



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-13054-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 27 de Diciembre de 2017

Referencia: EX-2017-32904818-APN-ANMAT#MS

VISTO la Ley 16.463 y los Decretos Reglamentarios Nros. 9763/64, 150/92 (T.O. 1993) y los Decretos Nros. 1490/92 y 341/92, la Disposición ANMAT N° 8417/16 y el Expediente EX- 2017-32904818-APN-ANMAT#MS del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que conforme al Artículo 1° de la Ley N° 16.463, quedan sometidos a su régimen y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, las actividades de producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización y depósito, en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial, de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades.

Que el Decreto N° 9763/64, reglamentario de la Ley N° 16.463, establece en su Artículo 1° que el ejercicio del poder de policía sanitaria referido a las actividades indicadas en el Artículo 1° de la Ley 16.463 y a las personas de existencia visible o ideal que intervengan en las mismas será ejercido por el Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública de la Nación (hoy Ministerio de Salud): a) en la Capital Federal, territorios nacionales y lugares sujetos a la jurisdicción del Gobierno Nacional; b) en lo pertinente al tráfico o comercio entre una provincia con otra o con cualesquiera de los lugares mencionados en el inciso a); c) en lo relativo a las operaciones de importación y exportación con el extranjero; d) en todos los casos en que los gobiernos de provincia soliciten su acción dentro de los límites de sus respectivas jurisdicciones.

Que posteriormente, por Decreto N° 1490/92, se creó esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA (ANMAT), como organismo descentralizado de la Administración Pública Nacional, con jurisdicción en todo el territorio de la Nación, asumiendo las funciones antes mencionadas.

Que el Artículo 3° del Decreto N° 1490/92 establece que *“La ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA (ANMAT) tendrá competencia en todo lo referido a: a) el control y fiscalización sobre la sanidad y calidad de las drogas, ... formas farmacéuticas, medicamentos, ... y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana.... e) el contralor de las actividades, procesos y tecnologías que se realicen en función del aprovisionamiento, producción, elaboración, fraccionamiento, importación y/o exportación, depósito y comercialización de los productos, substancias, elementos y materiales consumidos o utilizados en la medicina, alimentación y cosmética*

humanas; f) la realización de acciones de prevención y protección de la salud de la población, que se encuadren en las materias sometidas a su competencia.

Que asimismo, en el inciso g) del referido artículo se estableció que la ANMAT tiene competencia para “toda acción que contribuya al logro de los objetivos dirigidos a la prevención, resguardo y atención de la salud de la población que se desarrollen a través del control y fiscalización de la calidad y sanidad de los productos, sustancias, elementos y materiales que se consumen o utilizan en la medicina, alimentación y cosmética humanas, y del contralor de las actividades, procesos y tecnologías que mediaren o estuvieren comprendidos en dichas materias”.

Que por el mencionado decreto se dispuso que esta Administración Nacional sea el órgano de aplicación de las normas legales que rigen las materias sujetas a su competencia, las que en el futuro se sancionen y las que en uso de sus atribuciones dicten el Ministerio de Salud y Acción Social (hoy Ministerio de Salud) y la Secretaría de Salud (hoy Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos), en referencia al ámbito de acción de la Administración (Artículo 4°).

Que esta Administración tiene la potestad (obligación/atribución) para fiscalizar adecuada y razonablemente el cumplimiento de las normas de sanidad y calidad establecidas para los citados procesos y actividades, como así también para proceder al registro y/o autorización y/o habilitación de las personas físicas o jurídicas que intervengan en las acciones de aprovisionamiento, producción, elaboración, fraccionamiento, depósito y comercialización de los productos de competencia, fiscalizando o supervisando la ejecución de dichas actividades (Artículo 8°, incisos I) y II).

Que las acciones de fiscalización de los establecimientos elaboradores de Productos de Farmacopea se realizan a través de inspecciones técnicas, por ser éste el procedimiento idóneo para garantizar la calidad con que llegan a la población los productos que elaboran y distribuyen dichos establecimientos.

Que la Disposición ANMAT N° 8417/16 establece que los establecimientos que realicen actividades de elaboración, fraccionamiento y comercialización de drogas y medicamentos oficinales serán habilitados mediante inspección previa por parte de esta Administración Nacional, y para ello deberán cumplir con las correspondientes recomendaciones de Buenas Prácticas de Fabricación vigentes (Artículo 3°).

Que la fiscalización de los diversos establecimientos elaboradores de productos de farmacopea debe cubrir aspectos relativos a condiciones de fabricación y sistemas de control de calidad utilizados por dichos establecimientos.

Que en consecuencia, resulta necesario adoptar nuevos lineamientos sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos de Farmacopea con la finalidad de realizar acciones de fiscalización y control asegurando uniformidad de criterio, neutralidad, simetría y reciprocidad en el tratamiento y aplicación de las normas regulatorias.

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Apruébanse los requerimientos denominados “Guía de Buenas Prácticas de Fabricación de Productos de Farmacopea” para Establecimientos habilitados a tal fin, que, como Anexo IF-2017-32912619-APN-ANMAT#MS, forman parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2°.- La presente disposición entrará en vigencia a los 60 (sesenta) días de su publicación en el Boletín Oficial.

ARTÍCULO 3°.-Regístrese. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación; Notifíquese a las Cámaras de Especialidades Medicinales (CILFA, CAEME, COOPERALA, CAPGEN, CAPEMVeL), SAFYBI, Confederación Médica de la República Argentina (COMRA) y a la Confederación Farmacéutica Argentina (COFA). Cumplido, archívese.

EX-2017-32904818-APN-ANMAT#MS

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2017.12.27 13:10:15 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2017.12.27 13:10:21 -03'00'



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Informe

Número: IF-2017-32912619-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 14 de Diciembre de 2017

Referencia: EX-2017-32904818-APN-ANMAT#MS

BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE PRODUCTOS DE FARMACOPEA

CONTENIDO

CAPITULO 1 – SISTEMA DE CALIDAD: FILOSOFÍA Y ELEMENTOS ESENCIALES

CAPITULO 2- BUENAS PRÁCTICAS DE PRODUCCION Y BUENAS PRÁCTICAS DE CONTROL DE CALIDAD

CONSIDERACIONES GENERALES

Los productos de Farmacopea deben ser producidos por establecimientos de fabricación autorizados por la autoridad sanitaria competente.

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

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

La norma no cubre aspectos de seguridad para el personal involucrado en la fabricación. No obstante, el fabricante es responsable de garantizar la seguridad de los trabajadores y de cuidar el medio ambiente.

Las buenas prácticas de fabricación y de control no son un elemento estático, por el contrario, son metodologías de trabajo susceptibles de una actualización continua.

CAPITULO 1

SISTEMA DE CALIDAD: FILOSOFÍA Y ELEMENTOS ESENCIALES

Los elementos básicos de la gestión de la calidad son:

- Sistema de calidad que abarque la infraestructura, procedimientos, procesos y recursos.
- Acciones sistemáticas necesarias para asegurar la confianza suficiente en que el producto o servicios de soporte en la planta productiva satisfacen los requerimientos de calidad. El conjunto de esas acciones está incluido en Garantía de la Calidad.

El concepto de Garantía de la Calidad y las Buenas Prácticas de Fabricación y Control son aspectos relacionados entre sí del sistema de calidad.

1. SISTEMA DE CALIDAD

1. **PRINCIPIO:** un sistema de calidad es un concepto 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 sean de la calidad necesaria para el uso al que están destinados. Por lo

tanto, el sistema de calidad incorpora las BPF y otros factores, incluyendo aquellos que van más allá del alcance de esta norma tales como el diseño y desarrollo de productos y control del medio ambiente.

1. El sistema de de calidad apropiado para la fabricación de productos de farmacopea debe asegurar:
 - a. que los productos de farmacopea estén diseñados y elaborados de tal forma que se tengan en cuenta los requisitos de las BPF y otros aspectos relacionados, tales como las buenas prácticas de laboratorio (BPL) y las buenas prácticas de distribución (BPD);
 - b. que las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito y que se adopten los requisitos de las BPF y BPL;
 - c. que las responsabilidades gerenciales estén claramente especificadas en las descripciones de tareas;
 - d. que se tomen las medidas necesarias para la fabricación, provisión y uso de materias primas y envases adecuados;
 - e. que se efectúen todos los controles necesarios a las materias primas, productos semielaborados, productos a granel y productos terminados, calibraciones y validaciones.
 - f. que el producto se elabora y controla correctamente y de acuerdo con los procedimientos definidos;
 - g. que los productos de farmacopea no sean vendidos ni suministrados antes de que el Director Técnico o persona autorizada (ver también la Sección 10.6) haya certificado que cada lote de producción ha sido fabricado y controlado en concordancia con los requisitos establecidos en la Farmacopea Argentina y en otras reglamentaciones pertinentes.
 - h. que se hayan tomado medidas adecuadas para asegurar, en todo lo posible, que los productos de farmacopea sean almacenados por el fabricante, distribuidos y subsiguientemente manejados de tal forma que la calidad se mantenga durante todo el período de vida útil de dichos productos;
 - i. que se establezca un procedimiento de autoinspección y/o de auditoría de la calidad, mediante el cual se evalúe regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de garantía de la calidad.

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

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

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

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

- 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 de farmacoepa 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 rótulos 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 operarios 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 definidos han sido en realidad efectuados, que la cantidad y calidad del producto son las previstas; y que cualquier desviación significativa ha sido registrada e investigada exhaustivamente;
- g.** que los registros referentes a la fabricación y distribución, los cuales permiten conocer la historia completa de un lote, se mantengan de tal forma que sean completos y accesibles;
- h.** que el almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de disminución de la calidad;
- i.** que se establezca un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto, sea en la etapa de

distribución o de venta;

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

3 - BUENAS PRÁCTICAS DE CONTROL DE CALIDAD (BPL)

3.1 Las BPL, se refieren al muestreo, especificaciones y ensayos, 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 determinada como satisfactoria. Las BPL no se limitan a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar presentes en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto.

3.2 Todo poseedor de una autorización de fabricación debe contar con un departamento de control de calidad. Se considera de importancia fundamental que el control de calidad sea independiente de la producción. El departamento de control de 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 calidad puedan efectuarse con eficacia y confiabilidad. Los requisitos básicos del control de calidad son los siguientes:

- a. se debe contar con instalaciones adecuadas, personal capacitado y procedimientos aprobados, a fin de llevar a cabo el muestreo, la inspección y el ensayo de materias primas, materiales de envasado y productos semielaborados, a granel y terminados y, en caso que sea apropiado, para efectuar el control de las condiciones ambientales en relación con las BPF;
- b. deben obtenerse muestras de materias primas, materiales de envasado y productos semielaborados, valiéndose de métodos aprobados y de personal autorizado por el departamento de control de calidad;
- c. los métodos de ensayo no incluidos en F.A., o que fueron modificados 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 F.A.; los envases apropiados y los rótulos correspondientes;
- f. deben registrarse los resultados de la inspección y ensayo de materias primas y de productos semielaborados, a granel y terminados, 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 producto antes de su certificación por la(s) persona(s) autorizada(s) en el sentido de que el lote cumple con los requisitos establecidos en la Farmacopea Argentina;

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

3.3 El departamento de control de calidad tendrá también otras atribuciones, tales como establecer, validar y poner en práctica todos los procedimientos de control de calidad, evaluar, mantener y almacenar las sustancias de referencia; asegurar el correcto rotulado de los envases de materiales y productos, asegurar el uso de materias primas aprobadas, asegurar que se controle la estabilidad de los productos, participar en la investigación de los reclamos relacionados 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 (incluyendo el envasado), la documentación, el cumplimiento de las especificaciones del producto terminado y el examen del envase final.

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

4 - SANEAMIENTO E HIGIENE

4.1 Cada uno de los aspectos de la fabricación de productos de farmacoepa 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, ver la Sección 10, Personal y al saneamiento, la Sección 11, Instalaciones.)

5 - CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

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

5.1.1 El concepto de calificación abarca las instalaciones, sistemas y equipos instalados en uso. Deben existir pruebas que respalden y verifiquen los parámetros y límites de operación para las variables críticas

del equipo o servicio y para las condiciones ambientales de las áreas. Se deben guardar los planos actualizados de los equipos críticos y sistemas de soporte.

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

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

Validación del proceso

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

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

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

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

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

Validación de la limpieza

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

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

5.8

verificable, práctico, y basado en la solubilidad o toxicidad de los mismos.

5.9 Se debe realizar la verificación de limpieza con métodos analíticos validados como sistema de monitoreo para comprobar que los procedimientos de limpieza siguen siendo válidos.

5.10

deben determinar el tiempo máximo de elaboración en campaña aplicando método de limpieza reducido (mismo producto, diferentes lotes) y método de limpieza completo (con cambio de producto), de corresponder.

6 - RECLAMOS

6.1 Todos los reclamos 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 todos los reclamos 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 Persona autorizada, entonces ésta debe ser informada acerca de todo reclamo, investigación, 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 del mercado, en caso de posibles defectos del mismo.

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

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

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

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

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

7 - RETIRO DE UN PRODUCTO

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

7.2 Debe designarse 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 ventas y comercialización. Si esta persona es otra que la Persona autorizada, ésta debe ser entrenada acerca de toda operación de retiro.

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

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.

7.6 Debe registrarse el desarrollo del proceso de retiro y redactarse un informe sobre el mismo, como

también el balance entre la cantidad de producto distribuido y retirado.

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

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

8 - PRODUCCIÓN Y ANÁLISIS POR CONTRATO

8.1 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 sea de calidad insuficiente.

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

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

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

El contratante

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

8.6 El contratante habrá de facilitar al contratado toda la información necesaria para llevar a cabo correctamente todas las operaciones previstas en el contrato para asegurar de que el contratado 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.

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

El contratado

8.8 El contratado debe poseer una Disposición habilitante de ANMAT y 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 de productos por contrato, debe contar con la autorización respectiva.

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

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

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

El Contrato

8.12 Los contratos de producción y análisis (sólo los autorizados por la Autoridad Sanitaria Nacional) deben estar correctamente definidos, acordados y controlados para evitar malos entendidos que puedan influir en un producto, trabajo o análisis de calidad no satisfactorio.

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

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

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

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

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

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

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

9 - AUTOINSPECCIÓN - AUDITORÍAS A PROVEEDORES

Autoinspección

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

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

9.3 La autoinspección debe efectuarse en forma regular, dependerá de las necesidades de cada compañía, 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 la autoridad sanitaria haya anunciado una inspección. Debe garantizarse que al menos una vez al año todos los sectores de la empresa han sido auditados incluyendo Garantía de Calidad.

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

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

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

- a. Resultados de la autoinspección.

- b. Evaluación.
- c. Medidas correctivas recomendadas
- d. Seguimiento de la implementación
- e. Conclusiones

Auditoría de los proveedores

9.7 Las auditorías se deben planificar y programar según procedimientos operativos estándares que incluya criticidad de los insumos o servicios que suministra el proveedor.

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

9.9 Los proveedores deben ser evaluados antes de ser aprobados e incluidos en el registro de proveedores aprobados teniendo en cuenta los antecedentes del proveedor, la naturaleza de los materiales requeridos y el resultado de la auditoría realizada por el grupo responsable.

10 - PERSONAL

10.1 PRINCIPIO - El establecimiento y mantenimiento de un sistema de garantía de calidad adecuado, como también la apropiada producción y control de los productos de farmacopea dependen de los recursos humanos. De ahí que se debe contar con suficiente personal cualificado 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 BPF y BPL, que les incumben.

Generalidades

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

10.3 El fabricante debe poseer un organigrama y contar con la descripción escrita de las tareas específicas

de cada individuo según su puesto. 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 BPF.

10.4 Todo el personal debe conocer los principios que rigen las BPF y de corresponder BPL, con relación a su trabajo, y debe recibir entrenamiento 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 calidad. El personal que no trabaja en dichas áreas no debe utilizarlas como pasillos para ir a otras áreas.

• PERSONAL CLAVE

10.6 El personal clave incluye al director técnico o persona autorizada, jefe de producción, jefe de control de calidad y jefe de Garantía de Calidad. Normalmente, los cargos más importantes deben ocuparse con personal con dedicación exclusiva. El personal clave debe poseer título universitario relacionado a la función y demostrar su capacidad y experiencia para las tareas que desarrolla. El jefe de control de calidad debe ser independiente del de producción. Cuando sea necesario podrá delegar algunas de las funciones, pero debe considerarse que la responsabilidad no puede ser delegada.

10.7 Los jefes de producción y control de calidad generalmente comparten algunas responsabilidades relacionadas con la calidad. Estas pueden incluir:

- a. autorización de procedimientos escritos u otros documentos, incluyendo modificaciones;
- b. mantenimiento y control del lugar de fabricación;
- c. higiene de la planta;
- d. Validación del proceso y calibración de los instrumentos de control;
- e. Capacitación de su personal, abarcando los principios de la garantía de calidad y su aplicación;
- f. establecimiento y vigilancia de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos;
- g. archivo de registros;
- h. vigilancia del cumplimiento de las exigencias de las BPF.

10.8 El Responsable 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 proceso, y asegurar su estricto cumplimiento;
- c. asegurar que los registros de producción sean evaluados y firmados por la persona designada;
- d. vigilar el mantenimiento del departamento, la higiene, las instalaciones y los equipos;

- e. asegurar que se lleven a cabo las debidas validaciones de los procesos y las calibraciones de los equipos de control, como también que esas validaciones 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.

10.9 El Responsable de control de calidad por lo general tiene las siguientes responsabilidades:

- a. aprobar o rechazar las materias primas, los materiales de envasado, los productos semielaborados, graneles y productos terminados;
 - a. asegurar que se lleven a cabo todas las pruebas necesarias;
 - b. aprobar las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de pruebas y otros procedimientos de control de calidad;
 - c. aprobar y controlar los análisis llevados a cabo por contrato;
 - d. vigilar el mantenimiento del departamento, la higiene, las instalaciones y los equipos;
 - e. asegurar que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo las correspondientes a los procedimientos analíticos y las calibraciones de los equipos de control;
 - f. 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 calidad se describen en el ítem 3.2.

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

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

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

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

10.13 La persona responsable de liberar un lote para su comercialización debe siempre asegurar que se han

reunidos los siguientes requerimientos:

- a. se han cumplido con los requerimientos de BPF y BPL (todos los controles y evaluaciones necesarios han sido llevados a cabo, y las condiciones de producción y registros de producción han sido tenidos en cuenta;
- b. que los principales procesos de control y elaboración han sido validados;
- c. cualquier cambio planeado o desviaciones en la elaboración o control de calidad han sido notificados de acuerdo con un sistema de reporte definido antes que cualquier producto sea liberado;
- d. que para cubrir los cambios planeados y desviaciones se han llevado a cabo muestreo, inspección, pruebas y controles adicionales;
- e. toda la documentación necesaria de producción y control de calidad ha sido completada y endosada por los supervisores entrenados en las disciplinas necesarias;
- f. la aprobación ha sido emitida por el responsable de control de calidad;
- g. que todos los factores relevantes significativos para la calidad del producto han sido considerados.

• CAPACITACIÓN

10.14 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.

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

10.16 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.

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

10.18 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

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

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

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

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

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

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

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

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

11 - INSTALACIONES

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

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

11.3 Las instalaciones usadas para la fabricación de productos de farmacopea 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 de farmacopea durante su fabricación y almacenamiento, o en el funcionamiento apropiado de los equipos.

Las zonas de producción deben ventilarse de forma efectiva, con instalaciones de control del aire adecuadas tanto a los productos manipulados, como a las operaciones realizadas en ellas y para el ambiente exterior. Las áreas deben estar clasificadas (al menos clase ISO 8 según requerimientos ISO 14644:2015 y actualizaciones posteriores). El monitoreo de las condiciones debe realizarse utilizando instrumentos calibrados.

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

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

• **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, como materias primas, materiales de envasado, productos semielaborados y a granel; productos terminados, 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, secas y mantenidas a temperaturas compatibles con los elementos almacenados. En los casos en que se requieren condiciones de almacenamiento especiales (determinada temperatura y humedad, por ejemplo), éstas deben establecerse y controlarse. Deben definirse los límites de alerta y acción y las medidas a adoptar en caso de superarlos.

11.13 En los lugares de recepción y despacho, los productos y materiales deben estar protegidos de las condiciones ambientales externas. Las áreas de recepción deben diseñarse y equiparse de tal forma que los envases 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 delimitadas y el acceso a las mismas debe limitarse al personal autorizado. Todo sistema destinado a sustituir a la cuarentena física debe ofrecer condiciones equivalentes de seguridad.

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

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

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

- **ÁREA DE MUESTREO Y/ O SALA DE PESADAS**

(puede ser parte del área de almacenamiento o del área de producción)

11.18 Debe existir un área de muestreo para las materiales de partida y de acondicionamiento primario, que esté separada de las demás, con al menos un sistema de extracción de tal forma que se impida la contaminación y la contaminación cruzada. El área debe estar clasificada (al menos clase ISO 8 según requerimientos ISO 14644:2015 y actualizaciones posteriores).

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

11.19 El pesado o fraccionado de materias primas para una determinada orden de producción se debe realizar en áreas separadas, con instalaciones independientes para lavar los utensilios y con dispositivos especiales para controlar el polvo. El área debe estar clasificada con un requerimiento al menos de clase ISO 8 según ISO 14644:2015 y actualizaciones posteriores, además de los equipos de extracción localizada.

- **ÁREA DE PRODUCCIÓN**

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

11.22 Las áreas de trabajo y de almacenamiento durante el proceso 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 Las áreas donde los materiales de envasado primario y los productos semielaborados están expuestos al ambiente, deben poseer superficies interiores (paredes, pisos y cielorrasos) lisas y libres de grietas, aberturas y no despedir partículas. Además, deben ser fáciles de limpiar y, si es necesario, de desinfectar.

11.24 Las cañerías, artefactos de iluminación, 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 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 sea necesario, de la humedad, luz y de los diferenciales de presión) adecuadas a los productos que en ellas se manipulan, a las operaciones realizadas en su interior. Dichas áreas deben ser controladas regularmente durante el proceso de producción y fuera de él, con el fin de asegurar el cumplimiento de sus especificaciones de diseño. Las áreas de elaboración deben cumplir con un requerimiento al menos clase ISO 8 según ISO 14644:2015 y actualizaciones posteriores y poseer equipos de extracción localizada, de corresponder.

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

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

• **ÁREA 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 realizan ensayos microbiológicos, deben estar adecuadamente separadas entre sí. Estas áreas deben contar con tratamiento de aire y diferenciales de presión para evitar la contaminación de otros sectores o áreas.

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 para el almacenamiento de muestras, sustancias 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.

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.

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 debe ser tal que se reduzca al mínimo el riesgo de cometer errores, y que se pueda efectuar eficientemente la limpieza y mantenimiento de los mismos, con el fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo, 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. En la medida de lo posible se debería instalar un equipo por área productiva, salvo que se requiera la instalación de otro equipamiento para completar la etapa productiva (por ejemplo, mezcla-tamizado)

12.3 Las cañerías fijas deben tener identificado su contenido y 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 peligrosos, deben emplearse 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 rango y precisión adecuados, los cuales deben ser calibrados conforme a un cronograma establecido y verificados antes de su uso.

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 de acuerdo a un cronograma establecido.

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

12.9 Deben seleccionarse elementos 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 reactivas, ni adsorbentes, ni ceder ningún tipo de material, 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 calidad y producción. Deben estar identificados claramente como tales, hasta su retiro.

13 - MATERIALES

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

Generalidades

13.2 Todos los materiales que ingresan al establecimiento deben ser sometidos a cuarentena inmediatamente después de su recepción, 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 vencen son los primeros que salen.

• MATERIAS PRIMAS

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

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

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

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

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

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

- a. el nombre con que ha sido designado el producto y, cuando corresponda, el código de referencia
- b. el código interno; lote(s) asignado(s) por el fabricante al recibirlo(s);
- c. el estado (en cuarentena, en análisis, autorizados, rechazados, por ejemplo);
- d. fecha de vencimiento y la fecha de reanálisis, 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 el rótulo en forma legible.

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

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

13.13 Las materias primas deben ser expedidas 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 rotulados.

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

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

• MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

13.16 La adquisición, manipulación y control de los envases 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 mantenerse almacenados en condiciones seguras, a fin de impedir que personas no autorizadas tengan acceso a ellos. Para evitar confusión, los rótulos y otros materiales sueltos deben almacenarse y transportarse en envases 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 de acondicionamiento primario se le debe asignar un número especial de referencia o marca de identificación.

13.19 Todo material de acondicionamiento 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 acondicionamiento deben ser examinados en ocasión de su envío al área de envasado, en lo que respecta a su cantidad, identidad y conformidad con las respectivas instrucciones de envasado.

• PRODUCTOS SEMIELABORADOS Y A GRANEL

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

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

• PRODUCTOS TERMINADOS

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

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

13.25 Los materiales y productos rechazados 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 se admite el reprocesamiento de 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, acorde a un procedimiento relacionado.

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 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 otro lote total o parcial de un producto reprocesado.

• PRODUCTOS RETIRADOS DEL MERCADO

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

- **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 rotularse debidamente. En el rótulo se debe indicar la concentración, el factor de normalización, el tiempo de conservación, la fecha en que se debe efectuar la nueva evaluación del factor y las condiciones de almacenamiento. El rótulo debe estar firmado y fechado por la persona que haya preparado el reactivo. Los reactivos y soluciones valorados deben descartarse a la fecha de vencimiento otorgada.

13.33 Se deben verificar la efectividad de los medios de cultivos y período de validez con desafíos de controles positivos y negativos.

- **SUSTANCIAS DE REFERENCIA**

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

13.35 Las sustancias 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. Toda sustancia de referencia preparada en el establecimiento debe basarse en una sustancia de referencia oficial, cuando ésta esté disponible.

13.37 Toda sustancia de referencia debe almacenarse y emplearse de tal forma que no se vea afectada su calidad, fraccionarse en cantidades convenientes, preferentemente no mayores a un gramo, empleando envases de vidrio inactínico, u otro material apropiado, con cierre hermético.

Se debe reemplazar la sustancia cuando se detecte o se presuma degradación significativa.

• MATERIALES DESECHADOS

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

13.39 No se debe permitir la acumulación de materiales desechados. Deben ser recolectados en recipientes 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, rodenticidas, agentes de fumigación y materiales de saneamiento contaminen equipos, materias primas, materiales de envasado, materiales en proceso, o productos terminados.

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

14 - DOCUMENTACIÓN

14.1 La documentación es una parte esencial del sistema de calidad y, por lo tanto, debe estar relacionada con todos los aspectos de las BPF. 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 productos de farmacoepa y proporcionar a la auditoría los medios necesarios para investigar 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 de Farmacopea Argentina, con las monografías presentadas oportunamente a la Autoridad Sanitaria y con la presente guía.

14.3 Los documentos deben ser aprobados, firmados y fechados por las personas designadas como responsables. 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 una versión anterior.

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. Los registros deben ser realizados inmediatamente después de realizar la acción.

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 en orden cronológico o completadas, de tal forma que se pueda tomar conocimiento de todas las actividades importantes relacionadas con la fabricación de productos de farmacopea. Todos los registros, incluyendo los referentes a los procedimientos operativos estándares, se deben mantener por un año, como mínimo, después de la fecha de vencimiento del producto terminado.

14.9 Está permitido registrar datos por medio de sistemas electrónicos de procesamiento de datos u otros medios confiables. Las fórmulas maestras y los procedimientos operativos estándares 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 en la computadora o modificar los existentes, y se debe mantener un registro de las modificaciones y supresiones; para el acceso al sistema debe establecerse una contraseña u otro medio de restringirlo, y el ingreso de datos importantes debe verificarse independientemente. Los registros de lotes archivados electrónicamente deben estar protegidos por copias de seguridad. Es especialmente importante que durante el período de retención, pueda disponerse fácilmente de los datos pertinentes.

DOCUMENTOS EXIGIDOS

• RÓTULOS

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

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

- a. el nombre del producto;
- b. una lista de los principios activos (con sus respectivas denominaciones comunes internacionales, cuando corresponda) con indicación de la cantidad de cada uno y una declaración del contenido neto, como, por ejemplo, el número de unidades de dosificación, peso o volumen;
- c. número de lote asignado por el fabricante;
- d. fecha de vencimiento en forma no codificada;
- e. condiciones especiales de almacenamiento o manipulación que pudieran ser necesarias;
- f. indicaciones de uso y advertencias o precauciones que pudieran ser necesarias;
- g. nombre y dirección del fabricante o de la compañía o la persona responsable de colocar el producto en el mercado.

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

- a. Nombre de la sustancia.
- b. Números de lote y de identificación del envase.
- c. Título (sobre sustancia tal cual, anhidra o desecada).
- d.
- e. Fecha de vencimiento (si correspondiera).
- f. Número de veces que fue abierto el envase.

• ESPECIFICACIONES Y PROCEDIMIENTOS DE MÉTODOS DE ANÁLISIS

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

14.14 Deben establecerse especificaciones según F.A., adecuadamente autorizadas y fechadas, incluyendo pruebas de identidad, contenido, pureza y calidad, tanto para las materias primas y materiales de envasado como para los productos terminados. Cuando sea apropiado, se establecerán también especificaciones para los productos semielaborados o a granel. Deben incluirse también especificaciones para agua, solventes 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 calidad. En las Secciones 14.18 a 14.21 se hace referencia a las especificaciones para las materias primas, productos semielaborados, productos a granel y terminados.

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

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

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

14.18 Las especificaciones para las materias primas y envases 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 interno;
- b. la referencia, si la hubiere, a una monografía de la farmacopea;
- c. requisitos cualitativos y cuantitativos, con los límites de aceptación;
- d. según las prácticas de la compañía, pueden agregarse otros datos a las especificaciones, tales como: datos referentes al proveedor y al productor original de los materiales;
- e. una muestra de los materiales impresos;
- f. instrucciones para el muestreo y las pruebas, o una referencia a los procedimientos;
- g. condiciones de almacenamiento y precauciones que deben tomarse;
- h. 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 de farmacopea que contienen. Los materiales deben examinarse para verificar si no tienen defectos críticos o mayores.

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

- **ESPECIFICACIONES PARA PRODUCTOS SEMIELABORADOS Y A GRANDEL**

14.20 Se debe contar con especificaciones para los productos semielaborados y a granel en caso de que éstos sean adquiridos o expedidos, o si los datos obtenidos de los productos semielaborados o 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 terminados, según corresponda.

- **ESPECIFICACIONES PARA PRODUCTOS TERMINADOS**

14.21 Las especificaciones para productos terminados deben incluir:

- a. el nombre asignado al producto y el código de referencia, si corresponde;
- b. el (los) nombre(s) asignado(s) al (los) principio(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. requisitos cualitativos y cuantitativos, con los límites máximos y mínimos de aceptación;
- g. las condiciones de almacenamiento y las precauciones que deban tomarse, cuando corresponda;
- h. el período de conservación.

DOCUMENTO MAESTRO DE PRODUCCION

14.22 Se debe contar con un documento maestro de producción para cada producto y tamaño de lote a fabricarse.

14.23 El documento maestro debe incluir:

- a. el nombre del producto, con un código, que se refiera a sus especificaciones;
- b. una descripción de la forma farmacéutica, la potencia del producto y el tamaño del lote;
- c. una lista de las materias primas a emplearse (y si corresponde, con sus respectivas denominaciones comunes internacionales), indicando la cantidad de cada una, usando el nombre y referencia que son exclusivos para cada material (se debe hacer mención de cualquier sustancia que pueda desaparecer durante el proceso);
- d. una indicación del rendimiento esperado con los límites de aceptabilidad y de los rendimientos semielaborados pertinentes, en los casos que corresponda;
- e. indicación del lugar del proceso y de los principales equipos a ser empleados;
- f. los métodos, o una referencia a los mismos, a ser usados para la preparación de los principales

- equipos, como limpieza, por ejemplo (especialmente cuando ésta se hace después de un cambio de producto), armado, calibración, esterilización, etc.;
- g. instrucciones detalladas de los pasos a seguir en el proceso (inspección de materiales, tratamientos previos, secuencia en que se agregan materiales, cronograma de las operaciones de mezclado, temperaturas, etc.);
 - h. instrucciones referentes a los controles durante el proceso con sus límites;
 - i. cuando fuere necesario, normas para el almacenamiento de los productos, incluyendo el envase, el rotulado y cualquier otra condición de almacenamiento;
 - j. precauciones especiales que deban adoptarse.

Instrucciones de envasado

14.24 Debe haber instrucciones de acondicionamiento para cada producto, tamaño y tipo de envase. Normalmente, deben incluir o hacer referencia a:

- a. el nombre del producto;
- b. una descripción de la forma farmacéutica, concentración y método de aplicación cuando corresponda;
- c. el tamaño del envase expresado en términos de número de unidades, peso o volumen del producto en el envase 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 relacionado 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 vencimiento 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 del proceso, incluyendo cualquier operación subsidiaria importante y de los equipos a ser usados;
- h. detalles acerca de los controles durante el proceso con instrucciones para el muestreo y los límites de aceptación;

• REGISTROS DE LOTES

14.25 Debe mantenerse un registro maestro 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 se eviten los errores de transcripción.

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

14.27 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 proceso, dicho registro debe ser firmado y fechado por la persona responsable de las operaciones del proceso. 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 de la finalización de la producción;
- d. el nombre de la persona responsable de cada etapa de producción;
- e. la identificación a través de la firma del (los) operador(es) de las diversas etapas más importantes de la producción y de la(s) persona(s) que verificó (verificaron) cada una de estas 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
- g. cualquier operación o hecho relacionado con el proceso y los equipos utilizados;
- h. los controles efectuados durante el proceso y las firmas de la(s) persona(s) que los hayan 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 DE ACONDICIONAMIENTO/ENVASADO DE LOTES**

14.28 Debe mantenerse un registro del acondicionamiento de 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.

14.29 Antes de comenzar una operación de acondicionamiento debe verificarse que los equipos y el lugar de trabajo estén libres de productos de procesos 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.

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

- a. el nombre del producto, el número de lote y la cantidad de producto a granel a ser envasado, como también el número de lote y la cantidad de producto terminado que se espera obtener y la cantidad real obtenida;
- b. la(s) 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 acondicionamiento, incluyendo los resultados de los controles durante el proceso;
- 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 vencimiento 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 de envasado impresos y los productos a granel expedidos, utilizados, eliminados o devueltos al inventario y la cantidad de producto obtenida.

• PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTANDARES Y REGISTROS

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

14.32 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 anterior;
- 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 envases 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, condiciones de almacenamiento por ejemplo).

14.33 Deben establecerse procedimientos operativos estándares para el rotulado interno, la cuarentena y el almacenamiento de las materias primas, material de envasado y otros materiales, cuando sea apropiado.

14.34 Deben establecerse procedimientos operativos estándares para cada instrumento y equipo, y debe colocarse la transcripción escrita de los mismos cerca de dichos instrumentos y equipos.

14.35 Deben establecerse procedimientos operativos estándares para el muestreo que especifiquen la(s) persona(s) autorizada(s) para recoger muestras.

14.36 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;
- g. precauciones especiales que deban tomarse, especialmente en lo referente al muestreo de material volátil, inflamable o nocivo.

14.37 Debe establecerse un procedimiento operativo estándar que incluya los detalles del sistema de numeración de lotes con el objeto de asegurar que cada lote de producto semielaborado, a granel o terminado se identifique con un número de lote específico.

14.38 Los procedimientos operativos estándares para la numeración de los lotes, que se apliquen durante el proceso y la etapa de envasado deben estar relacionados entre sí.

14.39 Al establecer un procedimiento operativo estándar para la numeración de los lotes se debe asegurar que no se repitan los mismos números de lotes.

14.40 La asignación de números a los lotes debe registrarse inmediatamente en un libro diario de Operaciones o archivos de producción por ejemplo. En el registro debe incluirse al menos la fecha de asignación, la identidad del producto y el tamaño del lote, fecha de aprobado y fecha de liberado.

14.41 Deben 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.

14.42 Los registros de los análisis deben incluir, como mínimo, los siguientes datos:

- 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 correspondientes;
- d. los resultados de los análisis, incluyendo observaciones, cálculos y referencias a las especificaciones (límites máximos y mínimos);
- e. las fechas de los análisis;
- f. la inicial 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.

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

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

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

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

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

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

14.48 Deben 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. El registro de las actividades de limpieza de áreas y equipos debe incluirse en la bitácora correspondiente.

CAPITULO 2

BUENAS PRÁCTICAS DE PRODUCCIÓN Y BUENAS PRÁCTICAS DE CONTROL DE CALIDAD

15 - BUENAS PRÁCTICAS DE PRODUCCIÓN

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

Generalidades

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15.11 Se debe evitar la contaminación de una materia prima o 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 del proceso, como también de residuos que quedan en los equipos, de contaminantes provenientes de las ropas 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.

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

- a. que la producción se lleve a cabo en áreas separadas y clasificadas (por ejemplo, para sólidos áreas clase ISO 8, para semisólidos susceptibles a la contaminación microbiológica áreas ISO 7, según ISO 14644:2015 y actualizaciones posteriores).
- b. que se establezcan áreas con diferencias de presión dotadas de inyección y extracción de aire; de corresponder con esclusas de personal y materiales independientes.
- 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 donde se procesan los productos que corren un riesgo especial de contaminación;
- e. que se empleen procedimientos de limpieza y descontaminación de eficacia conocida, ya que la limpieza incorrecta de los equipos constituye una fuente común de contaminación;
- f. que se implemente un sistema cerrado de producción;
- g. que se lleven a cabo pruebas para verificar si quedan residuos (verificación de limpieza entre lotes de productos diferentes)
- h. que se usen rótulos que indiquen el estado de limpieza de los equipos y de áreas.

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 operativos estandarizados

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

OPERACIONES DE PROCESADO: PRODUCTOS SEMIELABORADOS 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, rótulos, o documentos, que no sean necesarios para la nueva operación.

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

15.17 Deben adoptarse medidas destinadas a indicar la existencia de fallas en los equipos o servicios (la provisión de agua, de aire tratado, 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, partículas metálicas, polvos, suciedad.

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 calidad farmacéutica 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 deben 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 estas operaciones. Para asegurar el funcionamiento satisfactorio de los instrumentos, éstos deben ser controlados diariamente o antes de su empleo. Deben indicarse claramente las fechas en que se efectúan los trabajos de mantenimiento y calibración y las fechas en que deba efectuarse una re-calibración.

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

• OPERACIONES DE ACONDICIONAMIENTO

- 15.24** Al establecer un programa de envasado, se debe tratar de reducir al mínimo el riesgo de contaminación cruzada, de confusiones y sustituciones. El envasado primario de un producto debe hacerse en áreas independientes y con diseño de diferenciales de presión en función de la forma farmacéutica.
- 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 se está envasando deben ser exhibidos en cada estación o línea de envasado.
- 15.27** En condiciones normales, el codificado (número de lote y fecha de vencimiento) debe efectuarse lo más pronto posible después de las operaciones de envasado y cierre. Si se demora el codificado, se deben adoptar medidas apropiadas para asegurar que no haya confusión o error, por ejemplo, precintos numerados los que deben incluirse en la documentación de lote correspondiente.
- 15.28** Se debe verificar si es correcta la impresión (de los códigos y fechas de vencimiento, 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 garantizarse que los operarios no puedan cambiar la codificación y verificarse a intervalos regulares.
- 15.29** Se debe prestar especial atención cuando se utilizan rótulos sueltos, cuando se efectúa una sobreimpresión fuera de la línea de envasado y en operaciones de envasado manual. Para evitar confusiones, es preferible utilizar los rótulos dispensados en rollos, antes que los sueltos. Si bien la verificación por medios electrónicos automáticos de todos los rótulos en la línea de producción puede ser útil para evitar errores, se debe controlar este sistema, cerciorándose de que los instrumentos de lectura electrónica de códigos, los contadores de rótulos, u otros aparatos similares estén funcionando correctamente.
- 15.30** La información impresa o estampada en los materiales de envasado debe ser bien clara e indeleble.

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

- a. 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 no 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 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, y que no hayan sido utilizados, deben ser eliminados y esta acción debe registrarse. Si los materiales impresos no codificados son devueltos al inventario, se debe seguir un procedimiento escrito.

• AIRE COMPRIMIDO

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

• AGUA PARA USO FARMACÉUTICO

15.36 En la fabricación de productos de farmacopea, la calidad de agua requerida es como mínimo, agua purificada que debe cumplir con las especificaciones de la F.A.

A fin de obtener el agua de calidad farmacéutica requerida para los productos elaborados, considerar el

16 - BUENAS PRÁCTICAS DE CONTROL DE CALIDAD

16.1 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 aseguren que se lleven a cabo todas las pruebas pertinentes, y que no se autorice el uso de materiales ni la expedición de productos para su distribución o venta, 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 departamento de control de calidad sea independiente del de producción.

• CONTROL DE MATERIAS PRIMAS Y DE PRODUCTOS SEMIELABORADOS, A GRANEL Y TERMINADOS

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.

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

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

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

- a. el nombre del material sometido a muestreo;
- b. el número del lote muestreado;
- c. el número del envase de donde se ha recogido la muestra;
- d. la firma de la persona que ha recogido la muestra;
- e. la fecha del muestreo.

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

REQUISITOS DE CONTROL DE CALIDAD

• MATERIAS PRIMAS Y MATERIALES DE ENVASADO

16.9 Antes de autorizar el uso de materias primas o materiales de acondicionamiento primario, el responsable 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.

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

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

• CONTROLES DURANTE EL PROCESO

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

• PRODUCTOS TERMINADOS

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

16.14 Los productos que no cumplen con las especificaciones establecidas o los criterios de calidad pertinentes, deben ser rechazados. Los productos rechazados pueden someterse a un re-procesamiento, 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.

• REVISIÓN DE LOS REGISTROS DE PRODUCCIÓN

16.15 Los registros de producción y control deben ser revisados, 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 defecto o la discrepancia. La investigación efectuada debe registrarse por escrito, incluyendo las conclusiones de la misma y su seguimiento.

16.16 Las muestras de retención de cada lote de producto terminado deben ser conservadas al menos hasta un año de la fecha de caducidad. La muestra de material de partida (distinta de los disolventes, gases o agua empleados en la fabricación) se conservarán durante al menos hasta un año después de la fecha de vencimiento del último lote del medicamento elaborado. Este tiempo podrá ser más breve si el periodo de estabilidad del material, según conste en las especificaciones correspondientes es más corto.

La cantidad de muestras de materiales y productos terminados debe ser de un tamaño suficiente para llevar a cabo, al menos en tres ocasiones, los controles analíticos completos del lote.

• ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

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

16.18 El departamento de control de calidad debe establecer fechas de vencimiento y especificaciones sobre el tiempo de conservación, sobre la base de pruebas de estabilidad referentes a las condiciones de almacenamiento.

16.19 Se deben realizar estudios de estabilidad para determinar el máximo periodo de tiempo de almacenamiento de semiterminados o graneles que garantice el mantenimiento de la calidad del producto, siempre que el periodo de almacenamiento supere 30 días.

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

- a. una descripción completa del producto objeto del estudio;
- b. los parámetros y métodos completos de pruebas, que describan todas las pruebas de concentración,

- pureza y características físicas, como también evidencias documentadas de que esas pruebas son indicadores de la estabilidad del producto;
- c. disposición de que se incluya un número suficiente de lotes;
 - d. cronograma de pruebas para cada producto;
 - 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 obtenidos, incluyendo las evaluaciones y conclusiones del estudio.

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

17. GLOSARIO

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

ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO O ENVASADO

Todas las operaciones, incluyendo las de llenado y rotulado, a las que tiene que ser sometido un producto a granel para que se convierta en un producto terminado.

ÁREA CONTROLADA

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

CALIBRACIÓN

Conjunto de operaciones que establece, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición (especialmente de pesada), 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.

CALIFICACIÓN

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

CONTAMINACIÓN CRUZADA

Contaminación de materia prima, producto semielaborado, o producto terminado, con otro material de otra partida o producto durante la producción.

CONTROLES DURANTE EL PROCESO

Controles efectuados durante la producción con el fin de vigilar y, si fuera necesario, ajustar el proceso para asegurar que el producto cumpla con las especificaciones. El control del medio ambiente o del equipo puede también considerarse como parte del control durante el proceso.

CUARENTENA

Estado de las materias primas o del material de envase o empaque, o productos semielaborados, o productos a granel o terminados, aislados por medios físicos o por otros medios eficaces, mientras se espera una decisión acerca de su autorización, rechazo o reprocesamiento.

ESCLUSA

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

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. Deben cumplir la Farmacopea Argentina última edición.

DOCUMENTO/REGISTRO MAESTRO DE PRODUCCION

Documento o conjunto de documentos que contienen la fórmula maestra y el método de elaboración (incluyendo el acondicionamiento secundario) para cada producto y tamaño de Lote, que sirven de base para la documentación/registro de lote (*Batch Record* en blanco)

FABRICACIÓN

Todas las operaciones que incluyan la adquisición de materiales y productos, producción, control de calidad, autorización de circulación, almacenamiento y transporte de productos terminados y los controles relacionados con estas operaciones.

FABRICANTE

Laboratorio autorizado que lleva a cabo las etapas de la fabricación.

FÓRMULA MAESTRA

Documento (o conjunto de documentos) que especifica las materias primas con sus cantidades y materiales de envase y que incluye una descripción de los procedimientos y precauciones que deben tomarse para producir una cantidad específica de un producto terminado, como también las instrucciones para y durante el proceso.

LOTE

Una cantidad definida de materia prima, material de envase, o producto terminado 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.

MATERIA PRIMA /MATERIAL DE PARTIDA

Toda sustancia de calidad definida empleada en la fabricación de un producto de farmacopea, excluyendo los materiales de envase.

MATERIAL DE ENVASE

Cualquier material, incluyendo el material impreso, empleado en el envasado de un producto de farmacopea, excluyendo todo envase exterior utilizado para el transporte. Los materiales de envase se consideran primarios cuando están destinados a estar en contacto directo con el producto y secundarios cuando no lo están.

NÚMERO DE LOTE

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

PERSONA AUTORIZADA

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

PRINCIPIO ACTIVO

Una sustancia o compuesto a utilizarse en la fabricación de un producto farmacéutico como compuesto

farmacológicamente activo.

PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR

Procedimiento escrito y 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 de un producto, sea ésta una documentación maestra o referente a la producción de un lote en particular.

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 terminado.

PRODUCTO A GRANEL

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

PRODUCTO INTERMEDIO

Material elaborado parcialmente que debe pasar aún por otras fases de la producción antes de convertirse en producto a granel.

Términos que actúan como sinónimos: semielaborados, semiterminados

PRODUCTO TERMINADO

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

PRODUCTO DEVUELTO

Producto terminado ya comercializado el cual por diferentes causas es enviado nuevamente al fabricante.

PRODUCTO DE FARMACOPEA

Todo producto destinado al uso humano, presentado en su forma farmacéutica definitiva o como materia

prima destinada a usarse en dicha forma farmacéutica, incluido en la Farmacopea Argentina.

RECUPERACIÓN (O MEZCLA)

Introducción, en forma total o parcial, de lotes anteriores, que tengan la calidad exigida, en otro lote en una etapa definida del proceso de fabricación.

REGISTRO MAESTRO

Documento o conjunto de documentos que sirven como base para la documentación del lote (registro de lote en blanco).

REGISTROS DE LOTES

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

RENDIMIENTO

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.

REPROCESADO

Reelaboración de todo o parte de un lote de producto que no cumple con las especificaciones establecidas o los criterios de calidad pertinentes 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.

SISTEMA DE NUMERACIÓN DE LOTES

Procedimiento operativo normalizado que describe los detalles de la numeración de lotes.

VALIDACIÓN

Acción documentada que demuestra que un procedimiento, proceso, equipo, material, actividad, o sistema conduce a los resultados previstos.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.14 15:15:35 -03'00'

Norma Elizabet Belixan

Asesora

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.14 15:15:36 -03'00'