, Hungría (*Vicepresidente*)
- Srta. M. L. Rabouhans, Subsecretaria y Directora Científica, Comisión de la Farmacopea Británica, Londres, Inglaterra
- Profesor Yang Zhong-Yuan, Director, Laboratorio de Investigación, Instituto Municipal Wuhan para el Control de los Medicamentos, Wuhan, China

Representantes de otras organizaciones*

Commonwealth Pharmaceutical Association (CPA) e International Pharmaceutical Federation (FIP)
Sr. G. F. Phillips, Superintendente, Servicios Ambientales y Forenses, Laboratorio del Químico Gubernamental, Teddington, Middlesex, Inglaterra

Consejo de Europa

Dr. P. J. Schorn, Secretario, Comisión de la Farmacopea Europea, Estrasburgo, Francia

Asociación Europea de Libre Comercio (EFTA), Convención de Inspección Farmacéutica (PIC)

Sr. L. G. Kinnander, Inspector Farmacéutico Principal, Agencia de Productos Médicos, Uppsala, Suecia

* No pudo asistir el representante de la Comisión de las Comunidades Europeas (CCE), Bruselas, Bélgica.

Federación Internacional de Asociaciones de Fabricantes Farmacéuticos (IFPMA)

Srta. M. Cone, Vicepresidenta para Asuntos Científicos, Ginebra, Suiza

Fondo de las Naciones Unidas para la Niñez (UNICEF)

Dr. P. Carlevaro, Oficial de Medicamentos Esenciales, Nueva York, EUA

Sr. D. Halliday, Director, División de Suministros, Copenhague, Dinamarca

Sr. V. Srdanovic, Jefe, Adquisiciones, División de Suministros para la Salud y la Nutrición,
Copenhague, Dinamarca

Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial (UNIDO)

Sr. R. O. B. Wijesekera, Asesor Técnico Especial, Unidad de Industrias Farmacéuticas, Sección
Química, Departamento de Operaciones Industriales, Viena, Austria

Secretaría

Dr. J. F. Dunne, Director, División de Administración y Políticas de Medicamentos, OMS,
Ginebra, Suiza

Dr. J. A. Halperin, Director Ejecutivo, The United States Pharmacopeial Convention, Inc.,
Rockville, Maryland, EUA (*Asesor Temporero*)

Sr. M. L. Hayes, Jefe, División de Prácticas Adecuadas de Fabricación y Garantía de la Calidad,
Oficina de Vigilancia Farmacéutica, Dirección de Medicamentos, Sección de
Protección de la Salud, Salud y Bienestar, Ottawa, Ontario, Canadá (*Asesor Temporero*)

Dr. K. Kawamura, Subgerente General, Producción, División Farmacéutica, Takeda Chemical
Industries, Ltd., Chuo-Ku, Tokio, Japón, y Vicepresidente, Comité PAF, Asociación
Farmacéutica Japonesa, Tokio, Japón (*Asesor Temporero*)

Dr. A. Mechkovski, Oficial Farmacéutico Principal, Preparaciones Farmacéuticas, OMS, Ginebra,
Suiza (*Cosecretario*)

Dr. M. K. V. Shah, Director Gerente, Regal Pharmaceuticals Ltd., Nairobi, Kenya (*Asesor
Temporero*)

Sra. A. Wehrli, Oficial Farmacéutico Principal, Preparaciones Farmacéuticas, OMS, Ginebra,
Suiza (*Cosecretaria*)

Sra. M. Westermark, Directora, Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas
Internacionales de Referencia, Corporación Nacional de Farmacias Suecas, Laboratorio
Central, Estocolmo, Suecia (*Asesora Temporera*)

Dr. A. Yegorov, Científico Investigador, Departamento de Evaluación Farmacéutica, Centro

Estatut para la Evaluaci3n de Nuevos Medicamentos, Ministerio de Salud, Mosc3, URSS
(Asesor Temporer)

1. **Introducción**

El Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas se reunió en Ginebra del 10 al 15 de diciembre de 1990. En nombre del Director General, abrió la reunión el Dr. Hu Ching-Li, Subdirector General, quien informó a los presentes que la estrategia farmacológica revisada de la OMS, que surgió de la Conferencia de Expertos sobre el Uso Racional de Fármacos, reunida en Nairobi en 1985, reconoció plenamente la importante función del Comité de Expertos. Destacó el Subdirector General que dicha estrategia concordaba enteramente con la filosofía del Comité de Expertos, en el sentido de que aboga por un enfoque amplio a la garantía de la calidad, la cual al mismo tiempo que mantenía sus rigurosos procedimientos, debía también adaptarse a las necesidades y circunstancias económicas de los países en desarrollo.

Un elemento clave de este enfoque ha sido el Sistema OMS de Certificación de la Calidad de los Productos farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional, el cual sugiere un procedimiento administrativo sencillo que permitía a los países importadores obtener información acerca de la situación de registro de un producto en su país de origen, y contar con una declaración de que la empresa había sido inspeccionada y estaba operando conforme a los requisitos exigidos por la OMS con respecto a las prácticas adecuadas de fabricación (PAF). El Sistema OMS de Certificación había sido promulgado inicialmente en 1969 y revisado en 1975, y contó con la aprobación de 132 países participantes. En 1988 fue enmendado a fin de que incluyera no solamente formas farmacéuticas acabadas, sino también sustancias farmacológicas y productos de uso veterinario que tuvieran importancia para la salud pública. Se dispuso asimismo la inclusión de información completa acerca de los productos, de la forma como fueron aprobados en el país de origen respectivo, juntamente con la fecha de aprobación.

El Dr. Hu destacó la importancia de darle contenido y credibilidad al sistema de certificación y a otros aspectos de la garantía de la calidad, especialmente atendiendo a que la Asamblea de la OMS en 1988 había pedido al Director General "que emprenda programas para la prevención y detección de la exportación, la importación y el contrabando de las preparaciones farmacéuticas indebidamente etiquetadas, adulteradas, falsificadas o que no se ajusten a las normas de calidad exigidas". Fue por esta razón que se pedía al Comité de Expertos que otorgara prioridad en su agenda a la consideración de las pautas para la aplicación del Sistema de Certificación, y a otros asuntos relacionados, incluyendo los requisitos revisados para las prácticas adecuadas de fabricación y las pautas a seguir con respecto a los procedimientos de la inspección farmacéutica.

Era evidente, sin embargo, que la certificación de los productos importados y la armonización de los procedimientos de control, por importantes que fueran, no podían por sí solos proporcionar una garantía plena de la calidad. De ahí que continuó siendo indispensable contar con instalaciones adecuadas y personal técnicamente competente, para poder llevar a cabo los análisis de la farmacopea. Se aseguró a los miembros que, al mantener la *Farmacopea Internacional* como un compendio de normas fundadas en métodos clásicos de análisis, el Comité de Expertos permanecía fuertemente identificado con las necesidades de los países en desarrollo.

2. Prácticas adecuadas de fabricación de los productos farmacéuticos

Varios servicios nacionales y regionales de reglamentación farmacéutica han establecido pautas que indican que el concepto de las PAF de los productos farmacéuticos está en permanente evolución. Es importante que las novedades que surjan en esa evolución se reflejen en los requisitos que la OMS establece para las PAF, cuyo texto original fue aprobado en la 28_ Asamblea de la OMS en la Resolución WHA28.65, bajo el título "Prácticas adecuadas de fabricación de los productos farmacéuticos". El texto de la resolución contiene la base técnica para el Sistema OMS de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional (llamado Sistema de Certificación en este Informe). A menos que sea revisado para incluir las novedades en la tecnología de la fabricación de productos farmacéuticos, incluyendo las novedades en biotecnología, el Sistema de Certificación perderá importancia a nivel mundial.

El Comité estudió la propuesta de una revisión del texto de las PAF a la luz de los comentarios recibidos de las partes interesadas. Consideró que el material podría presentarse en un orden más lógico si se cambiase el formato del documento, cuya forma definitiva, aprobada subsiguientemente por los miembros del Comité, se presenta en el Anexo 1, bajo el título "Prácticas adecuadas de fabricación de los productos farmacéuticos".

3. Pautas para la inspección de los fabricantes de productos farmacéuticos

El Comité aceptó en principio una propuesta de la Secretaría de que se establecieran pautas para las inspecciones oficiales de las instalaciones de fabricación, con el fin de evaluar el

cumplimiento de los requisitos de las PAF. Consideró que dichas pautas serían útiles, especialmente para las autoridades de los países que sólo recientemente se habían abocado a la elaboración de formas farmacéuticas acabadas, y que fortalecerían y facilitarían la aplicación del Sistema OMS de Certificación.

El Comité invitó a los gobiernos de los países miembros a que hiciesen comentarios acerca de la versión preliminar de las pautas presentada en el Anexo 2, y recomendó que se publicasen las pautas definitivas.

4. **Sistema OMS de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional**

El Comité consideró y aprobó en principio las pautas para la puesta en práctica del Sistema de Certificación (como se describe en su 31_ informe (1)), además de un conjunto de formas revisadas propuestas para ser usadas en el proceso de certificación (Anexo 3)¹.

En términos generales, el objetivo de la revisión es facilitar un procedimiento que sea aplicable a todas las circunstancias del comercio y que asegure un control más riguroso, mediante un intercambio de información más efectivo. Se proponen tres formas distintas de verificación:

- un certificado del producto, emitido por la autoridad competente del país exportador, el cual debe ser solicitado por la autoridad competente del país importador, principalmente cuando ésta pretende cambiar la licencia o expedir una nueva;
- una declaración de la calificación legal de la licencia, expedida también por la autoridad competente del país exportador, la cual puede ser solicitada por un agente importador que simplemente necesite confirmar si los productos específicos poseen licencia en el país de origen, información que es importante cuando se examinan ofertas presentadas en respuesta a un llamado a licitación internacional;
- un certificado de lote, que por lo general es expedido por el fabricante como garantía de que un lote específico de un producto se conforma a las especificaciones documentadas.

¹ En mayo de 1992 la Asamblea Mundial de la Salud revisó las pautas propuestas y aprobó una resolución (WHA45.29), y expresó su conformidad con las "pautas para la aplicación del Sistema OMS de Certificación, que será evaluado y revisado, en la medida de lo necesario, en consulta con el Comité de Políticas sobre Sustancias Farmacéuticas del Comité Ejecutivo", y encareció a los Estados Miembros a "aplicar estas pautas, y emitir certificados dentro de los próximos cinco años en una forma que se establecerá a la luz de la experiencia adquirida en pruebas preliminares efectuadas en el terreno".

El Comité consideró que se estarían promoviendo los objetivos del Sistema de Certificación si los tres formularios, una vez aprobados en su forma definitiva, fuesen usados sin modificación adicional, por todos los países participantes en el Sistema.

La Secretaría informó al Comité que esperaba poder presentar propuestas en la próxima reunión del Comité en 1992, acerca de la certificación de los ingredientes activos. Actualmente, tales propuestas serían aún prematuras debido a que los medios de ejercer los controles administrativos necesarios aún estaban siendo estudiados en muchos países, y porque en el control de los ingredientes activos, a diferencia de las formas farmacéuticas acabadas, influirían algunas de las revisiones propuestas en el texto de las PAF.

Debido a que muchos países, de una u otra manera están trabajando en la elaboración de nuevas sustancias farmacéuticas, el Comité acordó que debía considerarse la conveniencia de vincular el proceso de certificación, no sólo con las PAF sino también con otras normas básicas que deben observarse en la elaboración de productos farmacéuticos, incluyendo las prácticas clínicas adecuadas. El Comité elogió a la Secretaría por haber sometido a una amplia consulta el proyecto de los criterios que definen esos conceptos.

5. **Garantía de calidad de los productos farmacéuticos y biológicos fabricados mediante tecnología recombinante del ADN**

El Comité aprobó el proyecto de pautas que aseguren la calidad de los productos medicinales preparados con técnicas de recombinación de ADN (Anexo 4), proyecto que también había sido considerado por el Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. Dicho documento destaca, entre otras cosas, que las preparaciones de referencia necesarias para hacer posible una caracterización satisfactoria de los productos recombinantes, siempre que fuera posible, deberían ser a su vez productos fabricados mediante técnicas de recombinación de ADN. Se reconoce que, en algunos casos, se requieren preparaciones de referencia adicionales, para hacer posible la comparación con las sustancias que ocurren naturalmente. El Comité acogió con beneplácito un ofrecimiento del Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia, de Estocolmo, Suecia, en el sentido de cooperar con el National Institute for Biological Standards and Control, de Inglaterra, en la preparación de los materiales necesarios.

6. **La farmacopea internacional y actividades afines**

6.1 Especificaciones de calidad para sustancias y formas farmacéuticas

Teniendo en cuenta que se han preparado y publicado monografías para casi todas las sustancias farmacéuticas contenidas en la última versión revisada de la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales (3), los trabajos vinculados con la *farmacopea internacional* están orientados actualmente hacia las especificaciones para las formas farmacéuticas. El Comité consideró una monografía sobre formas farmacéuticas semisólidas tópicas y recomendó su publicación, y tomó conocimiento del progreso alcanzado en el establecimiento de monografías sobre preparaciones oftalmológicas, supositorios, y la prueba de esterilidad de las preparaciones no inyectables. Acordó asimismo que debía estudiarse más detenidamente una nueva prueba de desintegración para supositorios y que debían efectuarse estudios cooperativos para comparar los resultados obtenidos por este método con aquellos obtenidos mediante técnicas ya establecidas.

6.2 Comprobación de los procedimientos analíticos

Los procedimientos analíticos empleados en el control de sustancias y formas farmacéuticas deben comprobarse adecuadamente. El Comité, al aprobar las pautas sometidas a su consideración por la Secretaría (Anexo 5) destacó que el objetivo del análisis determina el grado de necesidad de la comprobación. En consecuencia, la decisión acerca del grado en que deben ser aplicadas las pautas se deberá adoptar sobre la base de caso por caso. En la actualidad, las pautas están destinadas principalmente al examen de los atributos químicos y físico-químicos, pero muchos de los principios generales también son aplicables a los procedimientos microbiológicos y biológicos.

6.3 Métodos sencillos de pruebas

Dado el interés que existe actualmente en algunos países en la prevalencia inadmisibles de productos farmacéuticos adulterados y de calidad inferior, el Comité afirmó que debía otorgarse elevada prioridad a la elaboración de métodos sencillos o básicos de pruebas para comprobar la identidad de las sustancias y formas farmacéuticas. Se han publicado detalles de numerosas pruebas (4,5), y recientemente se han elaborado otras pruebas para formas farmacéuticas de amplia disponibilidad. El Comité destacó especialmente el hecho de que a la inspección visual se le había acordado la debida importancia, y sugirió que se elaboraran pruebas complementarias para detectar o eliminar la degradación importante.

6.4 Laboratorios nacionales de vigilancia y control de medicamentos

En el 29_ informe del Comité (6), publicado en 1984, se incluyeron recomendaciones sobre la organización de dos tipos de laboratorios modelo para el control de la calidad de las sustancias farmacéuticas, diseñados específicamente para los países en desarrollo, como también recomendaciones acerca del personal necesario para su funcionamiento. El Comité hizo notar que la información sobre el costo estimado de los equipos especificados había sido periódicamente actualizada por la Secretaría con posterioridad a esa fecha, y recomendó que el costo de las provisiones y materiales necesarios para el continuo funcionamiento y mantenimiento deberían también ser estimados y actualizados, a fin de tener una idea más completa acerca del costo general de operación de dichos laboratorios.

6.5 Control de la calidad de los productos derivados de plantas medicinales

El Comité resaltó la necesidad de preparar recomendaciones acerca del control de la calidad de las sustancias provenientes de plantas, especialmente, teniendo en cuenta la creciente demanda y el aumento del comercio internacional de los medicamentos tradicionales y "productos naturales". Mientras que por lo general es posible identificar y evaluar individualmente las plantas y los productos derivados de ellas, es difícil normalizar una fórmula que contenga derivados de varias plantas o de sus componentes.

El Comité recomendó que la OMS dé a conocer recomendaciones generales acerca de la garantía de la calidad de los productos provenientes de plantas medicinales, y que se consulte a especialistas en el tema antes de la redacción final de los proyectos de documentos. En primer lugar se debe procurar establecer el grado de disponibilidad de las plantas medicinales seleccionadas, antes de determinar los criterios para su identificación y evaluación. La normalización de las fórmulas compuestas debe dejarse para una etapa ulterior de esta actividad.

El Comité tomó nota de la intención de UNIDO de colaborar estrechamente con la OMS en este campo.

7. Sustancias Químicas Internacionales de Referencia y Espectros Infrarrojos de Referencia

7.1 Establecimiento de sustancias de referencia

El Comité revisó el procedimiento para establecer las Sustancias Químicas Internacionales de Referencia contenido en su 31_ informe (7), y recomendó además lo siguiente:

Las Sustancias Químicas Internacionales de Referencia propuestas por el Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia, sobre la base del análisis y caracterización adecuadas, están incluidas en el informe anual del Centro. El informe se envía a diversas personas, entre las que figuran los miembros del Grupo Asesor de la OMS de Expertos en la Farmacopea Internacional y en las Preparaciones Farmacéuticas, a quienes se pide que consideren cuidadosamente las propuestas, juntamente con la documentación analítica adjunta, y que notifiquen al Centro si tienen reservas o comentarios adversos, dentro de los tres meses de la fecha del envío postal. En estos casos, el Centro procederá con sus consultas o análisis adicionales necesarios para la comprobación.

Si no se reciben comentarios adversos dentro del mencionado plazo de tres meses, se considerará que la nueva Sustancia Química Internacional de Referencia ha sido *provisoriamente* aprobada. Su aprobación *final* será considerada en la subsiguiente reunión del Comité de Expertos.

El Comité agradeció al Centro Colaborador de la OMS por el trabajo realizado y expresó su satisfacción porque había continuado la colaboración con otros laboratorios, especialmente con el de la Farmacopea Europea. Siete nuevas Sustancias Químicas Internacionales de Referencia fueron aprobadas por el Comité², el cual hizo notar que, después de su 31_ reunión, se habían introducido lotes de sustitución para ocho sustancias de referencia previamente establecidas. La colección total se compone actualmente de 147 Sustancias Químicas Internacionales de Referencia y 13 Sustancias de Referencia de Punto de Fusión (véase el Anexo 6).

Con el fin de promover un uso más eficiente de las Sustancias Químicas Internacionales de Referencia, el Comité recomendó la revisión de las "Pautas generales para el establecimiento, mantenimiento, y distribución de las sustancias Químicas Internacionales de Referencia" (8), que fueron publicadas inicialmente en 1982. Sugirió asimismo que se facilitara mayor información acerca del establecimiento, calibración, y uso de materiales secundarios de referencia, y que se

² Clorhidrato de clorotetraciclina, citrato de clomifeno, citrato de clomifeno Z-isómero (zuclomifeno), clorhidrato de emetina, metilsulfato de neostigmina, clorhidrato de propranolol, y cromoglicato de sodio.

extendiera el asesoramiento acerca de su certificación. Es preciso asimismo que se considere la modificación de los métodos de caracterizar las sustancias de referencia.

7.2 Espectros infrarrojos de referencia

El Comité expresó su satisfacción por el reciente progreso logrado en la provisión de Espectros Infrarrojos de Referencia, que tienen por objeto ser utilizados con las monografías de la *farmacopea internacional* para confirmar la identidad de las sustancias específicas. El primer grupo de 40 espectros fue preparado en una fase experimental por la Escuela de Farmacia, del Instituto Federal de Tecnología, de Zurich, Suiza. Los espectros fueron subsiguientemente evaluados por 15 laboratorios gubernamentales e independientes de control de la calidad de los medicamentos, y luego revisados por los miembros del Grupo Asesor de la OMS en Farmacopea Internacional y Preparaciones Farmacéuticas. El primer grupo de 40 espectros fue finalmente adoptado por el Comité en su reunión actual, el cual recomendó que este procedimiento fuera establecido como base para la adopción de otros espectros. El Comité aprobó los planes de publicar una breve guía sobre el uso de los Espectros Infrarrojos de Referencia y emprendió la revisión del proyecto sobre la base de nuevas experiencias.

Los espectros incluidos en el Anexo 7 pronto estarán disponibles en el Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia, Estocolmo, Suecia.

8. Estabilidad de las formas farmacéuticas

El Comité tomó nota de que, con posterioridad a las deliberaciones de su 21^a reunión, los servicios nacionales oficiales de reglamentación farmacéutica suministraron alguna información preliminar sobre los problemas relacionados con la estabilidad de los productos. Asimismo, el Comité prestó su apoyo a los planes de llevar a cabo un estudio más detallado acerca de los productos de estabilidad dudosa incluidos en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales publicada por la OMS. Se tratará de adquirir información sobre la frecuencia con que se detectan existencias de ciertos productos específicos que por ser de calidad inferior son rechazados; obtener, siempre que sea posible, información precisa acerca de las causas de los defectos; y correlacionar los diversos tipos de defectos con las condiciones climáticas prevalecientes. Se procurará distinguir entre los defectos que son el resultado de la formulación insatisfactoria y aquellos causados por el almacenamiento inapropiado.

El estudio tiene una doble finalidad. En primera instancia, los resultados serán empleados para alertar a los fabricantes, distribuidores, y servicios nacionales de reglamentación farmacéutica acerca de la naturaleza precisa y la magnitud de cualesquiera problemas que se detecten. Ulteriormente esos resultados se utilizarán en el asesoramiento acerca del envasado y del almacenamiento, y en algunos casos, para clasificar a los productos dentro de una determinada clase terapéutica, según sus características de estabilidad.

Asimismo, el Comité prestó su decidido apoyo a los planes de la Secretaría de efectuar un estudio conjunto con UNICEF acerca de un tema más amplio, que es el de la calidad de ciertos productos seleccionados en el punto de uso en los países en desarrollo. En el Anexo 8 se presenta el protocolo detallado. El Comité destacó la necesidad de que todos los fabricantes de medicamentos, como también aquellas personas que tuvieran alguna responsabilidad en la subsiguiente distribución tanto de materias primas como de productos acabados, tomaran todas las precauciones posibles para garantizar la calidad del producto hasta el instante de su administración o entrega al paciente o al consumidor.

9. Preparaciones extemporáneas

9.1 Formas farmacéuticas tópicas

El Comité reconoció que con frecuencia se pide a los farmacéuticos que preparen pequeñas cantidades de formas farmacéuticas específicas para satisfacer necesidades inmediatas, especialmente en los países en desarrollo. Si bien en ningún caso ha condonado la formulación de medicamentos en laboratorios inapropiados --especialmente aquellos medicamentos que deben ser estériles-- el Comité reconoció que es preciso que los farmacéuticos y otro personal de salud involucrados en esa actividad, dispongan de un manual adecuado acerca de la preparación extemporánea de formas farmacéuticas tópicas no estériles.

El Comité insistió en que al atender esa necesidad, las recomendaciones se dirijan y se canalicen explícita y exclusivamente a los farmacéuticos que se dedican a la preparación y expendio de medicamentos y no a los fabricantes comerciales, ya que la garantía efectiva de la calidad de los medicamentos debe ser considerada como un componente obligatorio del proceso de fabricación. El Comité sugirió que los principios generales relacionados con este tema sean sometidos a consulta antes de comenzar a trabajar en la preparación de un manual definitivo.

9.2 La preparación local en pequeña escala de gotas oftálmicas (oculares)

En el mismo contexto general, el Comité analizó las propuestas sobre la preparación local en pequeña escala de gotas oculares, cuyo proyecto había sido preparado por un grupo de trabajo de la OMS (9). Reconoció que, cuando no se dispone de preparaciones oftálmicas tópicas incluidas en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, entonces se hace imposible atender problemas oculares básicos. En estas circunstancias, que se presentan con frecuencia, la única alternativa práctica es la de producir preparados específicos en los hospitales locales, mediante el empleo de métodos sencillos pero adecuados, bajo la supervisión de un farmacéutico debidamente capacitado. El Comité consideró importante que cualesquiera pautas concernientes a dicho procedimiento sean suministradas a los farmacéuticos y otro personal de salud abocados a la atención de las poblaciones necesitadas.

Debido a problemas muy serios que puede causar la contaminación microbiana, debe prestarse el máximo cuidado posible a la producción y manipulación de las gotas oftalmológicas. La producción local debe siempre mantenerse a una escala suficientemente pequeña como para garantizar tanto la esterilidad inicial como la rápida utilización del producto. En todos los casos, es preciso tener muy en cuenta la relación costo-eficacia del proceso de fabricación y la adecuación de los sistemas de control de la calidad.

10. Capacitación de funcionarios encargados de la reglamentación farmacéutica

El Comité expresó su convencimiento de que la principal necesidad en lo que respecta a la capacidad de controlar los medicamentos en los países radica en el adiestramiento de los funcionarios principales en todos los aspectos relacionados con la reglamentación farmacéutica y su cumplimiento. Reconoció que la coordinación a nivel internacional, tanto de los programas de capacitación como de la producción de materiales didácticos, es un factor esencial para el éxito. El Comité recomendó asimismo que se otorgara prioridad a los siguientes elementos:

- *Elaboración de presupuesto y administración de pequeños laboratorios de control de la calidad.* El 29_ informe del Comité (4) contiene las especificaciones para dos tipos de pequeños laboratorios nacionales de control de la calidad de los medicamentos. Siguen siendo convincentes los argumentos que favorecen el establecimiento de tales laboratorios en los países que aún no los tienen. Igualmente relevante es la necesidad de mejorar la capacidad administrativa de los directores de los laboratorios, ya que es sumamente

importante que todos los gastos de capital y los costos operativos sean racionalizados y presupuestados con la máxima eficiencia y seguridad posibles.

- *Capacitación de técnicos de laboratorio.* En los trabajos que incluyen análisis comunes son de importancia clave los técnicos que han recibido adiestramiento local. Sin embargo, como necesitan capacitación específica en los métodos que recomienda la farmacopea, es de vital relevancia que los laboratorios más importantes ya establecidos en los países en desarrollo sirvan como centros regionales o subregionales capaces de ofrecer capacitación adecuada en grupos.
- *Mantenimiento de equipos.* El mantenimiento de equipos complicados es causa de grandes dificultades si el fabricante no posee instalaciones de mantenimiento dentro del país. Donde existe este problema, deben adoptarse medidas para adiestrar a técnicos locales para realizar trabajos esenciales de mantenimiento.
- *Fomento del empleo del Sistema OMS de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional.* Ahora que las pautas para el empleo del propuesto Sistema en su versión ampliada están listas para su aprobación, es de importancia primordial que se organicen seminarios y talleres para fomentar el empleo del Sistema.

El Comité resaltó la importancia del apoyo que diversos organismos no gubernamentales, incluyendo la Fundación Alemana para el Desarrollo Internacional, la Federación Internacional de Asociaciones de Fabricantes de Medicamentos, y el Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia, continúan otorgando a los programas de capacitación de funcionarios encargados de la reglamentación farmacéutica, los cuales son de suma importancia.

II. **Gestiones para efectuar análisis de medicamentos en forma independiente**

En caso de duda emergente de una reacción adversa imprevista a un medicamento o de signos físicos de deterioro de un producto, un país puede verse obligado a recurrir a un laboratorio extranjero para que un presunto defecto sea confirmado por medio del análisis. El Comité

expresó su satisfacción por los esfuerzos que realiza la Secretaría para establecer una red de laboratorios nacionales colaboradores que estén preparados, bajo algunas condiciones específicas, para llevar a cabo análisis confirmatorios. Es de esperar que gestiones de este tipo puedan extenderse a todos los productos incluidos en el Sistema OMS de Certificación, y que en los casos en que tales análisis puedan influir en la salud pública, los directores de los laboratorios que integran la red tengan la autoridad discrecional para gestionar su realización a precio de costo o aun gratuitamente.

Nota de Agradecimientos

El Comité expresó su especial agradecimiento al Dr. S. Kopp-Kubel, Preparaciones Farmacéuticas, OMS, Ginebra, Suiza, y a la Srta. M. Schmid, Oficial Técnico, Preparaciones Farmacéuticas, OMS, Ginebra, Suiza, por sus valiosísimas aportaciones a la preparación y celebración de la reunión.

El Comité agradeció asimismo las importantes contribuciones hechas a su trabajo por las siguientes instituciones y personas:

Centro Colaborador de la OMS para el Control de la Calidad de los Medicamentos, Laboratorios de la Administración de Bienes Terapéuticos, Departamento de Servicios Comunitarios y Salud, Woden, Australian Capital Territory, Australia; Centro Colaborador de la OMS para la Garantía de la Calidad de los Medicamentos, Instituto Nacional para el Control de los Productos Farmacéuticos y Biológicos, Templo del Cielo, Beijing, China; Centro Colaborador de la OMS para los Aspectos Biofarmacéuticos del Control de la Calidad de los Medicamentos, Laboratorio Biofarmacéutico, Facultad de Farmacia, Universidad de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, Francia; Centro Colaborador de la OMS para Estudios de Estabilidad de los Medicamentos, Centro Hospitalario Regional y Universitario, Nantes, Francia; Centro Colaborador de la OMS para Información y Garantía de la Calidad de los Medicamentos, Instituto Nacional de Farmacia, Budapest, Hungría; Centro Colaborador de la OMS para la Garantía de la Calidad de los Medicamentos Esenciales, Laboratorio Central de Medicamentos, Gobierno de la India, Calcutta, India; Centro Colaborador de la OMS para la Garantía de la Calidad de los Medicamentos Esenciales, Laboratorio Nacional de Control de la Calidad de los Medicamentos y Alimentos, Dirección General de Control de Medicamentos y Alimentos, Yakarta, Indonesia; Centro Colaborador de la OMS para la Administración de los Medicamentos, Laboratorio Analítico Especializado, Universidad de Panamá, Panamá; Centro Colaborador de la OMS para Sustancias Químicas de Referencia, Corporación Nacional de Farmacias Suecas, Laboratorio Central, Estocolmo, Suecia; Centro Colaborador de la OMS para la Garantía de la Calidad de los Medicamentos Esenciales, Departamento de Ciencias Médicas, Ministerio de Salud Pública, Bangkok, Tailandia; Centro Colaborador de la OMS para el Control de la Calidad de los Medicamentos, Instituto Estatal de Investigación para la Normalización y el Control de los Medicamentos, Ministerio de Salud, Moscú, URSS.

Profesor I. Addae-Mensah, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Nairobi, Kenya; Profesor I. Akubue, Departamento de Farmacología y Toxicología, Universidad de Nigeria, Nsukka, Nigeria; Dr. S. L. Ali, Laboratorio Central de la Asociación de Farmacéuticos Alemanes, Eschborn, Alemania; Dr. P. Arends, Skagen, Dinamarca; Sr. K. J. Ayling, Agencia de Control de Medicamentos, Departamento de Salud,

Londres, Inglaterra; Dr. J. Ayres, Departamento de Cuestiones de Reglamentación, Wellcome Research Laboratories, Beckenham, Kent, Inglaterra; Dr. K. Bailey, Oficina de Investigación de Medicamentos, Departamento de Protección de la Salud, Salud y Bienestar, Ottawa, Ontario, Canadá; Sra. L. A. Beaver, Departamento of Health and Human Services, Public Health Services, Food and Drug Administration, Rockville, MD, EUA; Profesor A. H. Beckett, King's College, Universidad de Londres, Inglaterra; Sr. J. Y. Binka, Comisión de Medicamentos, Departamento Médico y Sanitario, Banjul, Gambia; Profesor H. Blume, Federación Internacional Farmacéutica, Sección para Laboratorios Oficiales y Servicios de Control de Medicamentos, Laboratorio Central de los Farmacéuticos Alemanes, Eschborn, Alemania; Dr. A. Bonati, Inverni della Beffa, Milán, Italia; Dr. J. Borvendég, Instituto Nacional de Farmacia, Budapest, Hungría; Profesor G. Caccialanza, Departamento de Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Pavía, Italia; Profesor J. D. Cash, Servicio Nacional Escocés de Transfusión Sanguínea, Edinburgo, Escocia; Dr. A. Dobrotvorsky, Laboratorio para Formas Farmacéuticas, Asociación Científico-Industrial, Moscú, URSS; Profesor E. Doelker, Universidad de Ginebra, Suiza; Profesor J. Elis, Instituto Estatal para el Control de los Medicamentos, Praga, Checoslovaquia; Dr. D. Ennet, Instituto para el Control de los Medicamentos, Berlín, Alemania; Profesor A. Fell, Departamento de Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Bradford, Inglaterra; Dr. E. M. Fry, Division of Drug Manufacture, Bureau of Drugs, Food and Drug Administration, Rockville, MD, EUA; Dr. J. Furesz, Oficina de Productos Biológicos, Dirección de Medicamentos, Departamento de Protección de la Salud, Salud y Bienestar, Ottawa, Ontario, Canadá; Dr. L. T. Grady, Drug Standards Division, The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, EUA; Profesor E. Graf, Universidad de Tübingen, Alemania; Dr. E. Griffiths, Instituto Nacional para Patrones y Biológicos y Control, Potters Bar, Herts, Inglaterra; Dr. C. Guthrie, Commonwealth Serum Laboratories, Parkville, Victoria, Australia; Sr. B. Hartley, División de Medicamentos, Departamento de Salud y Seguridad Social, Londres, Inglaterra; Dr. D. K. Hazra, Unidad de Medicina Nuclear y Radioinmunovaloración, Facultad de Medicina S. N., Universidad de Agra, India; Dr. H. Hoffman, Kelkheim im Taunus, Alemania; Dr. Hyung Kook Kim, División de Normalización de los Medicamentos, Instituto Nacional de Salud, Seúl, República de Corea; Sra. C. Jutiteparak, División Técnica, Administración de Alimentos y Medicamentos, Ministerio de Salud Pública, Bangkok Tailandia; Profesor I. Kapetanidis, Universidad de Ginebra, Suiza; Profesor J. Karlsen, Departamento de Sustancias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias, Universidad de Oslo, Noruega; Dr. K. P. Kashemsant, Departamento de Ciencias Médicas, Bangkok, Tailandia; Dr. K. Kawamura, División de Producción, Takeda Chemical Industries, Ltd., Tokio, Japón; Dr. E. Keller, Ciba-Geigy Ltd., Basilea, Suiza; Dr. I. O. Kibwage, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Nairobi, Kenya; Dr. S. Kliouev, Departamento de Certificación, Instituto de Tecnología e Inocuidad de los Medicamentos, Moscú, URSS; Profesor L. Kraus, Universidad de Hamburgo, Alemania; Dr. C. S. Kumkumian, Office of Drug Evaluation, Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, Rockville, MD, EUA; Sr. J. Lanet, Departamento de Garantía de la Calidad, Asistencia Técnica Comercial, París, Francia; Dr. J. Lipták, Instituto Nacional de Farmacia, Budapest, Hungría; Sr. C. Mahony, Garantía de la Calidad, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana, EUA; Dr. S. Martindale, Sección de Terapéutica, Departamento de Salud, Wellington, Nueva Zelanda; Dr. J. Mikeska, Instituto Estatal de Control de Medicamentos, Praga, Checoslovaquia; Dr. J. Miller, Comisión de la Farmacopea Europea, Consejo de Europa, Estrasburgo, Francia; Dr. H. Mirchamsy, Instituto Estatal Razi para Sueros y Vacunas, Teherán, República Islámica de Irán; Dr. H. Möller, Hoechst Ltd., Frankfurt am Main, Alemania; Dr. E. Mülhen, Hoescht Ltd., Frankfurt am Main, Alemania; Sr. K. Nagano, División de Asesoría de la Inspección, Oficina de Asuntos Farmacéuticos, Ministerio de Salud y Bienestar, Tokio, Japón; Profesor A. A. Olaniyi, Facultad de Farmacia, Facultad de Medicina, Universidad de Ibadan, Nigeria; Dr. Oon Chong-Jin, Unidad de Investigación de Cáncer del Hígado y Hepatitis, Departamento de Investigación Clínica, Hospital General, Singapur; Dr. P. R. Pabrai, Ranbaxy

Laboratories, Ltd., Nueva Delhi, India; Dr. H. Partenheimer, Ciba-Geigy Ltd., Basilea, Suiza; Profesor X. Perlia, Facultad de Farmacia, Instituto Federal de Tecnología, Zurich, Suiza; Dr. P. Pothisiri, Administración de Medicamentos y Alimentos, Ministerio de Salud Pública, Bangkok, Tailandia; Dr. L. Pushkar, Centro Científico para Hematología de Toda la Unión, Ministerio de Salud, Moscú, URSS; Dr. G. V. Quinnan, Center for Biologics Evaluation and Research, Department of Health and Human Services, Public Health Services, Food and Drug Administration, Bethesda, MD, EUA; Dr. M. Rafiee-Tehrani, Departamento de Farmacia Industrial, Facultad de Farmacia, Universidad de Teherán, República Islámica de Irán; Dr. F. Reigel, Laboratorio de Control para Productos Inmunológicos, Oficina Federal de Salud Pública, Berna, Suiza; Profesor J. Richter, Instituto para el Control de los Medicamentos, Berlín, Alemania; Dr. S. K. Roy, Laboratorio Central de Medicamentos, Calcutta, India; Dr. K. Satiadarma, Departamento de Farmacia, Instituto de Tecnología de Bandung, Bandung, Indonesia; Profesor H. Schilcher, Instituto para Farmacognosia y Fitoquímica, Berlín, Alemania; Profesor I. Setnikar, Milán, Italia; Sr. J. D. Shorrocks, Lonza, Ltd., Basilea, Suiza; Dr. L. Sjödin, Departamento de Medicamentos, Comisión Nacional de Salud y Bienestar, Uppsala, Suecia; Profesor I. Sjöholm, Departamento de Medicamentos, Comisión Nacional de Salud y Bienestar, Uppsala, Suecia; Sr. R. Skarnitzl, Instituto Estatal para el Control de los Medicamentos, Praga, Checoslovaquia; Profesor S. Sokolov, Comisión de la Farmacopea, Ministerio de Salud, Moscú, URSS; Dr. F. Soldan, Hoescht Ltd., Wiesbaden, Alemania; Dr. G. R. E. Swaniker, Departamento de Ciencias Médicas Básicas, Facultad de Medicina, Universidad de Boroko, Papua Nueva Guinea; Profesor K. Thoma, Instituto de Farmacia, Universidad de Munich, Alemania; Dr. H. Tománková, Instituto Estatal para el Control de los Medicamentos, Praga, Checoslovaquia; Profesor Tu Guoshi, División de Química Farmacéutica, Instituto Nacional para el Control de Productos Farmacéuticos y Biológicos, Ministerio de Salud Pública, Beijing, China; Profesor L. Turakka, Laboratorio Nacional de Control de Medicamentos, Helsinki, Finlandia; Sr. J. L. Turner, Agencia de Control de Medicamentos, Departamento de Salud, Londres, Inglaterra; Sr. K. Uchida, División de Asuntos Internacionales, Ministerio de Salud y Bienestar, Tokio, Japón; Dr. M. Uchiyama, Instituto Nacional de Ciencias Higiénicas, Tokio, Japón; Dr. H. J. M. van de Donk, Laboratorio Nacional de Control, Bilthoven, Holanda; Sr. J. J. Walsh, Commonwealth Serum Laboratories, Parkville, Victoria, Australia; Sr. B. Warren, Laboratorios de Administración de Bienes Terapéuticos, Departamento de Servicios Comunitarios y Salud, Woden, Territorio Capital de Australia, Australia; Dr. M. Weeke-Lütman, Instituto Paul Ehrlich, Agencia Federal para Sueros y Vacunas, Frankfurt am Main, Alemania; Dr. W. Wieniawski, Comisión de la Farmacopea Polaca, Varsovia, Polonia; Sra. P. Xumsaeng, División de Análisis de Medicamentos, Departamento de Ciencias Médicas, Bangkok, Tailandia; Dr. J. H. Zwaving, Universidad de Groningen, Holanda.

El Comité lamentó no haber podido nombrar a todas las personas que contribuyeron a la elaboración de este informe, pero expresó su deseo de agradecer a todas ellas por su valioso apoyo.

Bibliografía

1. *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 31_ Informe.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1990:57-63 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, N_ 790).
2. *Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. 41_ Informe.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1991 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, N_ 814).

3. *Uso de medicamentos esenciales. Cuarto informe del Comité de Expertos de la OMS.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1990 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 796).³
4. *Pruebas básicas para formas farmacéuticas.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1986.
5. *Pruebas básicas para formas farmacéuticas.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992.
6. *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 29_ Informe.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1984 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, N_ 704).
7. *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 31_ Informe.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1990:15 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, N_ 790).
8. *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 28_ Informe.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1982 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 681).
9. *The local small-scale preparation of eye drops.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1990 (documento inédito WHO/PBL/90.20; puede solicitarse a Programme for the Prevention of Blindness, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza).

³ El quinto informe del Comité de Expertos de la OMS en el Uso de Medicamentos Esenciales (que se reunió en noviembre de 1991) será publicado bajo el N_ 825 de la Serie de Informes Técnicos de la OMS).

Anexo 1

Prácticas adecuadas de fabricación de productos farmacéuticos

Introducción

Consideraciones generales

Glosario

Primera Parte. Administración de la calidad en la industria farmacéutica: filosofía y elementos esenciales

1. Garantía de la calidad
2. Prácticas adecuadas de fabricación de productos farmacéuticos (PAF)
3. Control de la calidad
4. Saneamiento e higiene
5. Validación
Validación del procesado
6. Quejas
7. Retiro de un producto
8. Producción y análisis por contrato
Generalidades
El contratante
El contratista
El contrato
9. Autoinspección y auditoria de calidad
Puntos de la autoinspección
Equipo para la autoinspección
Frecuencia de la autoinspección
Informe de la autoinspección
Seguimiento
Auditoria de la calidad
Auditoria de los proveedores
10. Personal
Generalidades
Personal clave
Capacitación
Higiene personal
11. Instalaciones
Generalidades
Areas accesorias
Areas de almacenamiento

Areas de pesaje
Area de producción
Area de control de la calidad

12. Equipos

13. Materiales

Generalidades
Materias primas
Materiales de envasado
Materiales intermedios y a granel
Productos acabados
Materiales rechazados y recuperados
Productos retirados
Productos devueltos
Reactivos y medios de cultivo
Patrones de referencia
Materiales desechados
Miscelánea

14. Documentación

Generalidades
Documentos exigidos

Segunda Parte. Prácticas adecuadas de producción y de control de la calidad

15. Prácticas adecuadas de producción

Generalidades
Prevención de la contaminación cruzada y bacteriana
Contaminación de la producción
Operaciones de procesado: productos intermedios y a granel
Operaciones de envasado

16. Prácticas adecuadas de control de la calidad

Control de materias primas, y de productos intermedios, a granel, y acabados
Requisitos exigidos en las pruebas
Examen de los registros de producción
Estudios de estabilidad

Tercera Parte. Pautas complementarias y de apoyo

17. Productos farmacéuticos estériles

Explicación
Generalidades
Fabricación de preparaciones estériles
Personal
Instalaciones
Equipos
Saneamiento
Procesado
Esterilización
Filtración de productos farmacéuticos que no pueden esterilizarse en su recipiente final

Acabado de productos estériles
Control de la calidad

18. Prácticas adecuadas de fabricación para ingredientes farmacéuticos activos (sustancias farmacéuticas a granel)

Explicación
Generalidades
Personal
Instalaciones
Equipos
Saneamiento
Documentación
Retención de registros y muestras de referencia
Producción

Introducción

El primer borrador del texto de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF) fue preparado a pedido de la 20^a Asamblea Mundial de la Salud (resolución WHA20.34) en 1967 por un grupo de consultores. Posteriormente fue sometido a la 21^a Asamblea bajo el título de "proyecto de requisitos para la práctica adecuada de fabricación y control de la calidad de medicamentos y especialidades farmacéuticas", y fue aceptado.

El texto revisado fue estudiado por el Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones Farmacéuticas en 1968 y publicado como un anexo del 22^o informe (1). El texto fue reproducido (con algunas modificaciones en 1971 en el suplemento de la segunda edición de la *farmacopea internacional*).

Cuando la Asamblea Mundial de la Salud recomendó la primera versión del Esquema OMS de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional en la resolución WHA22.50 (1969), al mismo tiempo aceptó el texto de las PAF como parte integral del esquema. Las versiones revisadas del Esquema de Certificación y del texto de PAF fueron adoptadas en 1975 mediante la resolución WHA28.65 en 1975. A partir de entonces, el Esquema de Certificación se ha ampliado para incluir la certificación de:

- _ productos veterinarios administrados a animales que producen alimentos;
- _ materias primas para uso en formas farmacéuticas, cuando están sujetos al control de las leyes en el País Miembro exportador y en el País Miembro importador; e
- _ información sobre inocuidad y eficacia (resolución WHA41.18, 1988).

Sin embargo, el texto de las PAF no ha sido revisado desde 1975.

Ha habido novedades de consideración en lo que respecta a las PAF en los años subsiguientes, y se han preparado importantes documentos nacionales e internacionales ya revisados, entre las que se pueden citar las siguientes:

- _ *Guide to good pharmaceutical manufacturing practice 1983*. Londres, Her Majesty's Stationery Office, 1983 ("Guía Naranja"). [Reemplazado por la guía CEE 1992.]
- _ *Bonnes pratiques de fabrication et de production pharmaceutique*. París, Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité Nationale, Secrétariat d'Etat chargé de la Santé, Direction de la Pharmacie et du Médicament, 1985. [Reemplazado por la guía CEE 1992.]
- _ *ASEAN good manufacturing practices guidelines, 2^a ed.*, Asociación de Naciones del Sureste Asiático, 1988.
- _ *Good manufacturing practice for medicinal products in the European Community*. Comisión de las Comunidades Europeas, 1992.
- _ *Guide to good manufacturing practice for pharmaceutical products*. Convención para el Mutuo Reconocimiento de la Inspección con Respecto a la Fabricación de Productos Farmacéuticos (PIC), 1992.

En los últimos años han aparecido nuevos tipos de pautas, tales como textos de las PAF aplicables a la manufactura de sustancias químicas farmacéuticas a granel, a diferencia de la fabricación de formulaciones de formas farmacéuticas (pautas de la Convención de Inspección Farmacéutica, 1987; documentos nacionales diversos). Otra novedad importante en la industria en general es la publicación de las pautas de la International Organization for Standardization (ISO), específicamente las normas ISO 9000 y 9004 para la calidad de los sistemas (1987, revisadas en 1990). Debido a estos acontecimientos, y a los planes de ampliar y revisar el Sistema de Certificación, se hace necesaria una revisión del texto de las PAF de la OMS.

El proyecto de requisitos revisados para las PAF se compone de tres partes. La Primera Parte, "Administración de la calidad en la industria farmacéutica: filosofía y elementos esenciales", esboza los conceptos generales de la garantía de la calidad, como también los principales componentes o subsistemas de las PAF, que son responsabilidades conjuntas de la administración principal y de la administración de la producción y del control de la calidad. Entre éstos se incluyen higiene, comprobación, autoinspección, personal, instalaciones, equipos, materiales y documentación.

La Segunda Parte, "Prácticas adecuadas en la producción y el control de la calidad", provee asesoramiento con respecto a las acciones que debe efectuar separadamente el personal de producción y el de control de la calidad, para la puesta en práctica de los principios generales de garantía de la calidad.

La Tercera Parte contiene dos pautas complementarias, pero no es una sección taxativa, pues se prevé la inclusión de otras pautas en el futuro, como por ejemplo las referentes a productos biológicos, materiales para ensayos clínicos, y comprobación.

Las estipulaciones incluidas en esta guía concuerdan totalmente con las normas antes mencionadas de la CEE y la CIF.

Consideraciones generales

Los productos farmacéuticos autorizados deben ser producidos solamente por fabricantes registrados (que posean autorización de fabricación), cuyas actividades sean inspeccionadas regularmente por las autoridades nacionales. Esta guía de las PAF deberá usarse como patrón indispensable en el cumplimiento de las condiciones exigidas por las PAF, lo cual constituye uno de los elementos esenciales del Sistema OMS de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional, y como base para la evaluación de las solicitudes de autorización de fabricación y para la inspección de las instalaciones de producción. Dicha guía puede usarse también para la capacitación de funcionarios encargados de la inspección de medicamentos, y la del personal de producción y control de la calidad en la industria farmacéutica.

La guía puede aplicarse a la producción en gran escala de medicamentos en su forma farmacéutica acabada, incluyendo los procesos en gran escala empleados en los hospitales, y la preparación de materiales para ensayos clínicos.

Las prácticas adecuadas detalladas más adelante deben ser tenidas en cuenta como guías generales⁴, y pueden ser adaptadas a las necesidades individuales. No se pretende que la Primera y Segunda Partes de esta guía cubran todos los aspectos referentes a la producción de ingredientes farmacéuticos activos, para los cuales en la Sección 18 se describen los requisitos específicos. La guía tampoco cubre aspectos de seguridad para el personal involucrado en la

⁴ La palabra "debe(n)" empleada en este texto equivale a una recomendación urgente.

fabricación, ya que ello se rige por la legislación de cada país. No obstante, el fabricante es responsable de garantizar la seguridad de los trabajadores. Siempre que sea posible, deben emplearse las denominaciones comunes para las sustancias farmacéuticas designadas por la OMS, juntamente con los demás nombres designados.

Glosario

Las definiciones dadas a continuación se aplican a términos empleados en esta guía. Es posible que tengan significados diferentes en otros contextos.

ingrediente farmacéutico activo

Una sustancia o compuesto a utilizarse en la fabricación de un producto farmacéutico como compuesto farmacológico activo (ingrediente).

esclusa de aire

Un lugar cerrado, con dos o más puertas, que se interpone entre dos o más habitaciones que sean, por ejemplo, de diferentes grados de limpieza, que tiene por objeto controlar el flujo de aire entre dichas habitaciones cuando se precisa ingresar a ellas. Una esclusa de aire está destinada a ser utilizada por personas o cosas.

persona autorizada

Una persona responsable de autorizar la circulación de los lotes del producto acabado para su venta. En algunos países la documentación de un lote del producto acabado debe ser firmada por una persona autorizada del departamento de producción, y los resultados de la prueba del lote deben ser firmados por una persona autorizada del departamento de control de la calidad para que pueda autorizarse la circulación del lote.

lote

Una cantidad definida de materia prima, material de envasado, o producto procesado en un solo proceso o en una serie de procesos, de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, que se caracterice por la homogeneidad que se busca en el producto. A veces es preciso dividir un lote en una serie de sublotes, que más tarde se juntan de nuevo para formar un lote final homogéneo.

número de lote

Una combinación bien definida de números y/o letras que identifique específicamente un lote en las etiquetas, registros de lotes, certificados de análisis, etc.

sistema de numeración de lotes

Procedimiento operativo normalizado que describe los detalles de la numeración de lotes.

registros de lotes

Todos los documentos relacionados con la fabricación de un lote de producto a granel o producto acabado. Estos documentos contienen una historia de cada lote del producto y las circunstancias pertinentes a la calidad del producto final.

producto a granel

Todo producto que ha completado todas las etapas del procesamiento, hasta el envasado final, pero sin incluir este último.

calibración

El conjunto de operaciones que establece, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición (especialmente de pesaje), registro, y control, o los valores representados por una medida material, y los correspondientes valores conocidos de un patrón de referencia. Es preciso establecer los límites de aceptación de los resultados de las mediciones.

área limpia

Un área que cuente con un control definido del medio ambiente con respecto a la contaminación con partículas o microbios, con instalaciones construidas y usadas de tal manera que se reduzca la introducción, generación y retención de contaminantes dentro del área.

consignación (o envío)

Cantidad de materia prima, o de producto farmacéutico, preparada por un fabricante y que se suministra de una sola vez en respuesta a una determinada demanda o pedido. Un envío puede comprender uno o más envases o contenedores y puede incluir material proveniente de más de un lote.

proceso crítico

Proceso que puede causar variación en la calidad del producto farmacéutico.

contaminación cruzada

Contaminación de materia prima, producto intermedio, o producto acabado, con otro material de partida o producto durante la producción.

producto acabado

Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el envasado en el contenedor final y el etiquetado.

control durante el procesado

Controles efectuados durante la producción con el fin de vigilar y, si fuere necesario, ajustar el proceso para asegurar que el producto se conforme a las especificaciones. El control del medio ambiente o del equipo puede también considerarse como parte del control durante el procesado.

producto intermedio

Material parcialmente procesado que debe someterse a otras etapas de la fabricación antes de que se convierta en producto a granel.

parenterales de gran volumen

Soluciones estériles destinadas a la administración por vía parenteral, que tengan un volumen de 100 ml o más, en un solo contenedor de la forma farmacéutica acabada.

fabricación

Todas las operaciones que incluyan la adquisición de materiales y productos, producción, control de la calidad, autorización de circulación, almacenamiento, embarque de productos acabados, y los controles relacionados con estas operaciones.

fabricante

Compañía que lleva a cabo al menos una de las etapas de la fabricación.

autorización para comercializar (licencia del producto, certificado de registro)

Documento legal emitido por la autoridad competente en materia de reglamentación farmacéutica, que establece la composición y formulación detalladas del producto y las especificaciones de la farmacopea u otras especificaciones reconocidas de sus ingredientes y del producto final, y que incluye detalles sobre envasado, etiquetado y tiempo de conservación.

fórmula maestra

Documento (o conjunto de documentos) que especifique las materias primas con sus cantidades y materiales de envasado, y que incluya una descripción de los procedimientos y precauciones que deben tomarse para producir una cantidad específica de un producto acabado, como también las instrucciones para el procesado y el control durante el procesado.

registro maestro

Documento o conjunto de documentos que sirven como base para la documentación del lote (registro de lote en blanco).

envasado

Todas las operaciones, incluyendo las de llenado y etiquetado, a las que tiene que ser sometido un producto a granel para que se convierta en un producto acabado. El llenado estéril no sería considerado normalmente como parte del envasado, ya que se entiende por producto a granel el contenedor primario lleno, pero que aún no haya sido sometido al envasado final.

material de envasado

Cualquier material, incluyendo el material impreso, empleado en el envasado de un producto farmacéutico, excluyendo todo envase exterior utilizado para el transporte o embarque. Los materiales de envasado se consideran primarios cuando están destinados a estar en contacto directo con el producto, y secundarios cuando no lo están.

producto farmacéutico

Todo medicamento destinado al uso humano, o todo producto veterinario administrado a animales de los que se obtienen alimentos, presentado en su forma farmacéutica definitiva o como materia prima destinada a usarse en dicha forma farmacéutica, cuando está legalmente sujeto a inspección en el Estado Miembro exportador y en el Estado Miembro importador.

instrucciones de procesado

Véase la fórmula maestra.

producción

Todas las operaciones involucradas en la preparación de un producto farmacéutico, desde la recepción de los materiales, a través del procesado y el envasado, hasta llegar al producto acabado.

garantía de la calidad

Véase la Primera Parte.

control de la calidad

Véase la Primera Parte.

cuarentena

Estado de los materias primas o de envasado, o materiales intermedios, o productos a granel o acabados, aislados por medios físicos o por otros medios eficaces, mientras se espera una decisión acerca de su autorización, rechazo, o reprocesamiento.

reconciliación

Comparación, con un margen de tolerancia por las variaciones normales, entre la cantidad del producto o materiales teóricamente producidos o empleados, y la cantidad realmente producida o empleada.

recuperación (o mezcla)

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

reprocesado

Reelaboración de todo o parte de un lote de producto de calidad inaceptable en una etapa definida de la producción, de tal forma que su calidad se eleve hasta ser aceptable, por medio de una o más operaciones adicionales.

producto devuelto

Producto acabado enviado de vuelta al fabricante.

especificaciones

Documento que describe detalladamente las condiciones que deben reunir los productos o materiales usados u obtenidos durante la fabricación. Las especificaciones sirven de base para la evaluación de la calidad.

procedimiento de operación normalizado

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

materia prima

Toda sustancia de calidad definida empleada en la fabricación de un producto farmacéutico, excluyendo los materiales de envasado.

sistema

Patrón regulado de actividades y técnicas de acción recíproca, que se unen para formar un todo organizado.

comprobación

Acción documentada que demuestra que un procedimiento, proceso, equipo, material, actividad, o sistema conduce a los resultados previstos.

Primera Parte. Administración de la calidad en la industria farmacéutica: filosofía y elementos esenciales

En la industria farmacéutica en general, la administración de la calidad se define⁵ como el aspecto de la función administrativa que determina y pone en práctica la "política de la calidad", es decir la orientación y las intenciones generales de un organismo en lo que respecta a la calidad, en la forma como lo expresan y lo autorizan las autoridades superiores de dicho organismo.

Los elementos básicos de la administración de la calidad son:

- _ infraestructura apropiada o "sistema de calidad" que abarque la estructura, procedimientos, procesos, y recursos; y
- _ acciones sistemáticas necesarias para asegurar la confianza suficiente en que el producto (o servicio) satisface determinadas condiciones de calidad. El conjunto de esas acciones se denomina "garantía de la calidad".

⁵ Esta definición se conforma con la contenida en el Patrón Internacional ISO 9000.

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

En la fabricación y provisión de productos farmacéuticos, la terminología puede variar. En particular, rara vez se emplea la expresión "sistema de calidad", siendo "garantía de la calidad" la que generalmente abarca elementos tales como estructura organizativa, procedimientos, y procesos.

Los conceptos de garantía de la calidad, PAF, y control de la calidad constituyen aspectos de la administración de la calidad que se relacionan entre sí. Se los describe en este informe con el fin de hacer resaltar su fundamental importancia y su relación con la fabricación y el control de los productos farmacéuticos.

1. **Garantía de la calidad**

1.1 *Principio.* "Garantía de la calidad" es un concepto muy amplio que abarca todos los aspectos que individual o colectivamente influyen en la calidad del producto. Es el conjunto de medidas adoptadas con el fin de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad necesaria para el uso al que están destinados. Por tanto, la garantía de la calidad incorpora las PAF y otros factores, incluyendo aquellos que van más allá del alcance de esta guía, tales como el diseño y la elaboración del producto.

1.2 El sistema de garantía de la calidad apropiado para la fabricación de productos farmacéuticos debe asegurar:

- a) que los productos farmacéuticos estén diseñados y elaborados de tal forma que se tengan en cuenta los requisitos de las PAF y otros códigos relacionados, tales como la práctica adecuada de laboratorio (PAL)⁶ y la práctica clínica adecuada (PCL).

⁶ Este es un código que rige el ensayo de sustancias químicas con el fin de obtener datos acerca de sus propiedades y asegurar su inocuidad para el ser humano y para el medio ambiente. Difiere de la descripción de las "Prácticas adecuadas de laboratorio en los laboratorios de control gubernamentales" contenida en el 30_ Informe del Comité de Expertos de la OMS sobre Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas (Serie de Informes Técnicos de la OMS, N_ 748, 1987, Anexo 1).

- b) que las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito y que se adopten los requisitos de las PAF;
- c) que las responsabilidades gerenciales estén claramente especificadas en las descripciones de trabajo;
- d) que se tomen las medidas necesarias para la fabricación, provisión, y uso de materia prima y de envasado adecuados;
- e) que se efectúen todos los controles necesarios de las materias primas, productos intermedios, y productos a granel, y otros controles, calibraciones, y comprobaciones durante el procesado;
- f) que el producto acabado sea procesado y controlado correctamente y de acuerdo con los procedimientos definidos;
- g) que los productos farmacéuticos no sean vendidos ni suministrados antes de que las personas autorizadas (véase también la sección 10.6) hayan certificado que cada lote de producción ha sido fabricado y controlado en concordancia con los requisitos establecidos por las autoridades encargadas de la comercialización y con otras reglamentaciones pertinentes a la producción, control y expedición de los productos farmacéuticos;
- h) que se hayan tomado medidas adecuadas para asegurar, en todo lo posible, que los productos farmacéuticos sean almacenados por el fabricante, distribuidos, y subsiguientemente manejados de tal forma que la calidad se mantenga durante todo el período de actividad de dichos productos.
- i) que se establezca un procedimiento de auto-inspección y/o de auditoria de la calidad, mediante el cual se evalúe regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de garantía de la calidad.

1.3 El fabricante debe asumir la responsabilidad de la calidad de los productos farmacéuticos para asegurar que sean apropiados para el uso previsto, que reúnan los requisitos necesarios para autorizar su comercialización, y que no sean riesgosos para el paciente, debido a su inocuidad, calidad o eficacia inadecuadas. Las principales autoridades administrativas son responsables del cumplimiento de este objetivo de calidad, con la participación activa y el compromiso de numerosos departamentos a todos los niveles dentro de la compañía, de los proveedores y de los distribuidores. Para que sea posible alcanzar el mencionado objetivo cualitativo, se debe contar con un sistema de garantía de la calidad de amplio alcance y correctamente aplicado, que incorpore las prácticas adecuadas de fabricación y de control de la calidad. Es preciso que sea plenamente documentado y que su eficacia sea controlada. Todas las partes del sistema de garantía de la calidad deben ser atendidas por personal competente, y es necesario que se disponga de recintos, equipos e instalaciones adecuados.

2. **Prácticas adecuadas de fabricación de productos farmacéuticos (PAF)**

2.1 Dentro del concepto de garantía de la calidad, las prácticas adecuadas de fabricación constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Las reglamentaciones que rigen las PAF tienen por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos. Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada (en particular, por contaminantes imprevistos) y confusión (causada por la colocación de etiquetas equivocadas en los envases. El texto de las PAF exige:

- a) que todos los procesos de fabricación se definan claramente, se revisen sistemáticamente a la luz de la experiencia, y se compruebe que son el medio de fabricar productos farmacéuticos que tengan la calidad adecuada para cumplir con las especificaciones;
- b) que se comprueben las etapas críticas de los procesos de fabricación y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos;
- c) que se disponga de todos los medios necesarios, incluyendo los siguientes:
 - i) personal adecuadamente calificado y capacitado;
 - ii) infraestructura y espacio apropiados;
 - iii) equipos y servicios adecuados;
 - iv) materiales, envases, y etiquetas correctos;
 - v) procedimientos e instrucciones aprobados;
 - vi) almacenamiento y transporte apropiados; y
 - vii) personal, laboratorios, y equipos adecuados para efectuar los controles durante el proceso de producción, bajo la responsabilidad de la gerencia de producción;
- d) que las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sea específicamente aplicable a los medios de producción disponibles;
- e) que los operadores estén capacitados para efectuar correctamente los procedimientos;
- f) que se mantengan registros (en forma manual o por medio de aparatos de registro) durante la fabricación, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones definidas han sido en realidad

efectuados y que la cantidad y calidad del producto son las previstas; cualquier desviación significativa debe registrarse e investigarse exhaustivamente;

- g) que los registros referentes a la fabricación y distribución, los cuales permiten averiguar la historia completa de un lote, se mantengan de tal forma que sean completos y accesibles.
- h) que el almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de disminución de la calidad;
- i) que se establezca un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto, sea en la etapa de suministro o de venta;
- j) que se estudie toda queja contra un producto ya comercializado, como también que se investiguen las causas de los defectos de calidad, y se adopten medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos para prevenir que los defectos se repitan.

3. Control de la calidad

3.1 El control de la calidad es la parte de las PAF que se refiere al muestreo, especificaciones, y ensayo, como también a los procedimientos de organización, documentación, y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúen, y que no se permita la circulación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos, hasta que su calidad haya sido aprobada como satisfactoria. El control de la calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar presente en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto.

3.2 Todo poseedor de una autorización de fabricante debe contar con un departamento de control de la calidad⁷. Se considera de importancia fundamental que el control de la calidad sea independiente de la producción. El departamento de control de la calidad debe ser también independiente de otros departamentos, y estar bajo la autoridad de una persona calificada y experimentada, que tenga a su disposición uno o más laboratorios de control. Debe contar con recursos suficientes para asegurar que los procedimientos de control de la calidad puedan efectuarse con eficacia y confiabilidad. Los requisitos básicos del control de la calidad son los siguientes:

- a) Se debe contar con instalaciones adecuadas, personal capacitado, y procedimientos aprobados, a fin llevar a cabo el muestreo, la inspección, y el ensayo de materias primas,

⁷ Con excepción del poseedor de sólo una parte del proceso de fabricación en virtud de un contrato (véase la sección 8).

materiales de envasado, y productos intermedios, a granel, y acabados, y en caso que sea apropiado, para efectuar el control de las condiciones ambientales en relación con las PAF.

- b) Deben obtenerse muestras de materias primas, materiales de envasado, y productos intermedios, valiéndose de métodos y de personal aprobados por el departamento de control de la calidad.
- c) Los métodos de ensayo deben ser validados.
- d) Deben mantenerse registros (manualmente o mediante instrumentos registradores), que sirvan para demostrar que se han llevado a cabo todos los procedimientos de muestreo, inspección y ensayo, y que cualquier desviación ha sido plenamente registrada e investigada.
- e) Los productos terminados deben contener ingredientes que se adecuen a la composición cualitativa y cuantitativa del producto, conforme a su descripción en la autorización de comercialización; los ingredientes deben tener la pureza exigida, los envases apropiados y las etiquetas correspondientes.
- f) Deben registrarse los resultados de la inspección y ensayo de materiales y de productos intermedios, a granel y acabados, para verificar si cumplen con las especificaciones; el examen de un producto debe incluir la revisión y evaluación de la documentación de producción pertinente y un estudio de las desviaciones de los procedimientos especificados.
- g) No se debe autorizar la venta o suministro de ningún lote de productos antes de su certificación por la(s) persona(s) autorizada(s) en el sentido de que el lote conforme a los requisitos de la autorización de comercialización. En algunos países, la legislación exige que la autorización de circulación del lote provenga conjuntamente de la persona autorizada del departamento de producción y de la persona autorizada del departamento de control de la calidad.
- h) Debe retenerse un número suficiente de materia prima y productos para posibilitar un examen del producto en el futuro si fuere necesario; los productos retenidos deben guardarse en el paquete final, a menos que dicho paquete sea excepcionalmente voluminoso.

3.3 El departamento de control de calidad tendrá también otras atribuciones, tales como establecer, comprobar y poner en práctica todos los procedimientos de control de calidad, evaluar, mantener y almacenar las sustancias de referencia normalizadas, asegurar el correcto etiquetado de los envases de materiales y productos, asegurar que se controle la estabilidad de los ingredientes farmacéuticos activos, participar en la investigación de las quejas relacionadas con la calidad del producto, y participar en la vigilancia del medio ambiente. Todas estas

operaciones deben efectuarse conforme a los procedimientos escritos y, en los casos en que sea necesario, deben registrarse.

3.4 La evaluación del producto terminado debe abarcar todos los factores pertinentes, incluyendo las condiciones de producción, los resultados de los ensayos realizados durante el proceso de producción, la fabricación (incluyendo el envasado), la documentación, el cumplimiento de las especificaciones del producto acabado, y el examen del paquete final.

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

4. **Saneamiento e higiene**

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

5. **Validación**

5.1 Los estudios de validación constituyen una parte esencial de las PAF y deben efectuarse conforme a protocolos definidos de antemano. Debe prepararse y archivarse un informe escrito que resuma los resultados y las conclusiones registrados. Deben establecerse procesos y procedimientos sobre la base de un estudio de validación, los cuales se sometan periódicamente a una revalidación para asegurar que con ellos se puedan seguir obteniendo los resultados deseados. Se debe prestar especial atención a la validación de los procedimientos de procesado, pruebas y limpieza.

Validación del proceso

5.2 Los procesos de importancia crítica deben validarse prospectiva y retrospectivamente.

5.3 Siempre que se adopte una fórmula o método de preparación, se deben tomar medidas para demostrar que son adecuados para el procesado habitualmente empleado. Debe demostrarse que el proceso definido, utilizando los materiales y equipos especificados, da como resultado un producto que uniformemente posee la calidad exigida.

5.4 Se debe validar toda modificación importante del proceso de fabricación, incluyendo cualquier cambio en equipos o materiales que puedan influir en la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso.

6. **Quejas**

6.1 *Principio.* Todas las quejas y otras informaciones relacionadas con productos potencialmente defectuosos deben examinarse cuidadosamente de conformidad con procedimientos establecidos por escrito.

6.2 Debe ser designada una persona que se responsabilice de atender todas las quejas y de decidir qué medidas deben adoptarse, juntamente con personal suficiente para asistirle en esa tarea. Si la designación recae en una persona que no sea la misma "persona autorizada", entonces ésta debe ser informada acerca de toda queja, averiguación, o retiro de productos.

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

6.4 Toda queja acerca de un defecto en un producto debe ser registrada, incluyendo todos los detalles originales, e investigada cuidadosamente. La persona responsable del control de la calidad debe participar permanentemente en el estudio de estos problemas.

6.5 Si se descubre un defecto en un lote o si se sospecha que un defecto existe, se debe tener en cuenta si otros lotes deben también controlarse para determinar si han sido afectados por dicho defecto. En particular, deben someterse a control otros lotes que podrían contener sustancias reprocesadas provenientes del lote defectuoso.

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

6.7 Se debe tomar nota de todas las decisiones y medidas adoptadas como resultado de una queja y referirlas a los registros correspondientes al lote en cuestión.

6.8 Los registros de quejas deben ser revisados periódicamente para ver si existe algún indicio de que se repite algún problema específico que deba recibir atención especial, y que tal vez justifique que el producto sea retirado del comercio.

6.9 Se debe informar a las autoridades competentes si un fabricante tiene intenciones de adoptar alguna medida como resultado de un defecto del producto, su deterioro, o cualquier otro problema serio de calidad.

7. **Retiro de un producto**

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

7.2 Debe designarse a una persona como responsable de la ejecución y coordinación de las órdenes de retiro de un producto, que tenga a su disposición el personal suficiente para manejar todos los aspectos del retiro con la debida celeridad. Dicha persona debe ser independiente de los departamentos de venta y organización. Si esta persona es otra que la persona encargada de la autorización del producto, ésta debe ser informada acerca de toda operación de retiro.

7.3 Se debe determinar por escrito el procedimiento de la operación de retiro, el cual debe ser revisado y actualizado periódicamente. La operación de retiro de un producto debe iniciarse con rapidez, al menos al nivel de hospitales y farmacias.

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

7.5 Para que el retiro del producto sea efectivo, la persona responsable del retiro debe tener a su disposición los registros de distribución, los cuales deben contener información suficiente sobre los clientes mayoristas y los destinatarios de la distribución directa (incluyendo, en el caso de los productos exportados, los destinatarios que han recibido muestras para ensayos clínicos y muestras médicas).

7.6 Debe registrarse el desarrollo del proceso de retiro y redactarse un informe sobre el mismo, como también conciliarse los datos relacionados con las cantidades de productos distribuidos y retirados.

7.7 Periódicamente debe efectuarse una revisión y evaluación de la eficiencia del sistema de retiro.

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

8. **Producción y análisis por contrato**

8.1 *Principio.* La producción y el análisis por contrato deben ser definidos, mutuamente acordados, y controlados, con el fin de evitar malentendidos que puedan dar como resultado que un producto, trabajo, o análisis sean de calidad insuficiente. Debe existir un contrato escrito entre el contratante y el contratista, el cual estipule claramente las obligaciones de cada una de las partes. En el contrato debe establecerse claramente la forma en que la persona encargada de autorizar la circulación de cada lote de productos destinados a la venta, o de expedir el certificado de análisis, debe cumplir plenamente con sus responsabilidades.

Generalidades

8.2 Todas las gestiones relacionadas con la fabricación y análisis contractuales, incluyendo cualquier cambio propuesto en las disposiciones técnicas o de otra índole, deben conformarse a la autorización de comercialización referente al producto en cuestión.

8.3 Se debe contar con un contrato escrito que abarque la fabricación y/o análisis de productos, como también toda gestión técnica relacionada con éstos.

8.4 El contrato debe permitir que el contratante someta a auditoria las instalaciones del contratista.

8.5 En el caso del análisis por contrato, la persona autorizada es la responsable de dar la aprobación final antes de que se autorice la circulación del producto.

El contratante

8.6 El contratante es responsable de evaluar si el contratista es suficientemente competente para efectuar debidamente el trabajo o las pruebas requeridas, y de asegurar, por medio del contrato, que se cumplan las PAF descritas en esta guía.

8.7 El contratante habrá de facilitar al contratista toda la información necesaria para llevar a cabo correctamente todas las operaciones previstas en el contrato, conforme a la autorización de comercialización y a cualesquiera otros requisitos legales. El contratante debe asegurarse de que el contratista tiene pleno conocimiento de todos los problemas relacionados con el producto, el trabajo, y las pruebas, que pudieren poner en peligro las instalaciones, equipos, personal, otros materiales, u otros productos.

8.8 El contratante debe asegurarse de que todos los productos procesados y los materiales entregados por el contratista se conformen a todas las especificaciones correspondientes o bien que la comercialización del producto haya sido aprobada por la(s) persona(s) autorizada(s).

El contratista

8.9 El contratista debe contar con instalaciones, equipos, conocimientos, y experiencia suficientes para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo que le asigne el contratante. Para que un fabricante pueda llevar a cabo la fabricación contractual de productos, debe contar con la autorización respectiva.

8.10 El contratista no podrá ceder a un tercero en todo o en parte el trabajo que se le ha asignado por contrato sin la previa evaluación y aprobación por el contratante. En todo acuerdo entre el contratista y un tercero se deberá asegurar que éste tenga acceso a la misma información que el contratante, en lo que respecta a la fabricación o análisis de productos.

8.11 El contratista debe abstenerse de llevar a cabo cualquier actividad que pueda disminuir la calidad del producto fabricado y/o analizado para el contratante.

El contrato

8.12 Debe prepararse un contrato que especifique las responsabilidades del contratante y del contratista con relación a la fabricación y control del producto. Las partes del contrato que se

refieran a aspectos técnicos del mismo deben ser redactadas por personas competentes que tengan conocimientos suficientes en tecnología y análisis farmacológicos, y en las PAF. Las partes contratantes deben manifestar su mutua conformidad con todas las disposiciones relacionadas con la producción y el análisis, las cuales deben conformarse a la autorización de comercialización.

8.13 En el contrato se debe estipular la forma en que la persona responsable de autorizar la circulación del producto asegurará que el lote ha sido fabricado conforme a las exigencias de la autorización de comercialización y que ello ha sido comprobado.

8.14 En el contrato se debe estipular claramente quiénes son la(s) persona(s) responsable(s) de la adquisición, ensayo, y expedición de los materiales; de la producción y control de calidad, incluyendo el control durante el procesado; y del muestreo y análisis. En lo que respecta al análisis, debe establecerse en el contrato si el contratista habrá de obtener muestras dentro de las instalaciones del fabricante.

8.15 Los registros relacionados con la fabricación, análisis y distribución, como también las muestras de referencia, deben permanecer en manos del contratante o bien estar a su disposición. En caso que se reciban quejas o se alberguen sospechas de que existen defectos en el producto, todo registro que guarde relación con la evaluación de la calidad del producto, debe estar especificado en los procedimientos del contratante relacionados con el retiro del producto del mercado por defectos de fabricación, y deberá ser accesible para las partes contratantes.

8.16 En el contrato se debe describir el manejo de las materias primas, y productos a granel, intermedios y acabados, en caso de que sean rechazados. Se debe describir asimismo el procesamiento de información, si por el análisis efectuado según contrato se demuestra que el producto analizado debe ser rechazado.

9. **Autoinspección y auditorías de calidad**

9.1 *Principio.* La autoinspección tiene por objeto evaluar el cumplimiento por parte del fabricante de las PAF en todos los aspectos de la producción y del control de calidad. El programa de autoinspección debe diseñarse de tal forma que sirva para detectar cualquier deficiencia en el cumplimiento de las PAF y recomendar las medidas correctivas necesarias. La autoinspección debe efectuarse en forma regular, pudiendo realizarse también en ocasiones

especiales, como por ejemplo en caso de que un producto sea retirado del mercado o sea rechazado repetidas veces, o bien cuando las autoridades oficiales de salud han anunciado una inspección. En el grupo encargado de la autoinspección deben incluirse personas que puedan evaluar el cumplimiento de las PAF en forma objetiva. Todas las recomendaciones referentes a medidas correctivas deben ponerse en práctica. El procedimiento de autoinspección debe documentarse, y debe instituirse un programa efectivo de seguimiento.

Puntos de la autoinspección

9.2 Deben prepararse instrucciones escritas referentes a la autoinspección, a fin de establecer un mínimo de normas y requisitos uniformes que abarquen al menos los siguientes puntos:

- a) personal
- b) instalaciones, inclusive las destinadas al personal
- c) mantenimiento de edificios y equipos
- d) almacenamiento de materias primas y productos acabados
- e) equipos
- f) producción, y controles durante el procesado
- g) control de calidad
- h) documentación
- i) saneamiento e higiene
- j) programas de validación y revalidación
- k) calibración de instrumentos o sistemas de medición
- l) procedimientos de retiro de productos del mercado
- m) manejo de quejas
- n) control de etiquetas
- o) resultados de las autoinspecciones anteriores, y medidas correctivas adoptadas.

Equipo de autoinspección

9.3 La administración debe designar un equipo de autoinspección formado por personas locales expertas en sus respectivos campos y conocedoras de las PAF. Pueden integrar dicho equipo personas de la compañía o ajenas a ella.

Frecuencia de la autoinspección

9.4 La frecuencia de la autoinspección dependerá de las necesidades de cada compañía.

Informe de la autoinspección

9.5 Una vez terminada la autoinspección debe prepararse un informe sobre la misma, el cual incluirá:

- a) resultados de la autoinspección,
- b) evaluación y conclusiones, y
- c) medidas correctivas recomendadas.

Seguimiento

9.6 La administración de la compañía debe evaluar tanto la autoinspección como las medidas correctivas necesarias.

Auditoria de la calidad

9.7 Podría ser conveniente complementar la autoinspección con una auditoria de calidad, que consiste en un examen y evaluación de todo o parte del sistema de calidad, con el propósito específico de mejorarlo. Por lo general, la auditoria de la calidad se encarga a especialistas independientes ajenos a la compañía o bien a un equipo designado por la administración específicamente con ese fin. Dicha auditoria puede extenderse también a los proveedores y contratistas (véase la sección 8, "Producción y análisis por contrato").

Auditoria de los proveedores

9.8 En el departamento de control de la calidad y en otros departamentos pertinentes recaerá la responsabilidad de la aprobación de los proveedores a quienes se pueda confiar la responsabilidad de proveer materias primas y de envasado que reúnan las especificaciones establecidas.

9.9 Antes de que un proveedor sea aprobado e incluido en las especificaciones, debe ser evaluado. En esta evaluación se deben tener en cuenta los antecedentes del proveedor y la naturaleza de los materiales requeridos. Si es necesaria una auditoria, en ella debe

determinarse la capacidad del proveedor de cumplir con las normas de las PAF con respecto a los ingredientes farmacéuticos activos (véase la sección 18).

10. Personal

10.1 *Principio.* El establecimiento y mantenimiento de un sistema de garantía de la calidad adecuado, como también la apropiada fabricación y control de los medicamentos dependen de los recursos humanos. De ahí que se debe contar con suficiente personal calificado para que el fabricante pueda realizar las tareas de las cuales es responsable. Todas las personas involucradas deben comprender claramente sus responsabilidades, las cuales deben determinarse por escrito. Además deben conocer los principios de las PAF que les incumben.

Generalidades

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

10.3 El fabricante debe preparar un organigrama, y las tareas específicas de cada individuo deben definirse por escrito. Además, cada uno debe poseer la suficiente autoridad para cumplir con sus responsabilidades. Las respectivas tareas pueden ser delegadas, siempre que lo sean a personas idóneas. No debe haber vacíos ni superposiciones en las responsabilidades del personal en lo que respecta al cumplimiento de las PAF.

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

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

Personal principal

10.6 El personal principal incluye al jefe de producción, al jefe de control de la calidad, y la(s) persona(s) autorizada(s). Normalmente, los cargos más importantes deben llenarse con personal de tiempo completo. El jefe de producción debe ser independiente del de control de la calidad. En compañías muy grandes, tal vez sea necesario delegar algunas de las funciones, pero la responsabilidad no puede ser delegada.

10.7 El personal principal encargado de supervisar la fabricación y de los productos farmacéuticos y el control de su calidad debe poseer una educación científica y experiencia práctica adecuadas y acordes con las exigencias de la legislación nacional. Su educación debe incluir el estudio de una combinación adecuada de las siguientes ciencias: a) química (analítica u orgánica) o bioquímica, b) ingeniería química, c) microbiología, d) ciencias y tecnología farmacéuticas, e) farmacología y toxicología, f) fisiología, o g) otras ciencias afines. Debe poseer también experiencia práctica en la fabricación y garantía de la calidad de los productos farmacéuticos. A fin de obtener esa experiencia, puede ser necesario un período preparatorio, durante el cual ejerzan sus responsabilidades bajo la orientación de un profesional. Un experto debe poseer educación científica y experiencia práctica que le permitan tener criterio profesional independiente, basado en la aplicación de principios científicos a los problemas prácticos que se planteen en la fabricación y control de la calidad de los productos farmacéuticos. En Colombia, el profesional que reúne estas calidades es el químico farmacéutico.

10.8 Los jefes de los departamentos de producción y control de la calidad generalmente comparten algunas responsabilidades relacionadas con la calidad. Estas pueden incluir, según las reglamentaciones de cada país:

- a) autorización de procedimientos escritos u otros documentos, incluyendo modificaciones;
- b) vigilancia y control del lugar de fabricación;
- c) higiene de la planta;
- d) validación del proceso y calibración de los instrumentos de análisis;
- e) capacitación, abarcando los principios de la garantía de calidad y su aplicación;
- f) aprobación y vigilancia de proveedores de materiales;
- g) aprobación y vigilancia de los fabricantes contractuales;
- h) establecimiento y vigilancia de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos;
- i) retención de registros;
- j) vigilancia del cumplimiento de las exigencias de las PAF;

- k) inspección, investigación, y obtención de muestras, con el fin de controlar los factores que pidieran influir en la calidad de los productos.

10.9 El jefe del departamento de producción tiene generalmente las siguientes responsabilidades:

- a) asegurar que los productos se fabriquen y almacenen en concordancia con la documentación apropiada, a fin de obtener la calidad exigida;
- b) aprobar las instrucciones relacionadas con las operaciones de fabricación, incluyendo los controles durante el procesado, y asegurar su estricto cumplimiento;
- c) asegurar que los registros de producción sean evaluados y firmados por la persona designada, antes de que se pongan a disposición del departamento de control de la calidad;
- d) vigilar el mantenimiento del departamento en general, instalaciones y equipos;
- e) asegurar que se lleve a cabo las debidas comprobaciones del procesado y las calibraciones de los equipos de control, como también que esas comprobaciones se registren y que los informes estén disponibles;
- f) asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de producción, y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.

10.10 El jefe del departamento de control de la calidad por lo general tiene las siguientes responsabilidades:

- a) aprobar o rechazar las materias primas, de envasado, intermedios, a granel, y productos acabados;
- b) evaluar los registros de los lotes;
- c) asegurar que se lleven a cabo todas las pruebas necesarias;
- d) aprobar las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de pruebas, y otros procedimientos de control de la calidad;
- e) aprobar y controlar los análisis llevados a cabo por contrato;
- f) vigilar el mantenimiento del departamento, las instalaciones y los equipos;
- g) asegurar que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo las correspondientes a los procedimientos analíticos, y de los equipos de control;
- h) asegurar que se realice la capacitación inicial y continua del personal, y que dicha capacitación se adapte a las necesidades;

Otras funciones del departamento de control de la calidad se describen en la sección 3.2.

Capacitación

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

10.12 Además de la capacitación básica acerca de la teoría y práctica de las PAF, el personal nuevo debe recibir capacitación adecuada a las responsabilidades que se le asigna. La capacitación debe ser continua y periódicamente debe evaluarse su efectividad. Los programas de capacitación deben estar al alcance de todo el personal, y deben ser aprobados por el jefe de producción o el de control de la calidad, según corresponda. Asimismo, se debe llevar un registro de dichos programas.

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

10.14 Durante las sesiones de capacitación deben discutirse cuidadosamente el concepto de garantía de la calidad, y todas aquellas medidas que puedan elevar la comprensión y aplicación de dicho concepto.

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

Higiene personal

10.16 Todo el personal, antes de ser contratado y durante el tiempo de empleo, debe someterse a exámenes médicos. Además, el personal que realice inspecciones visuales debe someterse a exámenes oculares.

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

10.18 Si una persona muestra signos de estar enferma o sufre lesiones abiertas, de tal forma que pueda verse afectada la calidad de los productos, no debe permitírsele manipular materias primas, de envasado, o de procesado, o bien productos farmacéuticos, hasta que se considere que la condición ha desaparecido.

10.19 Se debe encarecer a todos los empleados a que informen a su supervisor inmediato acerca de condiciones (relativas a las instalaciones, equipos, o personal) que consideren que puedan influir negativamente en los productos.

10.20 Se debe evitar el contacto de las manos del operario con materias primas, materiales primarios de envasado, y productos intermedios o a granel.

10.21 Para asegurar la protección del producto contra la contaminación, el personal debe vestir ropas adecuadas a las labores que realiza, incluyendo cobertores para la cabeza. Una vez usadas, las ropas que volverán a usarse deben colocarse en contenedores separados y cerrados hasta que sean lavadas, y si fuere necesario, desinfectadas o esterilizadas.

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

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

11. **Instalaciones**

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

Generalidades

11.2 Las instalaciones deben estar ubicadas en un ambiente tal, que consideradas en conjunto con las medidas destinadas a proteger las operaciones de fabricación, ofrezcan el mínimo riesgo de contaminar materiales o productos.

11.3 Las instalaciones usadas para la fabricación de productos farmacéuticos deben estar diseñadas y construidas para facilitar el saneamiento adecuado.

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

11.5 La provisión de electricidad y las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser tales que no influyan negativamente, ya sea directa o indirectamente, en los productos farmacéuticos durante su fabricación y almacenamiento, o en el funcionamiento apropiado de los equipos.

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

Áreas accesorias

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

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

11.9 Si fuere posible, los talleres deben estar separados de las áreas de producción. Si las herramientas y repuestos se guardan en el área de producción, ellas deben guardarse en cuartos separados o en armarios destinados exclusivamente al efecto.

11.10 Los lugares destinados a los animales deben permanecer aislados de las demás áreas con entradas separadas (accesos para animales exclusivamente) y contar con aparatos de control del aire.

Áreas de almacenamiento

11.11 Las áreas de almacenamiento deben poseer la capacidad suficiente para el almacenamiento ordenado de materiales y productos de diversas categorías, es decir, materiales de partida y de envasado, materiales intermedios y a granel; productos acabados, en cuarentena, autorizados para expedición, devueltos, o retirados del mercado.

11.12 Las áreas de almacenamiento deben diseñarse o adaptarse para asegurar las buenas condiciones de almacenamiento. En particular, deben estar limpias y secas, y mantenidas a temperaturas aceptables. En los casos en que se requieren condiciones de almacenamiento especiales (determinada temperatura y humedad, por ejemplo), éstas deben establecerse, controlarse, y vigilarse.

11.13 En los lugares de recepción y despacho, los productos y materiales deben estar protegidos de las condiciones del tiempo. Las áreas de recepción deben diseñarse y equiparse de tal forma que los contenedores de materiales puedan limpiarse si fuere necesario antes de su almacenamiento.

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

11.15 Normalmente debe existir un área de muestreo para las materias primas que esté separada de las demás. Si el muestreo se efectúa en el área de almacenamiento, debe hacerse de tal forma que se impida la contaminación y la contaminación cruzada.

11.16 El almacenamiento de materiales o productos rechazados, retirados del mercado, o devueltos debe efectuarse por separado.

11.17 Los materiales sumamente activos, narcóticos, otros fármacos peligrosos, y las sustancias que presentan riesgos especiales de uso indebido, incendio, o explosión deben almacenarse en lugares seguros y bien protegidos.

11.18 Los materiales de envasado impresos son considerados sumamente importantes con respecto a la concordancia de los medicamentos con sus respectivas etiquetas, y debe prestarse especial atención al almacenamiento seguro y resguardado de dichos materiales.

Áreas de pesaje *(pueden ser parte del área de almacenamiento o del área de producción)*

11.19 El pesaje de las materias primas y la estimación de su rendimiento mediante esa operación generalmente se realizan en áreas separadas destinadas al pesaje, con dispositivos especiales para controlar el polvo, por ejemplo.

Área de producción

11.20 Con el objeto de reducir al mínimo el riesgo de peligro médico serio causado por la contaminación cruzada, se debe contar con instalaciones independientes y autónomas para la fabricación de ciertos productos farmacéuticos, tales como los materiales altamente sensibilizantes (la penicilina, por ejemplo) o preparaciones biológicas (microorganismos vivos, por ejemplo). La fabricación de algunos otros productos, tales como algunos antibióticos, hormonas, sustancias citotóxicas, productos farmacéuticos sumamente activos, y productos no farmacéuticos, no debe efectuarse en las mismas instalaciones. Asimismo, la fabricación de venenos técnicos, tales como pesticidas y herbicidas, normalmente no debe efectuarse en instalaciones empleadas en la fabricación de productos farmacéuticos. En casos excepcionales, puede permitirse el principio del trabajo "en campaña" es decir con intervalos de tiempo y limpieza adecuada entre una y otra producción, en las mismas instalaciones, siempre que se tomen precauciones especiales y se efectúen las validaciones necesarias.

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

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

11.23 Los materiales primarios de envasado, y los productos a granel intermedios que están expuestos al ambiente, las superficies interiores (paredes, pisos, y cielorrasos) deben tener un terminado suave y estar libres de grietas y aberturas, y no despedir partículas. Además, deben ser fáciles de limpiar adecuadamente, y si es necesario, de desinfectar.

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

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

11.26 Las áreas de producción deben tener una ventilación efectiva, con instalaciones de control de aire (incluyendo el control de la temperatura, y donde se necesario, de la humedad y de las filtraciones) adecuadas a los productos que en ellas se manipulan, a las operaciones realizadas, y al ambiente exterior. Dichas áreas deben ser vigiladas regularmente durante el proceso de producción y fuera de él, con el fin de asegurar el cumplimiento de sus especificaciones de diseño.

11.27 Las instalaciones de envasado de productos farmacéuticos deben estar diseñadas y planificadas de tal forma que se eviten confusiones y contaminaciones cruzadas.

11.28 Las áreas de producción deben estar bien iluminadas, especialmente donde se efectúan los controles en línea de producción.

Area de control de calidad

11.29 Los laboratorios de control de calidad deben estar separados de las áreas de producción. A su vez, las áreas donde se emplean métodos de prueba biológicos, microbiológicos o por radioisótopos, deben estar separadas entre sí.

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

11.31 En el diseño del laboratorio debe contemplarse el empleo de materiales de construcción adecuados. Además, se debe prever una adecuada ventilación y prevenir la formación de vapores nocivos. Los laboratorios biológicos, microbiológicos, y de radioisótopos deben contar con instalaciones independientes, entre ellas las de control de aire.

11.32 Podría ser necesario contar con un cuarto separado para los instrumentos, a fin de protegerlos de las interferencias eléctricas, las vibraciones, la humedad excesiva, y otros factores externos, o bien para el caso de que sea necesario aislarlos.

12. Equipos

12.1. *Principio.* Los equipos se deben diseñar, construir, adaptar, ubicar, y mantener de conformidad a las operaciones que se habrán de realizar. El diseño y ubicación de los equipos deben ser tales que se reduzca al mínimo el riesgo de que se cometan errores, y que se pueda efectuar eficientemente la limpieza y mantenimiento de los mismos, con el fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo y la suciedad, y en general todo aquello que pueda influir negativamente en la calidad de los productos.

12.2 La instalación de los equipos se debe hacer de tal manera que el riesgo de error y contaminación sea mínimo.

12.3 La cañería fija debe tener carteles que indiquen su contenido y, si es posible, la dirección del flujo.

12.4 Todas las cañerías y otros artefactos de servicios deben marcarse debidamente y, cuando se trata de gases y líquidos, debe prestarse especial atención a que se empleen conexiones o adaptadores que no sean intercambiables entre sí.

12.5 Para llevar a cabo las operaciones de producción y control se debe contar con balanzas y otros equipos de medición, dotados del alcance y precisión adecuados, los cuales deben ser calibrados conforme a un cronograma fijo.

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

12.7 El diseño de los equipos de producción debe ser tal que permita la limpieza fácil y completa sobre la base de un cronograma fijo.

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

12.9 Deben seleccionarse instrumentos de limpieza y lavado que no constituyan fuente de contaminación.

12.10 Los equipos de producción no deben presentar riesgos para los productos. Las partes de los equipos de producción que entran en contacto con el producto no deben ser reactivos, aditivos, ni absorbentes, hasta tal punto que puedan influir en la calidad del producto.

12.11 Siempre que sea posible, los equipos defectuosos deben ser eliminados de las áreas de control de la calidad, o al menos identificados claramente como tales.

13. **Materiales**

13.1 *Principio.* El principal objetivo de una fábrica de productos farmacéuticos es fabricar productos acabados para uso de los pacientes mediante una combinación de materiales (activos, auxiliares y de envasado). Se debe prestar atención especial a los materiales empleados.

Generalidades

13.2 Todos los materiales que ingresan a la fábrica deben ser sometidos a cuarentena inmediatamente después de su recepción o procesamiento, hasta que sea autorizado su uso o distribución.

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

Materias primas⁸

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

13.5 Las materias primas deben adquirirse solamente de los proveedores que figuran en la especificación respectiva, y siempre que sea posible, directamente del productor. Se recomienda que el tema de las especificaciones establecidas por el fabricante para los materiales de partida sea discutido por éste con los proveedores. Es conveniente que el fabricante y los proveedores deliberen acerca de todos los aspectos de la producción y del control de materias primas, incluyendo la manipulación, etiquetado, requisitos de envasado, como también los procedimientos que deben observarse en caso de queja o rechazo.

13.6 En cada envío se deben revisar los contenedores para comprobar que el envase y el sello no hayan sido alterados, y que haya concordancia entre el pedido, la nota de envío, y las etiquetas del proveedor.

13.7 Se deben revisar todos los materiales recibidos, para asegurar que el envío corresponda al pedido. Los contenedores deben limpiarse si fuere necesario, y deben incluirse los datos correspondientes en las etiquetas.

13.8 Cualquier daño en los contenedores u otro problema que pueda influir negativamente en la calidad de un producto debe registrarse y comunicarse al departamento de control de calidad para su debida investigación.

⁸ Véase también la Sección 18 de la Tercera Parte.

13.9 Si un envío de materiales está compuesto de diversos lotes, cada lote debe considerarse independientemente para el muestreo, ensayo, y autorización.

13.10 Las materias primas del área de almacenamiento deben ser etiquetados adecuadamente. Las etiquetas deben contener la siguiente información, como mínimo;

- a) el nombre con que ha sido designado el producto, y cuando fuere aplicable, el código de referencia;
- b) el(los) número(s) de lote(s) asignado(s) por el proveedor, y si lo(s) hubiere, el (los) número(s) de lote(s) asignado(s) por el fabricante al recibirlo(s);
- c) siempre que sea apropiado, la condición de los contenidos (en cuarentena, en prueba, autorizados, rechazados, devueltos, o retirados, por ejemplo);
- d) cuando corresponda, la fecha de caducidad, o la fecha después de la cual se hace necesaria una nueva prueba.

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

13.11 Deben adoptarse procedimientos o medidas adecuados para asegurar la identidad del contenido de cada recipiente de materia prima. Asimismo, se deben identificar los recipientes de material a granel de los cuales se han retirado muestras.

13.12 Se deben utilizar exclusivamente materias primas autorizados por el departamento de control de la calidad, y que estén dentro de su tiempo de conservación.

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

13.14 El peso y volumen de cada material expedido deben ser controlados y esta operación debe registrarse.

13.15 Los materiales expedidos para cada lote del producto final deben mantenerse juntos, y deben ser visiblemente etiquetados como tales.

Materiales de envasado

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

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

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

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

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

Productos intermedios y a granel

13.21 Los productos intermedios y a granel deben ser mantenidos en condiciones apropiadas.

13.22 Al ser recibidos, los productos intermedios y a granel adquiridos como tales, deben ser manejados como si fueran materias primas.

Productos acabados

13.23 Los productos acabados deben mantenerse en cuarentena hasta su expedición final, después de lo cual deben almacenarse como existencia utilizable, en las condiciones establecidas por el fabricante.

13.24 La evaluación de los productos acabados y la documentación necesaria para que la venta de dichos productos sea autorizada se describen en la sección 5, "Prácticas adecuadas de control de la calidad".

Materiales rechazados y recuperados

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

13.26 Sólo en casos excepcionales habrán de reprocesarse los productos rechazados. El reprocesado será permitido solamente si no se ve afectada la calidad del producto, si se reúnen todas las especificaciones, y si se efectúa de conformidad con un proceso bien definido y autorizado, una vez hecha la evaluación de los riesgos existentes. Se debe registrar el reprocesado, y asignarse un nuevo número al lote reprocesado.

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

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

Productos retirados

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

Productos devueltos

13.30 Los productos provenientes del mercado que hayan sido devueltos deben ser eliminados, a menos que se tenga la certeza de que su calidad es satisfactoria; podrá considerarse su

reventa, su reetiquetado o su inclusión en un lote subsiguiente, una vez que haya sido evaluado por el departamento de control de la calidad, de conformidad con un procedimiento escrito. En esa evaluación deberá tenerse en cuenta la naturaleza del producto, cualquier condición especial de almacenamiento que requiera, la condición en que se encuentra y su historia, y el tiempo transcurrido desde su expedición. En caso de existir alguna duda con respecto a la calidad del producto, no podrá considerarse apto para un nuevo despacho o uso, aun cuando pueda ser posible un reprocesado químico básico para recuperar el ingrediente activo. Todas las acciones efectuadas deben registrarse debidamente.

Reactivos y medios de cultivo

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

13.32 Los reactivos hechos en el laboratorio deben prepararse de conformidad con procedimientos escritos y deben etiquetarse debidamente. En la etiqueta se debe indicar la concentración, el factor de normalización, el tiempo de conservación, la fecha en que debe efectuarse la renormalización, y las condiciones de almacenamiento. La etiqueta debe estar firmada y fechada por la persona que haya preparado el reactivo.

13.33 Se deben aplicar tanto controles positivos como negativos, a fin de verificar si los medios de cultivos son apropiados. El tamaño del inóculo utilizado en los controles positivos debe ser apropiado para la sensibilidad requerida.

Patrones de referencia

13.34 Los patrones de referencia pueden estar disponibles en forma de patrones de referencia oficiales. Los patrones de referencia preparados por el fabricante deben ser analizados, autorizados, y almacenados como patrones de referencia oficiales. Asimismo, deben mantenerse en un área segura bajo la responsabilidad de una persona designada al efecto.

13.35 Los patrones de referencia oficiales deben utilizarse sólo para el propósito descrito en la monografía correspondiente.

13.36 Pueden establecerse patrones secundarios o de trabajo mediante el empleo de pruebas y controles adecuados a intervalos regulares, para garantizar la normalización. Todo patrón de referencia preparado en la fábrica misma debe basarse en los patrones de referencia oficiales, cuándo éstos están disponibles.

13.37 Todo patrón de referencia debe almacenarse y emplearse de tal forma que no se vea afectada su calidad.

Materiales desechados

13.38 Deben adoptarse las medidas necesarias para el almacenamiento apropiado y seguro de los materiales desechados a ser eliminados. Las sustancias tóxicas y los materiales inflamables deben almacenarse en contenedores de adecuado diseño, separados, y cerrados, de conformidad a la legislación de cada país.

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

Miscelánea

13.40 No se debe permitir que insecticidas, agentes de fumigación, y materiales de saneamiento contaminen equipos, materias primas, materiales de envasado, materiales de procesado, o productos acabados.

14. Documentación

14.1 *Principio.* La buena documentación es una parte esencial del sistema de garantía de la calidad y, por tanto, debe estar relacionada con todos los aspectos de las PAF. Tiene por objeto definir las especificaciones de todos los materiales y métodos de fabricación e inspección; asegurar que todo el personal involucrado en la fabricación sepa lo que tiene que hacer y cuándo hacerlo; asegurar que todas las personas autorizadas posean toda la información necesaria para decidir acerca de la autorización de la venta de un lote de medicamentos; y

proporcionar a la auditoria los medios necesarios para investigar de la historia de un lote sospechoso de tener algún defecto. El diseño y la utilización de un documento depende del fabricante. En algunos casos todos o algunos de los documentos mencionados a continuación podrán integrar un conjunto de documentos, pero por lo general permanecerán separados.

Generalidades

14.2 Todos los documentos deben ser diseñados, revisados, y distribuidos cuidadosamente. Deben cumplir con las exigencias pertinentes enunciadas en las autorizaciones de fabricación y comercialización.

14.3 Los documentos deben ser aprobados, firmados, y fechados por las personas autorizadas. Ningún documento debe modificarse sin autorización.

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

14.5 Los documentos deben revisarse regularmente y mantenerse actualizados. Si se modifica un documento, se debe establecer un sistema por el cual se impida el uso accidental de documentos que ya hayan sido modificados.

14.6 Cuando en un documento deben ingresarse datos, éstos deben ser claros, legibles, e indelebles. Debe haber suficiente espacio para el ingreso de todos los datos solicitados.

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

14.8 Debe mantenerse un registro de todas las acciones efectuadas o completadas, de tal forma que se pueda tomar conocimiento de todas las actividades importantes relacionadas con la fabricación de productos farmacéuticos. Todos los registros, incluyendo los referentes a los procedimientos normalizados de operación, se deben mantener por un año, como mínimo, después de la fecha de caducidad del producto acabado.

14.9 Está permitido registrar datos por medio de sistemas electrónicos de procesamiento de datos, o bien por sistemas fotográficos u otros medios confiables. Las fórmulas maestras y los procedimientos normalizados de operación detallados que se refieran al sistema en uso deben estar disponibles, y debe verificarse la exactitud de los registros. Si la documentación se maneja a través de métodos de procesamiento de datos, sólo las personas autorizadas podrán ingresar nuevos datos a la computadora o modificar los existentes, y se debe mantener un registro de las modificaciones y supresiones; para el acceso al sistema debe establecerse un santo y seña u otro medio de restringirlo, y el ingreso de datos importantes debe verificarse independientemente. Los registros de lotes archivados electrónicamente deben ser protegidos mediante una grabación de reserva en cinta magnética, microfilm, impresos, u otros medios. Es especialmente importante que, durante el período de retención, pueda disponerse fácilmente de los datos pertinentes.

Documentos exigidos

Etiquetas

14.10 Las etiquetas colocadas en los recipientes, equipos, o instalaciones deben ser claras e inequívocas, y preparadas de conformidad con el formato establecido por la compañía. A menudo resulta conveniente que en las etiquetas se usen colores, además de palabras, para indicar la condición en que se encuentra el producto (en cuarentena, aceptado, rechazado, o estéril, por ejemplo).

14.11 Todos los productos farmacéuticos acabados deben ser identificados mediante la etiqueta, de la forma exigida por las leyes del país respectivo, y conteniendo los siguientes datos, como mínimo:

- a) el nombre del producto farmacéutico;
- b) una lista de los ingredientes activos (con sus respectivas denominaciones comunes internacionales, cuando corresponda), con indicación de la cantidad de cada uno, y una declaración de los contenidos netos, como por ejemplo, el número de unidades farmacéuticas, peso, o volumen;
- c) número de lote asignado por el fabricante;
- d) fecha de caducidad, en forma no codificada;
- e) condiciones especiales de almacenamiento o manipulación que pidieran ser necesarias;

- f) indicaciones de uso, y advertencias o precauciones que pidieran ser necesarias; y
- g) nombre y dirección del fabricante o de la compañía o la persona responsable de colocar el producto en el mercado.

14.12 Para los patrones de referencia, la etiqueta o documento adjunto debe indicar la concentración, fecha de fabricación, fecha de caducidad, fecha en que el cierre se abre por primera vez, y condiciones de almacenamiento, en los casos apropiados.

Especificaciones y procedimientos de prueba

14.13 Los procedimientos de prueba descritos en los documentos deben ser comprobados en el contexto de las instalaciones disponibles antes de que sean adoptados para las pruebas correspondientes.

14.14 Deben establecerse especificaciones adecuadamente autorizadas y fechadas, incluyendo pruebas de identidad, contenido, pureza, y calidad, tanto para las materias primas y de envasado como para los productos acabados; cuando sea apropiado, se establecerán también especificaciones para los productos intermedios o a granel. Deben incluirse también especificaciones para agua, disolventes, y reactivos (ácidos y bases, por ejemplo) usados en la producción.

14.15 Cada especificación debe ser aprobada y mantenida por la unidad de control de la calidad. En las secciones 14.18-14.21 se hace referencia a las especificaciones para las materias primas, intermedios, y productos a granel y acabados.

14.16 Tal vez sea necesario efectuar revisiones periódicas de las especificaciones para estar de acuerdo con las nuevas ediciones de la farmacopea del país u otros compendios oficiales.

14.17 En el laboratorio de control de la calidad deben estar a disposición farmacopeas, patrones de referencia, espectros de referencia, y otros materiales de referencia.

Especificaciones para las materias primas y de envasado

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

- a) el nombre designado (la denominación común internacional, cuando corresponda) y el código de referencia interna;
- b) la referencia, si la hubiere, a una monografía de la farmacopea; y
- c) normas de calidad y cantidad, con los límites de aceptación.

Según las prácticas de la compañía, pueden agregarse otros datos a las especificaciones, tales como:

- a) datos referentes al proveedor y al productor original de los materiales;
- b) una muestra de los materiales impresos;
- c) instrucciones para el muestreo y las pruebas, o una referencia a los procedimientos;
- d) condiciones de almacenamiento y precauciones que deben tomarse;
- e) el tiempo máximo de almacenamiento permitido antes de un nuevo examen.

Los materiales de envasado deben conformarse a las especificaciones, destacando la importancia de que dichos materiales sean compatibles con el producto farmacéutico que contienen. Los materiales deben examinarse para verificar si no tienen defectos importantes, como también si las marcas que los identifican son correctas.

14.19 En los documentos que describen los procedimientos de prueba se debe indicar la frecuencia exigida para la revaloración de cada uno de las materias primas, según lo determine su estabilidad.

Especificaciones para productos intermedios y a granel

14.20 Se debe contar con especificaciones para los productos intermedios y a granel en caso de que éstos sean adquiridos o expedidos, o si los datos obtenidos de los productos intermedios se utilizan en la evaluación del producto final. Dichas especificaciones deben ser similares a las especificaciones para las materias primas o para los productos acabados, como corresponda.

Especificaciones para productos acabados

14.21 Las especificaciones para productos acabados deben incluir:

- a) El nombre designado del producto y el código de referencia, si corresponde;
- b) El(los) nombre(s) designado(s) del(los) ingrediente(s) activo(s) (y si corresponde, la(s) denominación(es) común(es) internacional(es));
- c) La fórmula o una referencia a la fórmula;
- d) Una descripción de la forma farmacéutica y detalles del envase.
- e) Instrucciones para efectuar el muestreo y las pruebas, o una referencia a estos procedimientos
- f) Las normas de calidad y de cantidad, con los límites de aceptabilidad.
- g) Condiciones de almacenamiento y precauciones cuando sea aplicable.
- h) Tiempo de vida útil.

Fórmula maestra

14.22 La fórmula maestra autorizada deberá existir para cada producto y tamaño de lote que vaya a ser fabricado.

14.23 La fórmula maestra deberá incluir:

- a) Nombre completo del producto, con el código y referencia del producto, dado en las especificaciones.
- b) Descripción de la forma farmacéutica, dosis, contenido de principio activo y tamaño de lote.
- c) Lista de todos los materiales a ser utilizados (con nombre genérico cuando sea aplicable) y la cantidad de cada uno. Si la sustancia es exclusiva, indicar el nombre y la referencia.
- d) Las especificaciones esperadas para el producto final, con los límites de aceptación; y las de los productos intermedios relevantes, cuando sea aplicable.
- e) Descripción de los procesos y localización de los principales equipos a ser utilizados.
- f) El método o referencia de los métodos utilizados en la preparación crítica de los equipos. Por ejemplo, limpieza (especialmente después de la elaboración o cambio de producto), acondicionamiento, calibración, esterilización etc.
- g) Descripción detallada, paso a paso de las instrucciones del proceso (Ej.: chequeo de materiales, pretratamiento, secuencia de la adición de materiales, tiempo de mezclas, temperaturas etc)

- h) Las instrucciones para los controles en proceso, con sus respectivos límites.
- i) Cuando sea necesario, los requisitos para almacenamiento del producto, incluyendo el envase, etiquetado y las condiciones especiales de almacenamiento.
- j) Las precauciones especiales que deben observarse.

Instrucciones de envasado

14.25 Se debe contar con instrucciones de envasado autorizadas oficialmente para cada producto, tamaño del envase y tipo de producto. Normalmente ellas deben incluir, o hacer referencia a:

- a) El nombre del producto.
- b) Una descripción de su forma farmacéutica, potencia y método de aplicación, cuando corresponda.
- c) El tamaño del envase, en lo que respecta a su número, peso, o volumen del producto en el recipiente final.
- d) Una lista completa de todos los materiales de envasado exigidos para un lote de tamaño normal, incluyendo cantidades, tamaños y tipos con el código o número de referencia relacionados con las especificaciones para cada material de envasado.
- e) Cuando sea apropiado, un ejemplo o copia de los materiales impresos de envasado correspondientes, con indicación del lugar donde se han colocado el número de lote y la fecha de caducidad del producto.
- f) Precauciones especiales a ser observadas, incluyendo un cuidadoso examen del área de envasado y de los equipos, a fin de cerciorarse de que la línea de producción esté en condiciones adecuadas antes de comenzar las operaciones.
- g) Una descripción de la operación de procesado, incluyendo cualquier operación subsidiaria importante, y de los equipos a ser usados.
- h) Detalles a cerca de los controles durante el procesado, con instrucciones para el muestreo y los límites de aceptabilidad.

Registro del procesado de lotes.

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

14.27 Antes de comenzar una operación de procesado, se debe verificar si los equipos y el lugar trabajo está libres de productos, documentos o materiales correspondientes al proceso anterior, que ya no se requieren para el proceso que está por iniciarse, y que los equipos estén limpios y preparados para el uso. Dicha verificación debe registrarse.

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

- a) El nombre del producto.
- b) El número del lote que se está fabricando.
- c) Fechas y horas de inicio de las etapas intermedias importantes, y del completamiento de la producción.
- d) El nombre de la persona responsable de cada etapa de producción.
- e) Las iniciales del (los)operador (es) de las diversas etapas más importantes de la producción y, cuando corresponda, de la (s) persona (s) que verificó (verificaron) cada una de éstas operaciones (control de peso por ejemplo).
- f) El número de lote y/o número de análisis de control, y las cantidades de cada una de las materias primas que se hayan pesado (incluyendo el número de lote y la cantidad de cualquier material recuperado o reprocesado que se haya agregado).
- g) Cualquier operación o hecho relacionados con el procesado y los equipos utilizados.
- h) Los controles efectuados durante el procesado y las iniciales de la(s) persona(s) que los haya efectuado, como también los resultados obtenidos.
- i) La cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas pertinentes de la fabricación (rendimiento), juntamente con comentarios o explicaciones acerca de las desviaciones significativas del rendimiento esperado.
- j) Notas detalladas acerca de problemas especiales, incluyendo una autorización firmada referente a toda desviación de la fórmula maestra.

Registro del envasado de lotes

14.29 Debe mantenerse un registro del envasado de lotes para cada uno de los lotes o partes de lotes procesados. Dicho registro debe basarse en las partes pertinentes de las instrucciones de envasado, y el sistema de preparación del mismo debe tener por objeto evitar los errores de transcripción.

14.30 Antes de comenzar una operación de envasado, debe verificarse que los equipos y lugar de trabajo estén libres de productos anteriores, documentos, y materiales que no se requieren para el proceso que está por iniciarse, y que los equipos estén limpios y preparados para el uso. Dicha verificación debe registrarse.

14.31 La siguiente información debe registrarse en el momento de efectuarse cada acción, y debe identificarse claramente a la persona responsable mediante su firma o santo y seña electrónico:

- a) El nombre del producto, el número del lote, y la cantidad de material a granel a ser envasado, como también el número de lote y la cantidad de producto acabado que se espera obtener, y la cantidad real obtenida y la conciliación.
- b) La fecha(s) y hora(s) de las operaciones de envasado.
- c) El nombre de la persona responsable que efectúa la operación de envasado.
- d) Las iniciales de los operadores de cada una de las etapas significativas.
- e) Los controles efectuados con el fin de verificar la identidad y conformidad con las instrucciones de envasado, incluyendo los resultados de los controles durante el procesado.
- f) Los detalles de las operaciones de envasado efectuadas, incluyendo referencias a los equipos y a las líneas de envasado utilizadas, y de ser necesario, las instrucciones para dejar el producto sin envasar, o bien un registro de la devolución al área de almacenamiento de un producto que no se haya envasado.
- g) De ser posible, muestras de los materiales impresos utilizados en el envasado, incluyendo muestras que tienen el número de lote, fecha de caducidad, y cualquier otro dato sobreimpreso.
- h) Notas acerca de cualquier problema especial, incluyendo detalles de cualquier desviación de las instrucciones de envasado, con la autorización escrita de la persona responsable.
- i) Las cantidades y números de referencia o identificación de todos los materiales impresos usados en el envasado y los productos a granel expedidos, utilizados, eliminados, o devueltos al inventario, y las cantidades de producto obtenidas, con el fin de hacer posible una adecuada conciliación.

Procedimientos de operación (normalizados) y registros

14.32 Debe establecerse procedimientos de operación y registros normalizados para la recepción de cada envío de materias primas y de materiales primarios y de envasado impresos.

14.33 Los registros de recepción deben incluir:

- a) El nombre del material que consta en la nota de envío y en los recipientes.
- b) El nombre y/o código dado al material en el lugar de recepción, si es diferente al del inciso (a).
- c) La fecha de recepción.
- d) El nombre del proveedor y, de ser posible, el del fabricante.
- e) El número de lote o referencia usado por el fabricante.
- f) La cantidad total recibida, y el número de recipientes recibidos.
- g) El número asignado al lote después de su recepción.
- h) Cualquier comentario que sea pertinente (la condición en que se encuentran los recipientes, por ejemplo).

14.34 Debe establecerse procedimientos de operación normalizados para el etiquetado interno, la cuarentena, y el almacenamiento de las materias primas, los de envasado, y otros materiales, como sea apropiado.

14.35 Debe establecerse procedimientos de operación normalizados para cada instrumento y equipo, y debe colocarse la transcripción escrita de los mismos acerca de dichos instrumentos y equipos.

14.36 Debe establecerse procedimientos de operación normalizados para el muestreo, los cuales especifiquen la(s) persona(s) autorizada(s) para recoger muestras.

14.37 las instrucciones referentes al muestreo deben incluir:

- a) El método y el plan de muestreo.
- b) El equipo a ser empleado.
- c) Precauciones que deben tomarse para evitar la contaminación del material o el deterioro de su calidad.
- d) Las cantidades de las muestras a ser recogidas.
- e) Instrucciones referentes a alguna subdivisión de la muestra.
- f) El tipo de recipientes a usarse para las muestras, y si son recipientes aptos para el muestreo aséptico o para el muestreo normal.
- g) Precauciones especiales que deban tomarse, especialmente en lo referente al muestreo de material estéril o nocivo.

14.38 Debe establecerse un procedimiento normalizado de operación que incluya los detalles del sistema de numeración de lotes, con el objeto de asegurar que cada lote de producto intermedio, a granel, o acabado se identifique con un número de lote específico.

14.39 Los procedimientos normalizados de operaciones para la numeración de los lotes que se apliquen a la etapa de procesado y a la etapa respectiva de envasado deben estar relacionados entre sí.

14.40 Al establecer un procedimiento normalizado de operación para la numeración de los lotes se debe asegurar que no se repitan los mismos números de lotes; esto se aplica también al reprocesado.

14.41 La asignación de números a los lotes debe registrarse inmediatamente, en un libro diario de operaciones, por ejemplo. En el registro debe incluirse la fecha de asignación, la identidad del producto y el tamaño del lote.

14.42 Debe establecerse por escrito los procedimientos para los análisis que se efectúan con materiales y productos en las distintas etapas de la fabricación, describiendo los métodos y equipos empleados. Deben registrarse las pruebas efectuadas.

14.43 Los registros de los análisis deben incluir, como mínimo, los siguientes casos:

- a) El nombre del material o producto, y cuando corresponda, de la forma farmacéutica.
- b) El número del lote, y cuando corresponda, el nombre del fabricante y/o del proveedor.
- c) Referencias a las especificaciones y procedimientos de análisis pertinentes.
- d) Los resultados de los análisis, incluyendo observaciones y cálculos, y referencia a las especificaciones (límites).
- e) Las fechas de los análisis.
- f) Las iniciales de las personas que efectuaron los análisis.
- g) Las iniciales de las personas que verificaron los análisis y los cálculos, cuando corresponda.
- h) Una indicación clara de la autorización o rechazo (o alguna otra disposición sobre la condición del material o producto), y la fecha y la firma de la persona designada como responsable.

14.44 Debe establecerse por escrito los procedimientos de autorización y rechazo de los

materiales y productos, y especialmente el procedimiento para la autorización de venta de un producto acabado por una persona autorizada.

14.45 Debe mantenerse registros de la distribución de cada lote de un producto, a fin de facilitar el retiro del lote si fuese necesario.

14.46 Debe establecerse procedimientos normalizados de operaciones y registros de las acciones efectuadas, como también, cuando sea apropiado, de las conclusiones resultantes, acerca de lo siguiente:

- a) Ensamblaje de equipos y su comprobación.
- b) Aparatos de análisis y su calibración.
- c) Mantenimiento, limpieza, y saneamiento.
- d) Cuestiones relativas al personal, incluyendo idoneidad, capacitación, vestimenta, e higiene.
- e) Control del medio ambiente.
- f) Control de animales e insectos nocivos.
- g) Quejas.
- h) Retiros de productos del mercado.
- i) Devoluciones.

14.47 Debe mantenerse libros diarios de operaciones con los equipos importantes e indispensables, y en ellos deben registrarse, como sea apropiado, las comprobaciones, calibraciones, mantenimiento, limpieza o reparaciones, incluyendo fechas e identidad de las personas que llevan a cabo esas operaciones.

14.48 Debe registrarse debidamente y en orden cronológico el uso dado a los equipos importantes e indispensables, y las áreas en que han sido procesados los productos.

14.49 Debe establecerse por escrito procedimientos por los cuales se asigne la responsabilidad por el saneamiento, describiendo detalladamente los horarios de limpieza, métodos, equipos, y materiales a ser empleados, y las instalaciones objeto de la limpieza. Dichos procedimientos escritos deben cumplirse.

Segunda Parte

Buenas prácticas de producción y control de calidad

15. Buenas prácticas de producción. 1

15.1 Principio. De conformidad con las autorizaciones de fabricación y comercialización, en las operaciones de producción se deben cumplir procedimientos claramente definidos, con el objeto de obtener productos que reúnan las condiciones de calidad exigidas.

Generalidades

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

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

15.4 En la medida de lo necesario, debe efectuarse el control de los rendimientos y la conciliación de las cantidades para asegurar que no haya discrepancias que superen los límites aceptables.

15.5 15.5 No deben llevarse a cabo operaciones con diferentes productos simultánea o consecutivamente en la misma habitación, a menos que no haya riesgo alguno de confusión o contaminación cruzada.

15.6 En todo momento durante el procesado, todos los materiales, recipientes a granel, equipos principales y, cuando sea apropiado, las habitaciones utilizadas deben ser

¹ Para la fabricación de productos estériles, véase la sección 17 de la Tercera Parte. Para la fabricación de ingredientes farmacéuticos activos (sustancias farmacéuticas a granel), véase la sección 18 de la Tercera Parte.

identificadas con carteles o de otra forma, con indicación del producto o material que se está procesando, su actividad (si corresponde), y el número del lote. Si fuere apropiado, dicha indicación debe también mencionar la etapa en que se encuentra la producción.

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

15.8 En circunstancias normales, no deben fabricarse productos no medicamentosos en las áreas dónde se fabrican productos farmacéuticos, o con equipos destinados a la producción de éstos.

15.9 Los controles durante el procesado se realizan mayormente dentro del área de producción. No deben presentar riesgo alguno para la calidad del producto.

Prevención de la contaminación cruzada y de la contaminación bacteriana en la producción.

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

15.11 Se debe evitar la contaminación de una materia prima de un producto por otra materia prima o producto. Este riesgo de contaminación cruzada accidental surge de la generación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles, u organismos provenientes de materiales y productos durante las operaciones de procesado, como también de residuos que quedan en los equipos, de insectos que se introducen en el lugar, y de contaminantes provenientes y de la ropa y de la piel de los operarios, etc. La importancia de dicho riesgo varía según el tipo de contaminante y el producto que se contamine. Entre los contaminantes más peligrosos se encuentran los materiales altamente sensibilizantes, las preparaciones biológicas, tales como organismos vivientes, ciertas hormonas, sustancias citotóxicas y otros materiales sumamente activos. Los productos en los cuales la contaminación sería más significativa son los que se administran mediante inyección o se aplican a las heridas abiertas, y los administrados en grandes dosis y/o por largo tiempo.

15.12 Se debe evitar la contaminación cruzada mediante la adopción de las siguientes medidas técnicas y administrativas, entre otras. Se recomienda:

- a) Que la producción se lleve a cabo en áreas segregadas (lo cual puede ser necesario para productos tales como penicilinas, vacunas vivas, preparaciones bacterianas vivas, y ciertas sustancias biológicas), y “por campañas” (es decir, con intervalos de tiempo), y limpieza adecuada entre una y otra producción.
- b) Que se establezca áreas herméticas, con diferencias de presión y dotadas de extractores de aire.
- c) Que se reduzca al mínimo la contaminación causada por la recirculación o el reingreso de aire no tratado o insuficientemente tratado.
- d) Que se utilice vestimenta apropiada en las áreas dónde se procesan los productos que corren un riesgo especial de contaminación.
- e) Que se empleen procedimientos de limpieza y descontaminación de eficiencia conocida, ya que la limpieza incorrecta de los equipos constituye una fuente común de contaminación.
- f) Que se instuya un “sistema cerrado” de producción.
- g) Que se lleven a cabo pruebas para verificar si quedan residuos.
- h) Que se usen etiquetas que indiquen el estado de limpieza de los equipos.

15.13 Debe verificarse periódicamente la eficacia de las medidas destinadas a prevenir la contaminación cruzada. Dicha verificación se debe hacer de conformidad con procedimientos de operación normalizados.

15.14 Las áreas donde se procesan productos susceptibles deben ser sometidas periódicamente a operaciones de control microbiológico.

Operaciones de procesado: productos intermedios y a granel

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

15.16 Se debe llevar a cabo y registrarse todos los controles durante el procesado y los controles ambientales.

15.17 Deben adoptarse medidas destinadas a indicar la existencia de fallas en los equipos o servicios (la provisión de agua y gas para los equipos, por ejemplo). Los equipos

defectuosos deben retirarse del uso hasta que el defecto haya sido corregido. Los equipos de producción deben limpiarse de conformidad con procedimientos detallados por escrito y guardarse limpios y secos.

15.18 Los recipientes a ser llenados deben limpiarse antes del llenado. Se debe prestar especial atención a la eliminación de contaminantes tales como fragmentos de vidrio y partículas metálicas.

15.19 Cualquier desviación significativa del rendimiento esperado debe ser registrada e investigada.

15.20 Debe comprobarse que las tuberías y otros equipos destinados al transporte de productos de un área a otra estén conectados correctamente.

15.21 Las tuberías usadas para agua destilada o desionizada y, cuando sea apropiado, otras tuberías de agua deben ser desinfectadas de conformidad con procedimientos escritos que detallen los límites de la contaminación microbiológica y las medidas que deban adoptarse.

15.22 Los equipos e instrumentos de medición, pesaje, registro y control, deben someterse a servicios de mantenimiento y calibración a intervalos preestablecidos, y debe mantenerse un registro de éstas operaciones. Para asegurar el funcionamiento satisfactorio de los instrumentos, éstos deben ser controlados diariamente o antes de su empleo en análisis. Debe indicarse claramente las fechas en que se efectúan los trabajos de mantenimiento y calibración y las fechas en que se deba efectuar una recalibración.

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

Operaciones de envasado

15.24 Al establecer un programa de envasado, se debe tratar encarecidamente de reducir al mínimo el riesgo de la contaminación cruzada, de confusiones, y de sustituciones. El envasado de un producto no debe hacerse muy cerca del envasado de otro producto distinto, a menos que se trate de lugares separados o vigilados por medios electrónicos.

15.25 Antes de iniciar las operaciones de envasado deben adoptarse medidas para asegurar que el área de trabajo, las líneas de envasado, las máquinas impresoras, y otros equipos estén limpios y libres de productos, materiales, o documentos previamente usados que no son necesarios para la nueva operación. Mediante una lista de control apropiada debe verificarse que dichas líneas estén listas, y esta operación debe registrarse.

15.26 El nombre y número de lote del producto que está manejando deben ser exhibidos en cada estación o línea de envasado.

15.27 En condiciones normales, el etiquetado debe efectuarse lo más pronto posible después de las operaciones de envasado y cierre. Si se demora el etiquetado, se deben adoptar medidas apropiadas para asegurar que no haya confusión o error en el etiquetado.

15.28 Debe verificarse si es correcta la impresión (de los códigos y fechas de caducidad, por ejemplo), ya sea que se efectúe en forma independiente o como parte del proceso de envasado, y esa verificación debe registrarse. Si la impresión se efectúa manualmente, debe verificarse a intervalos regulares.

15.29 Se debe prestar especial atención cuando se utilizan etiquetas sueltas, y cuando se efectúa una sobreimpresión fuera de la línea de envasado, y en operaciones de envasado manual. Normalmente y para evitar confusiones, es preferible utilizar, las etiquetas dispensadas en rollos, antes que las sueltas. Si bien la verificación por medios electrónicos automáticos de todas las etiquetas en la línea de producción puede ser útil para evitar errores, se debe controlar éste sistema, cerciorándose de que los instrumentos de lectura electrónica de códigos, los contadores de etiquetas, u otros aparatos similares estén funcionando correctamente.

15.30 La información impresa o estampada en los materiales de envasado debe ser bien clara y no debe borrarse o desteñirse con facilidad.

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

- a) Si es apropiada la apariencia general de los envases.
- b) Si los envases están completos.

- c) Si se han usado los productos y materiales de envasado correctos.
- d) Si la sobreimpresión se ha hecho debidamente.
- e) Si es correcto el funcionamiento de los controles de línea.

Las muestras recogidas de la línea de envasado deben ser devueltas.

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

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

15.34 Una vez completada una operación de envasado, todos los materiales de envasado que tengan el código del lote envasado deben ser eliminados y este hecho debe registrarse. Si los materiales impresos no codificados son devueltos al inventario, se debe seguir un procedimiento escrito.

16. **Buenas prácticas en el control de calidad**

16.1 Principio. En el control de calidad se encuentran involucrados el muestreo, las especificaciones y las pruebas, como también los procedimientos de organización, documentación, y autorización que aseguran que se lleven a cabo todas las pruebas pertinentes, y que no se autorice el uso de materiales ni el despacho de productos para su venta o provisión, sin que se haya establecido que su calidad es satisfactoria. El control de calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar involucrado en todas las decisiones vinculadas con la calidad del producto. Se considera fundamental que el control de calidad, sea independiente de la producción.¹

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

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

1 Véase también la sección 3 de la Primera parte.

16.3 Las muestras deben ser representativas de los lotes de material de los cuales han Recogidas de conformidad con el procedimiento escrito aprobado.

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

16.5 Durante el muestreo se debe tener especial cuidado en evitar la contaminación o confusión de los materiales sometidos al muestreo. Deben estar limpios todos los equipos de muestreo que entran en contacto con los materiales. Es probable que deban tomarse precauciones especiales con algunos materiales excepcionalmente peligrosos o potentes.

16.6 Los equipos empleados en el muestreo deben limpiarse, y si fuere necesario, esterilizarse, antes y después de cada uso, y deben almacenarse en forma separada de los demás equipos de laboratorio.

16.7 Cada contenedor de muestra debe tener una etiqueta que indique:

- a) El nombre del material sometido a muestreo.
- b) El número del lote.
- c) El número del contenedor de donde se ha recogido la muestra.
- d) La firma de la persona que ha recogido la muestra.
- e) La fecha del muestreo.

Requisitos exigidos en las pruebas

Materias primas y de envasado

16.8 Antes de autorizar el uso de materias primas o de envasado, el jefe de control de calidad debe cerciorarse de que se ha comprobado que los materiales reúnen las especificaciones referentes a la identidad, actividad, pureza y otros indicadores de la calidad.

16.9 Una muestra proveniente de cada contenedor de materia prima debe someterse a prueba (véase también la sección 13.11)

16.10 Cada lote de materiales de envasado impresos debe ser examinado inmediatamente después de su recepción.

16.11 En reemplazo de la prueba efectuada por el fabricante, puede aceptarse un certificado de análisis suministrado por el proveedor, siempre que el fabricante establezca la confiabilidad de dicho análisis mediante una comprobación periódica de los resultados de las pruebas efectuadas por el proveedor (véanse las secciones 9.8 y 9.9), y una auditoria in situ de la capacidad del proveedor. (Esto no afecta lo dispuesto en la sección 16.9). Los certificados deben ser originales, no fotocopias, a no ser que éstas estén autenticadas fehacientemente. Los certificados deben contener la siguiente información:

- a) Identificación del proveedor, firma del funcionario competente y declaración de la idoneidad del primero.
- b) Nombre y número de lote del material sometido a prueba.
- c) Indicación de la especificaciones y métodos empleados.
- d) Indicación de los resultados obtenidos en las pruebas y fecha de las mismas.

Control durante el procesado

16.12 Deben mantenerse registros de los controles efectuados durante el procesado, os cuales formarán parte de los registros de los lotes (véase la sección 15.2).

Productos acabados

16.13 Antes de la autorización de cada lote de productos farmacéuticos, debe determinarse debidamente en el laboratorio que dicho lote está conforme a las especificaciones establecidas para los productos acabados.

16.14 Los productos que no se encuentran conforme a las especificaciones establecidas o los criterios de calidad pertinentes deben ser rechazados. Pueden someterse los productos rechazados a un reprocesamiento, si esto es viable, pero los productos reprocesados deben cumplir con todas las especificaciones y otros criterios de calidad antes de que sean aceptados y autorizados.

Examen de los registros de producción 1

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

16.16 Las muestras recogidas de cada lote de producto acabado deben ser retenidas por un mínimo de un año después de la fecha de caducidad. Normalmente los productos acabados deben mantenerse en su envasado final y almacenados en las condiciones recomendadas. Si se producen envases excepcionalmente grandes, podrán guardarse muestras más pequeñas en recipientes apropiados. Las muestras de materias primas activas deben retenerse por un año por lo menos después de la fecha de caducidad del correspondiente producto acabado. Siempre que su estabilidad lo permita, otras materias primas (salvo los disolventes, gases y agua) deben retenerse por un mínimo de dos años. La cantidad de las muestras de materiales y productos retenidos debe ser suficiente para que éstos puedan ser sometidos a dos nuevos exámenes completos, como mínimo.

Estudios de estabilidad

16.17 El departamento de control de calidad debe llevar a cabo una evaluación de los productos farmacéuticos acabados, y cuando fuere necesario, de los materiales de partida y productos intermedios.

16.18 El departamento de control de calidad debe establecer fechas de caducidad y especificaciones sobre el tiempo de conservación, sobre la base de pruebas de estabilidad referentes a las condiciones de almacenamiento.

16.19 Debe prepararse por escrito y ponerse en práctica un programa permanente de determinación de la estabilidad, que incluya elementos tales como los siguientes:

1 Se conoce también como examen de lotes.

- a) Una descripción completa del medicamento objeto del estudio.
- b) Los parámetros y métodos completos de pruebas, que describan todas las pruebas de actividad, pureza y características físicas, como también evidencias documentadas de que esas pruebas indican estabilidad.
- c) Disposición de que se incluya un número suficiente de lotes.
- d) Cronograma de pruebas para cada medicamento.
- e) Disposición de que se establezcan condiciones especiales de almacenamiento.
- f) Disposición de que se retengan muestras apropiadas.
- g) Un resumen de todos los datos obtenido, incluyendo las evaluaciones y conclusiones del estudio.

16.20 La estabilidad debe determinarse antes de la comercialización, y también después de cualquier información significativa de los procesos, equipos, materiales de envasado, etc.

Tercera Parte

Pautas complementarias y de apoyo

17. Productos farmacéuticos estériles

Explicación

Si bien estas pautas no reemplazan a ninguna de las secciones de la primera parte ni de la segunda, hacen resaltar algunos puntos específicos para la fabricación de preparaciones estériles, con el objeto de reducir al mínimo los riesgos de la contaminación microbiológica, por partículas y pirogénica.

Generalidades

17.1 La producción de preparaciones estériles debe llevarse a cabo en áreas limpias, el ingreso a las cuales debe efectuarse a través de cierres de aire herméticos, tanto para el personal como para los materiales. Las áreas limpias deben mantenerse de conformidad con normas apropiadas de limpieza, a las cuales se debe suministrar solamente aire que pasado por filtros de comprobada eficiencia.

17.2 Las diversas operaciones de preparación de componentes (tales como recipientes y cierres), preparación de productos, llenado y esterilización, deben llevarse a cabo en zonas separadas dentro del área limpia.

17.3 Las áreas limpias destinadas a la fabricación de preparaciones estériles se clasifican según las características exigidas de aire, en grados A,B,C, y D (véase el Cuadro 1). Para obtener aire que posea las características exigida, deben emplearse los métodos indicados por las autoridades del país respectivo. Debe mencionarse que:

Cuadro 1. Sistema de clasificación del aire en la fabricación de productos estériles

| Grado | Máximo No. de partículas permitidas por m ³ | | Máximo número de microorganismos viables permitidos por m ³ |
|---|--|-------------|--|
| | 0.5-5 μ m | > 5 μ m | |
| A (Estación de trabajo de corriente de aire laminar) | 3.500 | ninguna | menos de 1 |
| B | 3.500 | ninguna | 5 |
| C | 350.000 | 2.000 | 100 |
| D | 3.500.000 | 20.000 | 500 |

- Los sistemas de corriente de aire laminar deben suministrar una velocidad de aire homogénea de aproximadamente 0.30 m/s para la corriente vertical y de aproximadamente 0.45 m/s para la corriente horizontal, pero la precisión de la velocidad del aire dependerá del tipo de equipo empleado.
- Para alcanzar los grandes de aire B, C, y D, el número de cambios de aire debe ser generalmente más alto que 20 por hora en una habitación con un buen patrón de corriente de aire y filtros de aire particulado de alta eficacia (HEPA).
- Los valores bajos para los contaminantes son confiables solamente cuando se recoge un elevado número de muestras de aire.
- La orientación dada con respecto al número máximo de partículas permitido corresponde aproximadamente al Patrón Federal de los Estados Unidos 209 E (1992), como sigue: Clase 100 (grados A y B), Clase 10.000 (grado C), y Clase 100.000 (grado D).

Tal vez no siempre sea posible demostrar que se ha cumplido con un patrón determinado del aire al punto de llenado durante el proceso de llenado, debido a que del producto mismo se generan partículas o pequeñas gotas.

17.4 Cada operación de fabricación requiere un nivel apropiado de limpieza del aire, para reducir al mínimo los riesgos de la contaminación particulada o microbiana del producto o de los materiales que se están manipulando. En la sección 17.5 se consignan los grados mínimos de aire requeridos para las diferentes operaciones de fabricación. Cuando el producto se expone al ambiente, las condiciones particuladas y microbianas indicadas en el Cuadro 1 deben mantenerse en la zona inmediatamente vecina al producto. Estas condiciones deben mantenerse también en todo el entorno del producto si el personal no está presente en el área de procesamiento, y si las condiciones se deterioran por cualquier razón, debe ser posible volver a las condiciones recomendadas después de transcurrido un breve período de "limpieza". El empleo de tecnología de protección absoluta y de sistemas automatizados para reducir al mínimo la intervención humana en las áreas de procesamiento puede facilitar considerablemente el mantenimiento de la esterilidad de los productos fabricados. Cuando se emplean dichas técnicas también tienen vigencia las recomendaciones contenidas en estas pautas complementarias, en especial las que se refieren a la calidad del aire y su control, con una interpretación apropiada de los términos "sitio de trabajo" y "ambiente".

Fabricación de preparaciones estériles

17.5 En esta sección las operaciones de producción se dividen en tres categorías: la primera, en la cual la preparación se sella en su recipiente final y se somete a una esterilización terminal; la segunda, en la cual la preparación se esteriliza por filtración; y la tercera, en la cual la preparación no puede esterilizarse ni por filtración ni en forma terminal, y por consiguiente debe producirse con materiales de partida estériles y en forma aséptica. Los grados ambientales, según se especifica en las secciones 17.5.1 y 17.5.3, deben ser fijados por el fabricante sobre la base de series de comprobación (llenados en medios estériles, por ejemplo).

Productos esterilizados en forma terminal

17.5.1 Por lo general, las soluciones deben prepararse en un ambiente de grado C, con el objeto de obtener conteos microbianos y particulados bajos, aptos para filtración y

esterilización inmediatas. Las soluciones pueden prepararse en ambientes de grado D, siempre que se hayan tomado medidas adicionales para reducir al mínimo la contaminación, como por ejemplo el uso de frascos cerrados. Cuando se trata de preparaciones parenterales, el llenado debe efectuarse en una estación de trabajo de corriente de aire laminar (grado A), en un ambiente de grado C. La preparación de otros productos estériles, como por ejemplo ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones, y el llenado de los recipientes, generalmente debe hacerse en ambiente de grado C antes de la esterilización terminal.

Productos estériles filtrados

17.5.2 La manipulación de las materias primas y la preparación de soluciones deben efectuarse en un ambiente de grado C. Estas actividades pueden efectuarse también en un ambiente de grado D, siempre que se hayan adoptado medidas adicionales para reducir al mínimo la contaminación, como por ejemplo el uso de recipientes cerrados antes de la filtración. Luego de la filtración estéril, el producto debe manipularse y cargarse en recipientes bajo condiciones estériles en un área de grado A o B, con ambiente de grado B o C, respectivamente.

Otros productos estériles preparados con materias primas en forma aséptica

17.5.3 La manipulación de materia prima y todo procesado posterior debe efectuarse en un área de grado A o B, en ambientes de grado B o C, respectivamente.

Personal

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

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

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

17.9 Deben mantenerse elevados niveles de higiene y limpieza personal, y los empleados involucrados en la fabricación de preparaciones estériles deben recibir instrucciones de que tienen la obligación de informar sobre cualquier situación que pueda causar el desprendimiento de un número anormal de contaminantes, o de contaminantes de diversos tipos; es conveniente que se efectúen exámenes periódicos para determinar si existen dichas condiciones. Una persona competente, designada especialmente, debe responsabilizarse de decidir acerca de las medidas que deban adoptarse con respecto al personal que podría estar causando situaciones anormales de peligro microbiológico.

17.10 A las áreas limpias no deben ingresar personas que visten ropas de calle, y el personal que ingresa a los cambiadores debe vestir ropas protectoras de uso en la fábrica. Con respecto al cambio de ropas y al aseo personal, se deben seguir procedimientos escritos.

17.11 El tipo de ropas y la calidad de las mismas debe conformarse al tipo de proceso de fabricación y de lugar de trabajo, y las ropas deben vestirse de tal forma que los productos estén protegidos de la contaminación.

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

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

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

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

Grado B: Un cobertor de cabeza debe cubrir totalmente el cabello, y cuando corresponda, la barba; los bordes inferiores de dicho cobertor deben meterse dentro del cuello del traje; debe usarse una máscara para evitar que la cara desprenda gotas de sudor; deben usarse guantes esterilizados de goma o material plástico que no estén cubiertos de talco, como también calzados esterilizados o desinfectados; las bocamangas de los pantalones deben meterse dentro de los calzados y los extremos de las mangas de las ropas deben meterse dentro de los guantes. De la vestimenta empleada virtualmente no debe desprenderse virtualmente fibra o partícula alguna y ella debe retener toda partícula que se desprenda del cuerpo humano.

17.14 A cada empleado de la sala de grado B se le debe suministrar vestimenta protectora limpia y esterilizada para cada sesión de trabajo, o al menos una vez al día si los resultados del control lo justifican. Los guantes deben desinfectarse regularmente durante las operaciones, y las máscaras y los guantes deben cambiarse para cada sesión de trabajo, como mínimo. Es posible que sea necesario utilizar ropas desechables.

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

Instalaciones

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

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

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

17.19 En caso de existir cielorrasos falsos, éstos deben cerrarse herméticamente para prevenir la contaminación proveniente del espacio libre.

17.20 En la instalación de tuberías y ductos no deben quedar huecos difíciles de limpiar.

17.21 Siempre que sea posible, se debe evitar la instalación de sumideros y drenajes, o bien excluirlos de las áreas donde se efectúan operaciones asépticas. Donde haya necesidad de instalarlos, deben diseñarse, ubicarse y mantenerse de tal manera que se reduzca al mínimo el riesgo de contaminación microbiana; deben contar con trampas con cierres de aire que sean eficientes y fáciles de limpiar, con el fin de prevenir el sobreflujo. Todo canal ubicado sobre el piso debe ser de tipo abierto y de fácil limpieza, y estar conectado con drenajes que estén fuera del área, para impedir el ingreso de contaminantes microbianos.

17.22 Las habitaciones destinadas al cambio de vestimenta deben estar diseñadas como esclusas de aire, para separar las diferentes etapas de dicho cambio, con miras a reducir al mínimo posible la contaminación de las ropas de protección con microbios y partículas. Dichas habitaciones deben limpiarse eficientemente con descargas de aire filtrado. A veces es conveniente contar con salas cambiadoras independientes para la entrada y para la salida de las áreas limpias. Las instalaciones para el lavado de las manos deben estar ubicadas solamente en las salas de cambio de vestimenta, nunca en los lugares donde se efectúan trabajos asépticos.

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

Equipos

17.24 Debe mantenerse una presión de aire positiva con relación a las áreas circundantes en todas las condiciones de operación, mediante el suministro de suficiente cantidad de aire filtrado y su limpieza efectiva con descargas del mismo. Además, se debe prestar especial atención a la protección de la zona de menor riesgo, es decir al ambiente inmediato al cual están expuestos y con el cual toman contacto los productos y los componentes limpios. Es posible que las recomendaciones concernientes al suministro de aire y a las diferencias de presión tengan que ser modificadas, en caso de que sea necesario albergar materiales tales como los patogénicos, los muy tóxicos los radioactivos, o materiales víricos o bacterianos vivos. Para algunas operaciones tal vez sea preciso contar con instalaciones de descontaminación y de tratamiento de aire que sale de un área limpia.

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

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

17.27 Debe tenerse en cuenta la posibilidad de restringir el acceso innecesario a las áreas muy importantes de llenado, como por ejemplo en las zonas de llenado de grado A, dónde podrían colocarse barreras para el efecto.

17.28 No debe permitirse que una correa transportadora pase a través de una partición colocada entre un área de grado B y un área de procesado de menor grado de esterilidad, a menos que dicha correa se someta a esterilización continua (en un túnel de esterilización, por ejemplo).

17.29 De ser posible, para el procesado de productos estériles deben escogerse equipos que puedan ser eficientemente esterilizados por medio de vapor, calor seco u otros métodos.

17.30 Siempre que sea posible, el montaje de los equipos y el mantenimiento de los mismos deben ser tales que las operaciones, mantenimiento y reparaciones, puedan llevarse a cabo fuera del área estéril. Los equipos que necesitan ser desmantelados para su mantenimiento deben ser nuevamente esterilizados después del reensamblaje, si esto es viable.

17.31 Cuando el mantenimiento de los equipos se efectúa dentro de un área estéril, deben emplearse instrumentos y herramientas estériles, y el área debe ser esterilizada y desinfectada, cuando sea apropiado, antes de volver a iniciar el procesado, en caso de que no se hayan mantenido los patrones de esterilización y/o asepsis durante el trabajo de mantenimiento.

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

17.33 Las plantas de tratamiento de agua deben ser diseñadas, construidas y mantenidas de tal forma que se asegure la producción confiable de la de calidad apropiada. En su funcionamiento dichas plantas no deben exceder la capacidad para la cual fueron diseñadas. En la producción, almacenamiento y distribución de debe procurar impedir el crecimiento microbiano, recurriendo a una circulación constante de 80°C o a no más de 4°C, por ejemplo.

Saneamiento

17.34 Es sumamente importante el saneamiento de las áreas limpias. Deben limpiarse en forma completa y con frecuencia y de conformidad con un plan escrito aprobado por el departamento de control de calidad. En caso de que se empleen desinfectantes, debe usarse más de un tipo, cambiándolos periódicamente. Deben efectuarse controles periódicos a fin de detectar cepas de microorganismos resistentes. En vista de su limitada eficacia, la luz ultravioleta no debe usarse en sustitución de la desinfección química.

17.35 Los desinfectantes y detergentes deben controlarse para detectar su posible contaminación microbiana; las diluciones deben mantenerse en recipientes limpios y no

deben ser guardadas por mucho tiempo a no ser que hayan sido esterilizadas. Si un recipiente está parcialmente vacío, no debe rellenarse.

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

17.37 Durante las operaciones, las áreas limpias deben controlarse a intervalos preestablecidos, mediante el conteo microbiano del aire y de las superficies; cuando se llevan a cabo operaciones asépticas, dicho control debe ser suficientemente frecuente como para asegurar que el ambiente esté dentro de las especificaciones. Deben tenerse en cuenta los resultados del control en la evaluación de los lotes para su posterior autorización. Se debe controlar también regularmente la calidad del aire con respecto al contenido de partículas. A veces es conveniente efectuar controles adicionales, aún cuando no se efectúen operaciones de producción, como por ejemplo después de la comprobación de los sistemas, de la esterilización y de la fumigación.

Procesado

17.38 Durante todas las etapas del procesado deben adoptarse precauciones para reducir al mínimo la contaminación, incluso durante las etapas anteriores a la esterilización.

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

17.40 El empleo de medios nutritivos que estimulan el crecimiento microbiano en ensayos destinados a simular las operaciones asépticas (llenado de medios estériles, "llenado de caldos") constituye un factor importante en la comprobación general de un proceso aséptico. Tales ensayos deben reunir las siguientes características:

- a) a) Deben simular lo más fielmente posible operaciones reales, teniendo en cuenta factores tales como la complejidad de las operaciones, el número de empleados que están trabajando y el tiempo de duración.

- b) b) Debe ser posible que en el(los) medio(s) seleccionado(s) se pueda cultivar un amplio espectro de microorganismos, incluyendo aquellos que se esperaría encontrar en un ambiente donde se efectúa el llenado.
- c) c) Deben incluir un número suficiente de unidades de producción para que se tenga un alto grado de seguridad de que, de existir, podrían ser detectados aún los niveles bajos de contaminación.

Se recomienda la inclusión de un mínimo de 3.000 unidades de producción en cada llenado de caldo. Se debe procurar llegar al nivel cero de crecimiento, debiendo ser considerada inaceptable cualquier cifra superior a 0.1% de unidades contaminadas. Toda contaminación debe ser investigada. Los llenados de caldo deben repetirse a intervalos regulares, y siempre que tenga que efectuarse una comprobación como resultado de alguna alteración significativa en la producción, instalaciones, equipos u operaciones de procesado.

17.41 Se debe cuidar de que las comprobaciones no incidan negativamente en el procesado.

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

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

17.44 Es preciso reducir al mínimo la contaminación microbiológica de las materias primas y la "carga biológica" debe ser verificada antes de la esterilización. En las especificaciones se deben incluir normas de calidad microbiológica, cuando los resultados de las operaciones de control así lo aconsejan.

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

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

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

17.48 El tiempo transcurrido entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de filtros retenedores de bacterias debe ser lo más breve posible. Debe establecerse un tiempo máximo aceptable para cada producto, teniendo en cuenta su composición y el método de almacenamiento recomendado.

17.49 Todo gas utilizado para purgar o recubrir un producto debe pasarse a través de un filtro esterilizador.

17.50 La contaminación microbiológica de los productos (“carga biológica”) debe ser mínima antes de la esterilización. Debe establecerse el límite funcional al que puede llegar la contaminación inmediatamente después de la esterilización, el cual debe estar relacionado con la eficiencia del método a ser empleado y con el riesgo de sustancias pirogénicas. Todas las soluciones, especialmente las parenterales de gran volumen, deben pasar por un filtro que retiene microorganismos, de ser posible inmediatamente antes del proceso de llenado. Cuando se trata de soluciones acuosas en recipientes cerrados herméticamente, deben estar protegidos todos los orificios de salida de presión, como por ejemplo los filtros microbianos hidrofóbicos.

17.51 Todos los componentes, recipientes de productos a granel y cualquier otro artículo que sea necesario en las áreas estériles donde se efectúan trabajos asépticos, se deben esterilizar y de ser posible, introducir a dichas áreas a través de esterilizadores de dos puntas embutidos en la pared. En algunas circunstancias podrían ser aceptables otros

procedimientos que dan los mismos resultados en lo que respecta a impedir la contaminación (el envoltorio triple por ejemplo).

17.52 Debe validarse la eficacia de cualquier sistema nuevo de procesado, y esa validación debe repetirse a intervalos regulares y especialmente cuando se ha hecho un cambio importante en el procesado o en los equipos utilizados.

Esterilización

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

17.54 Todos los procedimientos de esterilización deben ser validados. Se debe prestar especial atención cuando el método de esterilización adoptado no se conforma a las normas nacionales o a las de la Farmacopea, o bien cuando se emplea con una preparación que no sea una simple solución acuosa o aceitosa. En todo caso, el método de esterilización debe conformarse a las autorizaciones de fabricación y comercialización.

17.55 Antes de aprobar un método de esterilización, debe demostrarse que es adecuado para el producto en cuestión y que es eficaz para alcanzar los niveles de esterilización deseados en todas las partes de cada tipo de carga a ser procesada. Este trabajo de verificación debe repetirse a intervalos preestablecidos, o anualmente como mínimo, también cuando se han introducido modificaciones importantes en los equipos. Así mismo, deben mantenerse registros de los resultados obtenidos.

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

17.57 Se debe contar con un medio inequívoco de distinguir los productos que han sido esterilizados de los que no lo han sido. Cada canasta, bandeja, u otro tipo de transportador debe ser claramente etiquetado con el nombre del material, el número del lote y una

indicación de si ha sido o no esterilizado. Pueden usarse indicadores tales como cinta de autoclave, cuando sea apropiado, para indicar si un lote (o sublote) ha sido sometido o no a un proceso de esterilización, pero éste sistema no proporciona una indicación confiable de que un lote es, en realidad, estéril.

Esterilización térmica

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

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

17.60 Luego de la etapa de alta temperatura de un ciclo de esterilización térmica, se deben tomar precauciones para evitar que una carga esterilizada se contamine durante el enfriamiento. Todo líquido o gas de enfriamiento que toma contacto con el producto debe esterilizarse, a menos que pueda demostrarse que no se autorizaría el uso de un recipiente que pierde.

Esterilización con calor húmedo

17.61 La esterilización con calor húmedo es apropiada solamente para materiales que puedan mojarse con agua y para soluciones acuosas. Para controlar éste proceso debe tenerse en cuenta tanto la temperatura como la presión. Normalmente el instrumento que registra la temperatura debe ser independiente del utilizado para el control, y se debe utilizar un indicador de temperatura también independiente, cuya lectura debe compararse regularmente con el registrador de la tabla durante el período de esterilización. Si se trata de

esterilizadores que tienen un drenaje en el fondo de la cámara, tal vez sea necesario registrar también la temperatura en esta posición, durante todo el período de esterilización. Cuando forma parte del ciclo una fase al vacío, entonces deben efectuarse controles regulares para verificar si la cámara pierde.

17.62 Los productos a ser esterilizados, siempre que no se trate de recipientes herméticamente cerrados, deben envolverse en un material que permita la eliminación del aire y la penetración de vapor, pero que impida la recontaminación después de la esterilización. Todas las partes de la carga deben estar en contacto con el agua o el vapor saturado a la temperatura requerida y por el tiempo requerido.

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

Esterilización en calor seco

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

Esterilización por radiación

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

17.66 Si la esterilización por radiación se encarga a un contratista independiente, el fabricante es responsable de asegurar que se cumplan las normas de la sección 17.65, y que el proceso de esterilización sea comprobado. Debe especificarse las responsabilidades del operador de la planta de radiación (de emplear la dosis correcta, por ejemplo).

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

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

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

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

Esterilización por óxido de etileno

17.71 Diversos gases y productos fumigantes pueden emplearse para la esterilización. El óxido de etileno debe utilizarse únicamente cuando ningún otro método es viable. Durante el procedimiento de validación debe demostrarse que el gas no surte ningún efecto nocivo para el producto y que las condiciones y el tiempo asignado a la desgasificación son suficientes para reducir el gas residual y los productos de reacción hasta límites aceptables definidos para el tipo de producto o material. Dichos límites deben ser incorporados a las especificaciones.

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

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

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

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

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

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

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

17.78 Siempre que sea posible, los productos deben ser esterilizados en el recipiente final, preferiblemente por esterilización térmica. Ciertas soluciones y líquidos que no pueden ser esterilizados en el recipiente final, pueden ser filtradas a través de un filtro estéril con poros de tamaño nominal 0.22 micras (o menos), o de uno que tenga características equivalentes de retención de microorganismos, y cargados en recipientes previamente esterilizados. Mediante tales filtros pueden eliminarse bacterias y moho, pero no todos los virus y micoplasmas. Se debe tener en cuenta la posibilidad de complementar el proceso de filtración con algún grado de tratamiento térmico.

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

17.80 No deben emplearse filtros que desprendan fibras. El uso de filtros que contienen asbesto debe descartarse totalmente.

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

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

17.83 El filtro debe ser de naturaleza tal que no afecte al producto, eliminando alguno de sus ingredientes o agregándole sustancias.

Acabado de productos estériles

17.84 Los recipientes deben ser cerrados mediante métodos debidamente comprobados. Se debe verificar la integridad de algunas muestras empleando procedimientos adecuados.

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

17.86 Los recipientes llenos de productos parenterales deben inspeccionarse individualmente. Si la inspección es visual, debe efectuarse bajo condiciones adecuadas y controladas de iluminación. Los inspectores deben someterse a controles regulares de vista, con anteojos puestos si los usan normalmente, y durante las inspecciones deben tener

descansos frecuentes. Si se utilizan otros métodos de inspección, éstos deben comprobarse y los aparatos empleados deben ser controlados a intervalos regulares.

Control de Calidad

17.87 En la prueba de esterilidad debe incluirse no sólo muestras representativas de todo el lote, sino también muestras tomadas de las partes del lote consideradas como más expuestas al riesgo de contaminación, como por ejemplo:

- a) a) En el caso de productos que han sido llenados asépticamente, entre las muestras se deben incluir las provenientes de recipientes llenados al inicio y al final del lote y luego de alguna interrupción importante del trabajo.
- b) b) Si se trata de productos que han sido esterilizados en sus recipientes finales, debe obtenerse muestras de la parte que potencialmente sea la más fría de la carga.

17.88 La prueba de esterilidad a la que se somete el producto acabado debe ser considerada sólo como la última de una serie de medidas de control mediante las cuales se asegura la esterilidad, y sólo puede interpretarse como parte de un conjunto que incluya los registros de las condiciones ambientales y el procesado de los lotes.

17.89 Los lotes que no pasan la prueba inicial de esterilidad no pueden ser aprobados sobre la base de una segunda prueba, a menos que se lleve a cabo una investigación del tipo de organismo encontrado, de los registros sobre las condiciones ambientales y el procesado de los lotes, y como resultado de la misma se demuestre que la prueba original no era válida.

17.90 Cuando se trata de productos inyectables, se debe considerar el control del agua y de los productos intermedios y acabados para verificar si no contienen endotoxinas, empleando un método bien establecido de la farmacopea, que haya sido comprobado para cada tipo de producto. Para las soluciones de infusión de gran volumen, el control del agua o de los productos intermedios debe efectuarse en todos los casos, además de las pruebas exigidas para obtener la autorización de comercialización del producto acabado. Cuando una muestra no pasa la prueba, debe investigarse la causa y adoptarse las medidas correctivas necesarias.

18. 18. Buenas prácticas de manufactura para ingredientes farmacéuticos activos (sustancias farmacéuticas a granel)

Explicación

Debido a que existen diferencias fundamentales entre la producción de ingredientes farmacéuticos activos y la formulación de productos farmacéuticos acabados, no siempre es conveniente ni necesaria la estricta aplicación de las BPM como se indica en la parte principal de esta guía. Las presentes pautas complementarias describen los procedimientos y prácticas que los fabricantes deben poner en práctica para asegurar que los métodos, instalaciones, y controles empleados en la producción de ingredientes farmacéuticos activos sean operados o manejados de tal forma que los productos posean la calidad y la pureza apropiadas para su uso en los productos farmacéuticos acabados.

Generalidades

18.1 Para asegurar la calidad en la fabricación de los ingredientes farmacéuticos activos, es esencial el control general de las operaciones. No puede permitirse el descuido en la fabricación de sustancias que pueden emplearse para salvar vidas o restaurar o promover la salud.

18.2 Más adelante se detallan las prácticas recomendadas para la fabricación de ingredientes farmacéuticos activos. La observación de esas prácticas que complementan las pruebas de control efectuadas desde el inicio hasta el final del ciclo de producción permanente de lotes uniformes de ingredientes farmacéuticos activos de alta calidad.

18.3 El fabricante tiene la obligación de asumir la responsabilidad por la calidad de los ingredientes farmacéuticos que produce. Solamente el fabricante puede evitar errores y prevenir contratiempos mediante la imposición del cuidado necesario tanto en el proceso de producción como en los procedimientos de control. El fabricante debe ofrecer pruebas fehacientes de haber cumplido con las BPM, a partir de la etapa en que el proceso o los materiales de partida empleados influyen de manera significativa en la calidad del ingrediente farmacéutico en cuestión. Este paso debe determinarse en cada caso individual mediante un acuerdo entre la autoridad competente y el fabricante.

18.4 Las buenas prácticas descritas más adelante deben ser tomadas como orientaciones generales. Siempre que sea necesario, pueden modificarse para adaptarlas a las necesidades individuales, toda vez que se logren los patrones de calidad establecidos para los ingredientes farmacéuticos activos. La intención es que dichas buenas prácticas se apliquen a los procesos de fabricación (incluyendo el envasado y el etiquetado) empleados en la producción de ingredientes farmacéuticos activos.

18.5 Existen casos en que varias compañías colaboran en la producción de un ingrediente farmacéutico activo (incluyendo el envasado y el etiquetado). Puede ocurrir también que un ingrediente farmacéutico activo acabado, envasado y etiquetado sea reenvasado y/o reetiquetado y designado con un nuevo nombre.

Dado que tales procedimientos constituyen parte de una operación de fabricación, deben someterse a las pautas pertinentes descritas a continuación.

18.6 El objetivo de las prácticas descritas a continuación es que sean aplicadas a los ingredientes farmacéuticos activos tanto para preparaciones de uso humano como veterinario.

Personal

18.7 Cada compañía debe contratar personal que posea las calificaciones y la competencia apropiadas para la producción y control de la calidad de los ingredientes farmacéuticos activos. Cada una debe contar con el número adecuado de empleados que posean la educación, los conocimientos técnicos, y la experiencia práctica para llevar a cabo la tarea que les corresponda.

18.8 Cada compañía debe poseer una organización bien definida que esté representada en un organigrama. Las responsabilidades de cada empleado deben describirse por escrito para asegurar que no existan lagunas ni repeticiones. Las responsabilidades asignadas a una sola persona no deben ser tan bastas como para poner en peligro la calidad del producto.

18.9 El personal de todos los niveles debe estar adecuadamente capacitado para llevar a cabo las tareas y responsabilidades que se le asigna.

18.10 Deben adoptarse medidas para asegurar que ninguna persona afectada por una enfermedad contagiosa o que tenga lesiones abiertas en las partes expuestas del cuerpo esté involucrada en alguna etapa de la producción en la que esté en contacto directo con ingredientes farmacéuticos activos.

Instalaciones

18.11 Todas las instalaciones, incluyendo las áreas que contengan tanques abiertos, deben estar construidas apropiadamente. Así mismo, deben ofrecer un ambiente adecuado para efectuar las operaciones de producción, y ser suficientemente amplias y aptas para el uso a que están destinadas. Las instalaciones no deben constituir factores que contribuyan a la confusión o contaminación real o potencial de los ingredientes farmacéuticos activos. Además, deben estar planificadas de tal forma que permitan un ordenamiento lógico de las operaciones.

18.12 Para fines especiales, tal como la fabricación de productos estériles y de ciertos antibióticos, hormonas y sustancias citostáticas, la compañía debe contar con áreas separadas, diseñadas específicamente, cerradas, y dotadas de sistemas independientes de provisión de aire.

18.13 A fin de mantener condiciones laborales higiénicas, la compañía debe ofrecer instalaciones apropiadas para el cambio de vestimenta, aseo personal y baños, como también lugares especiales para comer, beber y fumar.

Equipos

18.14 El diseño, construcción, ubicación y mantenimiento de los equipos destinados a la fabricación de productos debe realizarse de tal forma que dichos equipos:

- a) a) Sean apropiados para el uso a que están destinados.
- b) b) Puedan limpiarse debidamente sin dificultad.
- c) c) Faciliten la reducción al mínimo del riesgo de contaminación de productos y recipientes durante el proceso de producción.
- d) d) Permitan una operación eficiente y, si corresponde, comprobada y confiable.

18.15 Los equipos destinados a la producción y a la realización de pruebas deben limpiarse, esterilizarse en caso necesario, usarse, y mantenerse de conformidad con instrucciones específicas consignadas por escrito. Los equipos de uso múltiple deben ser sometidos a limpieza e inspección de limpieza antes de iniciar la fabricación de otro producto. Deben mantenerse registros de tales procedimientos.

18.16 De ser necesario, debe comprobarse de antemano que los equipos destinados a la producción y a la realización de pruebas son aptos para esos fines.

18.17 En caso necesario se debe contar con equipos de control del proceso de producción. Los equipos destinados a la medición, registro, y control deben calibrarse y verificarse a

intervalos regulares y empleando métodos adecuados. Deben mantenerse registros adecuados de estas operaciones.

18.18 Los equipos defectuosos deben marcarse inmediatamente con etiquetas alusivas, y repararse o retirarse lo más pronto posible. Las operaciones de mantenimiento técnico y reparación deben documentarse debidamente.

Saneamiento

18.19 Se debe contar con programas escritos de saneamiento. Estos deben incluir procedimientos comprobados de limpieza de las instalaciones y equipos, normas de calidad para el agua, instrucciones referentes a la higiene en la fabricación y manipulación de productos, e instrucciones relacionadas con la salud, prácticas higiénicas, vestimenta del personal, y procedimientos de disposición de materiales desechados y residuos no utilizables.

18.20 Dichos programas deben ser puestos en práctica, como asimismo ponerse a conocimiento del personal involucrado, y destacarse su importancia en las sesiones de capacitación permanente de funcionarios.

18.21 Las personas deben usar ropas de protección y otros artículos de protección apropiados para las operaciones respectivas.

18.22 En las áreas donde se efectúan las operaciones de producción no se debe permitir comer, fumar, ni desarrollar actividades antihigiénicas.

Documentación

Fórmulas maestras

18.23 Es necesario contar con instrucciones escritas acerca de cada una de las etapas de la fabricación, almacenamiento y control de la calidad de los productos. Dichas instrucciones deben ser utilizadas en la medida de lo necesario.

18.24 Se debe preparar una fórmula maestra, con instrucciones escritas relacionadas con las materias primas y los materiales de envasado (con referencia a la calidad y a la cantidad), como también detalles acerca de los procedimientos de fabricación y control de la calidad para cada ingrediente farmacéutico activo. De ser posible, la fórmula maestra debe prepararse para los tamaños de lotes normalizados.

18.25 El contenido y la distribución de las instrucciones y de las fórmulas maestras dentro de la compañía, debe estar a cargo de personas competentes que posean suficiente experiencia en la producción y el control de la calidad. Tanto las instrucciones como las fórmulas maestras deben estar debidamente firmadas y fechadas.

18.26 Las fórmulas maestras desactualizadas deben ser retiradas y guardadas para referencia. Deben prepararse copias de las fórmulas maestras, de tal forma que se elimine la posibilidad de error en la transcripción.

18.27 En algunas circunstancias, como por ejemplo en los primeros lotes de producción, tal vez no sea necesario modificar la fórmula maestra. Cualquier modificación debe ser autorizada y firmada por la(s) persona(s) autorizada(s). El documento modificado debe ser reemplazado lo antes posible por una nueva fórmula maestra.

Documentación de los lotes

18.28 Durante la producción de cada lote de productos intermedios y de ingredientes farmacéuticos activos debe completarse un registro de fabricación. El registro debe contener las partes pertinentes de la fórmula maestra e incluir los siguientes datos:

- a) El nombre del producto (y la denominación común internacional, si corresponde) o etapa, y el tamaño y el número de lote.
- b) Las fechas de las distintas etapas de producción.
- c) Los detalles de la producción, incluso una referencia a los principales equipos utilizados, y los rendimientos.
- d) El número del lote o el de referencia (o el número del análisis de control), si lo hubiere, de las materias primas empleadas en la producción.
- e) Un registro de los controles efectuados durante el procesado y de los resultados obtenidos.
- f) Los detalles de cualquier desviación de la fórmula maestra, y autorización firmada para la misma (o bien de cualquier desviación no prevista que haya sido sometida a investigación en lo que respecta a la calidad del producto).
- g) Información sobre los materiales recuperados y sobre los procedimientos empleados.
- h) Las iniciales de los operadores y la firma de la persona responsable de las operaciones de producción, y la fecha de la firma.
- i) Todos los registros analíticos relacionados con el lote, o una referencia que permita obtenerlos.
- j) La decisión de autorizar o rechazar el lote en cuestión, con la fecha y la firma de la persona responsable de la decisión.
- k) Información sobre el examen de los registros de producción (véase la sección 16.15).

18.29 En caso de que haya sido necesario llevar a cabo la producción y el control bajo contrato, debe incluirse esta información en el registro del lote.

18.30 Toda información puede ser registrada por medio de sistemas de procesamiento de datos o bien por medios fotográficos u otros medios confiables. Las fórmulas maestras y los procedimientos detallados y normalizados de operación relacionados con el sistema deben estar disponibles y debe verificarse la exactitud de los registros. Si la documentación se maneja por sistemas de procesamiento electrónico de datos, solamente las personas autorizadas deben tener la posibilidad de ingresar o modificar datos computarizados, y se debe llevar un registro de las modificaciones y supresiones; el acceso a los datos debe estar

protegido por códigos u otros medios, y el ingreso de datos importantes debe controlarse independientemente. Los datos referentes a los lotes que se registren electrónicamente deben estar protegidos por archivos de seguridad grabados en cinta magnética, microfilm, impresos, u otros medios de protección. Es sumamente importante que, durante el período de retención, sea fácil el acceso a los datos.

Retención de registros y muestras de referencia

18.31 Los registros deben mantenerse de tal forma que puedan recuperarse los datos sobre las actividades relacionadas con la producción y el control de la calidad de los ingredientes farmacéuticos activos.

18.32 Los registros y las muestras de referencia de los ingredientes farmacéuticos activos y, si es necesario, de los productos intermedios, deben retenerse por lo menos por un año después de la fecha de caducidad del producto acabado o por un tiempo específico si el producto no tiene fecha de caducidad.

Producción

Procedimientos de procesado

18.33 El procesado debe efectuarse de conformidad con la fórmula maestra.

18.34 Deben definirse los pasos que son de importancia crítica para la calidad de los ingredientes farmacéuticos activos y deben comprobarse los procedimientos aplicados.

18.35 El procesado debe ser supervisado y llevado a cabo por personas competentes.

18.36 Durante el procesado, los frascos, los recipientes, y los equipos importantes deben ser etiquetados en forma inequívoca o identificados con el nombre del producto y el número del lote.

18.37 Además de la documentación relacionada con el lote, debe estar disponible la información concerniente a las actividades diarias de cada departamento de procesado.

Materias primas

18.38 Una vez recibidas, las materias primas deben ser sometidas a cuarentena y muestreo, examinadas para verificar si se han cumplido las especificaciones establecidas, como también autorizadas o rechazadas, almacenadas, etiquetadas y despachadas, todo conforme a instrucciones escritas.

18.39 Es posible que algunos materiales no sean sometidos a las pruebas de cumplimiento, debido a los peligros que ello involucra (como por ejemplo, el pentacloruro fosforoso y el dimetil sulfato). Esto es aceptable cuando se dispone de un certificado de análisis de lote expedido por el vendedor, y cuando hay una razón basada en la seguridad u otras consideraciones válidas.

Productos intermedios

18.40 Siempre que sea necesario, los productos intermedios deben someterse a prueba, de conformidad con las especificaciones correspondientes; además, deben estar conspicuamente identificados, etiquetados y almacenados.

Ingredientes farmacéuticos activos

18.41 Cada lote acabado de ingredientes farmacéuticos activos debe cumplir con las especificaciones establecidas con respecto a la calidad, pureza, identidad y actividad, incluyendo, cuando corresponda, las especificaciones para pruebas y límites de residuos de disolventes y otros reactantes.

18.42 En lo que respecta a la producción de ingredientes farmacéuticos activos, es posible que la sección 17 ("Productos farmacéuticos estériles") sea aplicable a aquellas etapas del procedimiento que puedan ejercer una influencia de importancia crítica en los aspectos cualitativos del producto farmacéutico acabado.

Envasado

18.43 Se debe tener mucho cuidado en la selección de los materiales de envasado para los ingredientes farmacéuticos activos. Esos materiales no deben ejercer ninguna influencia negativa sobre las sustancias, y deben protegerlas de los factores externos y de la contaminación. Se debe contar con especificaciones apropiadas consignadas por escrito.

18.44 En todas las etapas de la producción se debe prestar atención especial a la prevención de errores de envasado. Debe establecerse procedimientos comprobados para proteger la calidad del producto en la etapa de envasado, y para asegurar que se apliquen las etiquetas correctas a los envases.

18.45 Los recipientes deben estar marcados en forma conspicua con los siguientes datos:

- a) El nombre del producto.
- b) Su calidad, si se especifica.
- c) El número del lote.
- d) La fecha de caducidad o de nueva prueba, si se especifica.
- e) Advertencias, de ser necesario.
- f) Condiciones de almacenamiento, si se especifican.
- g) El nombre del fabricante y el del proveedor.

Control de la calidad

18.46 Cada fabricante debe contar con una unidad independiente de control de la calidad. El jefe de dicha unidad depende directamente de la gerencia de la compañía. Las principales atribuciones de la unidad de control de la calidad son las siguientes:

- a) Aprobar:

- i) las especificaciones y métodos de prueba de las materias primas, productos intermedios, materiales de envasado, y si corresponde, de los ingredientes farmacéuticos activos;
 - ii) los procedimientos de muestreo;
 - iii) las instrucciones referentes al saneamiento y a la higiene;
 - iv) los métodos de reprocesado de los lotes rechazados o de los materiales recuperados;
 - v) otras instrucciones referentes a la calidad de los productos.
- a) b) Autorizar o rechazar las materias primas, los ingredientes farmacéuticos activos, los materiales de envasado, y de ser necesario, los productos intermedios.
 - b) c) Asegurar que la estabilidad de los ingredientes farmacéuticos activos sea controlada.
 - c) d) Investigar las quejas referentes a la calidad de los ingredientes farmacéuticos activos.

18.47 Cada fabricante debe tener acceso a un laboratorio de control de la calidad. Este laboratorio debe contar con personal y todos los equipos necesarios para efectuar todas las pruebas de control de la calidad requeridas, las cuales deben efectuarse de conformidad con procedimientos escritos comprobados. Todos los instrumentos deben calibrarse a intervalos adecuados y los reactivos deben ser de calidad apropiada.

18.48 Si las circunstancias exigen el uso de laboratorios independientes, este hecho debe consignarse en los registros de análisis.

Estudios de estabilidad

18.49 Debe establecerse un programa escrito de prueba de la estabilidad de los ingredientes farmacéuticos activos. Debe emplearse sistemas indicadores de la estabilidad.

18.50 Las muestras deben almacenarse en recipientes adecuados y en recipientes comerciales simulados, a temperatura ambiente o a la temperatura recomendada, y bajo condiciones de tensión.

18.51 Por lo general no es necesario establecer fechas de caducidad para los ingredientes farmacéuticos activos. Si las pruebas no indican un período razonable de conservación, como por ejemplo dos años a más en las condiciones previstas de almacenamiento, entonces se debe etiquetar el producto con una fecha arbitraria apropiada de caducidad, sometiéndolo a una prueba en esa fecha o antes.

Autoinspección y auditorías de calidad

18.52 Con el fin de cumplir estrictamente con las BPM y todos los procedimientos y controles previstos, es recomendable que una compañía designe a un experto o a un grupo de expertos que efectúen regularmente inspecciones independientes de sus procedimientos de producción e inspección. Dichos expertos deben actuar con la mayor independencia posible en su labor de inspección de los procedimientos de producción e inspección.

18.53 Las autoinspecciones y las auditorias deben registrarse (véase la sección 9).

Almacenamiento

18.54 Los ingredientes farmacéuticos activos deben almacenarse en las condiciones establecidas para el fabricante sobre la base de estudios de estabilidad.

18.55 Deben mantenerse registros de la distribución de cada lote de un ingrediente farmacéutico activo, con el propósito de facilitar el retiro del lote si fuere necesario, conforme a procedimientos escritos.

Quejas y defectos

18.56 El fabricante debe establecer procedimientos escritos para la atención de las quejas y defectos relacionados con la calidad de los ingredientes farmacéuticos activos.

18.57 Todas las acciones correspondientes deben adoptarse inmediatamente, como también investigarse a fondo todas las quejas, y registrarse toda la información respectiva.

18.58 El fabricante debe establecer un sistema que contemple la inspección de todos aquellos productos que hayan podido ser objeto de errores o fallas repetidas en los procedimientos de la compañía.

Materiales rechazados

18.59 El fabricante debe establecer instrucciones por escrito acerca de la forma como deben manejarse los materiales rechazados, sean éstas materias primas, productos intermedios, materiales de envasado o ingredientes farmacéuticos activos. Los materiales rechazados deben ser claramente identificados como tales y almacenados bajo estricto control hasta su eliminación, reprocesamiento, o devolución al proveedor.

Anexo 2

Pautas provisionarias para la inspección de los fabricantes de productos farmacéuticos

Estas pautas tienen por objeto promover la armonización de las prácticas de inspección farmacéutica entre los Estados Miembros de la OMS. Están dirigidas a los inspectores gubernamentales (1), en especial a los que son funcionarios de los pequeños servicios nacionales de reglamentación farmacéutica, para ayudarles a evaluar el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura (BPM) (2) por parte de los fabricantes. También serán útiles para los propios fabricantes, en lo que respecta a la autoinspección o auditoria.

Dichas pautas se refieren a la inspección y control de las formas farmacéuticas finales o de los productos farmacéuticos destinados a uso médico y veterinario, como también de las sustancias farmacéuticas (ingredientes farmacéuticos activos o sustancias farmacéuticas a granel) empleadas en su fabricación. Tal vez sea necesario ampliar su alcance dentro del contexto nacional, dado que a menudo se utilizan reglamentaciones similares para el control de los productos farmacéuticos y biológicos, instrumentos médicos, productos diagnósticos,

alimentos y aditivos alimentarios. En todos los casos rigen los mismos principios fundamentales.

La inspección y autorización de las instalaciones de fabricación sobre la base del cumplimiento de las BPM constituyen un elemento vital en el control de los medicamentos. Son también sumamente importantes en el funcionamiento del Sistema OMS de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional, el cual exige una declaración de la autoridad competente en el país exportador en el sentido de que un producto se fabrica en instalaciones adecuadas y conforme a las BPM.

Las mencionadas pautas también guardan relación con otros factores, incluyendo los siguientes:

- La autoinspección o la auditoria interna de una fábrica o de parte de ella, llevada a cabo por el propio personal de la compañía.
- La inspección realizada por una persona o grupo de personas independientes, a manera de revisión del sistema de control de la calidad de una compañía, en cumplimiento de las normas establecidas por la *International Organization for Standardization* (ISO 9000-9004 (4)) o por la *Iritis Standards Institución* (BS 5750(5)), o por otros patrones nacionales equivalentes.
- La auditoria de un fabricante o proveedor realizada por agentes autorizados del cliente.

La inspectoría del gobierno es el órgano ejecutivo del servicio nacional de reglamentación farmacéutica. Su función es la de asegurar que los fabricantes cumplan con todas las reglamentaciones previas a la autorización y especialmente con las BPM. Sus objetivos son asegurar que se cumplan las normas generales de producción, y otorgar autorización para la fabricación de productos farmacéuticos específicos. El primero de dichos objetivos incluye un examen de la frecuencia de las actividades de producción e inspección sobre la base de las BPM establecidas por la OMS o de las normas determinadas por las autoridades nacionales correspondientes. El segundo exige que se verifique si los procedimientos de producción y control de la calidad empleados en la fabricación de productos específicos se llevan a cabo correctamente, y si se conforman a los datos suministrados en las solicitudes de autorización de comercialización de los productos.

La inspección dependerá, por su puesto, de las leyes y reglamentaciones nacionales y/o de los recursos disponibles.

El papel del inspector

El inspector debe poseer capacidad y experiencia práctica en la fabricación y/o control de la calidad de los productos farmacéuticos. Podrían ser considerados para ocupar ese cargo los graduados en farmacia, química, o los científicos con antecedentes en la industria farmacéutica.

La capacitación en el cargo debe incluir un período de aprendizaje bajo la orientación de inspectores experimentados, con visitas a fábricas y participación en cursos y seminarios sobre temas pertinentes, incluyendo tecnología farmacéutica, microbiología, y aspectos estadísticos de control de la calidad.

La principal responsabilidad del inspector es la de presentar un informe detallado y completo acerca de los patrones que rigen la fabricación e inspección de determinados productos. Sin embargo, la inspección no debe limitarse a compilar un inventario de faltas, irregularidades, y discrepancias. Siempre que se actúe de conformidad con las políticas nacionales, y que no se violen los acuerdos de confidencialidad de la información que tiene valor comercial, el inspector puede ofrecer asesoramiento acerca de la forma de mejorar los procedimientos de fabricación y control. Es de esperar, por ejemplo, que el inspector preste asesoramiento acerca de cómo mejorar el procedimiento de pruebas durante el procesado, o bien ofrecer otro tipo de asistencia, que en su opinión sea de interés público. La inspección debe considerarse como una oportunidad de colaborar con el fabricante y motivarle a que corrija deficiencias específicas y cumpla con las BPM.

El proceso de la inspección

La planificación, la organización, el método de trabajo y el formato del informe resultante, deben ser determinados por el objetivo preciso que persigue la inspección. La naturaleza de la inspección varía según el objetivo, a saber:

La inspección habitual

Se trata de una inspección de todos los componentes pertinentes de las BPM y de las condiciones que deben cumplirse para la autorización del producto. Podría ser necesaria cuando el fabricante:

- - Está recién establecido como tal.
- - Solicita la renovación de su licencia como fabricante.

- - Ha introducido nuevos productos o líneas de productos, ha modificado en forma significativa sus métodos o procedimientos de fabricación, o bien ha hecho cambios importantes de personal, instalaciones, equipos, etc.

- - Tiene antecedentes de no cumplir con las BPM.

- - No ha sido objeto de inspecciones en los últimos 3 a 5 años.

La inspección concisa

Pueden ser objeto de una inspección concisa los fabricantes que tienen antecedentes de cumplir uniformemente con las BPM, lo cual ha sido comprobado mediante inspecciones habituales. La inspección breve se centra en la verificación de un número limitado de las buenas prácticas de manufactura, seleccionadas como un indicador del cumplimiento general de éstas, además de la identificación de cualquier modificación significativa que se haya efectuado con posterioridad a la última inspección. La información así obtenida ha de ser un parámetro de la actitud general de la compañía con respecto a las BPM. Si durante una inspección breve se comprueba que existen indicios de cumplimiento insatisfactorio de las BPM, entonces debe efectuarse una inspección más amplia.

Inspección de seguimiento (reevaluación o reinspección)

Las visitas de seguimiento se efectúan con el fin de verificar los resultados de las acciones correctivas. Normalmente se llevan a cabo de seis semanas a seis meses después de la inspección inicial, dependiendo de la naturaleza de los efectos que deban ser corregidos y el

trabajo que se ha de efectuar. Dichas visitas se limitan a verificar el cumplimiento de las BPM que no habían sido cumplidas o aplicadas debidamente.

La inspección especial

Es posible que sea necesario realizar verificaciones aleatorias como consecuencia de quejas o retiros de productos, motivadas por la sospecha de que los productos tienen defectos de producción. Las reacciones adversas causadas por algún medicamento también pueden ser indicativas de que no todo anda bien. Dichas inspecciones tal vez se centren en un solo producto, en un grupo de productos relacionados entre sí, o bien en operaciones específicas tales como la mezcla de sustancias, la esterilización o el etiquetado.

También pueden efectuarse visitas especiales destinadas a establecer cómo se fabrica un producto específico, como un requisito previo a la autorización de comercialización o a la expedición de un permiso de exportación.

Otro motivo que puede dar lugar a una visita especial es la necesidad de recoger información o de investigar acerca de operaciones específicas y de asesorar al fabricante con respecto a determinadas normas exigidas por las reglamentaciones.

Examen de los sistemas de calidad

El examen de los sistemas de calidad es un concepto relativamente nuevo. Tiene por objeto describir un sistema de garantía de calidad cuya operación satisfactoria ha sido comprobada. Incluye la descripción de un sistema de calidad y de las normas que deben observarse, que por lo general figura en un manual que detalla la política del fabricante con respecto a la garantía de la calidad. Debe definir así mismo la estructura administrativa necesaria para la aplicación de dicha política, juntamente con los procedimientos que deben imponerse en cada área administrativa para asegurar que se establezcan normas de calidad adecuadas para el producto, que se definan correctamente los procesos de fabricación, que se mantengan registros, y que se apliquen los procedimientos de control de la calidad y otros procedimientos que garanticen la calidad.

Frecuencia y duración de las inspecciones

La frecuencia y la duración de las inspecciones depende del tipo de inspección que se requiera, como también de la cantidad de trabajo que deba efectuarse y del número de inspectores disponibles. Las nuevas fábricas deben someterse a una inspección antes de que se autorice su funcionamiento, al igual que las nuevas instalaciones antes de iniciar la producción.

El ideal es que todas las compañías se sometan a inspecciones anuales en fechas prefijadas.

Si se trata de grandes compañías que fabrican una amplia variedad de productos, la inspección de las instalaciones puede comprender varias visitas durante el período de tiempo más largo, de cinco años, por ejemplo, cuando sea éste el tiempo de validez de la licencia de operación o de los certificados de BPM.

La duración de una inspección depende del tamaño de la compañía y del objetivo de la visita. Puede ser desde unos pocos días hasta dos semanas o más. Dicha duración

depende también del número de inspectores designados para realizar la inspección. En muchos países, uno o más inspectores efectúan la inspección, a veces con la colaboración de un especialista cuando se trata de inspeccionar la fabricación de productos biológicos, las áreas estériles, u otras instalaciones especiales.

Preparación para la inspección

El procedimiento de inspección de los medicamentos se inicia en el escritorio del inspector, donde se examinan los documentos relacionados con la compañía, los cuales deben obtenerse de los servicios nacionales de reglamentación. Entre los documentos se incluyen la licencia, las carpetas de autorizaciones de comercialización para los principales productos, los informes de reacciones adversas a los medicamentos, los resultados de las pruebas reglamentarias (vigilancia), y los informes de inspecciones anteriores.

Los documentos de la compañía constituyen valiosas fuentes de información, incluyendo el informe anual para los accionistas, el archivo de quejas, y los informes de autoinspección y auditoría interna. Estos últimos, dependiendo de las leyes del país, pueden no entregarse al inspector. En algunos países se llega a un acuerdo con el inspector, mediante el cual la compañía entrega a éste los informes de la auditoría interna como información general, pero después de que el inspector haya terminado la versión final de su propio informe. En todo caso, debe ser posible verificar la frecuencia de las autoinspecciones y las partes de las instalaciones objeto de las mismas.

Inspección

Las inspecciones preanunciadas consisten en visitas regulares para evaluar nuevas compañías y nuevas líneas de producción, y para tomar decisiones acerca de la renovación de licencias.

Las inspecciones sin previo aviso corresponden a las visitas especiales breves y de seguimiento.

En ciertos países se ha adoptado la política de no anunciar las visitas regulares.

La visita de inspección por lo general se inicia con una reunión entre el(los) inspector(es), los representantes de la compañía o gerentes de planta, y los responsables de los productos que serán sometidos a inspección. Deben presentarse las credenciales respectivas, examinarse las cartas de autorización y explicarse el motivo de la inspección.

Es conveniente para la compañía nombrar uno o más "acompañantes", que sean las personas directamente involucradas en la preparación de los productos objeto de la inspección. Deben seleccionarse acompañantes que tengan conocimientos generales sobre sistemas de calidad de la empresa, y que estén directamente involucrados en el programa de autoinspección.

La reunión inicial puede ser seguida por un breve examen de los documentos de la compañía o un recorrido de las instalaciones o ambas cosas. Esto permitirá al inspector concretar su plan de inspección. Se recomienda que el inspector desarrolle su plan y lo ponga en práctica independientemente, sin asesoramiento de la gerencia de la empresa. A continuación se exponen algunas reglas básicas para efectuar la inspección:

- En lo posible, la inspección debe ceñirse al plan original; es probable que algunos puntos que son específicos de ciertas áreas de las instalaciones, tales como las pruebas que son específicos de ciertas áreas de las instalaciones, tales como las pruebas durante el procesado y los documentos de trabajo, tengan que ser examinados en el lugar en que se realiza la operación. Se debe tener cuidado en abarcar ciertas actividades tales como el suministro de agua, el almacenamiento de las muestras y la comprobación.
- Es aconsejable seguir la línea de producción desde la recepción de los materiales de partida hasta la expedición de los productos acabados. Se debe tomar nota cuidadosamente de la frecuencia de la devolución y retiro de productos.
- Es preciso que algunos documentos se verifiquen cuidadosamente, como por ejemplo las fórmulas maestras, las especificaciones de las pruebas, los procedimientos de operación normalizados, los registros de los lotes (incluyendo los protocolos de los análisis, etc. y los documentos referentes a los materiales impresos y a las operaciones de etiquetado).

Sin perjuicio de la necesidad de verificar la documentación, es esencial que la inspección se base en la observación y que abarque el horario laboral completo de la fábrica. Se recomienda que el inspector empiece su recorrido de las instalaciones lo más pronto posible después de su llegada.

Es conveniente que el inspector cuente con una breve lista de puntos a cubrir para asegurar que se han investigado todas las operaciones. Para la capacitación de inspectores es sumamente útil poseer una lista detallada de puntos basados en las BPM. La experiencia ha demostrado que si el inspector se basa estrictamente en una lista demasiado detallada, puede pasar por alto algunas áreas vulnerables del sistema de garantía de la calidad que sean exclusivas de la empresa objeto de la inspección.

Para un inspector con experiencia, la intuición y el conocimiento de los puntos débiles de un fabricante pueden ser más valiosos que una lista detallada de puntos a inspeccionarse. Pueden apreciarse distintos tipos de listas en las publicaciones y documentos del Apéndice 1.

Programas de pruebas de estabilidad. El inspector debe comprobar la existencia de un programa documentado de aplicación continua que contemple específicamente la obtención regular de muestras de todos los productos de la línea de producción para ser sometidos a las pruebas de estabilidad. En el calendario de pruebas de estabilidad. En el calendario de pruebas de las muestras almacenadas debe preverse el establecimiento de condiciones apropiadas de temperatura y tensión lumínica, como también el empleo de métodos analíticos apropiados que indiquen las condiciones de estabilidad, las cuales permitan obtener conclusiones consecuentes con período de actividad declarado. Los sistemas empleados deben hacer posible la reevaluación de la estabilidad del producto después que se hayan introducido modificaciones en el proceso de fabricación o en la fórmula.

Se debe tomar nota de las modificaciones significativas en las instalaciones, equipos, productos y personal principal que hayan tenido lugar a partir de la última inspección. La idea es que las modificaciones podrían ser indicativas de la existencia de problemas en algunas áreas, o de la falta de cumplimiento de las BPM. Así, la adquisición de equipos nuevos podría dar lugar a cambios en los procedimientos; nuevas líneas de producción pueden requerir nuevos archivos maestros; y el alejamiento de personal superior, como el del gerente de control de calidad, por ejemplo, podría traer cambios de procedimientos o de comportamiento del personal.

En ocasiones, puede ser necesario que el inspector tenga acceso a otros lugares, documentos, o información acerca de la compañía. Idealmente, la autoridad del inspector debe ser determinada por la legislación, pero en ausencia de leyes o reglamentaciones claras, se recomienda el empleo de las BPM como guía, en cuyo caso el inspector debe tener el derecho de verificar el cumplimiento de cada una de las buenas prácticas de manufactura.

El inspector no debería preocuparse de las áreas no cubiertas por las BPM, como por ejemplo finanzas y personal, siempre que esto no infrinja en las responsabilidades de la compañía o en la educación y capacitación del personal.

Las fotografías o videos tomados durante la visita del inspector deben constituir excelente material ilustrativo para el informe. Las leyes nacionales deben estipular que el inspector tiene el derecho de obtener registros visuales durante la inspección, que sirvan como documentos concernientes a los laboratorios y otras instalaciones.

En muchos casos el inspector puede obtener de la compañía una fotografía aérea de la fábrica y zonas aledañas, como también otros materiales pertinentes, para su inclusión en su informe.

Recolección de muestras. Es habitual que durante se visita el inspector obtenga muestras para ser examinados por el laboratorio oficial de control de la calidad. Por lo general las muestras se recogen de productos cuya comercialización ha sido autorizada (provenientes del almacén de productos acabados, por ejemplo), pero también pueden obtenerse de las existencias de materias primas o de materiales que están siendo procesados. Con el objeto de proteger la integridad de las muestras, en todo protocolo oficial o legal deben incluirse los procedimientos a seguir para la recolección, análisis y documentación de las mismas. Deben incluirse los siguientes datos:

- El(los) nombre(s) de la(s) muestra(s), el(los) número(s) del(los) lote(s), la fecha, el origen, el número de muestras, y comentarios acerca del tipo de envasado u de las condiciones de almacenamiento.
- Las circunstancias que rodean a la recolección de las muestras, por ejemplo los presuntos defectos en la calidad, procedimiento habituales de control, verificación del cumplimiento de las BPM.
- Las instrucciones para la colocación de cierres en los recipientes de los materiales de muestra.
- Confirmación escrita de la recepción de las muestras por el inspector (posiblemente junto con los certificados de análisis del fabricante y cualquier otro documento corroborante).

Es conveniente sugerir que el fabricante, representado por el “acompañante” designado por la compañía, recoja muestras duplicadas provenientes de (de los) mismo(s) lote(s), para someterlas a pruebas dentro de la compañía si más tarde aparece un problema.

Se recomienda que una vez terminada la inspección, pero antes de que el inspector abandone la compañía, se celebre una reunión entre éste y la gerencia de la compañía. Si es posible, el inspector debe presentar un informe sobre los hallazgos insatisfactorios, como también describir cualquier irregularidad, o hacer observaciones, a todo lo cual la gerencia podría tener deseos de responder.

Informes

Se recomienda que los informes se dividan en cuatro partes: información general acerca de la compañía o fábrica, descripción de la inspección, observaciones y conclusiones. Los anexos pueden contener información complementaria (una lista de los productos fabricados, un organigrama, el informe anual de la compañía, fotografía, etc.). La tercera y cuarta partes pueden combinarse. El Apéndice 2, que es un extracto del documento preparado para la Convención de Inspección Farmacéutica, constituye un ejemplo de la forma y contenido que debe tener un informe de inspector.

Con el fin de ahorrarle tiempo al inspector, la primera parte del informe, que contiene datos básicos, puede ser preparada de antemano por la compañía, siempre que esto se indique claramente en el informe y que la información suministrada sea verificada por el inspector durante su visita. Un ejemplo

de los puntos cuya inclusión debe considerarse se presenta en el Apéndice 2, sección C, titulada “Archivo maestro del lugar”.

En la segunda parte se debe describir el procedimiento completo de la inspección paso por paso, documentando que partes de la fábrica, almacenes, laboratorios, registros, documentos, etc., se han inspeccionado.

La tercera parte debe contener las observaciones. El inspector debe hacer notar los cambios, mejoras y ejemplos de deterioros, que han tenido lugar desde la inspección anterior.

Entre las observaciones positivas se deben describir los procedimientos que la compañía está desarrollando correctamente, los cuales podrían ser considerados como ejemplos de una práctica adecuada de fabricación.

Con respecto a las observaciones negativas (falla de cumplimiento de las BPM) hay que determinar si el defecto radica en el sistema propiamente dicho o bien en la falla de cumplimiento del mismo. Cuando se ha determinado que la limpieza no es óptima, por ejemplo, es importante saber si los procedimientos son inapropiados, o si aunque apropiados, el personal no los está cumpliendo debidamente.

En la parte final del informe, el inspector debe incluir un resumen de las deficiencias, prácticas inadecuadas, etc. (detallándolas en orden de importancia), sugerir medidas correctivas, y hacer recomendaciones. El gerente de la compañía y las personas autorizadas responsables deben analizar con el inspector esta parte final y la tercera parte.

El inspector debe suministrar a la gerencia de la compañía un informe completo por escrito, juntamente con una carta introductoria, previa aprobación del superior respectivo. Debe facilitar también a la gerencia una lista de las medidas correctivas a adoptarse, con un plazo para su cumplimiento.

Dependiendo de lo que establezcan las leyes del país, los informes de las inspecciones pueden ser considerados documentos confidenciales. En algunos acuerdos internacionales se estipula que estos informes pueden intercambiarse entre los diversos servicios nacionales de reglamentación farmacéutica.

Medidas Regulatorias

Con arreglo a la legislación del país respectivo, los servicios nacionales de reglamentación pueden adoptar medidas destinadas a corregir las prácticas inapropiadas para evitar la distribución de productos con presuntos defectos de calidad o fabricados en condiciones que no se conforman a las BPM. En casos extremos, puede ser necesario el cierre de una fábrica. En la práctica esto ocurre solamente en casos excepcionales, cuando las operaciones constituyen un peligro para la salud.

En muchos países, los servicios nacionales de reglamentación farmacéutica poseen legalmente la facultad de suspender o revocar la autorización de comercializar un producto cuando el fabricante no cumple con las BPM. Además, puede demorarse la autorización de fabricación o comercialización (licencias), el nuevo registro de los productos y la licencia de variación o de un certificado de cumplimiento de las BPM, hasta tanto la compañía adopte medidas apropiadas y posiblemente hasta que esto último se confirme mediante una nueva inspección. No obstante, por regla general el fabricante tiene derecho a apelar una decisión.

Bibliografía

1. Principio orientados para los pequeños servicios nacionales de reglamentación farmacéutica. En: Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para la Preparación Farmacéuticas,. 31° Informe, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1990:64. -(Serie de Informes Técnicos de la OMS, N° 790).
2. Buenas Prácticas de Manufactura de los Productos Farmacéuticos. En: Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 31° Informe, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992: -(Serie de Informes Técnicos de la OMS, N° 823).
3. Sistema OMS de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional. En: Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 31° Informe, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1990:57. -(Serie de Informes Técnicos de la OMS, N° 823).
4. International Standards: Quality management and quality assurance standards_ Guidelines for selection and use (ISO 9000); Quality systems – Model for quality assurance in design/development, production, installation and servicing (ISO 9001); Quality systems – Model for quality assurance in production and installation (ISO 9002); Quality systems: Model for quality assurance in final inspection and test (ISO 9003); Quality management and quality system elements – Guidelines (ISO9004). Ginebra, International Organization for Stadardization, 1987 (rev. 1990).
5. Quality systems, Part 2. Specification for manufacture and installation (BS 5750: Part 2). Londres, British Standards Institution, 1979.

Apéndice 1

Publicaciones y documentos recomendados

ASEAN manual for inspection of GMP. Asociación de Naciones del sureste Asiático, 1988.

Drug manufacturer's self-inspection manual as to conformity with GMP requirements. En: GMP regulations of Japan, 3rd ed., Tokio, Ministerio de Salud y Bienestar, 1988:101.

Grundregeln für die Herstellung von Wirkstoffen und die Sicherung ihrer Qualität; Fragebogen zu den Grundregeln für die Herstellung von Wirkstoffen und die Sicherung ihrer Qualität [Reglas Básicas para la Producción de ingredientes activos y la garantía de su calidad; lista de control para auditoria con respecto a las reglas básicas para la producción de ingredientes activos y la garantía de su calidad]. Pharmazeutische Industrie, 1981; 43:537. (Publicada nuevamente en: Oeser W., Sander A, Pharma-Betriebsverordnung, Comentar [comentarios sobre las BPM]. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1988.).

Guide to inspection of bulk pharmaceutical chemical manufacturing. Food an Drug Administration, US Department of Health and Human Services, Public Health Services, 1987.

Steinborn, L. Quality assurance manual for the pharmaceutical and medical device industries. Buffalo Grove, IL. Interpharm Press. 1986.

Apéndice 2

Forma y contenido del informe del inspector

A. Información del inspector

1. Fecha de la(s) inspección(es) en la(s) cual(es) se basa la información y nombre(s) del(los) inspector(s).
2. Breve informe de las actividades de inspección efectuadas.
3. Muestras obtenidas y resultados.
4. Evaluación del archivo maestro de la fábrica (véase la sección C).
5. Retiros del mercado de cualquier producto, relacionados con las BPM en los últimos dos años.

B. Resumen y conclusiones

1. Impresión general del inspector acerca de la compañía y evaluación de la aceptabilidad del estado en que se encuentra con respecto a las BPM, para toda la gama de productos en cuestión.
2. Incumplimiento de la Guía PIC de las buenas prácticas de manufactura (en orden de importancia), incluyendo los plazos fijados para que los errores sean corregidos por el fabricante.

C. Archivo maestro del lugar

El archivo maestro del lugar es un documento preparado por el fabricante, que contiene información específica y concreta sobre las BPM con respecto a la producción y/o control de las operaciones de fabricación de sustancias farmacéuticas efectuadas en el lugar respectivo, como también cualesquiera operaciones estrechamente integradas, efectuadas en edificios adyacentes o cercanos. Si sólo se lleva a cabo una parte de una operación farmacéutica en el lugar, en el archivo maestro del lugar es necesario describir solamente esa parte, como análisis, o envasado, por ejemplo.

El archivo maestro del lugar debe ser conciso y de ser posible, no debe exceder 25 páginas del tipo A4.

1. Información general
 - 1.1 Breve información acerca de la compañía (incluyendo el nombre y el domicilio), la relación con otros lugares y en especial toda información que sea útil para comprender las operaciones de fabricación.
 - 1.2 Actividades de fabricación de sustancias farmacéuticas autorizadas por los servicios nacionales de reglamentación farmacéutica.
 - 1.3 Cualesquiera otras actividades de fabricación que se efectúan en el lugar.

- 1.4 Nombre y dirección exacta del lugar, incluyendo los números telefónicos, fax y números telefónicos que funcionan las 24 horas del día.
- 1.5 Tipo de productos fabricados en el lugar, incluyendo información sobre cualquier sustancia tóxica o nociva que se manipula en el lugar, mencionando la forma en que son fabricados (en instalaciones especialmente destinadas a ello o sobre la base de “campaña”).
- 1.6 Breve descripción del lugar (tamaño, ubicación, ambiente inmediato que lo rodea y otras actividades de producción efectuadas en el lugar).
- 1.7 Número de empleados involucrados en la producción, control de la calidad, almacenamiento y distribución.
- 1.8 Empleo de asistencia científica u otro tipo de asistencia técnica proveniente de fuera de la fábrica, relacionada con la producción y el análisis.
- 1.9 Breve descripción del sistema de administración de la calidad de la compañía responsable de la producción.

2. Personal

- 2.1 Organigrama que indique los procedimientos relacionados con la garantía de la calidad, incluyendo la producción y el control de calidad.
- 2.2 Calificaciones, experiencia y responsabilidades del personal principal.
- 2.3 Descripción de los procedimientos empleados para la capacitación básica y en el servicio y de cómo se mantienen los registros.
- 2.4 Normas de salud exigidas para el personal involucrado en la producción.
- 2.5 Normas de higiene personal, incluyendo las referentes a la vestimenta.

3. Instalaciones y equipos

Instalaciones

- 3.1 Plano sencillo o descripción de las áreas de producción, con indicación de la escala empleada (no se precisan planos arquitectónicos o de ingeniería)
- 3.2 Naturaleza de construcción y terminado de la misma.
- 3.3 Breve descripción de los sistemas de ventilación. Debe incluirse más detalles para las áreas críticas que ofrecen riesgos potenciales de contaminación aérea (es conveniente incluir esquemas gráficos de los sistemas). Es necesario mencionar la clasificación de las habitaciones empleadas para la fabricación de productos estériles.
- 3.4 Descripción de las áreas destinadas a la manipulación de materiales altamente tóxicos, nocivos y sensibilizantes.
- 3.5 Breve descripción de los sistemas de agua (es conveniente adjuntar esquemas gráficos de los mismos), incluyendo los de saneamiento.

Equipos

- 3.6 Descripción de los programas preventivos de mantenimiento previstos para las instalaciones y del sistema de registro.
- 3.7 Breve descripción de los principales equipos empleados en los laboratorios de producción y control (no es necesario incluir una lista de los equipos).
- 3.8 Descripción de los programas de mantenimiento preventivo previstos y del sistema de registro.
- 3.9 Descripción de los sistemas de calificación y calibración, incluyendo el sistema de registro y de los procedimientos de comprobación computarizados.

Saneamiento

- 3.10 Disponibilidad de especificaciones y procedimientos escritos para la limpieza de las áreas de producción y de los equipos.

4. documentación

- 4.1 Procedimientos para la preparación, revisión y distribución de la documentación necesaria para la producción.
- 4.2 Cualquier otra documentación relacionada con la calidad del producto que no haya sido mencionada en otra parte (por ejemplo, controles microbiológicos del aire y del agua).

- 5. Producción
 - 5.1 Breve descripción de las operaciones de producción incluyendo, si es posible, diagramas y cuadros del proceso de producción que especifiquen los parámetros más importantes.
 - 5.2 Procedimientos para la manipulación de materiales y productos rechazados.
 - 5.3 Breve descripción de la política general con respecto al proceso de comprobación.

- 6. Control de la calidad
 - 6.1 Descripción del sistema de control de la calidad y de las actividades del departamento de control de la calidad. Procedimientos para la autorización de los productos acabados.

- 7. Fabricación y análisis por contrato
 - 7.1 Descripción de la forma de evaluar el cumplimiento de las BPM por parte del contratista.

- 8. Distribución, quejas y retiro del producto
 - 8.1 Procedimientos y sistema de registro para la distribución.
 - 8.2 Procedimientos para el manejo de las quejas y retiro del producto del mercado.

- 9. Autoinspección
 - 9.1 Breve descripción del sistema de autoinspección.

ANEXO No. 3
GUIA DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACIÓN DE PRODUCTOS
VETERINARIOS

CAMEVET
Cod:
TRÁMITE
Fecha de vigencia

**BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA
NORMA DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACIÓN
DE PRODUCTOS VETERINARIOS**

REPRESENTACIÓN REGIONAL DE LA OIE PARA LAS AMÉRICAS.

Avenida Paseo Colón 315, 5to. piso "D" (C1063ACD)- Buenos Aires, Argentina
Tel/Fax: (54-11) 4331-3919 / (54-11) 4331-4939 / (54-11) 4331-5158 / (54-11) 4331-5152 / (54-11) 4331-5165
e-mail: rr.americas@oie.int Web: <http://www.rr.americas.oie.int>

NORMA DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION DE PRODUCTOS VETERINARIOS

1- GENERALIDADES:

En la fabricación de medicamentos, la inspección completa de la producción es indispensable para garantizar al consumidor la calidad de los productos que recibe. Ninguna operación debe dejarse al azar cuando las sustancias que se elaboran pueden ser decisivas para salvar, conservar o recuperar la salud animal.

Se describen a continuación algunas prácticas recomendadas para la elaboración de medicamentos de la calidad deseada. Su aplicación, unida a las diversas inspecciones practicadas a lo largo del ciclo de fabricación, contribuirá en gran medida a garantizar la calidad homogénea y elevada de los lotes de medicamentos producidos.

El fabricante debe ser responsable de la calidad de los productos que se elaboran, pues sólo él está en condiciones de evitar errores y contratiempos mediante una atenta vigilancia de sus procedimientos de elaboración e inspección.

La aplicación de los siguientes requisitos se extiende a todas las operaciones de fabricación, incluidos el envasado y la rotulación, hasta que el producto alcanza su forma de presentación definitiva.

CAPITULO 2 PERSONAL

- 2.1 El fabricante debe poseer una organización definida, representada en un organigrama conocido y actualizado. Las responsabilidades individuales deben estar claramente definidas, registradas y difundidas, a través de descripciones de sus cargos y funciones.
- 2.2 El fabricante debe emplear personal calificado y competente, en número suficiente para la fabricación.
- 2.3 El fabricante debe mantener un programa de entrenamiento inicial y continuo en Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) y hacer constar el registro y evaluaciones de este entrenamiento.
- 2.4 Todos los funcionarios deben ser entrenados adecuadamente por el fabricante, para las tareas y responsabilidades designadas y para las BPF.
- 2.5 El fabricante debe informar claramente al "Organismo Oficial Competente" quién es el responsable técnico
- 2.6 Todos los empleados en situación de responsabilidad deben tener sus atribuciones específicas registradas por escrito y autoridad suficiente para desempeñarlas.
Sus atribuciones pueden ser delegadas a sustitutos designados, que tengan el nivel de calificación satisfactorio. No podrá haber fallas en lo que se refiere a la aplicación de las BPF, ni superposición de las responsabilidades del personal.
- 2.7 El personal-clave que debe tener su actividad ejercida durante tiempo completo incluye: los responsables por la producción, por el control de calidad y el responsable técnico por el producto. Los responsables por la producción y por el control de calidad deben ser independientes uno de otro. En el caso de la necesidad de delegar algunas funciones, la responsabilidad no podrá ser delegada.
- 2.8 El fabricante debe implementar programas de higiene adaptados a sus actividades.

CAPITULO 3 INSTALACION Y EDIFICACION

3.a General

- 3.a.1 El fabricante debe disponer de instalaciones y edificaciones localizadas, proyectadas, construidas, adaptadas y mantenidas de forma que se adecuen a las operaciones a ser ejecutadas. Su diseño debe minimizar el riesgo de errores y posibilitar la limpieza efectiva y el mantenimiento, a modo de evitar contaminación cruzada, o la acumulación de polvo y suciedad o cualquier efecto adverso sobre la calidad de los productos.
- 3.a.2 El fabricante debe tener procedimientos adecuados y constantes de mantenimiento de las instalaciones, sin poner en riesgo a las personas, equipos y productos.
- 3.a.3 Las instalaciones deben tener condiciones adecuadas de iluminación, temperatura, humedad, ventilación y ruidos que no afecten adversamente, directa o indirectamente a las personas, al producto fabricado o al funcionamiento de los equipos.
- 3.a.4 Las instalaciones deben estar diseñadas y equipadas de tal forma que permitan la máxima protección contra la entrada de insectos u otros animales.

3.b Áreas Auxiliares

- 3.b.1 Cuando hubiera salas de descanso o comedores deberán estar separadas de las demás áreas.
- 3.b.2 Los vestuarios, lavatorios y sanitarios deben ser de fácil acceso y apropiados para el número de usuarios. Los sanitarios no deben tener comunicación directa con las áreas de producción y almacenamiento.
- 3.b.3 En lo posible, las áreas de mantenimiento deberán estar situados en locales separados de las áreas de producción. Cuando haya necesidad de mantener herramientas y piezas en el áreas de producción, las mismas deberán ser mantenidas en salas o armarios reservados para este fin.

3.c Áreas de Almacenamiento

- 3.c.1 Las áreas de almacenamiento deben tener capacidad suficiente para almacenar ordenadamente en sectores, varias categorías de materiales y productos: materias primas, materiales de embalaje, materiales intermedios, a granel, productos terminados, materiales o productos en cuarentena, productos aprobados, reprobados, devueltos o recogidos del mercado.

- 3.c.2 Las áreas de almacenamiento deben ser diseñados de tal forma que aseguren las condiciones adecuadas de almacenamiento. Deben ser limpias, secas y mantenidas dentro de límites aceptables de temperatura y humedad. Cuando fueran exigidas condiciones específicas de temperatura y humedad para el almacenamiento, las mismas deberán ser provistas, monitoreadas y registradas.
- 3.c.3 Las áreas de recepción deben ser diseñadas y equipadas de tal forma que protejan los materiales y productos de las variaciones climáticas, antes de ser almacenados, y que permitan su limpieza, de ser necesario.
- 3.c.4 Si hubiera área separada para recolección de muestras, la misma deberá ser diseñada y equipada a modo de evitar la contaminación.
- 3.c.5 Para sustancias sujetas a régimen especial de control, como los psicotrópicos, narcóticos o similares, deben existir depósitos o instalaciones cerradas, con acceso restringido de acuerdo a la legislación pertinente.
- 3.c.6 Las sustancias que presenten riesgos de incendio o de explosión, deben ser almacenadas en áreas aisladas, seguras y ventiladas de acuerdo a la legislación vigente.
- 3.c.7 Debe existir un área separada y segura para el almacenamiento de materiales de embalaje impresos, de forma de mantener su integridad evitando confusiones y errores.

3.d Áreas de Pesadas y Medidas

- 3.d.1 Las pesadas y medidas de materias primas deben ser hechas en áreas separadas, proyectadas para ese fin, con instalaciones de extractores adecuados.

3.e Área de Producción

- 3.e.1 Deben existir instalaciones exclusivas o separadas, con sistema independiente de aire para: cefalosporinas, penicilánicos y hormonas..
- 3.e.2 En las áreas donde se elaboren productos conteniendo avermectinas u otros endectocidas obtenidos por procesos de fermentación se aceptarán ciclos de producción (separación en el tiempo y con principios activos diferentes) en las mismas instalaciones siempre que se adopten precauciones específicas y hayan sido realizadas las validaciones necesarias
- 3.e.3. Deben existir áreas separadas para la fabricación de pesticidas.
- 3.e.4 Las instalaciones deben estar ubicadas de tal forma que la producción pueda llevarse a cabo en un orden lógico y concordante con la

secuencia de las operaciones de producción. Asimismo deben reunir las condiciones exigidas de limpieza.

- 3.e.5 La adecuación del espacio de trabajo debe permitir la disposición lógica y ordenada de los equipos y de los materiales, para minimizar el riesgo de contaminación y evitar confusiones y errores.
- 3.e.6 Los materiales primarios de envasado y los productos a granel o intermedios, que están expuestos al ambiente, deben estar ubicados en lugares donde las superficies (paredes, pisos y cielorrasos) tengan terminación lisa, estén libres de grietas y permitan fácil limpieza y, si es necesario, desinfección.
- 3.e.7 Las cañerías, iluminación, punto de ventilación y otros servicios deben ser proyectados y situados a modo de evitar la creación de puntos de difícil limpieza. Siempre que sea posible, su mantenimiento debe ser hecho fuera de las áreas productivas. Las áreas donde se realizan controles visuales en línea, deben ser iluminadas.
- 3.e.8 Los desagües, cuando estén permitidos, deben ser: sifonados, de tamaño adecuado y no permitir reflujos. En caso de que haya necesidad de canaletas, las mismas deben ser poca profundidad y de fácil limpieza y desinfección.
- 3.e.9 Las áreas productivas deben ser ventiladas de modo adecuado a los productos manipulados, la operaciones realizadas y el ambiente externo, necesitando para eso unidades de control de temperatura, humedad y filtración cuando sea necesario
- 3.e.10 En los casos en que se produzca polvo (por ejemplo durante las operaciones de muestreo, pesada, mezclado, elaboración o envasado de productos secos) deben tomarse medidas específicas para evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza.
- 3.e.11 Las áreas de elaboración de productos que contengan pesticidas en su formulación deberán adecuarse a la reglamentación específica.

3.f Área de Control de Calidad.

- 3.f.1 Los laboratorios de control de calidad deben estar separados del área de producción. Las áreas donde son empleados microbiológicos, biológicos o radioisótopos deben estar separadas unas de otras
- 3.f.2 Los laboratorios de control de calidad deben ser diseñados de tal forma que se adecuen a las operaciones en ellos realizadas, con espacios suficiente para minimizar la contaminación cruzada y evitar el riesgo de confusiones y errores. Debe estar previsto la extracción de humos y vapores, ventilación, temperatura y humedad adecuadas. En los laboratorios que manipulen sustancias especiales como radioisótopos y

ciertas muestras microbiológicas y biológicas, deben ser instalados sistemas de aire independientes y otras providencias necesarias.

3.f.3 Debe haber espacio suficiente y adecuado para las siguientes actividades:

- a) Almacenamiento de muestras y estándares de referencia;
- b) Almacenamiento de vidriería, reactivos y materiales auxiliares;
- c) Almacenamiento de inflamables y corrosivos;
- d) Local para llenado y archivo de documentos;
- e) Local cerrado y trancado, con acceso restringido, para sustancias bajo régimen de control especial, de acuerdo a la legislación pertinente.
- f) Local apartado, con acceso restringido destinado a los materiales radioactivos, siguiendo la legislación pertinente.

3.f.4 Las instalaciones de laboratorios de control de calidad deben asegurar la protección de instrumentos que sean sensibles a vibraciones, interferencias eléctricas o magnéticas, calor y humedad.

3.g. Bioterio

3.g.1 Las instalaciones de Bioterio deben estar separadas de las demás áreas, y deben estar provistas de sistemas de aire independiente.

3.g.2 Las instalaciones de bioterio deben poseer los siguientes sectores:

3.g.2.1) Criadero y manutención que comprende:

- a) Sector de cuarentena
- b) sector de reproducción o maternidad
- c) sector de crecimiento de los animales;

3.g.2.2) Higiene dividido en:

- a) Sector de limpieza y depósito de basura;
- b) Sector de higiene personal incluyendo vestuarios, lavatorios y sanitarios;

3.g.2.3) Administrativo que comprende:

- a) sector de entrega de animales
- b) oficina
- c) depósito para almacenamiento de material.

3.g.2.4) Laboratorios destinados a los ensayos biológicos.

3.g.3 Los diseños de construcción de bioterio deben tener en consideración que:

- a) Las paredes, pisos y techos deben ser lisos, impermeables y estar revestidos con materiales lavables.
- b) Las ventanas deben tener mosquiteros y sistemas para poder controlar la interferencia de la luz solar.

c) Los ángulos entre las paredes, el techo y el piso deben ser redondeados.

d) Las puertas deben ser anchas, tener visores de vidrio y poseer resorte que las devuelvan a la posición original.

e) No deben existir desniveles.

3.g.4 En las instalaciones de bioterio deben disponerse, dispositivos para control de temperatura, humedad y ventilación.

3.g.5 Los dispositivos de iluminación deben proveer intensidades controladas de luz.

3.g.6 Debe haber dispositivos de control de ruidos, para no causar alteración en el comportamiento de los animales.

CAPITULO 4

Equipamientos

- 4.1 Los equipamientos deben ser localizados, diseñados, construidos, adaptados y mantenidos en forma de estar adecuados a las operaciones a ser realizadas.
- 4.2 El diseño y la estructura de los equipamientos deber apuntar a la minimización de la contaminación cruzada, evitar riesgo de error y permitir su limpieza y sanitización.
- 4.3 Las partes de los equipos que entran en contacto con el producto no pueden ser reactivas, aditivas o absorbentes.
- 4.4 Las cañerías fijas deben estar claramente identificadas, indicando el contenido y cuando corresponda, la dirección de flujo.
- 4.5 El equipo de medición, pesada, registro y control debe calibrarse y comprobarse a intervalos definidos según métodos adecuados. Debe conservarse mantenerse un registro en archivo de estas pruebas.
- 4.6 Los equipamientos de lavado y limpieza deben ser escogidos y utilizados de forma que no constituyan fuentes de contaminación.
- 4.7 Los equipamientos con defectos, que no puedan ser removidos de las áreas de fabricación, deber ser identificados como tales.

CAPITULO 5

Higiene, Salud, Sanitización y Seguridad.

- 5.1 Deben existir procedimientos escritos de higiene que deberán abarcar al personal, a las instalaciones, los equipos y los aparatos, los materiales de producción y recipientes, los productos de limpieza y desinfección, y cualquier aspecto que pueda constituir fuente de contaminación para el producto que se elabora.
- 5.2 De acuerdo a la legislación pertinente al sector el fabricante debe tener procedimientos para:
 - a) Exámenes médicos de admisión, periódicos y en la dimisión
 - b) Controles de enfermedades, lesiones y alergias específicas.
 - c) Programa de vacunación y monitoreo de acuerdo al tipo de productos que se elaboren.
 - d) Prevención de contaminación y monitoreo de personas que manipulen agentes biológicos, químicos y físicos, que puedan perjudicar la salud.
- 5.3 Debe ser excluido de la actividad el empleado que manifieste lesiones o enfermedades que puedan afectar la calidad y seguridad de los productos.
- 5.4 Los empleados deben usar uniformes de trabajo de acuerdo con la actividad desarrollada y el uniforme debe estar limpio y ser cambiado con frecuencia.
- 5.5 No debe ser permitido fumar, beber, comer, mascar o mantener plantas, alimentos bebidas, cigarrillos y medicamentos personales en las áreas de producción, de laboratorio y de almacenamiento, o en cualquier otra área en que tales acciones puedan influir adversamente en la calidad del producto.
- 5.6 Los procedimientos de higiene personal, inclusive la utilización de ropas protectoras, deben ser aplicados también a las personas no pertenecientes a las áreas.
- 5.7 Debe existir un programa de sanitización, con la descripción:
 - a) de la frecuencia de ejecución;
 - b) de los métodos y de los materiales utilizados, aprobados por los Organismos Sanitarios;
 - c) los responsables de ejecución
- 5.8 Deben existir procedimientos escritos de seguridad, de acuerdo a la legislación pertinente incluyéndose en los mismos la descripción de equipamientos de seguridad, individual o colectiva, necesarios para el desarrollo de las actividades.

- 5.9 Deben existir procedimientos escritos para caso de incendio o de emergencia con una descripción de la localización de extintores y bocas de agua. El número y tipo de extintores y de bocas de agua debe ser suficiente y de libre acceso.

CAPITULO 6 DOCUMENTACION

6.a Generalidades

- 6.a.1 La documentación adecuada tiene como objetivo definir las especificaciones de los materiales y de los métodos de fabricación y control, a fin de asegurar que todo el personal involucrado en la fabricación sepa decidir que hacer y cuando hacerlo. Además de eso tiene la finalidad de garantizar que, las personas autorizadas tengan todas las informaciones necesarias para que puedan decidir sobre la liberación o no de un lote/partida de producto a la venta además de posibilitar el rastreo que permita una investigación de la historia de cualquier partida bajo sospecha de error.
- 6.a.2 Los documentos deben ser preparados, revisados y distribuidos con cuidado.
- 6.a.3 Los documentos deben ser aprobados, firmados y fechados por las personas autorizadas. Ningún documento debe ser modificado sin previa autorización.
- 6.a.4 El contenido de los documentos no podrá ser ambiguo: el título, la naturaleza y su objetivo deben ser presentados en forma clara, legible, dispuesto en forma ordenada y de fácil verificación. La reproducción de los documentos de trabajo a partir de documentos matrices deberá ser hecha de forma que impida que los errores sean reproducidos.
- 6.a.5 Los documentos deben ser regularmente revisados y actualizados; debe haber un sistema que impida el uso inadvertido de la versión sustituida cuando ésta haya sido modificada.
- 6.a.6 Cualquier alteración hecha en los documentos debe ser firmada y fechada debiendo posibilitar la lectura de la información original. Cuando corresponda, deberá ser registrado el motivo de la alteración.
- 6.a.7 Los datos pueden ser registrados mediante sistemas de procesamiento de datos electrónicos, medios fotográficos u otros confiables. Las fórmulas patrón y los procedimientos operacionales patrón, detallados, relativos al sistema en uso deben estar disponibles y la exactitud de los registros deberá ser corroborada. Si la documentación fuera hecha a través de los métodos de procesamiento electrónico, solamente el personal autorizado podrá acceder o modificar los datos contenidos en la computadora, debiendo existir registro de las modificaciones o eliminaciones. El acceso deber ser restringido por códigos u otros medios y el resultado de la entrada de la información deberá ser corroborado en forma independiente. La documentación mantenida electrónicamente debe estar protegida por copias en cintas magnéticas, microfilmes, impresión en papel u otros medios. Es importante que durante el periodo de archivo los datos estén disponibles.

6.b La Fórmula Patrón, debe incluir:

- 6.b.1 La denominación del producto, con un código de referencia del producto, correspondiente a su especificación.
- 6.b.2 Descripción de la fórmula farmacéutica, actividad del producto, tamaño del lote o partida y fecha de vencimiento.
- 6.b.3 Lista de todas las materias primas, materiales de embalajes y materiales auxiliares a ser utilizados con sus cantidades respectivas descritas con su denominación y una referencia exclusiva para cada una de ellas; debe mencionarse cualquier sustancia que pueda desaparecer durante la elaboración.
- 6.b.4 Declaración del rendimiento final previsto con los límites de aceptación y de rendimientos intermedios significativos, en su caso.

6.c. El procedimiento patrón debe incluir:

- 6.c.1. Una declaración del emplazamiento de la elaboración y la maquinaria principal que se vaya a utilizar.
- 6.c.2. Los métodos o su referencia, que se vayan a utilizar para preparar la maquinaria fundamental (por ejemplo, limpieza, ensamblaje, calibrado, esterilización) y otros si es aplicable.
- 6.c.3. Instrucciones detalladas del proceso paso a paso (por ejemplo, comprobaciones de material, tratamientos previos, secuencia de la adición de materias primas, tiempos de mezclado, temperaturas) y otros, si es aplicable.
- 6.c.4. Instrucciones de todos los controles durante el proceso con sus límites.
- 6.c.5. En caso necesario, los requisitos de almacenamiento a granel de los productos, incluyendo el envase, el etiquetado y las condiciones especiales de almacenamiento cuando corresponda.
- 6.c.6. Deben anexarse los registros gráficos de los procesos.
- 6.c.7. Deben anexarse los rótulos de identificación de las materias primas pesadas y/o medidas, cuando no existiera otro sistema de seguridad equivalente.
- 6.c.8. Debe ser anexado el rótulo del producto final con un número de partida o lote y fecha de vencimiento.
- 6.c.9. Cualquier precaución especial que deba tenerse en cuenta.

6.d Orden de Producción

6.d.1 Toda partida o lote de un producto debe ser producido de acuerdo a una orden de producción escrita que contenga las informaciones relevantes de fórmula patrón, incluyendo después, al término de la producción, los siguientes datos:

- a) nombre del producto
- b) número de partida o lote que está siendo fabricado.
- c) los datos y horarios de inicio y término de las diferentes etapas intermedias de la producción.
- d) el nombre del operador responsable de las diferentes etapas de producción y de la persona que refrenda esas operaciones.
- e) los números de identificación de los materiales usados y la cantidad de cada uno de ellos, incluyendo el número y la cantidad de cualquier material devuelto o reprocesado que haya sido adicionado.
- f) los controles en proceso realizados, la rúbrica de la(s) persona(s) que los hayan ejecutado y los resultados obtenidos.
- g) el rendimiento obtenido y las observaciones sobre cualquier error significativo del rendimiento esperado.
- h) observaciones sobre problemas especiales incluyendo detalles como la autorización firmada para cada alteración de la fórmula de producción o instrucciones de procesamiento.
- i) constancia del control de calidad y su resultado. si el lote/partida es rechazado, indicación de su eliminación o empleo.

6.e. Archivo de Registros y Muestras de Referencia

6.e.1. Los registros deben ser mantenidos de modo que permitan un rastreo de las actividades referentes a la producción y al control de calidad de los productos.

6.e.2. Los registros y las muestras de referencia de productos terminados y, cuando fuera necesario, de productos intermedios, deben ser retenidos por un mínimo de un año después del vencimiento del plazo de validez.

CAPITULO 7

Convenios con Terceros

- 7.1 La producción y el control de calidad por convenios deben ser definidos, mutuamente acordados, con el fin de evitar malentendidos que puedan dar como resultado que un producto, trabajo o análisis sean de calidad insuficiente. Debe existir un convenio escrito entre ambas partes el cual estipule claramente las obligaciones de cada una de ellas. En el convenio debe esclarecerse la forma en que la persona encargada de autorizar la circulación de cada lote /partida de productos destinados a la venta, o de expedir el certificado de análisis, debe cumplir plenamente con sus responsabilidades.

- 7.2 El acuerdo de fabricación solamente podrá ser efectuado por fabricantes que posean la Autorización de Funcionamiento del Organismo Oficial Competente. El prestador de servicio no podrá transferir a terceros los servicios que le fueron confiados.

CAPITULO 8 MATERIALES

- 8.1 Todos los materiales recibidos y los productos terminados deben ser colocados en cuarentena inmediatamente después de la recepción o producción, hasta que sean liberados para uso o distribución.
 - 8.2 Todos los materiales deben ser almacenados bajo condiciones adecuadas en forma ordenada para permitir la separación de los lotes y rotación del stock, siguiendo las reglas "el que entra primero, sale primero" y "el primero que vence, sale primero".
 - 8.3 Todos los materiales deben ser recibidos, colocados en cuarentena, muestreados, identificados, analizados en relación al cumplimiento de las especificaciones establecidas, aprobados o reprobados, almacenados, etiquetados y liberados para su uso, de acuerdo con procedimientos escritos.
 - 8.4 Si una entrega de materiales estuviera compuesta de diferentes lotes del proveedor, cada lote deber ser considerado separadamente para muestreo, análisis y liberación.
 - 8.5 En cada recepción, los embalajes conteniendo los materiales deben ser verificados en cuanto a su integridad y a correspondencia entre el pedido y la nota de entrega y la identificación.
 - 8.6 Durante la recepción, si fueran detectados daños causados a los embalajes que puedan afectar adversamente la calidad de los materiales, deben inmediatamente ser comunicados a control de calidad para las investigaciones correspondientes.
 - 8.7 Todos los materiales deben ser muestreados por el control de calidad, a través de sistemas adecuados y confiables. Debe haber constancia del programa de muestreo.
- 8.a Materias Primas**
- 8.a.1 El elaborador debe poseer especificaciones escritas, aprobadas y acordadas con los proveedores de las materias primas.
 - 8.a.2. Las materias primas solamente deben ser adquiridas de proveedores aprobados por la empresa y los mismos deben constar, cuando sea necesario, en la ficha de especificaciones.
 - 8.a.3 Las materias primas almacenadas deben ser identificadas por lo menos con las siguientes informaciones:

a) nombre y código interno de referencia, cuando es aplicable;

- b) el/los número(s) de lote(s) atribuido(s) por el proveedor y el número de registro dado en la recepción;
- c) la situación interna de la materia prima, es decir, si está en cuarentena, aprobado, reprobado o devuelto;
- d) la fecha de validez y, cuando corresponda, la fecha de elaboración y la fecha de reanálisis;
- e) en los embalajes de los cuales fueron retiradas las muestras, esta situación debe estar identificada;
- f) debe existir un sistema de identificación, electrónico o manual.

- 8.a.4 Solamente las materias primas aprobadas por control de calidad y que estén dentro del plazo de validez deben ser utilizadas.
- 8.a.5 Las materias primas sujetas al régimen especial de control deben ser almacenadas en depósitos o instalaciones cerrados, con acceso restringido.
- 8.a.6 Las materias primas tóxicas, inflamables, explosivas, corrosivas y radioactivas, deben ser almacenada en áreas separadas y de acceso restringido.

8.b Materiales de Embalaje: Primarios y Secundarios

- 8.b.1 Los materiales de embalaje no deben tener efecto perjudicial sobre las sustancia y deben asegurar protección adecuada contra influencias externas y una potencial contaminación. Deben estar disponibles especificaciones adecuadas.
- 8.b.2 Se debe dar especial atención a los materiales impresos. Los mismos deben ser almacenados de manera segura e impedir el acceso no autorizado.
- 8.b.3 Los materiales de embalaje solamente deben ser adquiridos de proveedores aprobados por la empresa y los mismos deben constar, cuando es necesario, en la ficha de especificaciones.
- 8.b.4 Todos los materiales de embalaje deben ser muestreados por el Control de Calidad, a través de programas adecuados y confiables. Debe haber constancia del mencionado programa.
- 8.b.5 Los materiales de embalaje primario o secundario, fuera de uso, deben ser retirados del stock y tal actividad debidamente documentada.
- 8.b.6 Los materiales de embalaje almacenados deben estar identificados por lo menos con las siguientes informaciones:
 - a) nombre y código interno de referencia, cuando sea aplicable;

- b) el/los número(s) de lote(s) atribuido(s) por el proveedor y el número de registro dado en la recepción;
- c) la situación interna del material de embalaje, es decir, si se encuentra en cuarentena, aprobado o reprobado;
- d) en los embalajes de los que han sido retiradas muestras, esta situación debe estar identificada.

CAPITULO 9

Producción

- 9.1 Toda fabricación de productos así como la manipulación de materiales, la recepción, cuarentena, muestreo, almacenamiento, producción, embalaje, control de calidad y expedición, deberá ser hecha de acuerdo con procedimientos escritos y registrados.
- 9.2 En caso de que ocurran desvíos de las instrucciones o los procedimientos, los mismos deberán ser aprobados por escrito, por una persona autorizada, con la participación del área de Control de Calidad cuando fuera necesario.
- 9.3 Deberán ser hechas las conciliaciones de materiales y los rendimientos verificados. Cualquier discrepancia con los límites preestablecidos debe ser informada, investigada y registrada.
- 9.4 No deben ser llevadas a cabo simultáneamente o consecutivamente en el mismo sector operaciones con productos distintos, a no ser que no haya riesgo de mezcla o contaminación cruzada.
- 9.5 Durante toda la producción, los materiales, productos a granel, equipamientos principales y áreas en uso, deben estar rotulados e identificados en cuanto al producto, el material en proceso, su concentración (cuando corresponda) y número de lote o partida. Cuando sea aplicable esta indicación se debe también mencionar el estadio de producción.
- 9.6 El acceso al área de producción debe ser limitado a personas autorizadas.
- 9.7 Los controles en proceso realizados en las áreas de producción no deben representar ningún riesgo para la calidad del producto.
- 9.8 La contaminación cruzada deberá ser minimizada a través de procedimientos adecuados o medidas de organización, tales como:
 - a) producción en áreas separadas con un sistema de aire independiente, o en ciclos (separación en el tiempo), acompañados de procesos de limpieza validados.
 - b) utilización de cámaras de aire apropiadas, diferencias de presión o extracción de aire, cuando sea aplicable.
 - c) utilización de ropas protectoras en las áreas donde estuvieran siendo procesados productos que representen riesgo especial de contaminación cruzada.
 - d) utilización de procedimientos de limpieza o descontaminación validados.
 - e) adopción de un sistema de producción cerrado.
 - f) utilización de pruebas de detección de residuos.

g) utilización de rótulos indicando el estado de limpieza en las áreas y equipamientos

- 9.9 Durante el procedimiento de embalaje, se deberá evitar el riesgo de confusiones o sustituciones de productos diferentes o de lotes o partidas distintos de un mismo producto, mediante la separación de las líneas.
- 9.10 Las líneas de embalaje deben ser verificadas, antes del inicio de las operaciones, mediante una inspección registrada en relación a la ausencia de materiales remanentes de partidas o lotes de productos anteriores.
- 9.11 El nombre y el número de partida o lote del producto en proceso deben estar indicado en cada estadio o línea de embalaje.
- 9.12 El control en proceso del producto durante el embalaje debe incluir por lo menos la verificación de los siguientes ítems:
- a) aspecto general de los embalajes.
 - b) si los embalajes están completos.
 - c) si están siendo utilizados los productos y los materiales de embalaje correctos.
 - d) si las inscripciones están correctas.
 - e) el funcionamiento adecuado de los monitores de proceso de la línea de embalaje.
- 9.13 Después de la terminación de cada operación, todo material de embalaje marcado con códigos de lote/partida que no fueran utilizados debe ser destruido, y esta operación debe ser registrada. La devolución al stock de los materiales impresos no codificados debe ser hecha a través de procedimientos escritos.

9.14 Agua

- 9.14.1 El fabricante deberá utilizar para sus instalaciones agua potable como fuente de abastecimiento, para limpieza en general y para procesos de purificación
- 9.14.2 Todo proceso de obtención de agua purificada debe ser eficaz, con buenas instalaciones, con el fin de asegurar un elevado estándar de calidad físico-química y microbiológica
- 9.14.3 El fabricante deberá proceder periódicamente a la evaluación físico-química y microbiológica del agua de abastecimiento y de aquellas resultantes de los procesos de purificación, utilizadas en la formulación de los productos.
- 9.14.4 Los parámetros de calidad de agua potable y de aquellas resultantes de procesos de purificación deberán ser los establecidos en normas oficialmente aceptadas.

9.a Procedimientos de Pesaje y Medida.

9.a.1 Las balanzas y recipientes de medida deben ser calibrados periódicamente y las balanzas controladas oficialmente de manera regular. Estos procedimientos deben estar registrados.

9.a.2 Los recipientes de pesaje y medida, cuando fueran reutilizados, deben ser limpios y libres de identificaciones anteriores.

9.a.3 Después del pesaje o medida los materiales deben ser etiquetados inmediatamente a fin de evitar confusiones.

9.a.4 Esta etiqueta debe contener:

- a) nombre del insumo;
- b) número de la partida del insumo;
- c) nombre del producto al que se destina el insumo.
- d) número de la partida/lote del producto;
- e) cantidad que fué pesada o medida;
- f) peso bruto;
- g) firma de quién pesó y quién verificó.

9.a.5 Los materiales pesados o medidos para cada lote/partida de producto deben estar separados físicamente.

9.a.6 Debe existir un sistema para minimizar la contaminación cruzada durante el pesaje o medida.

CAPÍTULO 10

Productos Terminados.

- 10.1 Todos los productos terminados deben ser colocados en cuarentena inmediatamente después de ser recibidos o producidos hasta que sean liberados para uso o distribución.
- 10.2 Todos los productos terminados deben ser almacenados en condiciones adecuadas y de forma ordenada para permitir la separación de las partidas o lotes y la rotación de stock obedeciendo las reglas "primero que entra, primero que sale" y "primero que vence, primero que sale".
- 10.3 Todos los productos terminados deben ser recibidos colocados en cuarentena, muestreados, identificados, testados en relación al cumplimiento de las especificaciones establecidas aprobados o reprobados, almacenados, rotulados, y destinados para uso de acuerdo con procedimientos escritos.
- 10.4 Debe ser mantenido un sistema de registro para la entrada y para el stock de cada lote/ partida y producto terminado, existiendo inventarios periódicos.
- 10.5 Los productos terminados sujetos a regímenes especiales de control deben ser almacenados en depósitos o instalaciones cerradas, con acceso restringido.
- 10.6 Almacenamiento y distribución.**
 - 10.6.1 Solamente deben estar almacenados productos terminados dentro de su fecha de validez.
Los productos terminados con fecha de validez vencida deben ser retirados del almacenamiento y destruidos posteriormente. Estos procesos deben estar registrados.
 - 10.6.2 Debe haber una política de la empresa con relación a los productos terminados almacenados, con fecha de validez próxima al vencimiento.
 - 10.6.3 El sistema de distribución debe funcionar de manera que sean expedidos primero los lotes/partidas más antiguos.
 - 10.6.4 Las condiciones de almacenamiento, expedición y distribución (temperatura, humedad, luminosidad) deben ser compatibles con las requeridas por el producto y coincidir con las indicadas en el rótulo del mismo.
 - 10.6.5 En el caso de productos que necesiten condiciones especiales de almacenamiento (temperatura y/o humedad controlada) deben existir áreas equipadas para mantener esas condiciones, con los correspondientes registros.

10.6.6 Se deben mantener registros de distribución de cada partida o lote de producto terminado de manera de facilitar, si fuera necesario, el retiro de lote/partidas del mercado, de acuerdo con procedimientos escritos. Los registros deben contener, como mínimo, el nombre y la dirección del destinatario; número de la partida o lote, cantidad y fecha de expedición.

CAPÍTULO 11

Control de Calidad

- 11.1 La función del Control de Calidad no está limitada a las operaciones de laboratorio, que debe abarcar todas las actividades y decisiones que puedan afectar la calidad del producto.
- 11.2 Todo fabricante debe disponer de un responsable independiente para el control de calidad quién debe reportar directamente a la administración superior de la empresa.
- 11.3 Las principales atribuciones del control de calidad son:
- I) Aprobar:
 - a) especificaciones y métodos de ensayo para materias primas, productos intermediarios, materiales de embalaje y productos terminados.
 - b) especificaciones y metodologías analíticas para los controles en proceso;
 - c) procedimientos de muestreo.
 - d) procedimientos referentes a medidas sanitarias y de higiene;
 - e) otras instrucciones relacionadas con la calidad del producto.
 - II) Ser responsable por la aprobación o rechazo de materias primas, materiales de embalaje, productos terminados y de ser necesario de productos intermediarios.
- 11.4 Todo fabricante debe disponer de un laboratorio de control, propio o de terceros, con personal suficiente, calificado y equipado para realizar todas las pruebas de control de calidad necesaria. Las pruebas deben ser ejecutadas de acuerdo con procedimientos escritos y validados. Los instrumentos deben ser calibrados a intervalos adecuados y los reactivos deben ser de la calidad apropiada.
- 11.5 El personal de control de calidad debe tener libre acceso a las áreas de producción para realizar muestreos y verificaciones.
- 11.6 El sector vinculado al control de calidad debe tener disponible la siguiente documentación:
- a) especificaciones;
 - b) procedimientos de muestreo;
 - c) métodos de análisis y registro (incluyendo hojas analíticas, cuaderno u otra forma de anotaciones);
 - d) boletines y/o certificados analíticos, conteniendo como mínimo la siguiente información:
 - d.1) el nombre del material o producto y, cuando corresponda, de la forma farmacéutica.
 - d.2) el número del lote/partida y, cuando corresponda, el nombre del fabricante y/o del proveedor.

d.3) referencias a las especificaciones y procedimientos de análisis pertinentes.

d.4) los resultados de los análisis, incluyendo observaciones, cálculos y referencia de las especificaciones (límites).

d.5) las fechas de los análisis.

d.6) las firmas y aclaración de firmas de las personas que efectuaron los análisis.

d.7) las firmas y aclaración de firmas de las personas que verificaron los análisis y los cálculos, cuando corresponda.

d.8) una indicación clara de la autorización o rechazo (o alguna otra disposición sobre la condición del material o producto) y la fecha, la firma y aclaración de firma de la persona designada como responsable.

e) registros de monitoreo ambiental (cuando sea especificado);

f) registros de validación de métodos, cuando sea aplicable;

g) procedimientos y registro de calibración de instrumentos y mantenimiento de equipamientos.

11.7 Cualquier documentación de Control de Calidad relativa a los registros de una partida/lote, debe ser mantenida por un año después de la expiración de la fecha de validez de la partida/lote.

11.8 El muestreo debe ser hecho de acuerdo con los procedimientos escritos, aprobados, y que describan:

a) el método o criterio de muestreo;

b) el equipamiento a ser usado para el muestreo y/o de protección individual, cuando sea necesario;

c) tamaño del muestreo;

d) instrucciones para cualquier subdivisión requerida de la muestra;

e) el tipo y la condición de embalaje a ser usado para poner la muestra;

f) la identificación de los volúmenes de las muestras;

g) cualquier precaución especial a ser observada, especialmente con relación al muestreo de productos estériles o nocivos.

h) instrucciones para la limpieza y almacenamiento de los equipamientos del muestreo;

i) la condición de almacenamiento de las muestras;

j) destino de restos del muestreo.

11.9 Las muestras de retención para referencia futura deberán:

a) poseer etiqueta identificando su contenido, número de lote/partida, fecha de muestreo y número de análisis;

b) tener cantidad suficiente para permitir, como mínimo, dos reanálisis completos;

c) las muestras del producto terminado deberán, ser mantenidas en el embalaje final de venta y almacenadas en las condiciones especificadas por el fabricante;

d) cuando el producto terminado tuviera presentaciones en cantidades y/o volúmenes grandes y/o a granel, la muestra de

retención deberá ser no menor a 100 ml o 100 g y deberá ser mantenida en embalajes con las mismas características de los del mercado, almacenadas en las condiciones especificadas por el fabricante

Capítulo 12

Estudios de Estabilidad

- 12.1 Deberá establecerse un programa escrito de estudio de estabilidad para los productos, usándose agendas y métodos analíticos indicadores de estabilidad.

- 12.2 Las muestras deberán ser conservadas en su embalaje final u otro con las mismas características de los del mercado, a temperatura ambiente o a la temperatura recomendada, o deberán realizarse estudios de estabilidad acelerada.

Capítulo 13

Auto-inspección y Auditoría de Calidad

- 13.1 Deberán realizarse auto-inspecciones periódicas para la verificación del cumplimiento de las BPF, en todos los aspectos de la producción y de control de calidad.
- 13.2 El programa de auto-inspección debe estar proyectado para detectar cualquier desvío de la implementación de las BPF y para recomendar acciones correctivas adecuadas.
- 13.3 El fabricante deberá designar un equipo para conducir la auto-inspección, formada por funcionarios internos o personas externas, peritos en su área, familiarizados con las BPF.
- 13.4 La frecuencia de las auto-inspecciones dependerá de las necesidades de la empresa. Los procedimientos y registros para la auto-inspección tendrán que estar documentados y deberá seguirse el programa de ejecución.
- 13.5 Las conclusiones del informe de la auto-inspección deberán incluir: los resultados de la auto-inspección, las evaluaciones y conclusiones, las acciones correctivas recomendadas.
- 13.6 Las auto-inspecciones podrán ser complementadas con auditorías de calidad, que consisten en examen y evaluación de todo o parte de un sistema, con el objetivo específico de perfeccionarlo.
- 13.7 La auditoría de calidad podrá ser realizada por especialistas externos, independientes, o por un equipo designado por la administración.
- 13.8 La auditoría de calidad deberá ser extendida a los proveedores y a los terceristas.

Capítulo 14

Reclamaciones y Desvíos de la Calidad

- 14.1 El fabricante deberá mantener instrucciones escritas para tratar los reclamos y desvíos referentes a la calidad de los productos.
- 14.2 Todas las acciones necesarias deben ser tomadas rápidamente y los reclamos deben ser investigados por completo y registrados.
- 14.3 El fabricante debe tener un sistema que permita investigar todos los productos que puedan haber sido afectados por un error repetitivo o una falla en los procedimientos de la empresa.
- 14.4 Todo reclamo referente a desvíos en la calidad de un producto debe ser registrado e investigado. El responsable por el control de calidad debe ser involucrado en el estudio de tales problemas y los registros deben incluir, como mínimo, las siguientes informaciones: nombre del producto; número de la partida/lote; nombre de la persona que efectúa el reclamo; motivo del reclamo; repuesta.
- 14.5 Todas las decisiones y medidas tomadas como resultantes de un reclamo deben ser registradas, firmadas, fechadas y anexadas a los correspondientes registros de la partida/lote.

Capítulo 15

Recolección de Productos del Mercado

- 15.1 Deben existir procedimientos escritos apropiados y actualizados para recoger productos del mercado.
- 15.2 Los datos contenidos en los registros de distribución deben ser de fácil acceso para el personal responsable de la recolección.
- 15.3 Los productos recolectados deben ser identificados y almacenados en áreas separadas y seguras mientras aguardan la decisión sobre su destino.
- 15.4 Las autoridades competentes de todos los países, para los cuales haya sido enviado un producto, deberán ser inmediatamente informadas de cualquier decisión de recolección de productos bajo sospecha de desvío de calidad.

Capítulo 16

Materiales y Productos Reprobados

- 16.1 El fabricante debe tener procedimientos escritos relativos a la manipulación de materiales reprobados, sean materias primas, materiales de embalaje o productos terminados.

- 16.2 Los materiales y productos reprobados deben ser visiblemente identificados como tales y almacenados en forma controlada, mientras aguardan su destrucción, reprocesamiento o devolución a los proveedores.

Capítulo 17

Devoluciones

- 17.1 Los productos devueltos por el mercado y que se encuentren dentro del plazo de validez, deberán ser reanalizados y conforme a los datos informados por el responsable del control de calidad, teniendo en cuenta la naturaleza del producto, las condiciones de almacenaje exigidas, sus condiciones e historia, el tiempo transcurrido desde el envío al mercado, sufrirán los siguientes tratamientos:
- a) destrucción;
 - b) reprocesamiento;
 - c) reembalaje;
 - d) incorporación en otro granel de partida o lote siguiente.
- 17.2 Cualquier decisión adoptada referente a devolución, deberá ser registrada y aprobada por personal autorizado y la documentación anexada a los registros de la partida o lote.
- 17.3 Los productos devueltos con su plazo de validez vencido deben ser destruidos y su procedimiento registrado.

ANEXO No. 4
PLANTILLA DE MANUAL DE CALIDAD, PROPUESTO POR LA OMS

**SUPLEMENTO AL KIT DE MATERIALES DE CAPACITACIÓN SOBRE EL
SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD EN EL LABORATORIO, Módulo
16 – Documentos y registros**

**MANUAL DE CALIDAD
Versión 2013**

Nombre del laboratorio

Domicilio

Nombre del/de la Director(a)

Información de contacto...

| Redactado por | Examinado por | Autorizado por |
|----------------------|----------------------|-----------------------|
| | | |
| Fecha: | Fecha: | Fecha: |

Prefacio

En este modelo de Manual de Calidad se proporciona a los laboratorios de salud pública y los laboratorios clínicos orientación sobre la redacción de políticas y procedimientos de apoyo a un sistema de gestión de la calidad. El modelo se basa en la norma ISO 15189 – *Laboratorios clínicos. Requisitos particulares para la calidad y la competencia* y en los documentos CLSI GP26-A4 - *Quality Management System: A Model for Laboratory Services; Approved guideline 4th edition* -, y en él se proporcionan informaciones y ejemplos para prestar asistencia en la redacción de un Manual de Calidad que abarque todos los elementos de un sistema de calidad que son fundamentales para la gestión de la calidad. Este modelo está estructurado sobre la base del marco elaborado por el Clinical and Laboratory Standards Institute y de los “12 elementos esenciales de un sistema de calidad (EESC)”, que se describen con más detalle en el Laboratory Quality Management System Training Toolkit (Kit de materiales de capacitación sobre el sistema de gestión de la calidad en el laboratorio) ¹. En este kit de materiales de capacitación y en el manual de gestión de calidad para laboratorios pueden encontrarse recursos adicionales (p. ej., un glosario).

Para aplicar un sistema de gestión de la calidad se necesita un Manual de Calidad. La finalidad básica de ese sistema es lograr la satisfacción del cliente cumpliendo sus requisitos mediante la aplicación y mejora continua del sistema y la prevención de los casos de no conformidad.

El presente modelo de Manual de Calidad está basado en normas aceptadas internacionalmente y se centra en los principios de buena calidad y prácticas óptimas.

La información que figura en rojo se proporciona a título de ejemplo y en ningún caso ha de considerarse exhaustiva o interpretarse como una instrucción. Cada laboratorio debe adaptar el texto del modelo a la situación local. Antes de ultimar la redacción se debe suprimir la palabra “modelo” que figura en filigrana.

El Manual de Calidad redactado con arreglo a este modelo se deberá examinar anualmente y revisar cuando sea necesario: por consiguiente, ha de llevar un número de versión y estará sujeto a verificación y autorización antes de utilizarse. El Manual de Calidad se pondrá en conocimiento de todo el personal y deberá estar a su disposición sin desmedro de una correcta conservación y protección para evitar posibles daños.

El presente documento se ha elaborado utilizando el programa Microsoft Word 2010.

¹ http://www.who.int/ihr/training/laboratory_quality/en/

i. Abreviaturas y siglas

| | |
|------|---|
| CC | Control de la calidad |
| EEC | Evaluación Externa de la Calidad |
| EESC | Elemento Esencial del Sistema de Calidad |
| ISO | Organización Internacional de Normalización |
| MC | Manual de Calidad |
| NBS | Nivel de bioseguridad |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| POE | Procedimiento Operativo Estándar |
| SGC | Sistema de gestión de la calidad |

TEMPPLATE

ii. Índice

| | |
|--|----|
| Prefacio..... | 2 |
| i. Abreviaturas y siglas..... | 3 |
| ii. Índice..... | 4 |
| 1. Introducción al Manual de Calidad..... | 6 |
| 1.1 Información general sobre la organización..... | 6 |
| 1.2 Declaración de misión..... | 6 |
| 1.3 Declaración de visión..... | 6 |
| 1.4 Objetivos..... | 6 |
| 1.5 Ámbito de aplicación..... | 6 |
| 2. Política de calidad..... | 8 |
| 3. EESC: Organización..... | 9 |
| 3.1 Política de organización..... | 9 |
| 3.2 Conflictos de intereses..... | 9 |
| 3.3 Organigrama..... | 9 |
| 3.4 Comunicación interna..... | 9 |
| 3.5 Responsabilidades del personal..... | 10 |
| 3.6 Documentos de apoyo..... | 11 |
| 4. EESC: Instalaciones y seguridad..... | 13 |
| 4.1 Política..... | 13 |
| 4.2 Instalaciones..... | 13 |
| 4.3 Protección..... | 13 |
| 4.4 Entorno de trabajo..... | 13 |
| 4.5 Eliminación de desechos..... | 13 |
| 4.6 Documentos de apoyo..... | 14 |
| 5. EESC: Equipo..... | 15 |
| 5.1 Política..... | 15 |
| 5.2 Selección del equipo..... | 15 |
| 5.3 Instalación y criterios de aceptación..... | 15 |
| 5.4 Inventario del equipo y archivo central..... | 15 |
| 5.5 Validación..... | 15 |
| 5.6 Mantenimiento preventivo y reparaciones..... | 16 |
| 5.7 Retirada de servicio..... | 16 |
| 5.8 Documentos de apoyo..... | 16 |
| 6. EESC: Compras e inventario..... | 18 |
| 6.1 Política..... | 18 |
| 6.2 Gestión de reactivos y consumibles..... | 18 |
| 6.3 Selección y evaluación de los proveedores..... | 18 |
| 6.4 Adquisición..... | 19 |
| 6.4.1 Compra de equipo..... | 19 |
| 6.4.2 Reactivos, consumibles y materiales..... | 19 |
| 6.5 Gestión de existencias e inventario..... | 19 |
| 6.6 Laboratorios de derivación / subcontratación..... | 19 |
| 6.7 Documentos de apoyo..... | 20 |
| 7. EESC: Gestión de los procesos..... | 21 |
| 7.1 Política..... | 21 |
| 7.2 Gestión de las muestras..... | 21 |
| 7.2.1 Recogida y transporte de muestras..... | 21 |
| 7.2.2 Recepción de especímenes/muestras..... | 22 |
| 7.2.3. Manipulación, preparación y almacenamiento de especímenes/muestras..... | 22 |
| 7.3 Validación de métodos..... | 22 |
| 7.4 Lista de exámenes..... | 22 |
| 7.5 Lista restrictiva (si el laboratorio funciona durante las 24 horas del día)..... | 22 |
| 7.6 Control de la calidad..... | 22 |
| 7.7 Elaboración de los informes..... | 23 |
| 7.8 Conservación y eliminación de muestras..... | 23 |
| 7.9 Documentos de apoyo..... | 23 |

| | |
|--|-----------|
| 8. EESC: Evaluaciones..... | 25 |
| 8.1 Política | 25 |
| 8.2 Evaluaciones internas | 25 |
| 8.2.1 Auditorías internas..... | 25 |
| 8.2.2 Examen y seguimiento de las medidas correctivas | 25 |
| 8.2.3 Indicadores de la calidad..... | 25 |
| 8.2.4 Sugerencias del personal..... | 26 |
| 8.2.5 Examen de las pruebas solicitadas, los métodos y los requisitos para la obtención de muestras..... | 26 |
| 8.3 Evaluaciones externas..... | 26 |
| 8.3.1 Evaluación externa de la calidad/pruebas para determinar la competencia técnica | 26 |
| 8.3.2 Retroinformación de los clientes..... | 26 |
| 8.3.3 Auditorías externas | 26 |
| 8.4 Documentos de apoyo..... | 26 |
| 9. EESC: Personal..... | 28 |
| 9.1 Política | 28 |
| 9.2 Contratación | 28 |
| 9.3 Expedientes de personal/expedientes médicos | 28 |
| 9.4 Integración y autorización..... | 28 |
| 9.5 Capacitación..... | 29 |
| 9.6 Competencia del personal | 29 |
| 9.7 Evaluación de la actuación profesional..... | 29 |
| 9.8 Educación continua | 29 |
| 9.9 Personal no permanente | 29 |
| 9.10 Documentos de apoyo | 29 |
| 10. EESC: Atención centrada en el cliente | 31 |
| 10.1 Política..... | 31 |
| 10.2 Medición del grado de satisfacción del cliente | 31 |
| 10.3 Gestión de las quejas..... | 31 |
| 10.4 Documentos de apoyo | 31 |
| 11. EESC: Gestión de casos de no conformidad | 32 |
| 11.1 Política..... | 32 |
| 11.2 Medidas correctivas | 32 |
| 11.3 Documentos de apoyo | 32 |
| 12. EESC: Mejora continua..... | 33 |
| 12.1 Política..... | 33 |
| 12.2 Indicadores de la calidad..... | 33 |
| 12.3 Examen de la gestión | 33 |
| 12.4 Medidas preventivas..... | 34 |
| 12.5 Documentos de apoyo | 34 |
| 13. EESC: Documentos y registros | 35 |
| 13.1 Política..... | 35 |
| 13.2 Gestión de la documentación..... | 35 |
| 13.3 Control de documentos y registros..... | 35 |
| 13.4 Archivo..... | 36 |
| 13.5 Examen de contratos..... | 36 |
| 13.6 Documentos de apoyo | 36 |
| 14. EESC: Gestión de la información | 37 |
| 14.1 Política..... | 37 |
| 14.2 Sistema de información - protección..... | 37 |
| 14.3 Confidencialidad | 37 |
| 14.4 Documentos de apoyo | 37 |
| 15. Apéndices | 39 |

| | | |
|------|------------------------|----------------------|
| Logo | Nombre del laboratorio | Versión X |
| | | Fecha de publicación |

1. Introducción al Manual de Calidad

1.1 Información general sobre la organización

Como parte de los servicios diagnósticos de XXX (si se trata de una gran estructura), el nombre del laboratorio suministra a médicos, proveedores de atención sanitaria y epidemiólogos pruebas bioquímicas, microbiológicas, parasitológicas, toxicológicas, virológicas, hematológicas y de otra índole, útiles para la medicina y/o la vigilancia de las enfermedades, en beneficio del paciente y de la población.

El laboratorio ha adoptado un sistema de gestión de la calidad para lograr una utilización eficaz y eficiente de sus recursos. Todos los empleados están comprometidos con una cultura de la calidad. Todos comparten la responsabilidad de detectar los casos de no conformidad o las oportunidades de introducir mejoras, y de registrarlos para que puedan tomarse medidas correctivas o preventivas a fin de garantizar que el laboratorio satisfaga las necesidades de sus clientes.

1.2 Declaración de misión

Insertar la declaración de misión de la organización o del laboratorio (p. ej., una breve descripción de la principal razón de ser del laboratorio).

Normalmente, esto corre a cargo del/de la Director/a o del personal administrativo superior del laboratorio.

1.3 Declaración de visión

Insertar la visión de la organización o del laboratorio (p. ej., una indicación de lo que puede lograrse, una proyección de la situación del laboratorio a cinco años vista).

Normalmente, esto corre a cargo del/de la Director/a o del personal administrativo superior del laboratorio.

1.4 Objetivos

Los objetivos del laboratorio consisten en producir resultados analíticos precisos, fiables y oportunos, establecer y mantener un sistema eficaz de gestión de la calidad y garantizar el cumplimiento de los requisitos reglamentarios y de seguridad pertinentes.

Normalmente, la definición de estos objetivos es responsabilidad del/de la Director/a o del personal administrativo superior del laboratorio con la participación del personal.

El *Comité de Calidad*, por conducto del Encargado de la calidad, contribuye a la aplicación del sistema de gestión de la calidad para lograr los objetivos definidos.

1.5 Ámbito de aplicación

En este Manual de Calidad se describe el sistema de gestión de la calidad de *nombre del laboratorio*. Su ámbito de aplicación es el siguiente:

- Uso interno – para informar al personal acerca de la política y los objetivos del laboratorio en materia de calidad y familiarizarlo con los procedimientos empleados para cumplir los requisitos de calidad. Esto debe facilitar la aplicación del sistema de gestión de calidad, así como garantizar su mantenimiento y la realización de las actualizaciones necesarias en caso de que cambien las circunstancias. También debe permitir una comunicación eficaz y el control de las actividades relacionadas con la calidad y la elaboración de los documentos necesarios para las auditorías del sistema de gestión de la calidad.
- Uso externo – para informar a los asociados externos de *nombre del laboratorio* acerca de su política de calidad, así como sobre el sistema de gestión de la calidad que aplica y las medidas adoptadas para cumplir los requisitos en materia de calidad.

| | | |
|-------------|-------------------------------|-----------------------------|
| <i>Logo</i> | <i>Nombre del laboratorio</i> | <i>Versión X</i> |
| | | <i>Fecha de publicación</i> |

TEMPPLATE

| | | |
|-------------|-------------------------------|-----------------------------|
| <i>Logo</i> | <i>Nombre del laboratorio</i> | <i>Versión X</i> |
| | | <i>Fecha de publicación</i> |

2. Política de calidad

El personal directivo superior se encarga de proporcionar los recursos necesarios para mantener el sistema de gestión de la calidad en el laboratorio y de garantizar la participación del laboratorio en el plan de calidad institucional.

El laboratorio está comprometido a impulsar su mejora continua, satisfacer los requisitos, tanto internos, como de los clientes y proporcionar la base necesaria para establecer y revisar los objetivos de calidad.

Las prácticas en materia de calidad se difunden en la organización y todo el personal las entiende y aplica.

El laboratorio garantiza una dotación de personal competente capaz de producir oportunamente resultados en materia de calidad acordes con la *norma internacional o nacional elegida y reconocida*.

Fecha y firmas

TEMPPLATE

| | | |
|------|------------------------|----------------------|
| Logo | Nombre del laboratorio | Versión X |
| | | Fecha de publicación |

3. EESC: Organización

3.1 Política de organización

El/la *Director/a y/o el/la Gerente del laboratorio y/o el/la representante que designe* tiene la autoridad, competencia y responsabilidad por los servicios prestados.

La dirección del laboratorio garantiza lo siguiente:

- que no haya actividades que puedan comprometer el desempeño del laboratorio;
- que existan procedimientos apropiados para garantizar el respeto ético de las muestras tomadas de los pacientes y la confidencialidad de la información que estos suministren;
- que se definan los deberes y las responsabilidades del personal del laboratorio;
- que se establezca una comunicación adecuada en el laboratorio;
- que se designe un encargado de la calidad *y un oficial de bioseguridad*.

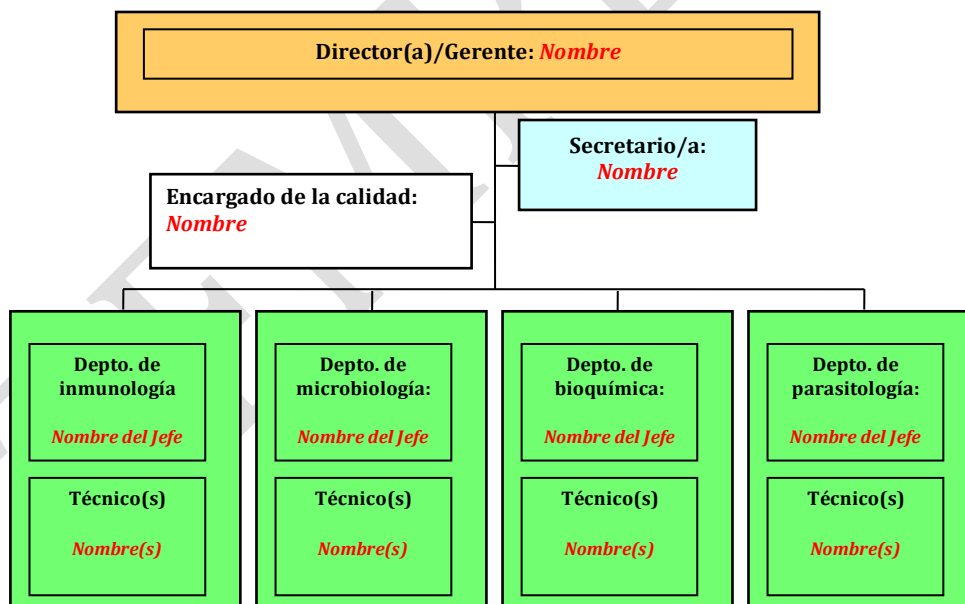
3.2 Conflictos de intereses

El *nombre del laboratorio* no participa en ninguna actividad que pueda influir en su juicio técnico. El laboratorio no está sometido a ninguna presión comercial, financiera o de otra índole que pueda influir en su juicio técnico o afectar a sus competencias y fiabilidad.

3.3 Organigrama

Si forma parte de una gran estructura (p. ej., un hospital), el laboratorio colabora con otros departamentos, tales como los de recursos humanos, capacitación y educación, finanzas, adquisiciones, así como con los servicios de apoyo.

La organización interna del laboratorio consiste en un equipo de *XX* profesionales, organizados conforme al organigrama siguiente:



3.4 Comunicación interna

La dirección garantiza una comunicación apropiada que mantiene informado al personal.

En el laboratorio se celebran reuniones *semanales* de todo el personal. Durante las reuniones:

| | | |
|------|------------------------|----------------------|
| Logo | Nombre del laboratorio | Versión X |
| | | Fecha de publicación |

- se examinan las actividades *de la semana* y se definen las actividades que han de realizarse
- se comunica toda la información sobre la organización general, las actividades y los proyectos.

Se redactan minutas (notas) sobre lo tratado en las reuniones y, posteriormente se prepara un informe escrito.

Mencionar cualquier otro tipo de reunión que se celebre regularmente en el laboratorio.

3.5 Responsabilidades del personal

Enumerar los puestos y sus responsabilidades. Los títulos de los puestos pueden variar según las organizaciones (p. ej., director o gerente, encargado u oficial). La dirección debe seleccionar el título adecuado al contexto institucional.

Director/Gerente del laboratorio (adaptar)

- *diseña, aprueba, aplica y mantiene el sistema de gestión de la calidad;*
- *garantiza la disponibilidad tanto de los recursos humanos y materiales necesarios como de la información necesaria para el funcionamiento y el control eficaces de los procesos del sistema de gestión de la calidad;*
- *delega tareas al personal cualificado;*
- *selecciona a los proveedores;*
- *gestiona los contratos;*
- *garantiza una capacitación adecuada;*
- *garantiza la comunicación interna y externa.*

Encargado de la calidad (adaptar)

- *evalúa tanto las instalaciones, los procedimientos y las prácticas como la capacitación del personal que requieren las actividades del laboratorio, en lo que se refiere al sistema de gestión de la calidad;*
- *examina anualmente el plan de calidad y recomienda las revisiones necesarias al Director/Gerente del laboratorio;*
- *solicita el asesoramiento de diferentes departamentos y especialistas y puede solicitar la asistencia de expertos independientes;*
- *establece un programa de auditoría interna e informa al Director/Gerente del laboratorio sobre los resultados de las auditorías;*
- *garantiza la gestión y el mantenimiento del sistema de gestión de la calidad;*
- *establece y vigila todos los procesos y procedimientos relacionados con el sistema de gestión de la calidad;*
- *resuelve los casos de no conformidad;*
- *garantiza la adopción de medidas encaminadas a la mejora continua de los procesos y las actividades;*
- *garantiza que todo el personal posea capacitación actualizada sobre el sistema de gestión de la calidad.*

Comité de Calidad (adaptar)

- *Si se establece, su función consiste en prestar asistencia al Encargado de la calidad.*

| | | |
|------|------------------------|----------------------|
| Logo | Nombre del laboratorio | Versión X |
| | | Fecha de publicación |

Supervisor/personal autorizado (adaptar)

- *planifica y coordina el programa de trabajo;*
- *garantiza la gestión de existencias/gestión de materiales;*
- *garantiza que las actividades/los procesos abarcados en el sistema de gestión de la calidad se determinen y realicen con arreglo a lo establecido en el presente manual;*
- *aplica las técnicas y los criterios necesarios para verificar la eficacia de las actividades y los procesos establecidos y de los correspondientes controles;*
- *evalúa y detecta productos nuevos.*

Tecnólogo/Técnico Jefe (adaptar)

- *gestiona, protege y preserva las existencias;*
- *gestiona y mantiene el equipo;*
- *proporciona al personal asesoramiento técnico sobre los procedimientos del laboratorio en materia de calidad;*
- *informa al supervisor sobre cualquier problema importante del que tenga conocimiento en la práctica diaria.*

Técnico (adaptar)

- *realiza las pruebas;*
- *controla el equipo y se encarga de su mantenimiento;*
- *informa al Tecnólogo/Técnico Jefe sobre cualquier problema importante del que tenga conocimiento en la práctica diaria;*
- *verifica el funcionamiento de los controles de calidad internos para validar las pruebas.*

Según sea necesario, pueden incluirse otras descripciones de puestos, tales como los de Oficial de bioseguridad, Encargado de los documentos o Encargado de la información.

3.6 Documentos de apoyo

El laboratorio debe elaborar su propia lista de documentos de apoyo. En el cuadro que figura a continuación se sugieren diversos procesos, procedimientos y formularios/registros. Algunos de esos documentos se proporcionan como ejemplos en los apéndices indicados en la columna de la derecha (Ap XXX).

| Procesos | Código de identificación |
|-----------------------------------|--------------------------|
| Comunicación | |
| Conflictos de intereses | |
| Examen de la organización general | |
| Procedimientos | |
| Gestión de reuniones | Ap 1 |
| Comunicación interna | |
| Ética y conflictos de intereses | |
| Examen de la organización | |
| Formularios/Registros | |
| Minutas de reuniones | |

| | | |
|-------------|-------------------------------|-----------------------------|
| <i>Logo</i> | <i>Nombre del laboratorio</i> | <i>Versión X</i> |
| | | <i>Fecha de publicación</i> |

| | |
|--|--|
| Formulario sobre conflictos de intereses y ética | |
|--|--|

TEMPPLATE

| | | |
|------|------------------------|----------------------|
| Logo | Nombre del laboratorio | Versión X |
| | | Fecha de publicación |

4. EESC: Instalaciones y seguridad

4.1 Política

El laboratorio dispone de espacio suficiente y de infraestructura fiable para realizar su labor, garantizar la calidad, la seguridad y la eficacia de sus servicios y *satisfacer las normas de seguridad nacionales*.

El diseño del laboratorio proporciona un entorno eficiente y seguro tanto para sus empleados y otro personal de atención sanitaria como para los pacientes y la comunidad.

El personal posee capacitación en los elementos básicos de seguridad y en cuestiones relacionadas con la gestión de riesgos biológicos.

4.2 Instalaciones

El laboratorio consta de varios cuartos, cada uno destinado a un uso diferente, por ejemplo: oficinas, almacén, baños, zona de recogida de muestras tomadas a los pacientes y zonas de trabajo de laboratorio.

Insertar una planta del laboratorio con indicación del uso de los distintos cuartos.

4.3 Protección

La recepción del laboratorio está señalada con claridad mediante un cartel adecuado. *El acceso al resto de las instalaciones solo está permitido al personal autorizado. El acceso se efectúa mediante una tarjeta de acceso (distintivo magnético o código).*

Para acceder al NBS3 (nivel de bioseguridad 3) se requiere:

- *capacitación general en bioseguridad relativa al trabajo en el NBS3*
- *instrucción por la persona encargada del NBS3*
- *autorización especial*
- *informe médico en el se indiquen las vacunas necesarias.*

Fuera del horario de apertura, solo podrá acceder al laboratorio el personal directivo, el personal técnico y el personal de guardia.

Se ha establecido un servicio de protección activo durante las 24 horas.

Las instalaciones y las zonas de riesgo disponen de un sistema de alarma conectado con el puesto central de protección.

4.4 Entorno de trabajo

Todas las manipulaciones que entrañan riesgos de contaminación (para el operador, el ambiente y/o la muestra) se aíslan de las otras actividades.

Las zonas de trabajo se conservan limpias, sin polvo y con un mantenimiento adecuado.

Se dispone de una descripción completa y detallada de las normas de seguridad y todo el personal posee capacitación en cuestiones de seguridad y gestión de riesgos biológicos cuando se trabaja con productos químicos y muestras. *En el manual de seguridad figura información más detallada a este respecto.*

4.5 Eliminación de desechos

Los desechos (químicos, biológicos y de otra índole) se separan y eliminan con arreglo a las *normas nacionales* sobre eliminación de desechos. Las personas encargadas de la eliminación de desechos poseen capacitación para manipular desechos biológicos peligrosos.

| | | |
|-------------|-------------------------------|-----------------------------|
| <i>Logo</i> | <i>Nombre del laboratorio</i> | <i>Versión X</i> |
| | | <i>Fecha de publicación</i> |

4.6 Documentos de apoyo

El laboratorio debe elaborar su propia lista de documentos de apoyo. En el cuadro que figura a continuación se sugieren diversos procesos, procedimientos y formularios/registros. Algunos de esos documentos se proporcionan como ejemplos en los apéndices indicados en la columna de la derecha (Ap XXX).

| Procesos | Código de identificación |
|--|--------------------------|
| Mantenimiento de las instalaciones | |
| Protección | |
| Entorno de trabajo sin riesgos | |
| Eliminación de desechos | |
| Procedimientos | |
| Manual de seguridad (todos los procedimientos específicos de seguridad, incluidos los de bioseguridad) | |
| Mantenimiento de las instalaciones | |
| Manipulación sin riesgos | <i>Ap 2</i> |
| Protección | |
| Eliminación de desechos | |
| Formularios/registros | |
| Formulario de notificación de incidentes | |
| Registro de visitantes | |
| Registro de servicios de limpieza | |

| | | |
|-------------|-------------------------------|-----------------------------|
| <i>Logo</i> | <i>Nombre del laboratorio</i> | <i>Versión X</i> |
| | | <i>Fecha de publicación</i> |

5. EESC: Equipo

5.1 Política

La dirección del laboratorio vela por que la selección, instalación, validación, mantenimiento y eliminación del equipo se realicen correctamente siguiendo los procedimientos establecidos y las instrucciones de los fabricantes, a fin de satisfacer las necesidades del laboratorio y realizar pruebas diagnósticas de calidad.

5.2 Selección del equipo

Esta sección se desarrolla en el capítulo 6, Compras e inventario.

5.3 Instalación y criterios de aceptación

La instalación, calibración y documentación del equipo y los instrumentos nuevos corre a cargo del vendedor, quien garantiza su funcionamiento satisfactorio.

El *vendedor o el laboratorio* garantizan que el espacio, la ventilación, la humedad y el fluido eléctrico satisfagan las especificaciones necesarias para un correcto funcionamiento.

El *vendedor o el laboratorio* proporciona documentación en la que conste que cada instrumento satisface los criterios necesarios para su uso en el laboratorio.

5.4 Inventario del equipo y archivo central

Cada elemento de equipo lleva su propia identificación (*número de serie o número único establecido por el laboratorio*).

Cada elemento de equipo consta en un inventario y en un archivo central.

El inventario consiste en una lista de todo el equipo y de las *personas a cargo* de los distintos elementos de equipo. Estas personas y el *departamento de servicio técnico y reparación* se ocupan de actualizar este inventario y asignar el número de inventario a cada elemento de equipo.

En el archivo central se consigna la información siguiente:

- nombre del equipo
- marca (fabricante)
- número de inventario
- número de serie
- modelo y año
- ubicación
- costo
- fecha de compra
- fecha en que empezó a utilizarse
- tipo de mantenimiento (contrato con una empresa externa, mantenimiento interno, etc.)
- mantenimiento periódico preventivo que ha de efectuarse, y frecuencia del mismo
- actividades de calibración
- registro de las actividades de mantenimiento preventivo
- registro de reparaciones
- piezas del equipo que se hayan cambiado o reparado.

5.5 Validación

El laboratorio valida todo nuevo elemento de equipo.

| | | |
|------|------------------------|----------------------|
| Logo | Nombre del laboratorio | Versión X |
| | | Fecha de publicación |

El proceso de validación depende del tipo de equipo y de su uso en el laboratorio. Antes de utilizar un instrumento para realizar pruebas, se efectúan, documentan, examinan y aprueban ensayos de reproducibilidad y de precisión.

Todo el equipo utilizado para realizar pruebas es responsabilidad *del personal encargado de la disciplina correspondiente*.

El personal responsable realiza o encarga las calibraciones del equipo necesarias y mantiene registros de todas las intervenciones efectuadas en ese equipo.

El uso y el mantenimiento de cada elemento de equipo se basan en las instrucciones del fabricante.

En el sitio de trabajo se dispone de un procedimiento operativo estándar (POE) sobre el uso, el mantenimiento y los riesgos de seguridad del equipo.

El manual de instrucciones de cada elemento de equipo está disponible en el idioma que habla y entiende el personal del laboratorio.

5.6 Mantenimiento preventivo y reparaciones

Las operaciones de mantenimiento preventivo se consignan en el registro diario de cada instrumento.

El *departamento de servicio técnico* documenta y conserva los contratos de mantenimiento y los servicios de garantía.

El equipo defectuoso o que funciona mal se identifica *con una etiqueta que advierte que está fuera de uso*.

El equipo que requiere atención técnica porque funciona mal se descontamina siguiendo el procedimiento establecido por el fabricante.

El equipo que ha recibido atención técnica o ha sido reparado se calibra para asegurarse de que satisfaga los criterios de funcionamiento establecidos por el fabricante.

5.7 Retirada de servicio

El equipo obsoleto se descontamina y retira del laboratorio.

5.8 Documentos de apoyo

El laboratorio debe elaborar su propia lista de documentos de apoyo. En el cuadro que figura a continuación se sugieren diversos procesos, procedimientos y formularios/registros. Algunos de esos documentos se proporcionan como ejemplos en los apéndices indicados en la columna de la derecha (Ap XXX).

| Procesos | Código de identificación |
|--|--------------------------|
| Selección y adquisición del equipo (véase el capítulo 6, Compras e inventario) | |
| Instalación del equipo | Ap 3 |
| Reparación del equipo | Ap 4 |
| Retirada de servicio | |
| Identificación del equipo | |

| <i>Logo</i> | <i>Nombre del laboratorio</i> | <i>Versión X</i> |
|---|-------------------------------|-----------------------------|
| | | <i>Fecha de publicación</i> |
| Procedimientos | | |
| Selección del equipo (véase el capítulo 6, Compras e inventario) | | |
| Validación del equipo | | |
| Identificación del equipo | | |
| Descontaminación del equipo de laboratorio | | <i>Ap 5</i> |
| Retirada de servicio del equipo | | <i>Ap 6</i> |
| POE establecidos para el equipo (calibración, utilización y mantenimiento de cada elemento de equipo) | | |
| Formularios/registros | | |
| Formulario de eliminación del equipo de laboratorio | | <i>Ap 6</i> |
| Lista de comprobación para la descontaminación | | <i>Ap 5</i> |
| Certificado de atención técnica | | <i>Ap 5</i> |

TEMPLA TPL

| | | |
|-------------|-------------------------------|-----------------------------|
| <i>Logo</i> | <i>Nombre del laboratorio</i> | <i>Versión X</i> |
| | | <i>Fecha de publicación</i> |

6. EESC: Compras e inventario

6.1 Política

El *Nombre del laboratorio* garantiza que en todo momento se disponga de los consumibles y/o los servicios necesarios para realizar todas las funciones de un laboratorio de calidad.

El laboratorio mantiene una lista de vendedores que cumplen los requisitos establecidos para el producto o servicio que deba adquirirse. El laboratorio se esfuerza por comprar reactivos de alta calidad a un costo razonable evitando cualquier sesgo en la realización de esas compras.

El laboratorio dispone de un procedimiento documentado para pedir, recibir, documentar, evaluar y almacenar todos los suministros consumibles.

El laboratorio posee un sistema de gestión de inventario.

El laboratorio selecciona sus laboratorios de derivación y es responsable de todas las pruebas que se realizan en ellos.

6.2 Gestión de reactivos y consumibles

El laboratorio se cerciora de que los procedimientos de compra, recepción y almacenamiento de todos los reactivos garanticen el mantenimiento de la calidad de las pruebas.

Todos los nuevos lotes de reactivos se documentan y verifican con respecto a los lotes anteriores para garantizar la reproducibilidad. Las condiciones ambientales para el almacenamiento de todos los reactivos y consumible se vigilan y documentan.

Se mantiene un registro de todos los suministros de laboratorio, incluidos los reactivos y los consumibles. En estos archivos se consigna la información siguiente:

- identidad del reactivo o el consumible;
- nombre del fabricante;
- datos de contacto del proveedor o el fabricante;
- fecha de recepción y fecha de puesta en servicio;
- estado en que se recibió el producto (p. ej., aceptable o averiado);
- instrucciones del fabricante;
- registros que confirmen la aceptación inicial del reactivo o el consumible para su utilización;
- registros de resultados que confirmen que el reactivo o el consumible se puede seguir utilizando.

Todos los reactivos preparados en el laboratorio, tales como los medios de cultivo, deben ir acompañados de toda la información indicada supra, así como del nombre de la persona que los haya preparado y la fecha de preparación.

6.3 Selección y evaluación de los proveedores

El laboratorio evalúa a los proveedores de reactivos, consumibles y equipo. La evaluación debe basarse en unos criterios definidos, que pueden abarcar:

- el buen aprovechamiento de los fondos
- el apoyo después de la entrega
- la disponibilidad
- la distribución en el país
- la inscripción del proveedor en el registro correspondiente.

Todas las evaluaciones quedan registradas y se establece una lista de los proveedores seleccionados.

| | | |
|-------------|-------------------------------|-----------------------------|
| <i>Logo</i> | <i>Nombre del laboratorio</i> | <i>Versión X</i> |
| | | <i>Fecha de publicación</i> |

6.4 Adquisición

6.4.1 Compra de equipo

Al comprar, arrendar o adquirir equipo nuevo el laboratorio verifica que se cumplan los requisitos establecidos (por ejemplo, con respecto a la capacidad de efectuar pruebas). Véase el capítulo 5, Equipo.

6.4.2 Reactivos, consumibles y materiales

Órdenes de compra

Las órdenes de compra de suministros (reactivos, consumibles y materiales) se efectúan mediante un formulario específico y se presentan al *departamento de abastecimiento/compras*.

Recepción de las órdenes

El laboratorio confirma la recepción de los suministros con ayuda del *departamento de finanzas/departamento de abastecimiento*.

La fecha de recepción se registra.

La persona que recibe los suministros en el laboratorio comprueba si la información que figura en el embalaje coincide con los datos de la orden de compra.

6.5 Gestión de existencias e inventario

El laboratorio posee un sistema de gestión de existencias para garantizar que los consumibles se almacenen en condiciones ambientales apropiadas y se utilicen antes de la fecha de caducidad.

El inventario se actualiza periódicamente.

6.6 Laboratorios de derivación / subcontratación

El laboratorio es responsable de todas las pruebas realizadas por otro laboratorio al que se envíen muestras tomadas a los pacientes. El laboratorio debe seleccionar los laboratorios de derivación basándose en criterios previamente definidos, tales como *la competencia para realizar las pruebas solicitadas*.

El *Comité de Calidad* se encarga de designar los laboratorios y/o las empresas con las que se subcontratará la realización de pruebas o las actividades de calibración. Una lista de estos laboratorios se guarda en la carpeta que contiene todos los documentos relativos a los subcontratistas.

Se puede recurrir a la subcontratación relacionada con muestras en cualquiera de los casos siguientes:

- pruebas que no suelen efectuarse en el laboratorio
- avería de instrumentos o falta de reactivos
- limitaciones de la carga de trabajo
- imposibilidad de realizar la prueba en el plazo solicitado por el cliente.

Cuando un laboratorio subcontrata alguna parte de la calibración de equipo, la empresa subcontratista debe cumplir los requisitos establecidos en este Manual de Calidad.

El laboratorio garantiza, y puede demostrar, que su subcontratista posee la competencia necesaria para realizar las actividades encomendadas.

| | | |
|------|------------------------|----------------------|
| Logo | Nombre del laboratorio | Versión X |
| | | Fecha de publicación |

6.7 Documentos de apoyo

El laboratorio debe elaborar su propia lista de documentos de apoyo. En el cuadro que figura a continuación se sugieren diversos procesos, procedimientos y formularios/registros. Algunos de esos documentos se proporcionan como ejemplos en los apéndices indicados en la columna de la derecha (Ap XXX).

| Procesos | Código de identificación |
|---|--------------------------|
| Selección y adquisición de equipo, reactivos y consumibles; selección de proveedores de servicios (véase el capítulo 5, Equipo) | |
| Recepción de suministros | |
| Gestión de existencias y de inventario | |
| Procedimientos | |
| Selección | |
| Compras | |
| Recepción | |
| Gestión de existencias | |
| Gestión de inventario | |
| Formularios/registros | |
| Lista de proveedores | |
| Lista de laboratorios de derivación | |
| Registro de existencias | |
| Registro de inventario | |

| | | |
|------|------------------------|----------------------|
| Logo | Nombre del laboratorio | Versión X |
| | | Fecha de publicación |

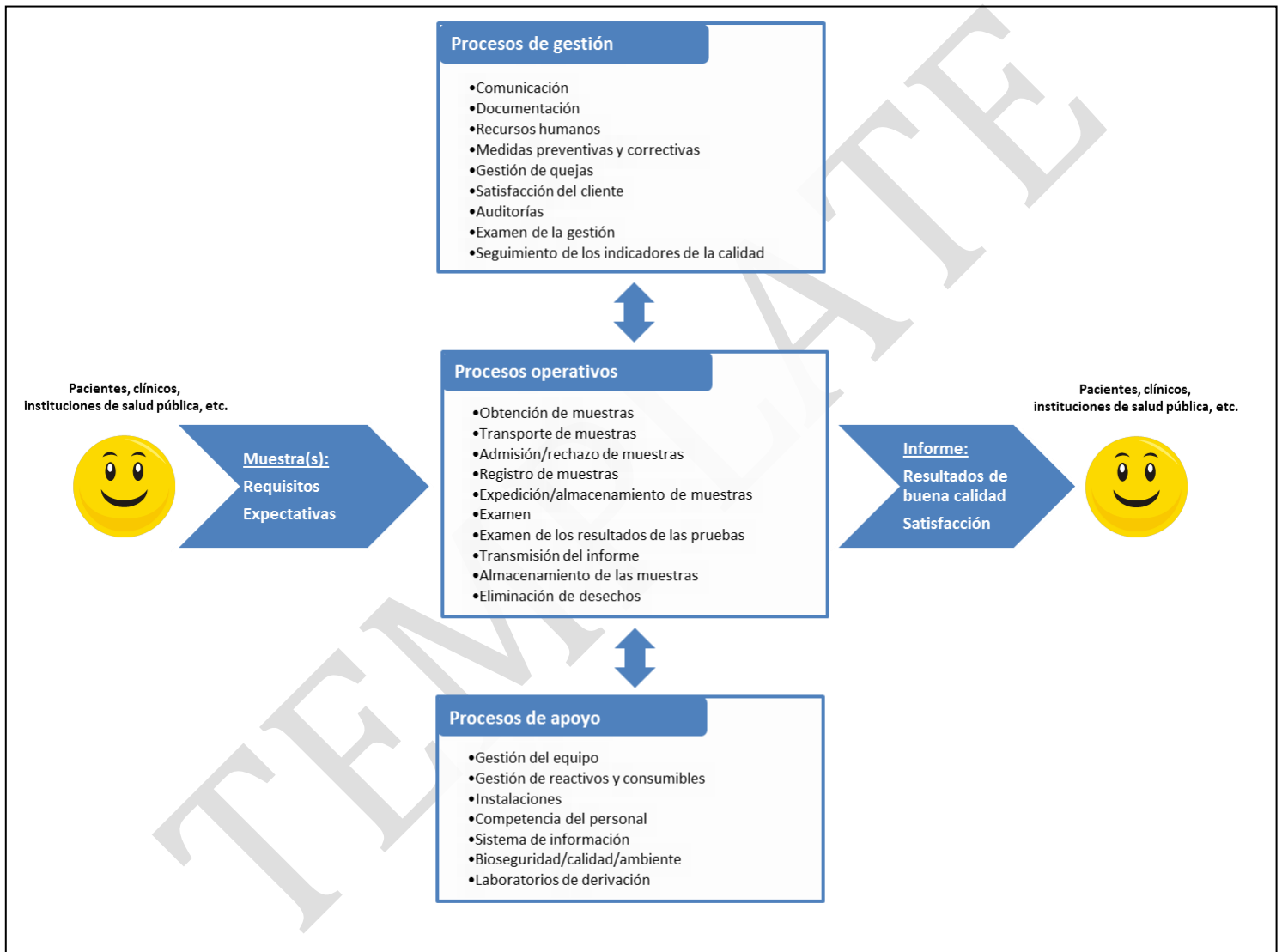
7. EESC: Gestión de los procesos

7.1 Política

A fin de garantizar la precisión y fiabilidad de las pruebas, el laboratorio dispone de procesos para cada fase del tratamiento de las muestras: fases preanalítica, analítica y postanalítica.

El laboratorio dispone de mediciones (*cuantitativas, cualitativas y semicuantitativas*) para controlar la calidad durante la fase analítica.

Procesos abarcados en el flujo de trabajo:



7.2 Gestión de las muestras

7.2.1 Recogida y transporte de muestras

El laboratorio proporciona instrucciones escritas para la recogida y el transporte de muestras.

El laboratorio *proporciona contenedores para especímenes.*

El transporte de especímenes se realiza de conformidad con *directrices o reglamentos de transporte nacionales o internacionales.*

| | | |
|-------------|-------------------------------|-----------------------------|
| <i>Logo</i> | <i>Nombre del laboratorio</i> | <i>Versión X</i> |
| | | <i>Fecha de publicación</i> |

7.2.2 Recepción de especímenes/muestras

El laboratorio establece criterios escritos de aceptación y rechazo de especímenes/muestras para cada prueba que puede efectuar y facilita esa información a los clientes, según proceda. Todos los especímenes/muestras se someten a inspección según estos criterios de aceptación/rechazo.

El laboratorio rechaza los especímenes/muestras que no son aptos para el tratamiento requerido. La razón del rechazo se notifica al solicitante de las pruebas. Si el espécimen/la muestra no puede rechazarse debido a su importancia crítica, el examen se realiza y se incluye una nota en el informe.

En el caso de muestras/especímenes críticos, como los de pequeño volumen, la *dirección del laboratorio* consulta con el solicitante de las pruebas para establecer el grado de prioridad de la prueba.

A cada espécimen/muestra que deba analizarse se le asigna un número de registro único.

Todos los datos de los pacientes se registran (*indicar dónde deben registrarse*).

7.2.3. Manipulación, preparación y almacenamiento de especímenes/muestras

Si el espécimen debe compartirse para efectuar diferentes pruebas en el laboratorio o con fines de almacenamiento, cada alícuota (muestra) llevará su propia etiqueta con un número de registro único.

Las muestras se almacenan en condiciones térmicas y de seguridad adecuadas.

7.3 Validación de métodos

El laboratorio realiza pruebas diagnósticas *inmunológicas, bacteriológicas, virológicas, etc.*

Los métodos elaborados en el laboratorio se han sometido a un proceso de validación documentado.

Los métodos utilizados en el laboratorio, que se han publicado en revistas científicas o han sido transmitidos por centros de referencia nacionales o internacionales, se han verificado y documentado en las condiciones del laboratorio y se han adaptado cuando fue necesario.

Los métodos y las técnicas que se utilizan en el laboratorio se describen en los procedimientos operativos estándar (POE) y en los documentos conexos (*archivos de registro, del sitio de trabajo, de control, etc.*).

7.4 Lista de exámenes

Indicar los exámenes que se realizan en el laboratorio y las referencias a los POE correspondientes.

7.5 Lista restrictiva (si el laboratorio funciona durante las 24 horas del día)

Indicar los exámenes que se realiza en el laboratorio fuera del horario de atención y las referencias a los POE correspondientes.

7.6 Control de la calidad

El laboratorio dispone de un programa de control de la calidad (CC) que abarca políticas y procedimientos escritos.

El personal del laboratorio ha recibido capacitación para examinar los datos relativos al control de la calidad y adoptar las medidas pertinentes.

Para confirmar la validez de los resultados es preciso efectuar controles de la calidad internos.

| | | |
|------|------------------------|----------------------|
| Logo | Nombre del laboratorio | Versión X |
| | | Fecha de publicación |

El programa de control de la calidad del laboratorio es un sistema de vigilancia que:

- en primer lugar, proporciona información inmediata para decidir si los resultados relativos al paciente son aceptables;
- en segundo lugar, *proporciona un método para evaluar los datos en el curso del tiempo* a fin de ayudar a tomar decisiones sobre el funcionamiento general del procedimiento de prueba. *Estos controles se aplican tanto a las pruebas cualitativas (el resultado es positivo o negativo) como a las cuantitativas (el resultado es un número o valor). Los datos resultantes se registran de manera que puedan detectarse tendencias; cuando es viable, se aplican técnicas estadísticas para examinar los resultados.*

Se lleva a cabo un seguimiento de la calibración y atención técnica del equipo.

Los técnicos documentan los resultados de los exámenes *en los registros correspondientes*; estos resultados se consignan *en un archivo informático* a fin de crear un archivo de acceso permanente.

La validación de los resultados del CC es imprescindible para poder comunicar los resultados de los exámenes.

Cuando surgen problemas, el laboratorio lleva a cabo una investigación, corrige los fallos y repite las pruebas con las muestras (véase el capítulo 11, Gestión de casos de no conformidad).

7.7 Elaboración de los informes

Antes de comunicarlos, los informes de los resultados son examinados y confirmados por el *personal autorizado*. Si se observan discrepancias, el *personal autorizado* aplica medidas correctivas.

El *personal autorizado* se pone en contacto con el clínico, con la sala hospitalaria o con el servicio de salud pública para solicitar información más detallada, si fuera necesaria, o bien para comunicar resultados críticos.

Los informes finales son firmados por el *personal autorizado* y entregados al solicitante de las pruebas.

7.8 Conservación y eliminación de muestras

La conservación de muestras se realiza con arreglo a la política del laboratorio y respetando las *normas nacionales*.

La eliminación de muestras se aborda en el capítulo 4, Instalaciones y seguridad.

7.9 Documentos de apoyo

El laboratorio debe elaborar su propia lista de documentos de apoyo. En el cuadro que figura a continuación se sugieren diversos procesos, procedimientos y formularios/registros. Algunos de esos documentos se proporcionan como ejemplos en los apéndices indicados en la columna de la derecha (Ap XXX).

| Procesos | Código de identificación |
|---|--------------------------|
| Recogida, transporte, recepción, tratamiento y almacenamiento de muestras | |
| Validación de métodos | |
| Control de la calidad | |

| <i>Logo</i> | <i>Nombre del laboratorio</i> | <i>Versión X</i> |
|--|-------------------------------|-----------------------------|
| | | <i>Fecha de publicación</i> |
| Comunicación de resultados | | |
| Procedimientos | | |
| Condiciones generales para la obtención de muestras | | <i>Ap 7</i> |
| Etiquetado de muestras | | <i>Ap 8</i> |
| Rechazo o aceptación de muestras | | <i>Ap 9</i> |
| Transporte de muestras | | <i>Ap 10</i> |
| Almacenamiento y eliminación de muestras | | |
| POE analíticos (procedimiento para la realización de cada examen/prueba) | | |
| Validación de los resultados | | <i>Ap 11</i> |
| Comunicación de resultados críticos | | <i>Ap 12</i> |
| Comunicación de resultados | | |
| Formularios/registros | | |
| Registros de control de calidad | | |
| Formulario de resultados de pruebas | | |
| Lista de exámenes | | |
| Formulario de solicitud de pruebas | | <i>Ap 8</i> |

| | | |
|-------------|-------------------------------|-----------------------------|
| <i>Logo</i> | <i>Nombre del laboratorio</i> | <i>Versión X</i> |
| | | <i>Fecha de publicación</i> |

8. EESC: Evaluaciones

8.1 Política

El laboratorio realiza evaluaciones continuas de la calidad, tales como:

- examen periódico de las solicitudes de exámenes, los métodos idóneos y los requisitos para la obtención de muestras;
- seguimiento y evaluación de la retroinformación de los clientes, las sugerencias del personal y la repercusión de los posibles fallos en los resultados de los exámenes y las expectativas de los clientes;
- seguimiento de los indicadores de la calidad determinados y de las medidas correctivas adoptadas y de sus efectos;
- participación en un programa de pruebas para determinar la competencia técnica y examen de los informes correspondientes;
- participación en auditorías internas y externas.

El laboratorio se esfuerza por mejorar permanentemente la calidad de su desempeño, la eficacia del sistema de gestión de la calidad y la fiabilidad de los datos resultantes de las pruebas.

El laboratorio hace todo lo posible por detectar y resolver todos los casos de no conformidad que puedan incidir en su desempeño y en los resultados para los pacientes.

8.2 Evaluaciones internas

8.2.1 Auditorías internas

Durante las auditorías internas se reúne información sobre lo siguiente:

- procesos y procedimientos operativos
- equipo
- entorno
- manipulación de muestras
- control de la calidad y validación de resultados
- prácticas de registro y presentación de informes.

Los hallazgos se comparan con las políticas internas del laboratorio y con *las normas nacionales o internacionales elegidas*. Cualquier fallo del sistema o desviación de los procedimientos debe señalarse.

Cualquier deficiencia o falta de conformidad en el desempeño del laboratorio indica que sus políticas y procedimientos deben revisarse o que no se aplican.

8.2.2 Examen y seguimiento de las medidas correctivas

Todas las medidas correctivas aplicadas en el laboratorio deberán examinarse y su seguimiento se ha de evaluar.

Esto se describe en el capítulo 11, Gestión de casos de no conformidad.

8.2.3 Indicadores de la calidad

Se han determinado indicadores de la calidad aplicables durante *XXX periodo de tiempo* a fin de efectuar un seguimiento de los objetivos del laboratorio en materia de calidad.

Este seguimiento se describe en detalle en el capítulo 12, Mejora continua.

| | | |
|-------------|-------------------------------|-----------------------------|
| <i>Logo</i> | <i>Nombre del laboratorio</i> | <i>Versión X</i> |
| | | <i>Fecha de publicación</i> |

8.2.4 Sugerencias del personal

Se alienta a todo el personal a formular sugerencias para mejorar cualquier aspecto del laboratorio. Estas sugerencias se registran, evalúan y, si son útiles, se llevan a la práctica. El personal recibe retroinformación sobre las sugerencias aplicadas.

8.2.5 Examen de las pruebas solicitadas, los métodos y los requisitos para la obtención de muestras

Las solicitudes se examinan sistemáticamente a fin de evaluar la adecuación de los métodos utilizados para efectuar las pruebas necesarias.

El volumen de muestra necesario y los requisitos generales para la obtención de muestras también se revisan cada *XXX periodo de tiempo* a fin de garantizar que las muestras se obtengan de manera adecuada y en el volumen correcto necesario para una realización óptima de las pruebas.

8.3 Evaluaciones externas

8.3.1 Evaluación externa de la calidad/pruebas para determinar la competencia técnica

Las pruebas para determinar la competencia técnica se utilizan con objeto de mejorar la calidad en el laboratorio. Uno de sus principales beneficios consiste en que permiten detectar y resolver problemas relacionados con el desempeño.

Lista de los programas de evaluación externa de la calidad (EEC) en que participa el laboratorio:

Indicar aquí los programas de EEC en que participa el laboratorio, con las pruebas correspondientes

8.3.2 Retroinformación de los clientes

La retroinformación recibida de los clientes se reúne y examina regularmente. Esto se describe en el capítulo 10, Atención centrada en el cliente.

8.3.3 Auditorías externas

El laboratorio participa en una auditoría externa para someterse a una evaluación basada en la *norma nacional o internacional elegida*.

Los informes de evaluación se comunican a todo el personal. Sobre la base de esos informes se adoptan medidas correctivas.

8.4 Documentos de apoyo

El laboratorio debe elaborar su propia lista de documentos de apoyo. En el cuadro que figura a continuación se sugieren diversos procesos, procedimientos y formularios/registros. Algunos de esos documentos se proporcionan como ejemplos en los apéndices indicados en la columna de la derecha (Ap XXX).

| Procesos | Código de identificación |
|--------------------------------|--------------------------|
| Auditorías internas y externas | |
| Indicadores de la calidad | |
| Selección de programas de EEC | |

| <i>Logo</i> | <i>Nombre del laboratorio</i> | <i>Versión X</i> |
|-------------|-------------------------------|-----------------------------|
| | | <i>Fecha de publicación</i> |

| | |
|---|-------------|
| Véanse los capítulos 10 (Atención centrada en el cliente), 11 (Gestión de casos de no conformidad) y 12 (Mejora Continua) | |
| Procedimientos | |
| Auditoría interna | <i>Ap13</i> |
| Preparación para una auditoría externa | |
| Seguimiento de las medidas sugeridas por el personal | |
| Examen de la EEC | |
| Formularios/registros | |
| Lista de comprobación de auditoría | |
| Formulario de sugerencias del personal | |
| Lista de programas de EEC | |

TEMPPLATE

| | | |
|------|------------------------|----------------------|
| Logo | Nombre del laboratorio | Versión X |
| | | Fecha de publicación |

9. EESC: Personal

9.1 Política

El laboratorio reconoce que su recurso más importante es su personal.

La dirección del laboratorio define los requisitos de formación y las competencias que han de tener los empleados para ejecutar los procedimientos de laboratorio.

La dirección del laboratorio se esfuerza por garantizar una contratación imparcial.

El laboratorio *trabaja con el Departamento de Recursos Humanos* para garantizar que se verifiquen los diplomas de estudios y las referencias profesionales de las personas que soliciten un empleo y velar por que todas las partes firmen contratos/acuerdos legales *antes de entrar en funciones o en un plazo establecido*.

El laboratorio posee un procedimiento documentado para la gestión del personal.

Todas las personas que trabajan en el laboratorio (personal temporal o permanente, estudiantes, etc.) firman un acuerdo de confidencialidad.

Todo el personal del laboratorio respeta las normas del laboratorio en materia de salud, seguridad y protección.

El laboratorio imparte capacitación al personal en función de sus necesidades.

9.2 Contratación

El *Director/Gerente del laboratorio* presenta al *Departamento de Recursos Humanos (si se trata de una gran estructura)* un *formulario de contratación de personal* relleno en el que se describen los estudios, la capacitación, la experiencia y las competencias que se requieren para optar al puesto vacante. *Todas fechas se indican con claridad. El Departamento de Recursos Humanos se encarga de organizar las entrevistas.*

9.3 Expedientes de personal/expedientes médicos

Para cada miembro del personal (personal temporal o personal permanente, pasantes, etc.) se crea un expediente administrativo que contiene los documentos relativos a sus cualificaciones (diplomas, *curricula vitae*, certificados de capacitación, etc.). *El Departamento de Recursos Humanos (si se trata de una gran estructura)* se puede encargar de la gestión y conservación de algunos documentos.

Los archivos relativos a la orientación, las evaluaciones de la competencia, la capacitación, la educación continua, las descripciones de puestos, etc., se conservan en el laboratorio en una zona de acceso controlado y el Encargado de la calidad los actualiza periódicamente.

Cada nuevo miembro del personal o pasante debe someterse a un examen médico en un plazo de 30 días desde su incorporación. El certificado de capacidad para realizar las tareas asignadas se conserva en el expediente del miembro del personal junto con la lista de las vacunas que se le han de administrar.

9.4 Integración y autorización

La orientación de todos los nuevos empleados ha de completarse en un plazo de **30** días desde la contratación.

La orientación en materia de seguridad se imparte al empleado antes de asignarle las tareas.

| | | |
|------|------------------------|----------------------|
| Logo | Nombre del laboratorio | Versión X |
| | | Fecha de publicación |

Todos los empleados de nueva contratación reciben capacitación integral sobre las políticas y los procedimientos del departamento aplicables a la descripción de su puesto y a las tareas que vayan a desempeñar (véase la sección 9.6, Competencia del personal, infra).

9.5 Capacitación

El laboratorio imparte a todo el personal capacitación sobre el sistema de gestión de la calidad, los procesos y procedimientos relacionados con las tareas asignadas, el sistema de información de laboratorio, la salud y la seguridad, la ética y la confidencialidad.

El programa de capacitación se examina periódicamente para garantizar su eficacia.

9.6 Competencia del personal

Las competencias del personal abarcan aptitudes técnicas y prácticas y conocimientos generales.

La competencia de cada nuevo empleado se evalúa y verifica antes autorizarlo para que realice pruebas e informe sobre los resultados.

Cada año se evalúa la competencia de todos los empleados.

9.7 Evaluación de la actuación profesional

Cada empleado tiene la oportunidad de mantener una entrevista anual con el *Director/Gerente del laboratorio*.

9.8 Educación continua

Existe un programa de educación continua para apoyar el desarrollo profesional del personal. Cuando las sesiones educativas se consideran de asistencia obligatoria, se dan a conocer las previsiones sobre participación del personal.

9.9 Personal no permanente

En el caso del personal no permanente, *por ejemplo, estudiantes, becarios postdoctorales y pasantes*, se siguen los procedimientos generales de orientación para la incorporación al laboratorio.

9.10 Documentos de apoyo

El laboratorio debe elaborar su propia lista de documentos de apoyo. En el cuadro que figura a continuación se sugieren diversos procesos, procedimientos y formularios/registros. Algunos de esos documentos se proporcionan como ejemplos en los apéndices indicados en la columna de la derecha (Ap XXX).

| Procesos | Código de identificación |
|--|--------------------------|
| Orientación, capacitación y competencia | |
| Contratación | |
| Educación continua | |
| Evaluaciones de la actuación profesional | |
| Mantenimiento del expediente de personal | |
| Procedimientos | |
| Orientación | |

| <i>Logo</i> | <i>Nombre del laboratorio</i> | <i>Versión X</i> |
|-------------|-------------------------------|-----------------------------|
| | | <i>Fecha de publicación</i> |

| | |
|--|--------------|
| Capacitación interna | <i>Ap 15</i> |
| Evaluación de la competencia | <i>Ap 16</i> |
| Manual de personal (grupo de procedimientos) | |
| Contratación | |
| Formularios/registros | |
| Lista de comprobación para la orientación | <i>Ap 14</i> |
| Lista de comprobación para la evaluación de la competencia | <i>Ap 16</i> |
| Manual de evaluación de la competencia | <i>Ap 16</i> |
| Formulario de evaluación de la actuación profesional | |
| Registros de capacitación | |

TEMPPLATE

| | | |
|-------------|-------------------------------|-----------------------------|
| <i>Logo</i> | <i>Nombre del laboratorio</i> | <i>Versión X</i> |
| | | <i>Fecha de publicación</i> |

10. EESC: Atención centrada en el cliente

10.1 Política

La dirección del *nombre del laboratorio* se esfuerza por prestar servicios de calidad oportunos a todos los clientes, tanto internos como externos. Se compromete a suministrar recursos adecuados para satisfacer las necesidades de los clientes y aplicar un programa de mejora continua.

10.2 Medición del grado de satisfacción del cliente

Se realizan encuestas sobre satisfacción del cliente. El objetivo es determinar el grado de satisfacción de los principales clientes: pacientes, clínicos e instituciones de salud pública.

Sobre la base del análisis de los resultados de las encuestas se aplican las medidas correctivas que sean necesarias.

10.3 Gestión de las quejas

Las quejas se gestionan a fin de aplicar medidas correctivas o preventivas (véanse también los capítulos 11 y 12: Gestión de casos de no conformidad y Mejora continua, respectivamente).

El objetivo es garantizar la mejora continua del sistema de gestión de la calidad teniendo en cuenta las preocupaciones de los clientes. La gestión de las reclamaciones facilita el seguimiento y la investigación de los posibles casos de insatisfacción del cliente.

10.4 Documentos de apoyo

El laboratorio debe elaborar su propia lista de documentos de apoyo. En el cuadro que figura a continuación se sugieren diversos procesos, procedimientos y formularios/registros. Algunos de esos documentos se proporcionan como ejemplos en los apéndices indicados en la columna de la derecha (Ap XXX).

| Procesos | Código de identificación |
|---|--------------------------|
| Satisfacción del cliente | |
| Véanse los capítulos 11 y 12: Gestión de casos de no conformidad y Mejora continua, respectivamente | |
| Procedimientos | |
| Encuesta a clientes | <i>Ap 17</i> |
| Quejas de los clientes | <i>Ap 18</i> |
| Formularios/registros | |
| Formulario/cuestionario de encuesta a clientes | |
| Manuel sobre reclamaciones de clientes | |
| Parte de incidencia | |

| | | |
|------|------------------------|----------------------|
| Logo | Nombre del laboratorio | Versión X |
| | | Fecha de publicación |

11. EESC: Gestión de casos de no conformidad

11.1 Política

El *nombre del laboratorio* se compromete a detectar, documentar, corregir y prevenir los casos de no conformidad en todos los aspectos del sistema de gestión de la calidad, incluidos los procesos de preexamen, examen y postexamen. Se han establecido procesos para:

- designar a las personas responsables y determinar las medidas necesarias para el tratamiento de los casos de no conformidad;
- garantizar que cada caso de no conformidad se documente, registre y examine a intervalos regulares, que se realice un análisis de las causas básicas y que se adopten y documenten medidas correctivas;
- definir cuándo es preciso suspender la aplicación de determinados procesos de prueba y la comunicación de resultados debido a casos de no conformidad, y cuándo y en qué condiciones pueden reanudarse las pruebas;
- definir las medidas que deben adoptarse cuando los datos de pruebas resultantes de casos de no conformidad ya se hayan comunicado.

11.2 Medidas correctivas

Todos los casos de no conformidad (procedentes de partes de incidencias, reclamaciones, informes de auditoría, quejas de pacientes/clientes, fracaso en las pruebas para determinar la competencia técnica, etc.) se registran y son objeto de seguimiento; se determinan las tendencias, se analizan las causas básicas y se adoptan las medidas correctivas apropiadas.

Los resultados de las evaluaciones de las incidencias se comunican a la dirección y se incluyen en el examen periódico de la gestión.

El objetivo es garantizar la mejora continua del sistema de gestión de la calidad.

11.3 Documentos de apoyo

El laboratorio debe elaborar su propia lista de documentos de apoyo. En el cuadro que figura a continuación se sugieren diversos procesos, procedimientos y formularios/registros. Algunos de esos documentos se proporcionan como ejemplos en los apéndices indicados en la columna de la derecha (Ap XXX).

| Procesos | Código de identificación |
|---|--------------------------|
| Documentación, examen de casos de no conformidad y medidas correctivas | |
| Solución de casos de no conformidad | |
| Véanse los capítulos 7 y 10: Gestión de los procesos y Atención centrada en el cliente, respectivamente | |
| Procedimientos | |
| Tratamiento de los casos de no conformidad | |
| Gestión de los casos de no conformidad | Ap 19 |
| Medidas correctivas | |
| Formularios/registros | |
| Parte de incidencia | |
| Medidas correctivas | |

| | | |
|-------------|-------------------------------|-----------------------------|
| <i>Logo</i> | <i>Nombre del laboratorio</i> | <i>Versión X</i> |
| | | <i>Fecha de publicación</i> |

12. EESC: Mejora continua

12.1 Política

Según se establece en su política y sus objetivos en materia de calidad, el laboratorio mejora de manera continua la eficacia de su sistema de gestión de la calidad y de sus procesos.

Cada año se lleva a cabo un examen de la gestión para evaluar el sistema de gestión de la calidad del laboratorio, así como sus actividades de evaluación y sus medidas correctivas y preventivas.

Cada *XXX periodo de tiempo* el laboratorio elabora un plan de acción acorde con las necesidades de mejoras y lleva a cabo un seguimiento de las medidas aplicadas.

12.2 Indicadores de la calidad

El laboratorio establece indicadores de la calidad para llevar a cabo un seguimiento del desempeño de sus procesos y evaluarlos cada *XXX periodo de tiempo*.

Indicar aquí los indicadores de la calidad.

Por ejemplo:

- *la trazabilidad de la muestra desde la recepción hasta el almacenamiento posterior a la prueba;*
- *el tiempo transcurrido entre la recepción de la muestra y la entrega del informe;*
- *la fiabilidad de la competencia del personal técnico (promedio de las pruebas de competencia para realizar determinadas pruebas).*

Los indicadores de la calidad se examinan regularmente para determinar si responden a los objetivos establecidos en el laboratorio y a sus actividades. Estos indicadores se presentan durante el examen anual de la gestión.

12.3 Examen de la gestión

Mediante el examen anual de la gestión se verifica si la organización y las actividades del laboratorio siguen siendo apropiadas y eficientes. De esa manera, dicho examen permite evaluar y mejorar continuamente la eficiencia del sistema de gestión de la calidad del laboratorio.

Los elementos que se examinan están relacionados con la gestión de dicho sistema.

Elementos de entrada del examen de la gestión:

- objetivos de calidad del año anterior
- indicadores de la calidad
- incidencias y casos de no conformidad registrados
- notificaciones de quejas de clientes
- informes de encuestas sobre satisfacción del cliente
- informes de auditoría interna
- informes de pruebas de determinación de la competencia técnica
- medidas correctivas/preventivas y seguimiento
- cambios en la carga o el tipo de trabajo
- todos los factores pertinentes: recursos, actividades futuras, etc.

Resultados del examen de la gestión:

- medidas de mejora
- definición de los objetivos de calidad para el año siguiente
- establecimiento de nuevos indicadores de la calidad acordes con los nuevos objetivos de calidad

| | | |
|------|------------------------|----------------------|
| Logo | Nombre del laboratorio | Versión X |
| | | Fecha de publicación |

- mejora del sistema de gestión de la calidad.

12.4 Medidas preventivas

El laboratorio examina los datos y aplica medidas preventivas que le permiten prever posibles casos de no conformidad en sus actividades. El seguimiento de las medidas aplicadas se lleva a cabo de la manera que se indica en el capítulo 11, Gestión de casos de no conformidad.

12.5 Documentos de apoyo

El laboratorio debe elaborar su propia lista de documentos de apoyo. En el cuadro que figura a continuación se sugieren diversos procesos, procedimientos y formularios/registros. Algunos de esos documentos se proporcionan como ejemplos en los apéndices indicados en la columna de la derecha (Ap XXX).

| Procesos | Código de identificación |
|---|--------------------------|
| Examen continuo | |
| Indicadores de la calidad | |
| Examen de la gestión | |
| Véanse los capítulos 8 y 11: Evaluaciones y Gestión de casos de no conformidad, respectivamente | |
| Procedimientos | |
| Indicadores de la calidad (con inclusión de la gestión y el uso) | |
| Examen de la gestión | |
| Actividades de evaluación (véase el capítulo 8, Evaluaciones) | |
| Formularios/registros | |
| Registros de exámenes | |
| Medidas preventivas | |

| | | |
|------|------------------------|----------------------|
| Logo | Nombre del laboratorio | Versión X |
| | | Fecha de publicación |

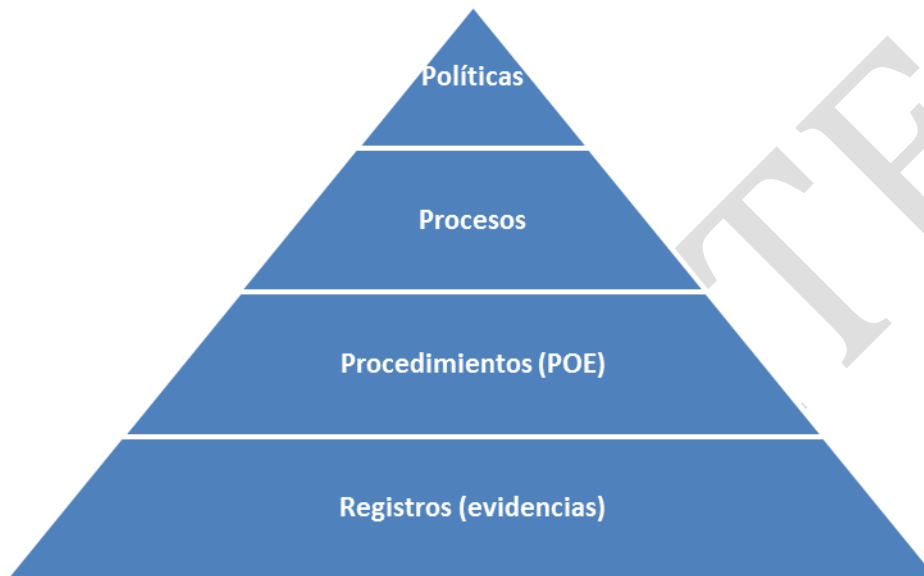
13. EESC: Documentos y registros

13.1 Política

El laboratorio vela por que los documentos y registros se gestionen *con arreglo a la legislación nacional, los reglamentos locales y las normas internacionales* desde su creación y recepción hasta su archivo y destrucción.

13.2 Gestión de la documentación

En la pirámide que figura a continuación se indican los cuatro niveles de la documentación.



El Encargado de la calidad es responsable del examen y la aprobación de todas las solicitudes de modificación de los documentos existentes y de la elaboración de nuevos procesos y procedimientos y de nuevas políticas.

El personal no puede efectuar modificaciones temporales de la documentación sin previo consentimiento del encargado de la calidad.

Cuando se establecen políticas, procesos y procedimientos nuevos o revisados, es preciso impartir nueva capacitación al personal.

El Manual de Calidad se examina *periódicamente (indicar el plazo)*. Todos los procedimientos del laboratorio se examinan *cada año*. La responsabilidad del examen *anual* incumbe al *Encargado de la documentación o al Encargado de la calidad*.

El *Encargado de la documentación o el Encargado de la calidad* es responsable de la distribución de los documentos nuevos, la recuperación de los documentos antiguos y el mantenimiento de los registros de las modificaciones.

13.3 Control de documentos y registros

A cada documento se le asigna una identificación única. En los documentos se indica la fecha de publicación, el número versión, el número de páginas y los nombres de los signatarios autorizados.

Los documentos van firmados en copia de papel o se autorizan electrónicamente.

| | | |
|-------------|-------------------------------|-----------------------------|
| <i>Logo</i> | <i>Nombre del laboratorio</i> | <i>Versión X</i> |
| | | <i>Fecha de publicación</i> |

Se mantiene un registro del control de los documentos en el que se identifican las versiones válidas vigentes y su distribución.

Se mantiene un archivo central seguro de todos los documentos para evitar cualquier acceso no autorizado, pérdida o deterioro.

13.4 Archivo

El *Encargado de los documentos o el Encargado de la calidad* es responsable del archivo adecuado de los documentos y registros.

El laboratorio respeta los *reglamentos o legislaciones nacionales* que establecen los plazos de conservación de todos los registros.

Se conserva un ejemplar de los documentos obsoletos para utilizarlo en caso de que deba efectuarse una revisión.

13.5 Examen de contratos

Véase la sección 6.6.

13.6 Documentos de apoyo

El laboratorio debe elaborar su propia lista de documentos de apoyo. En el cuadro que figura a continuación se sugieren diversos procesos, procedimientos y formularios/registros. Algunos de esos documentos se proporcionan como ejemplos en los apéndices indicados en la columna de la derecha (Ap XXX).

| Procesos | Código de identificación |
|--|--------------------------|
| Identificación y control de documentos y registros | |
| Creación, edición, examen y aprobación de documentos (Ejemplo: Gestión de documentos internos) | <i>Ap 20</i> |
| Archivo y conservación de documentos | |
| Examen de contratos | |
| Procedimientos | |
| Gestión de los POE | <i>Ap 21</i> |
| Gestión de documentos | <i>Ap 22</i> |
| Archivo a corto plazo | <i>Ap 23</i> |
| Archivo a largo plazo | |
| Control de documentos | <i>Ap 24</i> |
| Examen de contratos | |
| Formularios/registros | |
| Registro del control de documentos | <i>Ap 24</i> |

| | | |
|------|------------------------|----------------------|
| Logo | Nombre del laboratorio | Versión X |
| | | Fecha de publicación |

14. EESC: Gestión de la información

14.1 Política

El *nombre del laboratorio* tiene acceso a la información y los datos necesarios para prestar servicios que satisfagan las necesidades y los requisitos de los clientes internos y externos. El sistema de información del laboratorio (*informatizado o en papel*) abarca la reunión, el tratamiento, el registro, el almacenamiento y la recuperación de datos y cuenta con procedimientos documentados para garantizar la confidencialidad de la información sobre los pacientes y la protección de los datos en cada etapa del proceso.

14.2 Sistema de información - protección

Si el laboratorio utiliza un sistema informatizado de gestión de la información, la gestión del mismo está a cargo del Departamento de Informática. Este departamento se ocupa de instalar un sistema de copia de seguridad y antivirus en cada ordenador y ha establecido procedimientos para satisfacer los requisitos nacionales e internacionales en materia de protección de datos y restricción del acceso no autorizado a los mismos.

Si el sistema utilizado se basa en documentos impresos, es preciso adoptar medidas apropiadas para garantizar la protección de todos los documentos contra el riesgo de deterioro por acción del agua, el fuego o animales, tales como ratas y ratones. Se deben establecer procedimientos para satisfacer los requisitos nacionales e internacionales en materia de protección de datos y restricción del acceso no autorizado a los mismos.

14.3 Confidencialidad

Cualquiera que sea la duración de su contrato, el personal (temporal, permanente, estudiantes, etc.) firmará un acuerdo de confidencialidad.

El laboratorio posee un proceso seguro de archivo y/o eliminación de datos; véase el capítulo 13, Documentos y registros.

14.4 Documentos de apoyo

El laboratorio debe elaborar su propia lista de documentos de apoyo. En el cuadro que figura a continuación se sugieren diversos procesos, procedimientos y formularios/registros. Algunos de esos documentos se proporcionan como ejemplos en los apéndices indicados en la columna de la derecha (Ap XXX).

| Procesos | Código de identificación |
|--|--------------------------|
| Protección y confidencialidad de la información | |
| Selección de un sistema de gestión de la información (véase el capítulo 6, Compras e inventario) | |
| Periodos de inactividad del sistema de información del laboratorio | |
| Procedimientos | |
| Comunicación de los resultados | |
| Mantenimiento del sistema informático | |
| Copias de seguridad | |

| | | |
|-------------|-------------------------------|-----------------------------|
| <i>Logo</i> | <i>Nombre del laboratorio</i> | <i>Versión X</i> |
| | | <i>Fecha de publicación</i> |

| | |
|--|--|
| Periodos de inactividad del sistema de información del laboratorio | |
| Recuperación de datos (manual o informatizada) | |
| Formularios/registros | |
| Registro de periodos de inactividad del sistema de información del laboratorio | |
| Registro de copias de seguridad | |

TEMPPLATE

| | | |
|-------------|-------------------------------|-----------------------------|
| <i>Logo</i> | <i>Nombre del laboratorio</i> | <i>Versión X</i> |
| | | <i>Fecha de publicación</i> |

15. Apéndices

Apéndice 1: POE: Gestión de reuniones

Apéndice 2: POE: Manipulación segura

Apéndice 3: Proceso: Instalación del equipo

Apéndice 4: Proceso: Reparación del equipo

Apéndice 5: POE: Descontaminación del equipo de laboratorio; formularios: Lista de comprobación para descontaminación; Certificación para puesta en servicio

Apéndice 6: POE: Retirada de servicio del equipo; formulario: Eliminación de equipo de laboratorio

Apéndice 7: POE: Condiciones generales para la obtención de muestras

Apéndice 8: POE: Etiquetado de muestras; formulario: Solicitud de pruebas

Apéndice 9: POE: Rechazo o aceptación de muestras

Apéndice 10: POE: Transporte de muestras

Apéndice 11: POE: Validación de resultados

Apéndice 12: POE: Comunicación de resultados críticos

Apéndice 13: POE: Auditoría interna

Apéndice 14: Formulario: Lista de comprobación sobre orientación

Apéndice 15: POE: Capacitación interna

Apéndice 16: POE: Evaluación de la competencia; formularios: Lista de comprobación para la evaluación de la competencia; Registro de evaluación de la competencia

Apéndice 17: POE: Encuesta a clientes

Apéndice 18: POE: Quejas de los clientes

Apéndice 19: POE: Gestión de casos de no conformidad

Apéndice 20: Proceso: Gestión de documentos internos

Apéndice 21: POE: Gestión de los POE

Apéndice 22: POE: Gestión de documentos

Apéndice 23: POE: Archivo a corto plazo

Apéndice 24: POE: Control de documentos; formulario: Registro de control de documentos