

NORDOM 65-1: 001

CT: 67-11

Coordinadora: Carmen Brito

Buenas prácticas para la fabricación de medicamentos veterinarios

ANTEPROYECTO

Advertencia

Este documento no es una Norma Nacional NORDOM. Se distribuye para su revisión y comentarios. Está sujeto a cambios sin previo aviso y no puede ser referido como un Estándar Internacional.

Los destinatarios de este borrador están invitados a enviar, con sus comentarios, la notificación de cualquier derecho de patente relevante del que tengan conocimiento y proporcionar documentación de respaldo.

Contenido

| | | |
|----------|--|--------------------------------------|
| 1 | Objeto y campo de aplicación..... | 1 |
| 1.1 | Objeto..... | 1 |
| 1.2 | Campo de aplicación..... | 1 |
| 2 | Referencias normativas..... | 1 |
| 3 | Términos y definiciones..... | 1 |
| 4 | Organización y personal..... | 10 |
| 4.1 | Organización..... | 10 |
| 4.1.1 | Organigramas | 10 |
| 4.1.2 | Descripción de puestos | 10 |
| 4.1.3 | Director técnico. | 10 |
| 4.2 | Personal | 10 |
| 4.2.3 | Calificación del personal..... | 10 |
| 4.2.4 | Responsabilidades del personal..... | 10 |
| 4.3 | Capacitación | 12 |
| 4.3.1 | Inducción..... | 12 |
| 4.3.2 | Capacitación continua..... | 13 |
| 4.3.3 | Planificación de la capacitación..... | 13 |
| 4.3.4 | Evaluaciones..... | 13 |
| 4.3.5 | Capacitación específica | 13 |
| 4.3.6 | Visitantes..... | 13 |
| 4.4 | Salud e higiene del personal | 13 |
| 4.4.1 | Salud del personal..... | 13 |
| 4.4.2 | Control de la salud del personal que labora en áreas especiales | 13 |
| 4.4.3 | los aspectos relacionados con las condiciones de salud | 14 |
| 4.4.4 | Procedimientos de higiene personal..... | 14 |
| 4.4.5 | Protección del personal. | 14 |
| 4.4.6 | Prohibiciones en las áreas de producción, almacenamiento y unidad de la calidad..... | 14 |
| 4.4.7 | Hábitos higiénicos del personal..... | 14 |
| 4.4.8 | Controles microbiológicos | 14 |
| 5 | Edificios e Instalaciones..... | 15 |
| 5.1 | Generalidades | 15 |
| 6 | Equipamientos..... | 22 |
| 6.1 | Generalidades | 22 |
| 6.1.1 | Instrucciones de operación | 22 |
| 6.1.2 | Reparación del equipo..... | 22 |
| 7 | Materiales y Productos | 26 |
| 7.1 | Generalidades | 26 |
| 8 | Documentación..... | 31 |
| 8.1 | Generalidades | 31 |
| 8.1.1 | Control de documentos y registros..... | 31 |
| 8.1.2 | Características de los documentos..... | 31 |
| | Bibliografía | ¡Error! Marcador no definido. |

Prefacio

El Instituto Dominicano para la Calidad (INDOCAL) es el organismo oficial que tiene a su cargo el estudio y preparación de las Normas Dominicanas (NORDOM), a nivel nacional. Es miembro de la Organización Internacional de Normalización (ISO), Comisión Internacional de Electrotécnica (IEC), Comisión del Codex Alimentarius, Comisión Panamericana de Normas Técnicas (COPANT), representando a la República Dominicana ante estos Organismos.

La norma **NORDOM 65-1: 001 Buenas prácticas de fabricación de medicamentos veterinarios** ha sido preparada por la Dirección de Normalización del Instituto Dominicano para la Calidad (INDOCAL).

La decisión de desarrollar esta norma fue motivada por requerimiento del Departamento de registro de establecimientos y productos veterinarios de la Dirección General de Ganadería del Ministerio de Agricultura, ante la necesidad de contar con una guía nacional de buenas prácticas para la fabricación de medicamentos veterinarios, en beneficio de la producción primaria de alimentos de origen animal.

El estudio de la citada norma estuvo a cargo del Comité Técnico **65-1 Residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos**, integrado por representantes de los Sectores de Producción, Consumo y Técnico, quienes iniciaron su trabajo tomando como base la norma **Buenas prácticas de manufactura. Buenas prácticas de uso de productos veterinarios. CAMEVET, Cód.: 000, septiembre 2017**, de la cual partió la propuesta de Norma a ser estudiada por el comité.

Dicha propuesta fue aprobada como Anteproyecto de norma por el Comité técnico de Trabajo, en la reunión **No. 22**, de fecha **9 de diciembre de 2020**, para ser enviada a Encuesta Pública, por un período de 60 días.

PARTICIPANTES

REPRESENTANTES DE

Virginia Quiñones
Pedro Pablo De Marchena

División de Registro de Productos y Establecimientos Veterinarios /Dirección General de Ganadería (DIGEGA)/ Ministerio de Agricultura (MA)

Ricardo Méndez Mir

Asociación de Fabricantes, Importadores y Representantes de Productos Veterinarios y Afines, Inc. (AFIRPROVA)

Yina Báez Almonte

Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios (DIGEMAPS) / Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS)

Therma Vargas

Instituto Nacional de Protección de los Derechos del Consumidor (Pro Consumidor)

Gaudy Suzaña

Suzaña & Lombert Servicios Profesionales SRL

María Celeste Rodríguez

Consejo Nacional de Protección al Consumidor y Usuarios (CONACONU)

Svetlana Afanasieva

División de Nutrición/Viceministerio de Salud Colectiva/Ministerio de Salud Pública (MISPAS)

Alexandra Gómez

Organismo Internacional Regional de Sanidad
Agropecuaria (OIRSA)

Carmen Brito

Instituto Dominicano para la Calidad (INDOCAL)

Buenas prácticas para la fabricación de medicamentos veterinarios

1 Objeto y campo de aplicación

1.1 Objeto

Esta norma describe prácticas recomendadas para la elaboración de medicamentos veterinarios, indispensables para garantizar la seguridad y calidad homogénea de los lotes de medicamentos producidos para tratar animales, mantener la salud de los animales o mejorar la producción animal.

1.2 Campo de aplicación

Esta norma aplica para todas las etapas de elaboración de los medicamentos veterinarios, incluyendo productos farmacéuticos y ectoparasiticidas.

1.2.1 Se excluyen de esta norma a los medicamentos biológicos veterinarios, químicos de uso en instalaciones pecuarias, fitofármacos y preparaciones magistrales veterinarias.

2 Referencias normativas

No hay referencias normativas en este documento.

3 Términos y definiciones

Para los fines de esta norma, aplican los siguientes términos y definiciones.

3.1

Agua purificada de calidad farmacéutica

Es el agua tratada que se emplea como excipiente en la producción de preparaciones no parenterales y en otras aplicaciones farmacéuticas, tal como la limpieza de determinados equipos y componentes que entran en contacto con el producto no parenteral y cuyas especificaciones de calidad se encuentran descritas en farmacopea.

3.2

Agua para inyección de calidad farmacéutica

Es el agua que se emplea como excipiente en las preparaciones parenterales y en otras preparaciones donde se deberá controlar el contenido de endotoxinas, además del microbiológico, así como en otras aplicaciones farmacéuticas tal como para la limpieza de determinados equipos y componentes que entran en contacto con el producto parenteral y cuyas especificaciones de calidad se encuentran descritas en farmacopea.

3.3

Aprobado

Condición que se establece cuando los resultados de las pruebas cumplen con las especificaciones establecidas, para que los componentes de la formulación y del empaque, productos en proceso, productos semi elaborados y productos terminados puedan ser usados o distribuidos.

3.4

Aseguramiento de la calidad

Es el conjunto de medidas y procedimientos definidos con el fin de asegurar que los productos elaborados sean de la calidad necesaria para el uso al que están destinados.

3.5

Área aséptica

Es el área que de acuerdo con el tipo de producto que se elabora cumple con los requisitos de aire según lo establecido en el Anexo 1 tabla 1 grados A y B (Entorno grano A) y tabla 3 grado A.

3.6

Área limpia

Área que cuenta con un control definido del medio ambiente respecto a la contaminación con partículas, microorganismos, con instalaciones construidas y usadas de tal manera que se reduzca la introducción, generación y retención de contaminantes dentro del área.

3.7

Área segregada

Espacio separado físicamente y autónomo de otras áreas, destinadas a la producción, fraccionamiento o almacenamiento de productos o materiales específicos. De acuerdo con el tipo de producto o material, deberá tener una esclusa, sistema de aire y agua independiente al resto de áreas, flujo de materiales y personal que evite la contaminación y la contaminación cruzada.

3.8

Auditoría

Revisión de actividades específicas efectuada con la finalidad de establecer el cumplimiento de los procedimientos establecidos según buenas prácticas de manufactura.

3.9

Auditoría de la calidad

Consiste en un examen y evaluación parcial o total del sistema de calidad con el propósito de determinar el grado de cumplimiento de las BPM.

3.10

Auto inspección

Inspección efectuada por personal técnico calificado propio de la empresa; que evalúa periódicamente el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura.

3.11

Buenas prácticas de manufactura

Conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de los lotes de productos farmacéuticos que cumplan las normas de calidad.

3.12

Buenas prácticas de laboratorio

Conjunto de normas, procedimientos operativos y prácticas, para garantizar que los datos generados por un laboratorio de control de calidad son íntegros, confiables, reproducibles y de calidad.

3.13

Calibración

Conjunto de operaciones que determinan bajo condiciones especificadas la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia. Los límites de aceptación del resultado de la medición deberán estar establecidos.

3.14

Calidad

Conjunto de propiedades inherentes de un producto y la totalidad de sus atributos, las cuales determinan su idoneidad para los propósitos a los cuales se destina.

3.15

Calificación de equipo

Serie de verificaciones y testeos efectuados sobre un equipo para asegurar que el mismo cumple con las especificaciones de diseño, instalación, operación y funcionamiento las cuales deberán ser demostradas y documentadas.

3.16

Certificado de análisis o informe de análisis

Documento emitido por el laboratorio de control de calidad del fabricante u otro oficialmente autorizado, que certifica los resultados obtenidos del análisis de calidad de un lote de un producto específico.

3.17

Código o número de serie o lote

Combinación de letras, número o símbolos que sirven para la identificación de un lote y bajo el cual se amparan todos los documentos referentes a su manufactura y control.

3.18

Concentración de principio activo

Es la cantidad de principio activo presente en el medicamento reportada en el sistema de unidades de medición definidas internacionalmente, (SI).

3.19

Conciliación

Comparación entre una cantidad teórica y una real.

3.20

Contaminación

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

3.21

Contaminación cruzada

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

3.22

Contrato a terceros

Instrumento público debidamente autorizado en el que se acuerda la realización, por otro laboratorio, de la producción, el análisis o ambos en los productos farmacéuticos.

3.23

Control de calidad

Sistema planificado de actividades cuyo propósito es verificar la calidad del muestreo, especificaciones y ensayos de un producto, así como los procedimientos de la organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y relevantes son llevados a cabo y que no se autorice el uso de materiales ni la expedición de productos para su distribución o venta, sin que se haya establecido que su calidad es satisfactoria.

3.24

Control de cambios

Programa destinado a documentar cualquier cambio o variación, planeada o temporal, a un proceso de manufactura.

3.25

Control de proceso

Ensayos realizados durante la producción para verificar el proceso y en caso necesario, ajustarlo para garantizar que el producto cumple sus especificaciones. El control del ambiente o del equipo puede considerarse también como parte del control durante el proceso.

3.26

Cuarentena

Situación de las materias primas o del material de acondicionamiento y de los productos intermedios, a granel o terminados, que se encuentran aislados físicamente o de otra forma efectiva mientras se toma la decisión de su aprobación o rechazo.

3.27

Despacho

Proceso mediante el cual se gestiona la salida de la mercadería, a través de la generación de la documentación necesaria hasta el embarque del producto en el transporte correspondiente. La misma puede incluir diferentes productos y cada uno de ellos se puede conformar por diferentes lotes.

3.28

Devolución

Retorno al fabricante o distribuidor de un medicamento que puede presentar o no un desvío de la calidad o de cualquier otra índole.

3.29

Edificios separados y autónomos o instalaciones independientes y autónomas

Son aquellas con las siguientes características: entradas y salidas independientes para el personal y materiales, con sus respectivas áreas de vestidores, servicios sanitarios, almacenamiento de materias primas, dispensado, elaboración, envasado y empaque, equipo y lavado de equipos, sistemas de agua residual, sistema de aire, documentación, personal, control de calidad en proceso, comedor en caso de ser necesario, lavandería.

3.30

Eficacia

Capacidad de un medicamento para producir los efectos terapéuticos propuestos.

3.31

Envase/empaque

Forma de acondicionamiento, removible o no, destinado a cubrir, empaquetar, contener y proteger un producto para su distribución.

3.32

Envase primario o empaque primario

Envase o empaque que está en contacto directo con el producto en su forma farmacéutica definitiva y que es empleado para contenerlo.

3.33

Envase secundario o empaque secundario

Envase que recubre y protege al envase primario.

3.34

Esclusa

Espacio cerrado con dos o más puertas, interpuesto entre dos o más áreas, con el fin de controlar la circulación de aire y la limpieza de dichas áreas, cuando se pasa a las mismas. Las esclusas se diseñan para su uso por personas u objetos.

3.35

Especificaciones

Lista de requerimientos que deberán cumplir los productos o materiales utilizados u obtenidos durante la elaboración.

3.36

Estabilidad

Mantenimiento de las especificaciones señaladas y aceptadas en la monografía de registro de un producto veterinario, desde su preparación y durante todo el tiempo de conservación del mismo en que estas condiciones no varíen, de forma de asegurar la calidad, seguridad y eficacia del producto durante su vida útil. Los estudios de estabilidad permiten establecer la fecha de vencimiento de un producto y su condición de almacenamiento.

3.37

Estándar de referencia primario

Aquella sustancia que ha demostrado, a través de una serie de análisis, ser un material de alta pureza obtenido de una fuente oficial reconocida internacionalmente. Las sustancias farmacopólicas o de grado analítico de referencia química son consideradas como estándar de referencia primario o patrón primario, utilizado para realizar una valoración o estandarización.

3.38

Estándar de referencia secundario

Sustancia de calidad y pureza establecida, la cual es trazable con un estándar de referencia primario o patrón primario, usado para análisis rutinario del laboratorio como titulante o valorante. También denominado patrón secundario.

3.39

Experto

Persona que deberá poseer educación científica y experiencias prácticas que le permitan tener criterio profesional independiente, basado en la aplicación de principios científicos a los problemas prácticos que se presenten en la fabricación y control de la calidad de los productos farmacéuticos.

3.40

Fabricación, elaboración o manufactura

Conjunto de operaciones secuenciales de transformación de materiales y productos, que se realizan desde el ingreso de las materias primas a la planta hasta la liberación del producto debidamente acondicionado para su venta al público.

3.41

Fecha de fabricación o fecha de manufactura

Fecha colocada en el material de empaque primario y secundario de cada lote de producto, en la cual se refiere al mes y año en que se llevó a cabo la fabricación.

3.42

Fecha de vencimiento o fecha de expiración

Fecha colocada en el material de empaque primario y secundario de un producto por lote fabricado, para indicar la fecha hasta la cual el producto demuestre satisfacer las especificaciones de calidad, ya sea a través de un estudio de estabilidad a tiempo real o acelerado.

3.43

Filtro HEPA

Filtro de aire particulado de alta eficiencia (high efficiency particulate air, por sus siglas en inglés).

3.44

Forma farmacéutica

Estado físico o físico – químico, relacionado con la vía de administración, en que se presenta el medicamento para que pueda ser usado y produzca su efecto (terapéutico, diagnóstico, profiláctico o eutanásico).

3.45

Fórmula maestra

Documento en el cual se establecen los materiales de inicio y las cantidades respectivas que serán usadas en la fabricación de un medicamento, incluye además una descripción de las operaciones (procedimientos) de producción y los detalles de los controles específicos que se emplearán durante el proceso.

3.46

Garantía de calidad

Suma total de las actividades, organizadas con el objetivo de garantizar, que los medicamentos posean la calidad requerida para el uso previsto. Involucra a todos los temas que afectan individual o colectivamente a la calidad del producto.

3.47

Impureza

Parámetro de calidad que cuantifica la existencia de sustancias que son ajenas a una determinada materia prima o producto. En el caso de productos biológicos se refiere, además, a la presencia de microorganismos o componentes ajenos a una determinada cepa o producto.

3.48

Laboratorio fabricante, elaborador o productor

Toda persona física o jurídica, legalmente constituida que se dedica a la fabricación de productos veterinarios o que intervengan en algunos de sus procesos. Se incluyen los fabricantes para terceros (maquiladores).

3.49

Libros oficiales

Aquellos reconocidos por el país mediante disposición reglamentaria vigente.

3.50

Licencia sanitaria o autorización de funcionamiento

Documento emitido por la autoridad competente que autoriza al laboratorio fabricante para la manufactura de medicamentos previo cumplimiento de los requisitos establecidos.

3.51

Limpieza o higienización

Es un procedimiento de aseo que se aplica para remover la suciedad y residuos visibles.

3.52

Lote, serie, partida

Cantidad definida de materia prima, producto terminado o material de envase, elaborado en un solo proceso que deberá ser homogéneo, que se identifica con una expresión numérica o alfa numérica impresa en rótulos y etiquetas y se caracteriza por la homogeneidad entre cada uno de los lotes.

3.53

Materia prima

Toda sustancia de calidad definida empleada en la fabricación de un producto farmacéutico veterinario, ya permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso.

3.54

Materiales

Toda materia prima, material de empaque o acondicionamiento que es empleado en la fabricación de un producto.

3.55

Material de empaque

Cualquier material empleado en el acondicionamiento de productos veterinarios. Incluye a envases y al material de empaque. El material de acondicionamiento se clasifica en primario o secundario según esté o no en contacto directo con el producto. Se excluye cualquier empaque adicional utilizado para el transporte o el envío.

3.56

Medicamento veterinario

Toda preparación farmacéutica que contiene sustancias naturales o sintéticas o una mezcla de éstas que se destinan al uso en los animales, en forma individual o colectiva, directamente o mezclada con el alimento o agua de bebida, con fines de curación, alivio, eutanasia, diagnóstico y/o prevención de las enfermedades o de sus síntomas o al restablecimiento, corrección o modificación de las funciones fisiológicas, estimulación de la inmunidad activa o al otorgamiento de la inmunidad pasiva.

3.57

Muestra

Porción de material estadísticamente representativa, tomado de un universo.

3.58

Muestra de retención (contra muestra)

Cantidad de unidades representativa de cada lote de producto terminado, materia prima o material de envase, almacenada por un período de tiempo establecido y en cantidad suficiente para repetir el análisis completo.

3.59

Muestreo

Procedimiento establecido para realizar la toma de una muestra homogénea.

3.60

Operación crítica

Operación en el proceso de manufactura que puede causar una variación en la calidad del producto farmacéutico veterinario.

3.61

Orden de envasado y empaque

Documento que especifica las cantidades de material de envase y empaque que son utilizadas en el acondicionamiento de un lote.

3.62

Orden de producción

Documento en el cual se registra la fórmula farmacéutica, las cantidades de cada uno de los ingredientes y autoriza su dispensación para la producción, de acuerdo con las instrucciones contenidas en la fórmula maestra.

3.63

Persona autorizada

Persona reconocida por la autoridad como la responsable de asegurar que cada lote de producto terminado haya sido manufacturado, controlado y aprobado para su liberación de conformidad con las leyes y reglamentaciones vigentes del país.

3.64

Política de calidad

Conjunto de directrices y objetivos de una organización con respecto a la calidad, expresados de manera formal por la alta gerencia.

3.65

Potencia

Contenido de principio activo o fármaco presente en un producto farmacéutico o en una unidad de dosificación requerido para producir un efecto farmacológico.

3.66

Principio o ingrediente activo

Sustancia o mezcla de sustancias dotadas de efecto farmacológico específico, o bien que, sin poseer actividad farmacológica, al ser administrada al organismo adquieren dicha propiedad.

3.67

Procedimiento

Descripción de las operaciones que deberán realizarse, las precauciones que deberán tomarse y las medidas que deberán aplicarse relacionadas directa o indirectamente con la fabricación de un medicamento.

3.68

Procedimiento operativo estándar

Procedimiento escrito autorizado que contiene instrucciones para realizar operaciones que son específicas para un producto o material determinado.

3.69

Proceso aséptico

Aquel según el cual se extreman las medidas para evitar la contaminación microbiana de los productos, equipos y componentes que han sido previamente esterilizados o sanitizados.

3.70

Producción

Todas las operaciones involucradas en la elaboración de un producto farmacéutico, desde la recepción de los materiales, hasta la obtención del producto terminado.

3.71

Producto a granel

Producto que ha completado todas las etapas de fabricación, sin incluir el empaque o envasado primario, siempre y cuando no requiera un proceso posterior.

3.72

Producto intermedio o semielaborado

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

3.73

Producto terminado

Producto que cumplió con todas las etapas de fabricación, incluyendo el empaque en su contenedor final y el etiquetado.

3.74

Producto veterinario

Para efectos de esta norma se entiende como producto veterinario a los medicamentos veterinarios farmacológicos y ectoparasiticidas.

3.75

Protocolo de validación

Documento en el que se describe las actividades que se realizan en una validación, incluidos en los criterios de aceptación para la aprobación de un proceso de fabricación o parte del mismo.

3.76

Prueba de identidad

Prueba diseñada para mostrar de manera inequívoca que las muestras examinadas contienen el principio o principios activos rotulados.

3.77

Pureza

Parámetro de calidad que identifica y cuantifica la existencia de una sustancia determinada.

3.78

Registro de producción

Documento que recopila la historia de cada lote de producto y todas las demás circunstancias importantes que pueden afectar a la calidad del producto final.

3.79

Reanálisis

Análisis requerido para verificar que la materia prima, material de acondicionamiento o producto terminado, cumple las especificaciones con las que fue aprobado originalmente.

3.80

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.

3.81

Reproceso

Someter todo o parte de un lote de producto que presenta un desvío de la calidad, a partir de una fase determinada de la producción, de forma que esa calidad pueda hacerse aceptable mediante una o más operaciones adicionales.

3.82

Retrabajo

Someter un producto en proceso a una etapa de manufactura alternativa, debido a que no se llegaron a cumplir las especificaciones predeterminadas.

3.83

Sanitización o higienización

Control del desarrollo y reproducción de microorganismos patógenos del medio ambiente, mediante métodos físicos y químicos.

3.84

Unidad de la calidad

Unidad organizativa independiente de producción que cumple las responsabilidades de control y aseguramiento de la calidad. Puede ser bajo la forma de unidades separadas de aseguramiento de la calidad y control de la calidad o como un único individuo o grupo, dependiendo del tamaño y estructura de la organización.

3.85

Validación

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

4 Organización y personal

4.1 Organización

4.1.1 Organigramas

La organización de la empresa deberá estar documentada en un organigrama general que indique claramente la estructura jerárquica y que incluya organigramas específicos de los departamentos. Estos deberán estar vigentes y firmados por las personas responsables. Los cargos deberán estar acordes con lo indicado en la reglamentación vigente del país.

4.1.2 Descripción de puestos

Deberá existir una descripción escrita de las funciones y responsabilidades de cada puesto incluido en el organigrama y se especificará el grado académico y las habilidades que el personal deberá tener para ocuparlos. Deberá tener la suficiente autoridad para llevar a cabo sus responsabilidades y esta información deberá ser archivada.

4.1.3 Director técnico

4.1.3.1 El laboratorio fabricante de productos veterinarios deberá tener una dirección técnica, cuyo puesto estará incluido dentro del organigrama general y deberá ser informado al organismo oficial competente quien es el responsable técnico. Esta dirección es responsable de cuanto afecte la eficacia, seguridad y calidad de los productos que se formulen, elaboren, manipulen, almacenen y comercialicen, así como el cumplimiento de las disposiciones legales y reglamentarias que demande la operación del establecimiento y la liberación del lote. La función de aprobación de la liberación de un lote de producto terminado, puede ser delegada a una persona designada con calificación y experiencia adecuada que liberará el producto de acuerdo con un procedimiento aprobado.

4.1.3.2 La responsabilidad legal estará de acuerdo según la legislación del país. En casos de jornadas continuas o extraordinarias el director técnico deberá garantizar los mecanismos de supervisión de acuerdo con la legislación nacional del país.

4.2 Personal

4.2.1 Todo el personal deberá conocer los principios de la BPM que los afectan y recibir entrenamiento inicial y continuo.

4.2.2 El laboratorio fabricante deberá disponer de personal con la calificación y/o experiencia práctica necesaria. Los profesionales calificados, responsables de las unidades de investigación y desarrollo, producción, control y garantía de la calidad deberán tener competencia técnica para el puesto que ocupen. Los responsables por la producción y por el control de la calidad deberán ser independientes uno de otro.

4.2.3 Calificación del personal

Toda persona que trabaje en la industria farmacéutica veterinaria, deberá tener preparación académica, capacitación y experiencia o una combinación de esas condiciones, para ocupar el puesto al que se le asigne.

4.2.4 Responsabilidades del personal

4.2.4.1 La dirección de producción deberá:

a) Asegurar que los productos se fabriquen y almacenen en concordancia con la documentación aprobada, a fin de obtener la calidad prevista.

- b) Aprobar los documentos maestros relacionados con las operaciones de producción, incluyendo los controles durante el proceso y asegurar su estricto cumplimiento.
- c) Garantizar que la orden de producción esté completa y firmada por las personas designadas.
- d) Vigilar el mantenimiento del departamento en general, instalaciones y equipo.
- e) Garantizar que los procesos de producción, se realizan bajo los parámetros definidos.
- f) Asegurar que los registros de producción sean evaluados y firmados por una persona designada para este fin.
- g) Asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de producción y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.
- h) Otras funciones inherentes al puesto.

4.2.4.2 La dirección de control de la calidad deberá:

- a) Aprobar o rechazar, según proceda, las materias primas, materiales de envase y empaque, producto intermedio, a granel y terminado.
- b) Evaluar los registros de los lotes.
- c) Garantizar que todos los análisis o pruebas necesarias se lleven a cabo.
- d) Aprobar las especificaciones, instrucciones de muestreo, métodos de análisis y otros procedimientos de control de la calidad.
- e) Aprobar y rechazar los análisis que se realicen bajo contrato.
- f) Verificar el mantenimiento de las edificaciones del departamento y el equipamiento.
- g) Garantizar que se lleve a cabo la validación apropiada, incluyendo las de los procedimientos analíticos y las calibraciones de equipamiento de control.
- h) Garantizar que se realice el entrenamiento inicial y continuo del personal de control de la calidad, de acuerdo con sus necesidades.

4.2.4.3 La dirección de aseguramiento de la calidad deberá:

- a) Realizar las actividades inherentes al sistema de la calidad adoptado y las gestiones necesarias para asegurar que los productos tengan la calidad requerida, conforme al respectivo registro.
- b) Garantizar que los procesos y los productos cumplan las normativas legales y técnicas de la calidad recomendadas por la organización mundial de la salud (OMS) y la autoridad sanitaria, que permitan fabricar y comercializar productos de calidad.
- c) Establecer y ejecutar un sistema de gestión de la calidad de manera que garantice la calidad de los productos y de los procesos.
- d) Elaborar, mantener y asegurar el cumplimiento del plan maestro de validación, de acuerdo con lo establecido en las buenas prácticas de manufactura de la organización mundial de la salud (OMS).
- e) Elaborar y revisar el cumplimiento de los programas establecidos.
- f) Realizar auditorías internas de la calidad para el cumplimiento del programa respectivo.

- g) Seleccionar, evaluar y aprobar a los proveedores.
- h) Coordinar y responder por la atención e investigación de los reclamos sobre productos, asegurando que sus resultados sean reportados a las autoridades competentes.
- i) Coordinar y responder por todo lo relacionado con retiro de productos del mercado.
- j) Elaborar y supervisar el sistema de gestión de la documentación.
- k) Liberar cada serie o lote de producción para su distribución al mercado.

4.2.4.3.1 En aquellos casos donde no exista separación de la dirección de control de la calidad y de aseguramiento de la calidad, sino que existe una unidad de la calidad, ésta deberá cumplir con la responsabilidad de ambas direcciones.

4.2.4.4 Responsabilidades compartidas de la dirección de producción y de la unidad de la calidad

Los responsables por la producción y por la unidad de la calidad deberán ser independientes entre sí y compartir o ejercer responsabilidades relativas a la calidad, las cuales son:

- a) Autorizar los procedimientos escritos y otros documentos, incluyendo sus modificaciones.
- b) Vigilar y controlar las áreas de producción.
- c) Vigilar la higiene de las instalaciones de las áreas productivas.
- d) Calificar y calibrar los equipos e instrumentos.
- e) Validar los procesos.
- f) Capacitar al personal.
- g) Participar en la selección, evaluación (aprobación) y control los proveedores de materiales, de equipo y otros involucrados en el proceso de producción.
- h) Aprobar y controlar la fabricación por terceros.
- i) Establecer y controlar las condiciones de almacenamiento de materiales y productos.
- j) Conservar la documentación.
- k) Vigilar el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura.
- l) Inspeccionar, investigar y muestrear con el fin de controlar los factores que puedan afectar a la calidad.

4.3 Capacitación

4.3.1 Inducción

Todo empleado de nuevo ingreso, deberá recibir capacitación inductiva. La asistencia a esta capacitación deberá quedar documentada. La capacitación deberá ser general en las buenas prácticas de manufactura y específica de acuerdo con las funciones y atribuciones asignadas, antes de ingresar a su puesto de trabajo. El personal administrativo deberá recibir inducción general en buenas prácticas de manufactura.

4.3.2 Capacitación continua

Todo empleado regular, ya sea interno o externo, que preste servicio al laboratorio en sus instalaciones, deberá recibir capacitación continua y acorde con las funciones propias del puesto, de igual manera con las regulaciones y procedimientos escritos de las buenas prácticas de manufactura en todo aquello relacionado con el puesto de trabajo que ocupa y deberá quedar documentada.

4.3.3 Planificación de la capacitación

La capacitación en buenas prácticas de manufactura, deberá realizarse, de acuerdo a una planificación establecida y aprobada y deberá garantizar el conocimiento de dichas prácticas. Esta deberá efectuarse como mínimo una vez al año.

4.3.4 Evaluaciones

Se deberá realizar una evaluación tanto del programa de capacitación como de cada capacitación recibida, su ejecución y resultados de acuerdo con una planificación establecida, quedando debidamente documentada.

4.3.5 Capacitación específica

El personal que trabaje en áreas estériles o áreas donde se manejen sustancias activas, tóxicas, infecciosas o sensibilizantes (β -lactámicos, citostáticos y hormonales), deberá recibir capacitación específica, la cual deberá evaluarse en forma periódica. Se deberán mantener los registros.

4.3.6 Visitantes

4.3.6.1 Se restringirá el acceso de los visitantes o del personal no específicamente capacitado a las áreas de producción y control de calidad. Si esto fuera inevitable, se les dará información previa, especialmente sobre higiene personal y uso de ropa protectora. Dicho ingreso deberá ser objeto de supervisión. Esta restricción se divulgará por medio de rótulo colocado visiblemente antes del ingreso.

4.3.6.2 El visitante que preste servicios al laboratorio en sus instalaciones deberá estar calificado y ser capacitado en BPM antes de su ingreso; esta capacitación deberá registrarse y archiversse.

4.4 Salud e higiene del personal

4.4.1 Salud del personal

Todo el personal al ser contratado y durante el tiempo de empleo deberá someterse a exámenes médicos, de acuerdo con las áreas de desempeño, para asegurar que sus condiciones de salud no afecten la calidad del producto que se está fabricando. El fabricante será el responsable de que el personal presente anualmente o de acuerdo con la legislación del país, la certificación médica o su equivalente sobre su estado de salud, enfatizando si padece de alguna enfermedad infectocontagiosa que pueda afectar a los productos.

4.4.2 Control de la salud del personal que labora en áreas especiales

El personal que trabaja en áreas de producción de β -lactámicos, sustancias peligrosas (como ectoparasiticidas), microorganismos sumamente activos, citostáticos, hormonales y agentes zoonóticos y antropozoonóticos, deberán mantener controles especiales de salud para este tipo de sustancias, de manera que, se garantice la integridad física del mismo.

4.4.3 De los aspectos relacionados con las condiciones de salud

No deberá intervenir en la producción de medicamentos ninguna persona afectada por una enfermedad infecciosa o que tenga heridas abiertas en la superficie del cuerpo. El fabricante deberá instruir al personal para que informe acerca de todos los estados de salud que puedan influir negativamente en la calidad de los productos.

4.4.4 Procedimientos de higiene personal

4.4.4.1 Los procedimientos relacionados con la higiene personal incluyendo el uso de ropas protectoras y el equipo de protección personal, se aplicarán a todas las personas que ingresan a las áreas de producción y unidad de la calidad, incluyendo empleados temporales, permanentes y visitantes.

4.4.4.2 Las ropas usadas, si fuese necesario reutilizarlas, deberán almacenarse en contenedores separados y cerrados hasta que sean debidamente lavados y si fuese necesario, desinfectados o esterilizados.

4.4.5 Protección del personal

El personal dedicado a la producción, que esté en contacto directo con materias primas, productos a granel, intermedio o semielaborado, deberá usar uniforme de manga larga, limpio, sin bolsillos en la parte superior de la vestimenta, confortable y confeccionada con un material que no desprenda partículas, botones escondidos; y protección como gorros que cubran la totalidad del cabello, mascarillas, guantes y zapatos especiales (cerrados, suela antideslizante). Los requerimientos de indumentaria para cada tipo de área, se deberán definir por escrito. Se deberá incorporar el uso de elementos de protección personal.

4.4.6 Prohibiciones en las áreas de producción, almacenamiento y unidad de la calidad

Se prohíbe comer, beber, fumar, masticar, así como guardar comida, bebida, cigarrillos, medicamentos personales en las áreas donde esas actividades puedan influir negativamente en la calidad de los productos, El personal no deberá usar maquillaje, joyas, relojes, teléfonos celulares, radio-localizadores, ni ningún instrumento ajeno al uniforme, en áreas de riesgo para el producto. No deberá llevar barba o bigote al descubierto, durante la jornada de trabajo en los procesos de dispensado, producción y fraccionamiento (envase/empaque). El uniforme de trabajo deberá ser usado exclusivamente en las áreas para las que fue diseñado, según los procedimientos escritos que lo definen. Esta prohibición deberá indicarse por medio de rótulos visibles colocados previo al ingreso al área de producción.

4.4.7 Hábitos higiénicos del personal

4.4.7.1 Toda persona involucrada en el proceso de fabricación deberá tener buenos hábitos higiénicos. Será obligación del personal, lavarse las manos antes de ingresar a las áreas de producción, especialmente después de utilizar los servicios sanitarios y después de comer.

4.4.7.2 Se deberán colocar rótulos visibles con instrucciones referentes a esta obligación.

4.4.7.3 Los requerimientos de higiene del personal para cada tipo de área, se deberán definir por escrito.

4.4.8 Controles microbiológicos

El laboratorio deberá realizarle al personal los controles microbiológicos de manos y otros, de acuerdo con las áreas de desempeño, conforme a un programa y procedimiento establecidos.

5 Edificios e instalaciones

5.1 Ubicación, diseño y características de la construcción

5.1.1 Generalidades

5.1.1.1 Las instalaciones deberán localizarse, diseñarse, construirse, remodelarse y mantenerse de forma conveniente a las operaciones que deberán realizarse. Su disposición y diseño deberán tender a minimizar el riesgo de errores, permitir la limpieza y mantenimiento efectivo, evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo o suciedad y, en general, cualquier efecto negativo sobre la calidad de los productos. Las instalaciones deberán diseñarse y equiparse con la debida protección contra el ingreso de fauna nociva (animales y/o vectores).

5.1.1.2 La edificación deberá estar diseñada para garantizar el flujo lógico de materiales y personas.

5.1.1.3 Donde se genere polvo, deberán tomarse medidas para evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza.

5.1.1.4 Las áreas deberán ser exclusivas para el uso previsto y evitar la presencia de materiales extraños.

5.1.1.5 Se deberá disponer de equipamiento para el cumplimiento de la seguridad industrial, según la normativa del país.

5.1.2 Planos y diagramas

5.1.2.1 El laboratorio fabricante deberá contar como mínimo con los siguientes planos y diagramas actualizados:

- a) Planos de construcción y remodelaciones.
- b) Plano o diagrama de distribución de áreas.
- c) Diagrama de flujo de personal.
- d) Diagrama de flujo de materiales.
- e) Diagrama de flujo de procesos.
- f) Plano de servicios (aire, aire comprimido, aguas, desagües, aguas servidas, aguas negras, electricidad, vapor, vapor puro y gases).
- g) Plano o diagrama de evacuación del personal en caso de emergencia.
- h) Plano de ubicación de salidas de emergencia.
- i) Diagrama de ubicación de las duchas y lavados de ojos de emergencia.
- j) Plano del sistema de tratamiento de aguas para la producción.

5.1.3 Ubicación

Las instalaciones deberán 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.

5.1.4 Mantenimiento

El laboratorio fabricante deberá ser mantenido en excelentes condiciones de uso. Deberán existir procedimientos y registros de los mantenimientos realizados periódicamente a las instalaciones y edificios.

5.1.5 Flujos

El flujo de los materiales y del personal a través del laboratorio fabricante, deberá estar diseñado de tal manera que no permita confusión, contaminación ni errores. Las áreas de acceso restringido deberán estar debidamente delimitadas e identificadas.

5.1.6 Áreas de paso

Las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad no deberán utilizarse como lugar de paso por el personal que no trabaje en las mismas.

5.1.7 Instalaciones especiales

5.1.7.1 Las operaciones para la fabricación de hormonales, β -lactámicos, citostáticos, ectoparasiticidas y productos no farmacéuticos, deberán realizarse en edificios separados y autónomos o instalaciones independientes y autónomas, en ambos casos deberán demostrar que no hay contaminación cruzada y contaminación al exterior.

5.1.7.2 Los productos tales como homeopáticos y productos naturales con indicación terapéutica deberán fabricarse cumpliendo una de las siguientes condiciones:

- a) en áreas segregadas.
- b) trabajo por campaña entre los activos del mismo grupo, validando sus procesos de limpieza y producción.

5.1.8 Condiciones ambientales

Las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación no deberán influir negativamente, directa o indirectamente en los productos durante su producción y almacenamiento, ni en los equipos.

5.1.9 Ubicación de equipos y materiales

Las áreas de trabajo y almacenamiento deberán permitir la ubicación lógica 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, se reduzca el riesgo de omisión y aplicación errónea de cualquiera de las operaciones de producción o control.

5.1.10 De la ubicación de los servicios

Las tuberías, artefactos lumínicos, puntos de ventilación y otros servicios deberán ser diseñados y ubicados de tal forma que no causen dificultades en la limpieza. Siempre que sea posible, su mantenimiento deberá efectuarse fuera de las áreas productivas.

5.1.11 Drenaje o desagües

Los drenajes deberán ser diseñados y ubicados de manera que no permitan la contracorriente. Deberán tener tapas de tipo sanitario.

5.2 Almacenes

5.2.1 Áreas de almacenamiento

Deberán tener suficiente capacidad para permitir el almacenamiento ordenado de diversas categorías de materiales y productos: materias primas, materiales de envase y empaque, productos intermedios, a granel, terminados, productos en cuarentena, aprobados, rechazados, devueltos o retirados. Estas áreas deberán cumplir con las buenas prácticas de almacenamiento (depósito).

5.2.2 Pisos, paredes y techos

Los materiales de los pisos, paredes y techos, deberán ser de fácil limpieza y no deberán afectar la calidad de los materiales y productos que se almacenan en el sitio.

5.2.3 Condiciones ambientales

Las áreas de almacenamiento deberán diseñarse o adaptarse para asegurar las buenas condiciones de almacenamiento. Deberán mantenerse limpias, ordenadas, a temperatura y humedad de acuerdo con las especificaciones de los materiales y productos. En los casos que se requieran condiciones especiales de temperatura y humedad, éstas deberán establecerse, controlarse y vigilarse. Cuando se requiera, deberá quedar registro del control de temperatura y humedad.

5.2.4 Áreas de recepción y despacho

En los lugares de recepción y despacho, los productos y materiales deberán estar protegidos de las condiciones ambientales. Las áreas de recepción deberán diseñarse y equiparse de tal forma que los contenedores de materiales puedan limpiarse, si fuere necesario, antes de su almacenamiento.

5.2.5 Del área de cuarentena

Las áreas donde se almacenan materiales y productos, sometidos a cuarentena deberán estar claramente definidas y marcadas; el acceso a las mismas deberá limitarse al personal autorizado. Todo sistema destinado a sustituir el área de cuarentena deberá ofrecer condiciones equivalentes de seguridad.

5.2.6 Área de muestreo

Deberá existir un área separada de muestreo de las materias primas, de tal forma que se impida la contaminación cruzada. El muestreo puede efectuarse en el área de pesaje o dispensado (dispensación).

5.2.7 Almacenamiento de productos rechazados, retirados y devueltos.

El almacenamiento de materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos deberá efectuarse en áreas separadas, identificadas, de acceso restringido, bajo llave y documentado.

5.2.8 Rotación de los materiales

Los materiales deberán almacenarse de manera que faciliten la rotación de los mismos según la regla "primero que vence primero que sale".

5.2.9 Uso de tarimas o estanterías

Los materiales y productos deberán identificarse y colocarse sobre tarimas o estanterías que permitan la limpieza e inspección. Su gestión deberá respetar las buenas prácticas de almacenamiento (depósito).

5.2.10 Almacenamiento de estupefacientes y psicotrópicos

Deberán existir áreas separadas, bajo llave, identificadas y de acceso restringido para almacenar materias primas y productos terminados que contengan psicotrópicos y estupefacientes.

5.2.11 Almacenamiento de sustancias inflamables

Deberá existir un área destinada al almacenamiento de sustancias inflamables que cumpla con las exigencias normativas del país, específicas en la materia.

5.2.12 Almacenamiento de material impreso

Deberá existir un área separada, identificada y de acceso restringido para almacenar el material impreso (etiquetas, estuches, insertos y envases). Se deberá llevar un control de cantidades y movimientos de los mismos.

5.3 Área de dispensado o pesada de materias primas

5.3.1 De las condiciones

Deberá existir un área específica, identificada como "área restringida", para llevar a cabo las operaciones de dispensación. Las paredes, pisos y techos deberán ser lisos y con bordes sanitarios. Esta deberá ser independiente, cerrada, limpia, iluminada y tener condiciones controladas de temperatura y humedad (cuando se requiera). Esta área deberá contar con sistemas de aire independiente de inyección y extracción, con diferencial de presión para evitar las contaminaciones y proteger al producto y al personal. El diferencial de presión deberá ser controlado y registrado.

5.3.2 Ubicación de los equipos sensibles

El soporte donde se encuentren las balanzas y otros equipos sensibles deberá ser capaz de contrarrestar las vibraciones que afecten su buen funcionamiento.

5.3.3 Equipo

Deberá estar equipada con balanzas y material volumétrico calibrados de acuerdo con el rango de medida de los materiales a dispensar.

5.3.4 Área en tránsito

Deberá ser un área delimitada e identificada, adyacente al área de dispensación, en la que se colocarán las materias primas a pesar y las materias primas dispensadas a utilizar en la producción.

5.4 Área de producción

5.4.1 Diseño de las áreas

5.4.1.1 Se deberá disponer de áreas que posean el tamaño, diseño y servicios (ventilación, agua, luz y otros que se requieran) para efectuar los procesos de producción que correspondan.

5.4.1.2 El diseño deberá tener una disposición que permita que la producción se lleve a cabo en áreas conectadas con un orden lógico que corresponda a la secuencia de las operaciones y a los niveles de limpieza requeridas.

5.4.2 Condiciones de las áreas

Las áreas deberán tener las siguientes condiciones:

Estar identificadas y separadas para la producción de sólidos, líquidos y semisólidos, tener paredes, pisos y techos lisos, con bordes sanitarios, sin grietas ni fisuras, no utilizar madera, deberán evitar la liberación de partículas y permitir su limpieza y sanitización.

- a) Las tuberías y puntos de ventilación deberán ser de materiales que permitan su fácil limpieza y estar correctamente ubicados.
- b) Toma de gases y fluidos identificados.
- c) Ventanas de vidrio fijo, lámparas y difusores, lisos y empotrados que sean de fácil limpieza y eviten la acumulación de polvo.
- d) Tener inyección y extracción de aire, con equipo para el control de temperatura, humedad y presión de acuerdo con los requerimientos o especificaciones de cada área.
- e) Las áreas de producción no deberán utilizarse como áreas de paso.
- f) Estar libre de materiales y equipo que no estén involucrados en el proceso.

5.4.3 Área de acondicionamiento para empaque primario

Deberán existir áreas de acondicionamiento para empaque primario que cumplan con las condiciones establecidas en el apartado 5.4.2 para este fin.

5.4.4 Área de lavado

Deberá existir un área exclusiva destinada al lavado de equipos móviles, recipientes y utensilios. Esta área deberá mantenerse en buenas condiciones de orden, limpieza, contar con bordes sanitarios y servicios para el trabajo que allí se ejecuta.

5.4.5 Área de equipo limpio

Deberá existir un área identificada, limpia, ordenada y separada para colocar equipo limpio que no se esté utilizando.

5.5 Áreas de acondicionamiento para empaque secundario

5.5.1 Las áreas de empaque o acondicionamiento para empaque secundario, deberán tener un tamaño de acuerdo con su capacidad y línea de producción, con el fin de evitar confusiones y manteniendo el orden y limpieza.

5.5.2 El área deberá tener las siguientes condiciones:

- a) Estar separada e identificada, con paredes, pisos y techos lisos, sin grietas ni fisuras, no utilizar madera y deberá permitir su fácil limpieza.
- b) Toma de gases y fluidos identificados.
- c) Ventanas fijas, lámparas, difusores lisos y empotrados que sean de fácil limpieza y eviten la acumulación de polvo.
- d) Ventilación e iluminación que aseguren condiciones confortables al personal y no afecten negativamente la calidad del producto.

5.6 Área de control de calidad

El área de control de calidad deberá estar identificada y separada de las áreas de producción. Las áreas donde se empleen métodos de análisis biológico, microbiológico o de radioisótopos, deberán estar separadas entre sí. Si el fabricante no cuenta con un área de control de calidad propio, deberá contratar los servicios externos de un laboratorio de ensayo debidamente certificado por las autoridades regulatorias del país y definir mediante contrato, las condiciones bajo las que se prestará el servicio, de

tal manera que el fabricante pueda asegurar que los productos cumplan con las especificaciones técnicas establecidas.

5.6.1 Diseño de área

El área de control de calidad del fabricante deberá:

- a) Diseñarse de acuerdo con las operaciones que se realicen, contando con las siguientes áreas: fisicoquímica, instrumental, microbiología, lavado de cristalería y utensilios.
- b) Estar separada e identificada, con paredes y pisos que faciliten su limpieza, sin grietas ni fisuras.
- c) Disponer de suficiente espacio para evitar confusiones y contaminación cruzada.
- d) Disponer de áreas de almacenamiento en condiciones para las muestras y contramuestras de producto terminado y materias primas, reactivos, patrones de referencia, archivos, bibliografía y documentación.
- e) Contar con los requerimientos de seguridad ocupacional (tales como: duchas, campanas extractoras, lava ojos y cualquier otro que se requiera o exija la legislación del país).
- f) Para los laboratorios microbiológicos y de radioisótopos, se requieren unidades de tratamiento de aire por separado y otras provisiones.

5.6.2 Área para instrumentos sensibles

El área de instrumental deberá estar separada y diseñada para proteger el equipo e instrumentos sensibles del efecto de las vibraciones, interferencias eléctricas, humedad, temperatura.

5.6.3 Área de microbiología

El área de microbiología deberá estar separada de las otras áreas, contando con un área exclusiva para el proceso de siembra de productos estériles y no estériles, con acabados de fácil limpieza (bordes sanitarios), sistemas de aire independiente o flujo laminar, paredes, techos y pisos lisos, lámparas con difusor liso, mesa de trabajo lisa, no porosa ni de madera y ventanas de vidrio fijo.

5.7 Áreas auxiliares

5.7.1 Vestidores y servicios sanitarios

Los vestidores y servicios sanitarios deberán tener las siguientes condiciones:

- a) Identificados correctamente.
- b) Un número de servicios sanitarios para hombres y para mujeres de acuerdo con el número de trabajadores y según lo establecido en la legislación del país.
- c) Mantenerse limpios y ordenados.
- d) Deberán existir procedimientos y registros para la limpieza y sanitización.
- e) Los servicios sanitarios deberán ser accesibles a las áreas de trabajo y no deberán comunicarse directamente con las áreas de producción o almacenamiento. El diseño deberá obligar al personal a realizar el cambio de ropa previo al ingreso o salida a los servicios sanitarios.
- f) Deberán contar con lavamanos y duchas provistas de agua fría y caliente donde se requiera.
- g) Disponer de espejos, toallas de papel o secador eléctrico de manos, jaboneras con jabón líquido desinfectante (adicionalmente, alcohol en gel) y papel higiénico.
- h) Los vestidores deberán ser independientes de los servicios sanitarios.
- i) Casilleros, zapateras y las bancas necesarias, de materiales de fácil limpieza y no utilizar madera ni otro material poroso.
- j) Rótulos o letreros que enfatizen la higiene personal.
- k) Se prohíbe mantener, guardar, preparar y consumir alimentos en esta área.

5.7.2 Área de comedor

Se deberá contar con un área para el comedor, debidamente acondicionada e identificada, en buenas condiciones de orden y limpieza para prevenir la proliferación de plagas, y que deberá estar separada de las demás áreas.

5.7.3 Área de lavandería

Deberá contar con áreas separadas y exclusivas para el lavado y preparación de los uniformes utilizados por el personal. Se deberán establecer procedimientos escritos para llevar a cabo esta labor. Este servicio puede ser contratado de manera externa. De ser así, deberán establecerse las condiciones de lavado y preparación de los uniformes, a fin de garantizar que no haya contaminación cruzada de ningún tipo ni afectación hacia el personal externo o el medio ambiente.

5.7.4 Área de mantenimiento y equipo sin uso

Deberán existir áreas separadas a las áreas de producción, destinadas al mantenimiento de equipo y almacenamiento de herramientas y repuestos; otra destinada para almacenar el equipo obsoleto o en mal estado, que no interviene en los procesos.

5.7.5 Área de investigación y desarrollo

En caso de contar con un área destinada para la investigación y desarrollo de sus productos, deberá tener paredes lisas que faciliten su limpieza y el equipo necesario para las operaciones que se realizan.

5.7.6 Bioterio

5.7.6.1 Las instalaciones de bioterio deberán estar separadas de las demás áreas y deberán estar provistas de sistemas de aire independiente.

5.7.6.2 Las instalaciones de bioterio deberán poseer los siguientes sectores:

5.7.6.2.1 Criadero y manutención, que comprende:

- a) Sector de cuarentena.
- b) Sector de reproducción o maternidad.
- c) Sector de crecimiento de los animales.

5.7.6.2.2 Higiene, dividido en:

- a) Sector de limpieza y depósito de basura.
- b) Sector de higiene personal, incluyendo vestuarios, lavatorios y sanitarios.

5.7.6.2.3 Administrativo, que comprende:

- a) Sector de entrega de animales.
- b) Oficina.
- c) Depósito para almacenamiento de material.

5.7.6.2.4 Laboratorios destinados a los ensayos biológicos.

5.7.6.2.5 Los diseños de construcción deberán tener en consideración que:

- a) Las paredes, pisos y techos deberán ser lisos, impermeables y estar revestidos con materiales lavables.
- b) Las ventanas deberán tener mosquiteros y sistemas para controlar la interferencia de la luz solar.
- c) Los ángulos entre las paredes, el techo y el piso deberán ser redondeados.
- d) Las puertas deberán ser anchas, tener visores de vidrio y poseer resorte que las devuelvan a la posición original.
- e) No deberán existir desniveles.

5.7.6.3 En las instalaciones deberá disponerse de dispositivos para control de temperatura, humedad y ventilación debidamente calibrados. Además, deberá existir registro de su control.

5.7.6.4 Los dispositivos de iluminación deberán proveer intensidades controladas de luz.

5.7.6.5 Deberá haber dispositivos de control de ruidos, para no causar alteración en el comportamiento de los animales.

5.7.6.6 Los animales de laboratorio deberán ser adquiridos, mantenidos, reproducidos y sacrificados bajo condiciones de bienestar animal.

6 Equipamientos

6.1 Generalidades

Los equipos deberán diseñarse, construirse y ubicarse de forma tal que faciliten las operaciones relacionadas con su limpieza, mantenimiento y uso, a fin de evitar contaminación cruzada y todo aquello que pueda influir negativamente en la calidad de los productos. Deberán contar con un código de identificación único e identificarse el estado actual del equipo (apto o no apto para su uso). Los equipos que requieran una base para su soporte, ésta deberá ser de acero inoxidable u otro material que no contamine y que sea de fácil limpieza.

6.1.1 Instrucciones de operación

Todo equipo empleado en la producción, control de calidad, empaque y almacenaje, deberá contar con un procedimiento en el cual se especifiquen, en forma clara, las instrucciones y precauciones para su operación.

6.1.2 Reparación del equipo

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

6.1.3 Limpieza y mantenimiento de los equipos en condiciones de uso regulares

6.1.3.1 La limpieza y mantenimiento de los equipos, incluyendo utensilios y accesorios, deberá realizarse de acuerdo con el programa establecido y siguiendo los procedimientos escritos y validados, conservando el registro de los mismos.

6.1.3.2 Los equipos de limpieza, lavado y secado deberán ser elegidos y utilizados de tal forma que no sean una fuente de contaminación.

6.1.3.3 Se permitirá el lavado, sanitizado y esterilizado, cuando aplique, en el área de producción, cuando se utilicen equipos diseñados para realizar estas tareas automáticamente, es decir cuando se utilicen los sistemas de limpieza, sanitización o esterilización en el lugar (CIP o SIP por sus siglas en inglés), o en el caso de que los equipos sean muy pesados para poder ser movilizadas.

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

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

6.1.4 Identificación del equipo limpio y esterilizado

La limpieza y esterilización deberá registrarse con una etiqueta o sistema equivalente que indique lo siguiente:

- a) Nombre del equipo.
- b) Fecha cuando fue realizada la limpieza y esterilización (cuando aplique).
- c) Nombre y código o número de lote del último producto fabricado.
- d) Nombre y código o número de lote del producto a fabricar (cuando aplique).
- e) Nombre o firma del operario que realizó la limpieza y esterilización (cuando aplique) y de quien la verificó.

6.1.5 Mantenimiento preventivo y correctivo del equipo

El mantenimiento preventivo de los equipos deberá realizarse de acuerdo con un programa y procedimiento escrito. Deberán mantenerse registros escritos del mantenimiento preventivo y correctivo.

6.1.6 Superficie de los equipos

Las superficies de los equipos que tienen contacto directo con las materias primas o productos en proceso, deberán ser de acero inoxidable de acuerdo con su uso, o si se requiere de otros materiales, éstos no deberán ser reactivos, aditivos o absorbentes para asegurar que no se alterará la calidad y seguridad de los productos. Se deberá evitar el contacto entre el producto y las sustancias requeridas para el buen funcionamiento del equipo.

6.2 Calibración

6.2.1 Generalidades

6.2.1.1 Se deberá realizar la calibración de instrumentos de medición y dispositivos de registro o cualquier otro, que garantice la calidad de los productos. Esta calibración será hecha a intervalos convenientes y establecidos de acuerdo con un programa escrito que contenga como mínimo: frecuencia, límites de exactitud, precisión y previsiones para acciones preventivas y correctivas. Los instrumentos que no cumplan con las especificaciones establecidas no deberán usarse. Deberán mantenerse registros escritos de esas inspecciones, verificaciones y calibraciones.

6.2.1.2 El equipo de medición deberá tener una identificación del estado de calibración que incluya fecha de la próxima calibración.

6.2.2 Patrones de referencia

Las calibraciones para cada equipo y dispositivos de medición deberán realizarse usando patrones de referencia certificados que cuenten con la trazabilidad respectiva.

6.2.3 Programas de calibración y control

Se deberá contar con un programa de calibración periódica y verificación externa de los equipos. En el caso de los instrumentos de medición utilizados en la producción, se deberá establecer un sistema de

control diario o previo a su uso, con patrones de referencia debidamente calibrados y trazables que abarquen todo el rango de medición en el que se utilice el instrumento.

6.3 Sistema de agua

6.3.1 Suministro

Las empresas deberán contar con suministro de agua potable.

6.3.2 Calidad del agua

Todo laboratorio de productos farmacéuticos deberá contar con un sistema de tratamiento de agua que le permita obtener agua de calidad farmacéutica que cumpla con las especificaciones de acuerdo con el tipo de producto a elaborar.

6.3.3 Monitoreo de los sistemas de suministro de agua

Los sistemas de suministro, tratamiento de agua y el agua tratada, deberán ser monitoreados. Deberán mantenerse registros del monitoreo y de las acciones realizadas.

6.3.4 Mantenimiento del sistema

El sistema de tratamiento de agua deberá estar sujeto al mantenimiento planificado y monitoreo.

6.3.5 Especificaciones

Para la producción y el enjuague final de los recipientes y equipos, se deberá usar agua de calidad farmacéutica acorde con el tipo de proceso.

6.3.6 Del almacenamiento y sus condiciones

6.3.6.1 Los tanques o cisternas para almacenamiento de agua potable y agua de calidad farmacéutica deberán cumplir con condiciones que aseguren su calidad. Deberá haber procedimientos escritos para la limpieza, sanitización y control; además, registrarse la frecuencia, las acciones llevadas a cabo (rutinarias o correctivas) y los puntos de muestreo. El almacenamiento del agua de calidad farmacéutica, no deberá ser mayor de 24 horas o mantenerla en recirculación, asegurando la ausencia de contaminación.

6.3.6.2 Los tanques de almacenamiento de agua calidad farmacéutica y las tuberías deberán ser de acero inoxidable de acuerdo con su uso, o si se requiere de otros materiales, éstos no deberán ser reactivos, aditivos o absorbentes.

6.3.7 De los controles

Deberán realizarse y registrarse los controles fisicoquímicos y microbiológicos del agua potable y agua calidad farmacéutica, con la frecuencia necesaria. El sistema de obtención del agua calidad farmacéutica, deberá estar validado.

6.4 Sistemas de aire

6.4.1 Generalidades

Se deberá mantener un sistema de tratamiento de aire que evite el riesgo de la contaminación física, química y biológica de los productos y las personas. Además, las condiciones de temperatura y humedad del aire, deberán ajustarse a los requerimientos de los productos a elaborar y favorecer la comodidad de las personas. La ubicación del sistema deberá facilitar la limpieza y mantenimiento.

6.4.2 Riesgos de contaminación

Los sistemas de aire para las áreas de producción deberán evitar el riesgo de la contaminación cruzada entre los diferentes productos y procesos, para lo cual se deberá incluir entre otras cosas, filtros, pre filtros y todo equipo necesario para garantizar el grado de aire en un área de producción. Las rejillas de inyección y extracción, deberán estar ubicadas de forma tal que el flujo del aire garantice el control de partículas según el área.

6.4.3 Manejo del equipo

El sistema de aire deberá contar con procedimientos escritos que abarquen las instrucciones y precauciones para su manejo.

6.4.4 Operaciones de reparación y mantenimiento

6.4.4.1 Deberá existir un programa de mantenimiento preventivo documentado, que abarque los controles periódicos del sistema de aire que suministra a las diferentes áreas de producción.

6.4.4.2 Deberá establecerse, mediante procedimiento escrito, la periodicidad para el cambio de filtros y pre filtros, con el fin de mantener su eficacia. Las operaciones de mantenimiento y reparación no deberán presentar ningún riesgo para la calidad de los productos.

6.4.5 Registros de mantenimiento del equipo

Deberán mantenerse registros escritos del mantenimiento preventivo y correctivo de los equipos del sistema de aire.

6.4.6 Destrucción de residuos y filtros del sistema de aire

Deberán existir procedimientos y registro para la destrucción de los residuos y filtros que se utilizaron en el sistema de inyección-extracción de aire, mismos que deberán cumplir con la reglamentación ambiental vigente en el país.

6.4.7 Controles microbiológicos

Deberán realizarse controles microbiológicos de acuerdo con el programa y procedimientos establecidos, para garantizar la calidad de aire de las áreas de producción y se deberán mantener los registros respectivos.

6.4.8 Integridad de filtros

Deberá existir un procedimiento para realizar la prueba de integridad de los filtros, en el cual se establezcan los criterios y periodicidad con que se realiza.

6.5 Tuberías y cañerías

6.5.1 Las tuberías fijas deberán estar claramente identificadas en cuanto a su contenido y, donde sea posible, la dirección del flujo.

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

7 Materiales y productos

7.1 Generalidades

Cada partida de materiales que ingrese a la empresa deberá ser identificada de acuerdo con la codificación establecida por la empresa y quedar en estado de cuarentena.

7.1.1 Procedimientos

7.1.1.1 Deberán existir procedimientos escritos que describan en forma detallada la recepción, identificación, almacenamiento, manejo, muestreo, análisis y aprobación o rechazo de materiales y productos conformes con la especificación de cada uno de ellos.

7.1.1.2 Ningún material utilizado en operaciones tales como limpieza, lubricación, control de plagas y vectores, deberá entrar en contacto directo con el producto. En caso de que el contacto con el producto fuera inevitable (por ejemplo, lubricantes), éstos deberán ser de tipo adecuado (por ejemplo, comestibles) para minimizar los riesgos de situaciones adversas a la salud animal.

7.1.2 Manejo y almacenamiento

Los materiales y productos, deberán manejarse y almacenarse de tal manera que se evite cualquier contaminación o situación que ponga en riesgo la calidad de los productos.

7.1.3 Ubicación

Los recipientes o contenedores de materiales, deberán mantenerse cerrados y ubicarse en tarimas o estantes, rotularse y separarse de las paredes, dejando el espacio suficiente para realizar su limpieza e inspección.

7.1.4 Proveedores

7.1.4.1 Los materiales deberán proceder solamente de proveedores aprobados y cuando sea posible, directamente del productor.

7.1.4.2 Las especificaciones establecidas por el laboratorio fabricante para los materiales se deberán acordar con los proveedores.

7.1.5 Integridad de los recipientes

En cada entrega de material se deberá comprobar la integridad de los recipientes y sus cierres, así como la correspondencia entre la nota de entrega y las etiquetas del proveedor. Asimismo, se deberá establecer un procedimiento para la recepción de los materiales y constar su registro.

7.1.6 La cuarentena

Cada lote de materiales y productos deberá permanecer en cuarentena mientras no sea muestreado, examinado y analizado por control de calidad, quien deberá emitir su aprobación o rechazo.

7.1.7 Muestreo

7.1.7.1 Deberán existir procedimientos adecuados y medidas para asegurar la identidad de cada contenedor de materia prima. Los contenedores a los que se les haya tomado muestras deberán estar identificadas.

7.1.7.2 Se deberán tomar muestras, estadísticamente representativas, de cada ingreso de materiales. Las muestras de materia prima deberán ser retenidas, por lo menos durante un año, después de la fecha de expiración del último lote del producto fabricado, que contenga el ingrediente.

7.1.8 Muestreo de diferentes lotes

Si una entrega de material está compuesta por diferentes lotes, cada lote deberá considerarse por separado para efectos de muestreo, análisis y aprobación. Asimismo, si un mismo lote de material fuera recibido en diferentes entregas, cada entrega deberá considerarse por separado para efectos de muestreo, análisis y aprobación.

7.1.9 De la identificación de materiales

Cada lote del material estará debidamente identificado con una etiqueta que incluya como mínimo:

- a) Nombre y código del material.
- b) Número de ingreso asignado por el establecimiento receptor para cada lote en cada entrega recibida.
- c) Situación del material (cuarentena, aprobado, rechazado).
- d) Nombre del proveedor.
- e) Fecha de expiración, cuando aplique.
- f) Número de análisis

7.2 Materia prima

7.2.1 Integridad de los recipientes

Cada lote de materia prima deberá ser inspeccionado visualmente, para verificar su estado físico, al momento de recibirla. El sistema de cierre deberá garantizar la integridad, su inviolabilidad e identidad. Deberá existir un procedimiento escrito para la recepción de materias primas y constar su registro.

7.2.2 Identificación y estado

7.2.2.1 Cada lote de materia prima estará debidamente identificado con una etiqueta o sistema de datos que incluya como mínimo:

- a) Nombre de la materia prima.
- b) Código interno.
- c) Nombre del fabricante.
- d) Nombre del proveedor, excepto que sea el mismo fabricante.
- e) Cantidad del material ingresado.
- f) Código o número de lote del fabricante.
- g) Fecha de recepción y fecha de expiración.
- h) Condiciones de almacenamiento.
- i) Advertencias y precauciones.
- j) Fecha de análisis.
- k) Fecha de re- análisis, siempre y cuando no haya expirado.
- l) Estado o situación (cuarentena, muestreado, aprobado o rechazado).
- m) Observaciones.

7.2.2.2 En caso de que los sistemas de almacenamiento hayan sido totalmente computarizados, no es necesario que toda la información mencionada figure en la etiqueta en forma impresa.

7.2.3 Trasvasado de la materia prima

Si una materia prima es removida del envase original y trasvasado a otro envase, el nuevo recipiente deberá cumplir con los requisitos de identidad establecidos en el anterior. Se deberá dejar registro de la sustancia contenida anteriormente, es recomendable utilizar un recipiente que haya contenido la misma materia prima o sustancia.

7.2.4 Autorización para su uso

Cada materia prima deberá ser muestreada, examinada y analizada de acuerdo con procedimientos escritos. Si cumple con las especificaciones será aprobada y autorizada para su uso. De no ser así, la materia prima será rechazada.

7.2.5 Casos especiales

Cuando la materia prima ha estado expuesta al aire, temperatura extrema, humedad o cualquier otra condición que pudiera afectarla negativamente, deberá separarse e identificarse de inmediato según los procedimientos de manejo de materias primas. Control de Calidad deberá proceder a la aprobación o rechazo, de acuerdo con los resultados obtenidos del análisis.

7.2.6 Utilización

Sólo podrán utilizarse las materias primas aprobadas por el departamento de control de calidad y que no hayan expirado.

7.2.7 Dispensado o pesada

Las materias primas deberán ser fraccionadas por personal designado para tal fin, de acuerdo con un procedimiento escrito que garantice que se pesen o midan de forma precisa y exacta, en recipientes limpios e identificados y verificados de forma independiente. Este proceso deberá registrarse.

7.2.8 Identificación de la materia prima dispensada

Cada recipiente conteniendo materia prima dispensada deberá identificarse con una etiqueta con la siguiente información como mínimo:

- a) Nombre de la materia prima.
- b) Código o número de lote o número de ingreso.
- c) Nombre del producto a fabricar.
- d) Código de lote del producto a fabricar.
- e) Contenido neto (de acuerdo con el sistema internacional de unidades [SI]).
- f) Fecha de dispensado y fecha de vencimiento.
- g) Nombre y firma de la persona que dispensó.
- h) Nombre y firma de la persona que verificó.
- i) Si la materia prima se fracciona en más de un bulto, se deberá identificar cada uno de ellos como 1 de n, 2 de n, n de n, donde "n" es la cantidad de bultos totales.

7.2.9 Materias primas dispensadas

Las materias primas dispensadas deberán mantenerse agrupadas e identificadas de forma visible, para evitar riesgos de confusión y contaminación.

7.3 Materiales de acondicionamiento

7.3.1 Envases y cierres primarios (Tapas)

7.3.1.1 La obtención, manejo y control de materiales de envase, empaque y materiales impresos, deberá ser el mismo que las materias primas.

7.3.1.2 Los envases y cierres primarios deberán ser diseñados con un material que no sea reactivo, aditivo o absorbente y así evitar alteraciones en la seguridad, identidad, potencia o pureza del producto en todo momento. Los requerimientos de los envases y cierres primarios deberán estar sustentados en los estudios de formulación, pruebas de estabilidad y aprobación de proveedores.

7.3.2 La manipulación

Los envases, cierres y dosificadores, deberán estar limpios manipularse de acuerdo con procedimientos escritos.

7.3.3 La dispensación

Todos los materiales de acondicionamiento deberán ser examinados respecto a su cantidad, identidad y conformidad con las respectivas instrucciones de la orden de envasado, antes de ser enviados al área.

7.3.4 Materiales impresos

Estos materiales se conservarán bajo llave y acceso restringido de forma que se evite el ingreso de personas no autorizadas al recinto. Las etiquetas y el material impreso, incluido el codificado, deberán manipularse de tal forma que se evite cualquier confusión.

7.4 Productos intermedios y a granel

7.4.1 La manipulación

7.4.1.1 Los productos intermedios y a granel obtenidos como tales, deberán ser manejados, en el momento de la recepción, como si fueran materias primas.

7.4.1.2 Todos los productos intermedios y a granel, deberán manipularse y almacenarse de tal manera que se evite cualquier contaminación o se ponga en riesgo la calidad de los productos.

7.5 Productos terminados

7.5.1 Cuarentena

Deberán mantenerse en cuarentena hasta su aprobación final en las condiciones establecidas por el laboratorio fabricante.

7.5.2 Producto terminado aprobado

Los productos terminados pueden ser comercializados solamente después de su aprobación y liberación por el responsable técnico y previa revisión documental del registro de producción.

7.6 Materiales y productos rechazados

7.6.1 Manipulación

Deberán existir procedimientos escritos para la manipulación de materiales, productos intermedios a granel y productos terminados que han sido rechazados, mismos que deberán identificarse, mediante el uso de una etiqueta roja o sistema equivalente definido por el establecimiento y justificando la causa del rechazo.

7.6.2 Del destino de los materiales, productos intermedios o a granel y productos terminados

7.6.2.1 Los materiales rechazados serán devueltos a los proveedores o destruidos, de acuerdo con el procedimiento establecido por el laboratorio fabricante y deberá cumplir con la normativa ambiental existente en cada país.

7.6.2.2 Los productos intermedios, a granel o terminados, que hayan sido rechazados, serán destinados a destrucción o reproceso, dependiendo del análisis de riesgo realizado. Ver punto 9.1.3 El reproceso.

7.6.3 Disposición del material obsoleto o desactualizado

Todo material obsoleto o desactualizado deberá ser identificado, manipulado y destruido según el procedimiento, dejando los respectivos registros.

7.7 Productos devueltos

7.7.1 Procedimiento

Deberá existir un procedimiento escrito para la devolución del producto.

7.7.2 Almacenamiento

Los productos devueltos deberán ser identificados y almacenados en un área separada y de acceso restringido, de acuerdo con un procedimiento escrito.

7.7.3 Manejo

Los productos devueltos serán manejados de acuerdo con un procedimiento escrito establecido para este fin. En dicho procedimiento se definirá quien es el responsable de esta acción conjuntamente con garantía de calidad o control de calidad.

7.7.4 Disposición de productos devueltos

7.7.4.1 Los productos farmacéuticos devueltos que hayan sido sometidos a condiciones inadecuadas de manejo o almacenamiento o que no cumplan con las especificaciones de aprobación, incluyendo temperatura extrema, humedad, humo, gases, presión, radiación, estén vencidos o cualquiera otra situación perjudicial, deberán ser destruidos, según procedimiento escrito.

7.7.4.2 Los productos devueltos del mercado deberán ser destruidos, salvo que haya certeza de que su calidad es satisfactoria, en cuyo caso, puede considerarse la reventa o el re etiquetado o cualquier acción alternativa, posterior a que control de calidad haya realizado un análisis minucioso de la situación y en concordancia con lo establecido en un procedimiento escrito. Dentro de este análisis deberá considerarse la naturaleza del producto, cualquier condición de almacenamiento especial que se requiera, su condición e historia, así como el tiempo que el producto estuvo bajo esa condición. No deberá reutilizarse o reprocesarse el producto si se existe duda alguna relacionada con la calidad. Cualquier medida adoptada deberá registrarse.

7.7.5 Registros

Se deberán mantener registros de los productos devueltos con el nombre, forma farmacéutica, número de lote, motivo de la devolución, cantidad devuelta y fecha de la devolución.

7.7.6 Seguimiento de las devoluciones

Una vez determinada la causa de la devolución, se deberá investigar si esta pudo afectar cualquier otro lote dejando registro de las acciones correctivas y el seguimiento de la devolución.

8 Documentación

8.1 Generalidades

La documentación es parte esencial del sistema de garantía de calidad, deberá considerarse en todos los aspectos de las buenas prácticas de manufactura. La documentación escrita claramente evita errores propios de la comunicación oral y permite seguir la trazabilidad de los lotes. Las especificaciones, fórmulas, métodos e instrucciones de fabricación, procedimientos y registros deberán estar en forma impresa o digital, debidamente revisadas y aprobadas y disponibles en los sitios de uso. La legibilidad de los documentos es de importancia primordial.

8.1.1 Control de documentos y registros

8.1.1.1 Todos los documentos deberán ser diseñados, revisados, actualizados, modificados, aprobados y distribuidos cuidadosamente de acuerdo con el procedimiento establecido.

8.1.1.2 Los documentos deberán ser aprobados, firmados y fechados por las personas autorizadas. Ningún documento deberá modificarse sin autorización.

8.1.1.3 Se deberá contar con ediciones o versiones actualizadas de los documentos, en todos los sitios donde se efectúen operaciones esenciales para el desempeño del proceso.

8.1.1.4 Se deberán establecer procedimientos para definir los controles necesarios para la identificación, almacenamiento, protección, recuperación, tiempos de retención y eliminación de los registros.

8.1.2 Características de los documentos

Los documentos deberán:

- a) Redactarse en forma clara, ordenada y libre de expresiones ambiguas permitiendo su fácil comprensión.
- b) Ser fácilmente identificables, verificables y recuperables.
- c) Revisarse periódicamente y mantenerse actualizados.
- d) Ser reproducidos en forma clara, legible e indeleble.

8.1.3 Registro de datos

8.1.3.1 La introducción de datos, puede realizarse escribiendo a mano con letra clara, legible y con tinta indeleble. Deberá dejarse espacio suficiente para permitir la realización del registro de datos.

8.1.3.2 Los documentos y los datos pueden estar registrados en forma impresa, por medios electrónicos o por medio de otro sistema. En el caso de almacenar la información de forma electrónica deberán crearse controles especiales. Si la documentación es realizada por el método de procesamiento electrónico de

datos, sólo las personas autorizadas deberán acceder o modificar los datos en la computadora y deberá existir un registro de los cambios y las eliminaciones; el acceso deberá estar restringido por contraseñas u otros medios y la entrada de los datos críticos deberá ser verificada. Los datos deberán ser fácilmente recuperables. Deberá mantenerse un adecuado respaldo de la información generada.

8.1.4 Correcciones de datos en documentos

Cualquier corrección realizada en un dato escrito de un documento deberá firmarse y fecharse; la corrección no deberá impedir la lectura del dato inicial. Cuando sea necesario, habrá que indicar la causa de la corrección. En caso de datos digitales, deberá consignarse el error y la respectiva corrección según lo establece el procedimiento.

8.1.5 De la trazabilidad

Deberá mantenerse registro de todas las acciones efectuadas o completadas de tal forma que haya trazabilidad de las actividades significativas relativas a la fabricación y control de los medicamentos veterinarios. Todos los registros incluyendo lo referente a los procedimientos de fabricación, control y liberación de todos los lotes, deberán mantenerse por un año, como mínimo, después de la fecha de expiración del producto terminado.

8.1.6 Del listado

Se deberá establecer un listado maestro de documentos fácilmente disponible, que identifique el estado de los mismos y su distribución.

8.1.7 De los documentos obsoletos

Se deberá evitar la utilización de documentos invalidados u obsoletos. Éstos se deberán retirar de todos los puntos de uso. El original del documento obsoleto se deberá mantener en un archivo histórico identificado.

8.2 Documentos exigidos

8.2.1 Del contenido del etiquetado o rotulado

8.2.1.1 Las etiquetas de envases, equipos o instalaciones deberán ser claras, sin ambigüedades y con el formato acordado por el laboratorio fabricante. Además del texto, se permite el uso de colores para identificar su estado (en cuarentena, aceptado, rechazado, limpio).

8.2.1.2 Todos los productos terminados deberán identificarse mediante rotulado según lo establecido en la legislación vigente del país.

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

8.2.2 Especificaciones

Deberá disponerse de especificaciones escritas autorizadas y fechadas por control de calidad para la materia prima, material de envase, empaque, productos intermedios o granel y producto terminado.

8.2.3 Del contenido de las especificaciones de materiales y producto terminado

Las especificaciones de la materia prima, material de envase, empaque, productos intermedios o granel y producto terminado, deberá incluir:

- a) Nombre del material o producto, (denominación común internacional, cuando corresponda).

- b) Código de referencia interna.
- c) Referencias farmacopeicas o de libros oficiales reconocidos por el país, si las hubiere.
- d) Fórmula química (cuando aplique).
- e) Requisitos cuali y cuantitativos con límites de aceptación (cuando aplique).
- f) Las técnicas analíticas o procedimiento.
- g) Procedimiento de muestreo.
- h) Muestra del material impreso (cuando aplique).
- i) Cantidad requerida para la muestra y/o contra muestra (cuando aplique) de retención.
- j) Condiciones de almacenamiento y precauciones.
- k) Proveedores aprobados y marcas comerciales (cuando aplique).
- l) Descripción de la forma farmacéutica y detalles de empaque (cuando aplique).
- m) Periodo de vida útil (cuando aplique).

8.2.4 Actualizaciones

Deberá haber una revisión periódica de las especificaciones analíticas y dejar constancia de su registro.

8.2.5 Fórmula maestra

Se deberá contar con una fórmula maestra para cada producto y tamaño del lote a fabricar.

8.2.6 Contenido de la fórmula maestra

La fórmula maestra deberá incluir:

- a) El nombre y código del producto correspondiente a su especificación.
- b) Una descripción de la forma farmacéutica, concentración del/los principio/s activo/s y tamaño del lote.
- c) Fórmula cuali-cuantitativa expresada en unidades del sistema internacional, que incluya todas las materias primas a emplearse (haciendo mención de cualquier sustancia que pueda desaparecer durante el proceso), usando el nombre y código que es exclusivo para cada material.
- d) Una lista del material de empaque primario y secundario a emplearse, indicando la cantidad de cada uno, usando el nombre y código que es exclusivo para cada material.
- e) Una indicación del rendimiento esperado con los límites de aceptabilidad y de los rendimientos intermedios pertinentes, en los casos que corresponda.
- f) Indicación del área y de los principales equipos a ser empleados.
- g) Instrucciones detalladas de los pasos a seguir en el proceso de producción
- h) Instrucciones referentes a los controles durante el proceso, con sus límites.

- i) Cuando fuere necesario, instrucciones para el almacenamiento de los productos, incluyendo el contenedor, el etiquetado y cualesquiera otras condiciones de almacenamiento.
 - j) Precauciones especiales que deberán tomarse en cuenta.
 - k) Nombre, firma y fecha de las personas responsables de aprobar la fórmula maestra.
 - l) Instrucciones referentes a los controles durante el proceso, con sus límites.
 - m) Cuando fuere necesario, instrucciones para el almacenamiento de los productos, incluyendo el contenedor, el etiquetado y cualesquiera otras condiciones de almacenamiento.
- i) Precauciones especiales que deberán tomarse en cuenta.
 - j) Nombre, firma y fecha de las personas responsables de aprobar la fórmula maestra.

8.2.7 Relación entre la Fórmula Maestra y el dossier de Registro Sanitario

Las fórmulas maestras de todos los productos fabricados, deberán coincidir con las fórmulas presentadas en la documentación para obtención del registro sanitario.

8.2.8 Emisión de la orden de producción

La orden de producción correspondiente a un lote deberá ser emitida por el departamento de producción o cualquier otra instancia superior, según la organización de la empresa conteniendo y contener la información necesaria para la producción, la cual deberá ser una copia exacta del registro de la fórmula maestra (que al asignarle un código de lote se convierte en orden de producción). Deberá estar autorizada por el responsable designado por el establecimiento.

8.2.9 Contenido de la orden y del registro de producción

Además de lo indicado en la fórmula maestra, deberá contener lo siguiente:

- a) Código o número de lote.
- b) Fecha de inicio y finalización de la producción.
- c) Fecha de expiración del producto.
- d) Firma de las personas que autorizan la orden de producción.
- e) Número de lote de la/s materia/s prima/s.
- f) Firma de la persona que despacha, recibe y verifica los insumos.
- g) Firma de las personas que intervienen y supervisan los procesos.
- h) Resultados de los análisis del producto en proceso.
- i) Hojas para el registro de controles durante el proceso y espacio para anotar observaciones y para la firma.
- j) Declaración del rendimiento teórico previsto con los límites de aceptación y de rendimientos intermedios significativos.
- k) Indicaciones de las precauciones necesarias para el almacenamiento del producto a granel si fuera necesario.

l) Instrucciones para la toma de muestras en las etapas que sean necesaria.

8.2.10 Del contenido de la orden de envasado y empaque

Además de lo indicado en la fórmula maestra, la orden de envasado y empaque, deberá incluir lo siguiente:

- a) Código o número de lote.
- b) Cantidad del producto a envasar o empaçar.
- c) Fecha de inicio y finalización de las operaciones de acondicionamiento.
- d) Fecha de expiración del producto.
- e) Firma de las personas que autorizan la orden de envase y empaque.
- f) Número de lote de cada material de envase y empaque utilizado.
- g) Firma de la persona que despacha, recibe y verifica los insumos.
- h) Firma de las personas que intervienen y supervisan los procesos.
- i) Hojas para el registro de controles durante el proceso y espacio para anotar observaciones y para la firma.
- j) Muestras del material de acondicionamiento impreso que se haya utilizado, incluyendo muestras con el número de lote, fecha de expiración y cualquier impresión suplementaria.
- k) Cantidades de los materiales impresos de acondicionamiento que han sido devueltos al almacén o destruidos y las cantidades de producto obtenido, con el fin de obtener la conciliación de los mismos.
- l) Número de registro sanitario del producto.

8.3 Procedimientos y registros de producción

8.3.1 Procedimientos

8.3.1.1 Se deberá contar con procedimientos escritos para el control de la producción y demás actividades relacionadas. Su aprobación deberá registrarse de conformidad con el registro de firmas, inmediatamente después de su realización. Cualquier desviación de los procedimientos que pueda afectar la calidad del producto por un evento atípico, deberá quedar registrada y justificada.

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

8.3.2 El registro de los lotes

8.3.2.1 Cada lote de producto deberá generar registros de producción y control para garantizar el cumplimiento de los procedimientos escritos y aprobados.

8.3.2.2 La unidad de calidad deberá revisar y aprobar todos los registros de producción y control de cada lote terminado, para verificar el cumplimiento de los procedimientos escritos y aprobados. Cualquier desviación no justificada deberá ser ampliamente investigada, la cual deberá extenderse a otros lotes afectados y a otros productos que puedan estar asociados con la discrepancia encontrada.

8.3.3 Archivo y conservación

Deberá existir un procedimiento escrito para el archivo y conservación de la documentación de un lote de producción finalizado.

8.3.4 Procedimientos operativos estándar (POE's), protocolos y registros

Deberá disponerse de procedimientos o protocolos escritos y registros correspondientes de las actividades realizadas sobre:

- 1) Mantenimiento, limpieza y sanitización de edificios e instalaciones.
- 2) Uso, mantenimiento, limpieza y sanitización de equipos y utensilios.
- 3) Sanitización y mantenimiento de tuberías y de las tomas de fluidos.
- 4) Calibración y calificación de equipo.
- 5) Asignación de número de lote.
- 6) Inducción y capacitación del personal.
- 7) Control de enfermedades.
- 8) Uso y lavado de uniformes.
- 9) Control de las condiciones ambientales.
- 10) Prevención y exterminio de plagas (contemplando la no contaminación de equipos, materias primas, material de acondicionamiento y producto terminado, con insecticidas, agentes de fumigación y materiales de saneamiento).
- 11) Recolección, clasificación y manejo de basuras y desechos.
- 12) Muestreo y análisis de materias primas, productos intermedios o a granel, productos terminados y materiales.
- 13) Control de trazas (cuando aplique).
- 14) Liberación de lote (que incluya cómo se elabora y aprueba el registro del lote).
- 15) Calificación de áreas.
- 16) Validaciones.
- 17) Resultados fuera de especificación y/o tendencia.
- 18) Revisión anual de producto (RAP).
- 19) Desvíos y reclamaciones.
- 20) Devoluciones.
- 21) Retiro del mercado.
- 22) Auto inspecciones, auditorías internas y auditorías de la calidad.

- 23) Aprobación y control de proveedores.
- 24) Estudios de estabilidad.
- 25) Acciones correctivas y preventivas.
- 26) Control de cambios.
- 27) Recepción, reproducción, mantenimiento, uso, manejo y disposición de animales de laboratorio.
- 28) Cualquier otro que sea necesario.

9 Producción

9.1 Generalidades

De conformidad con las autorizaciones de fabricación, en las operaciones de producción se deberá cumplir procedimientos claramente definidos con el objeto de obtener productos que reúnan las condiciones de calidad exigidas. Las operaciones sobre productos diferentes o mismos productos y diferentes series o lotes, no deberán ser llevadas a cabo de forma simultánea o consecutivamente en la misma sala o área.

9.1.1 Las operaciones

Todas las operaciones de manejo de materiales y productos, tales como recepción, cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, despacho, dispensación, transporte, elaboración, envasado y distribución, deberán efectuarse de conformidad con procedimientos o instrucciones escritas y debidamente registradas.

9.1.2 Desvíos

Deberá evitarse cualquier desvío de las instrucciones o procedimientos. Cuando haya que efectuar algún desvío, éste deberá ser aprobado por escrito por la persona designada con participación de la unidad de calidad, el responsable del proceso y otro departamento, si fuese necesario y de acuerdo con un procedimiento escrito y autorizado.

9.1.3 El reproceso y/o retrabajo

Solo en casos excepcionales habrá de reprocesarse los productos rechazados. Será permitido solamente si no se ve afectada la calidad del producto, si reúnen todas las especificaciones y si se efectúa de conformidad con un proceso bien definido y autorizado, una vez realizada la evaluación de los riesgos existentes. Se deberá registrar el reprocesado y asignarse un nuevo código o número al lote reprocesado. El producto no podrá ser reprocesado una vez que haya salido del laboratorio fabricante.

9.1.4 Registros

Deberán mantenerse registros de los controles efectuados durante el proceso, los cuales formarán parte de los registros de los lotes.

9.1.5 Uso del área

No deberán llevarse a cabo operaciones simultáneas con diferentes productos o mismo producto con distintas series o lotes en la misma sala o área, excepto que se utilicen sistemas cerrados de producción o que no exista riesgo de mezcla o contaminación cruzada. Esta disposición no abarca al área de empaque secundario siempre y cuando cuenten con líneas definidas y separadas.

9.1.6 Identificación

Durante todos los procesos, los materiales, producto a granel, equipos y áreas utilizadas, deberán identificarse como mínimo con: nombre del producto que se esté elaborando, código o número de lote y fase del proceso.

9.1.7 Muestreo

La toma de la muestra de los productos intermedios y de los productos terminados, deberá basarse en criterios estadísticos relacionados con la variabilidad del proceso, los niveles de confiabilidad y el grado de precisión que se requiere, realizándose en la misma área de producción.

9.1.8 Uso exclusivo de las áreas y equipo de producción

No se deberá utilizar las áreas y el equipo destinado a la producción de medicamentos veterinarios para producir otro tipo de productos (por ejemplo, ectoparasiticidas).

9.2 Prevención de la contaminación

9.2.1 De la contaminación

Se deberá evitar la contaminación en todas las fases de producción. Los productos y materiales deberán protegerse de la contaminación microbiana, química, física o de otro tipo de contaminación que incida en la calidad del producto.

9.2.2 Contaminación cruzada

La contaminación cruzada deberá evitarse mediante las medidas técnicas o procedimientos, tales como:

- a) Áreas de dedicación exclusiva o procesos bajo mecanismos de autocontención.
- b) Existencia de esclusas.
- c) Áreas con diferenciales de presión.
- d) Sistemas de inyección-extracción que garanticen la calidad de aire.
- e) Uso de ropa protectora y equipo de protección personal dentro de las áreas en las que se elaboren productos con riesgo especial de contaminación cruzada.
- f) Uso de procedimientos de limpieza y sanitización validados.
- g) Métodos analíticos validados para la detección de residuos de sustancias que lo requieran.
- h) Utilización de etiquetas con la situación del estado de limpieza del equipo y áreas.

9.2.3 Verificación de las medidas adoptadas

Deberá verificarse periódicamente la eficacia de las medidas destinadas a prevenir la contaminación cruzada. Dicha verificación se deberá hacer de conformidad con procedimientos de operación.

9.2.4 Contaminación microbiana para productos no estériles

Para productos no estériles, se deberán establecer y cumplir procedimientos escritos y validados a fin de evitar la contaminación con microorganismos patógenos y mantener los recuentos microbianos dentro de especificaciones.

9.3 Controles en proceso

9.3.1 Despeje de línea

Antes de iniciar cualquier proceso productivo o de empaque, se deberá asegurar que el área de trabajo (incluidas las líneas de empaque) y los equipamientos (incluidas las máquinas de impresión) estén limpios y libres de cualquier producto, residuos de productos, etiquetas, materiales o documentos usados en un proceso previo y que no son necesarios para las operaciones previstas. El proceso deberá ejecutarse según los procedimientos establecidos y registrarse bajo los mecanismos definidos por la empresa.

9.3.2 De los controles Durante el proceso

En todo momento del proceso, los materiales, contenedores del granel, equipamiento, áreas y línea de empaque, deberán identificarse con el proceso que se está llevando a cabo. Los controles deberán realizarse dentro de las áreas de producción siempre que no pongan en riesgo la producción.

9.3.3 Controles en línea durante el envasado y empaque

Deberá incluir al menos los siguientes controles:

- a) La apariencia general de los envases.
- b) Si el material de acondicionamiento está completo.
- c) La impresión y sobreimpresión es correcta y legible.
- d) Verificar la integridad de los sellos de los envases.
- e) El funcionamiento adecuado de los monitores o controles de línea.

9.3.4 Controles microbiológicos

Deberán realizarse y registrarse los controles microbiológicos de superficie, ambiente y de operarios de acuerdo con un programa y procedimiento establecido que defina las especificaciones de cumplimiento.

9.3.5 Controles ambientales

9.3.5.1 Se deberán llevar a cabo y registrarse los controles ambientales de las áreas (temperatura, humedad, presión y luz) cuando lo requiera el proceso.

9.3.5.2 Cuando se utilicen materiales y productos secos en la producción, deberán tomarse precauciones especiales para prevenir la generación y diseminación de polvo.

9.3.6 El material impreso

El material impreso para la rotulación de cada lote, deberá ser cuidadosamente inspeccionado, a intervalos regulares, para verificar y documentar que su identidad corresponde con la rotulación especificada en el registro de producción. Deberá verificarse el correcto funcionamiento de los equipamientos (lectores electrónicos de códigos, contadores de etiquetas, entre otros) y prestarse especial atención cuando se utilicen etiquetas y sobreimpresiones fuera de la línea de empaque o cuando estas operaciones se efectúen a mano.

9.3.7 Del tiempo de etiquetado

El etiquetado deberá efectuarse después del envasado y cierre, si se demora, se deberán tomar medidas para asegurar que no haya confusión o errores en el etiquetado.

9.3.8 Muestras tomadas en proceso

Las muestras tomadas de la línea de producción, envasado y de empaque no deberán volver a la misma.

9.3.9 Desviaciones de rendimiento

Cualquier desviación significativa del rendimiento esperado deberá ser investigada y registrada.

9.3.10 La conciliación

Se deberán establecer procedimientos escritos, para conciliar las cantidades de etiquetas entregadas, usadas, devueltas en buen estado y destruidas. Se deberá realizar una evaluación de las diferencias encontradas e investigar sus causas. Los resultados, conclusiones y acciones correctivas deberán registrarse.

10 Aseguramiento de la calidad

10.1 Generalidades

10.1.1 El aseguramiento de la calidad es responsabilidad de la dirección de la empresa y exige la participación y el compromiso del personal de los diferentes departamentos y a todos los niveles dentro de la empresa. Para asegurar la calidad es necesaria la existencia de una política de calidad definida y documentada en un sistema de garantía o aseguramiento de la calidad.

10.1.2 El sistema deberá asegurar que:

- a) Los medicamentos veterinarios se diseñen y desarrollen de forma que se tenga en cuenta lo requerido por las buenas prácticas de fabricación, las buenas prácticas de laboratorio y las buenas prácticas clínicas, disponiéndose de los protocolos y registros correspondientes.
- b) Las operaciones de producción y control deberán estar claramente especificadas por escrito de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación.
- c) Las responsabilidades del personal directivo estén claramente especificadas y divulgadas.
- d) Se tengan requisitos establecidos para el abastecimiento y utilización de la materia prima, materiales de envase y empaque y en la preparación de los productos.
- e) Se realiza una evaluación y aprobación de los diferentes proveedores.
- f) Se realizan todos los controles necesarios de las materias primas, los productos intermedios o a granel y cualquier otro tipo de controles durante el proceso, además, que se lleven a cabo las calibraciones y validaciones.
- g) El producto terminado se ha elaborado y controlado de forma correcta, según procedimientos definidos.
- h) Exista un procedimiento para la recopilación de la documentación del producto que se ha elaborado.
- i) Los medicamentos no se venden o suministran antes de que una persona autorizada haya aprobado que cada lote de producción se ha fabricado y controlado de acuerdo con los requisitos de la autorización de comercialización.
- j) Se tomen medidas adecuadas para asegurar, que los medicamentos veterinarios sean almacenados, distribuidos y manipulados de manera que la calidad se mantenga durante todo el período de vida útil.

- k) Se cuente con un procedimiento de auto inspección y auditoría de la calidad que evalúa periódicamente la efectividad y aplicabilidad del sistema de aseguramiento de la calidad.
- l) Las desviaciones sean reportadas, investigadas y registradas.
- m) Haya un sistema para la aprobación de los cambios que puedan tener un impacto en la calidad del producto.
- n) Se evalúe regularmente la calidad de los productos con el propósito de verificar que el proceso sea consistente y se asegure su mejora continua.
- o) Existan procedimientos, programas y registros de los estudios de estabilidad de los productos, los cuales garanticen las condiciones apropiadas de manejo almacenamiento y fecha de expiración.
- p) Exista un plan maestro de validación y su cumplimiento.
- q) Los raticidas, insecticidas, agentes de fumigación y materiales de sanitización, entre otros, no contaminen el equipamiento, materias primas, materiales de empaque, materiales en proceso o productos finales.

11 Control de calidad

11.1 Generalidades

Control de la calidad es la parte de las buenas prácticas de manufactura relacionada con el muestreo, las especificaciones y pruebas, así como de la organización, documentación y los procedimientos de liberación, llevando a cabo las pruebas necesarias y relevantes de tal manera que los materiales no se liberen para su uso ni los productos se vendan o suministren hasta que su calidad sea satisfactoria. Sin embargo, control de la calidad no deberá limitarse sólo a las operaciones de laboratorio, sino que deberá involucrarse en todas las decisiones que afecten la calidad del producto.

11.1.1 Independencia

Deberá existir una unidad de la calidad que se encargue del control de la calidad, la cual deberá ser independiente de producción y estar bajo la responsabilidad de un profesional calificado y con experiencia. Contará con los recursos adecuados que garanticen que todas las decisiones se realicen de forma confiable.

11.1.2 Obligaciones de la unidad

La unidad de control de la calidad tendrá entre otras obligaciones las siguientes: establecer, validar, verificar e implementar todos los procedimientos de control de la calidad; evaluar, mantener y conservar las muestras de referencia de materiales y productos; garantizar el etiquetado correcto de los envases, de materiales y productos; garantizar que la estabilidad de los productos se realice; participar en la investigación de reclamos relativos a la calidad del producto; participar en el control del ambiente y cualquier otra actividad pertinente a las operaciones de control de la calidad. Estas operaciones se realizarán de acuerdo con procedimientos escritos y deberán quedar registradas.

11.1.3 De la aprobación de los productos terminados

La aprobación de cada lote de productos terminados, deberá realizarlo la persona responsable de la misma, después de evaluar debidamente que, dicho lote está conforme con las especificaciones establecidas, incluyendo las condiciones de producción, análisis en proceso y la documentación para su aprobación final.

11.1.4 Desvíos

Cualquier desviación de los parámetros escritos deberá ser investigada y documentada, dando seguimiento a las acciones correctivas.

11.1.5 Acceso del personal de control de la calidad

El personal de control de la calidad deberá tener acceso a las áreas de producción con fines de muestreo, inspección, investigación y otros trabajos relacionados con las Buenas Prácticas de Manufactura.

11.1.6 Los equipos de control de la calidad

La unidad de control de la calidad deberá contar con el equipo necesario para realizar los análisis requeridos. En caso de no contar con equipo requerido para efectuar todos los análisis, deberá contratar los servicios analíticos de un laboratorio de control de la calidad debidamente autorizado.

11.1.7 Del mantenimiento y calibración del/los equipo/s

El/los equipo/s de la unidad de control de calidad deberá tener programas y registros escritos de mantenimiento, verificación y calibración, para asegurar su funcionamiento correcto y la validez de los resultados.

11.2 Documentación

11.2.1 Documentos de control de la calidad

La unidad de control de la calidad deberá tener como mínimo a su disposición lo siguiente:

- a) Especificaciones de toda materia prima y material de acondicionamiento.
- b) Procedimiento para manejo de muestra de retención.
- c) Metodología analítica para el análisis de materia prima y producto terminado, con su referencia.
- d) Procedimientos de control y resultados de las pruebas (incluyendo los documentos de trabajo utilizados en el análisis y registros de laboratorio).
- e) Informes y certificados analíticos.
- f) Registro de las condiciones ambientales, cuando aplique.
- g) Procedimientos y registros de validación de los métodos de ensayo.
- h) Procedimientos, protocolos y registros para la calibración y calificación de instrumentos y equipos.
- i) Procedimientos y registros del mantenimiento del equipo.
- j) Procedimiento de selección y calificación de proveedores.
- k) Procedimiento y programa de limpieza y sanitización de áreas.
- l) Procedimiento para el uso de instrumental.
- m) Procedimiento para la aprobación y rechazo de materiales y producto terminado.
- n) Procedimiento para el mantenimiento de instalaciones de control de la calidad.

- o) Procedimiento para el manejo y desecho de solventes.
- p) Procedimiento para la recepción, identificación, preparación, manejo y almacenamiento de reactivos y estándares.
- q) Procedimiento para el lavado de cristalería.
- r) Cualquier otro procedimiento que sea necesario en la unidad de control de la calidad.

11.2.2 El archivo de control de la calidad

Cualquier documentación de control de la calidad relativa a un lote deberá conservarse según la legislación del país.

11.3 Muestreo

11.3.1 Procedimiento de muestreo

El procedimiento deberá contener como mínimo lo siguiente:

- a) El método y plan de muestreo.
- b) El equipo que deberá utilizarse.
- c) La cantidad de muestra que deberá recolectarse.
- d) Instrucciones para la eventual subdivisión de la muestra.
- e) Tipo y condiciones del envase que deberá utilizarse para la muestra.
- f) Identificación de los recipientes muestreados.
- g) Precauciones especiales que deberán observarse, especialmente en relación con el muestreo de material estéril o de uso delicado.
- h) Condiciones de almacenamiento.
- i) Instrucciones de limpieza y almacenamiento del equipo de muestreo.

11.3.2 Representatividad de las muestras

La cantidad de muestra deberá ser estadísticamente representativa del lote de materiales, productos intermedios y productos terminados, tomándose al inicio, medio y final del proceso y ser suficiente para realizar los análisis por duplicado.

11.3.3 Identificación de las muestras

Las etiquetas deberán indicar:

- a) Nombre del material o producto.
- b) Cantidad.
- c) Número de lote.
- d) Fecha de muestreo.
- e) Recipientes de los que se han tomado las muestras.
- f) Nombre y firma de la persona que realiza el muestreo.

11.3.4 Muestras de referencia

Deberán conservarse muestras de referencias de cada lote de ingredientes activos y producto terminado hasta un año después de la fecha de expiración, en cantidad suficiente para permitir dos análisis completos. Los productos terminados, se conservarán en su empaque final y en las condiciones de almacenamiento según la especificación del producto.

11.4 Metodología analítica

11.4.1 Métodos

Los métodos analíticos deberán estar escritos, aprobados y validados. Si se utilizan métodos farmacopólicos, deberán verificarse.

11.4.2 Registro de datos de los análisis

Los resultados de los análisis realizados quedarán registrados en los correspondientes protocolos que incluirán, como mínimo, los siguientes datos:

- a) Nombre del material o producto.
- b) Forma farmacéutica (cuando aplique).
- c) Presentación farmacéutica (cuando aplique).
- d) Número de lote.
- e) Nombre del fabricante y proveedor, cuando se declare.
- f) Referencias de las especificaciones y procedimientos analíticos pertinentes.
- g) Resultados de los análisis, con observaciones, cálculos, gráficas, cromatogramas, registros de los instrumentos y referencias.
- h) Fecha de los análisis.
- i) Firma registrada de las personas que realicen los análisis.
- j) Firma registrada de las personas que verifiquen los análisis y los cálculos.
- k) Registro de aprobación o rechazo (u otra decisión sobre la consideración del producto), fecha y firma del responsable designado.

11.4.3 Controles

Todos los controles durante el proceso de producción, deberán ser llevados a cabo por personal asignado en dicho proceso, de acuerdo con los métodos aprobados por la unidad de la calidad y sus resultados quedarán registrados.

11.4.4 Reactivos químicos, medios de cultivo, patrones y cepas de referencia

11.4.4.1 Los reactivos químicos, medios de cultivos, patrones y cepas de referencia deberán ser recibidos, preparados, identificados, trazables, conservados y utilizados de acuerdo con instrucciones definidas y escritas, manteniendo un control sobre las fechas de expiración.

11.4.4.2 Los reactivos elaborados en el laboratorio deberán ser preparados de acuerdo con procedimientos escritos, y apropiadamente etiquetados.

11.4.4.3 Los controles, ya sean positivos o negativos, deberán ser aplicados para verificar la aptitud de los medios de cultivo cada vez que sean preparados y utilizados. El tamaño del inoculador utilizado en controles positivos deberá ser apropiado a la sensibilidad requerida.

11.4.4.4 Siempre que existan estándares de referencia oficiales, éstos deberán preferentemente ser utilizados.

11.4.4.5 Los estándares de referencia oficiales deberán ser utilizados sólo para el propósito descrito en la monografía apropiada.

11.4.4.6 Los estándares de referencia preparados por el productor deberán ser testeados, liberados y almacenados de la misma forma que los estándares oficiales. Éstos deberán ser mantenidos bajo la responsabilidad de una persona designada en un área segura.

11.4.4.7 Los estándares secundarios o de trabajo pueden ser establecidos mediante la aplicación de pruebas apropiadas y chequeos en intervalos regulares para asegurar la estandarización.

11.4.4.8 Todos los estándares de referencia domésticos deberán ser estandarizados contra un estándar de referencia oficial, cuando estuviera disponible, inicialmente y a intervalos regulares en lo sucesivo.

11.4.4.9 Todos los estándares de referencia deberán ser almacenados y utilizados de tal manera que no afecte adversamente su calidad.

11.4.5 De la rotulación de reactivos y estándares de referencia

11.4.5.1 Los reactivos de laboratorio se rotularán con la concentración, factor de estandarización, fecha de preparación, fecha de vencimiento, fecha de re-estandarización y la firma y fecha de la persona que los preparó, detallando las condiciones específicas de almacenamiento. Además, en el caso de las soluciones volumétricas, se indicará la última fecha de valoración y concentración.

11.4.5.2 Los estándares de referencia deberán rotularse con al menos la siguiente información: nombre del material, número de tanda o lote y número de control (codificación interna), fecha de preparación (si aplica), tiempo de vida útil, potencia, condiciones de almacenamiento.

11.5 Estabilidad

11.5.1 Generalidades

La unidad de calidad y/o de investigación y desarrollo deberá realizar la evaluación de los productos terminados, con el fin de garantizar que el producto cumpla con las especificaciones de calidad durante su vida útil. La estabilidad deberá determinarse antes de la comercialización y también después de cualquier modificación significativa en la fabricación de los productos, aplicando los métodos de estabilidad acelerada, estabilidad en estante o de largo plazo según la normativa vigente.

11.5.2 Programa y protocolo

La unidad de calidad y/o de investigación y desarrollo, deberá contar con un programa permanente y protocolos para la determinación de la estabilidad de los productos, que incluya:

- a) Descripción completa del producto.
- b) Parámetros y métodos de pruebas.
- c) Cantidad suficiente del producto.
- d) Cronograma de pruebas.
- e) Condiciones especiales de almacenamiento.
- f) Resumen de todos los datos obtenidos (informe, cálculos, conclusiones).

11.5.3 La vida útil

Se deberán establecer fechas de caducidad y condiciones de almacenamiento basados en el estudio de estabilidad que corresponda.

12 Producción, almacenamiento y análisis por contrato

12.1 Generalidades

La producción, almacenamiento y análisis por contrato deberán definirse, aprobarse y controlarse correctamente. Se deberá establecer un contrato por escrito entre el contratante y el contratista (contratado) en el que se establezcan claramente las obligaciones de cada parte.

12.1.1 Contratos a terceros

La producción, el almacenamiento y el análisis de productos por terceros deberán ser definidos, de mutuo consentimiento por medio de un contrato, mediante instrumento público debidamente autorizado.

12.1.2 Obligaciones del contrato

El contrato deberá estipular claramente las obligaciones de cada una de las partes, en relación con el abastecimiento de materias primas y/o materiales de envase y empaque, la fabricación, manejo, almacenamiento, control y liberación del producto.

12.1.3 Liberación de lotes

En el contrato se deberá establecer claramente la persona responsable de autorizar la liberación de cada lote para su comercialización y de emitir el certificado de análisis.

12.1.4 Contenido del contrato

El contrato a terceros deberá contemplar como mínimo los siguientes aspectos:

- a) Deberá ser redactado por personas competentes y autorizadas.
- b) Aceptación de los términos del contrato por las partes.
- c) Aceptación del cumplimiento de la presente Norma.
- d) Abarcar la producción, el almacenamiento y el análisis o cualquier otra gestión técnica relacionada con éstos.
- e) Deberá describir el manejo de materias primas, material de acondicionamiento, gráneles y producto terminado, en caso de que sean rechazados.
- f) Permitir el ingreso del contratante o de las autoridades reguladoras a las instalaciones del contratista (contratado), para auditorías.
- g) Permitir el ingreso del contratista (contratado) a las instalaciones del contratante.
- h) Listar cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato.

12.2 Contratante

12.2.1 Responsabilidades del contratante

El contratante deberá asegurarse que el contratista (contratado):

- a) Cumpla con los requisitos legales para su funcionamiento.
- b) Cumpla con las buenas prácticas de manufactura, almacenamiento de laboratorio y clínicas, según corresponda, con instalaciones, equipo, conocimientos y experiencia para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo contratado.
- c) Posea certificado vigente de buenas prácticas de manufactura y de almacenamiento, según corresponda.
- d) Entregue los productos elaborados cumpliendo con las especificaciones correspondientes y que han sido aprobados por una persona calificada.
- e) Entregue los certificados de análisis con su documentación de soporte, cuando aplique según contrato.

12.3 Contratista

12.3.1 De las responsabilidades del contratista (contratado)

El contratista (contratado) deberá asegurarse que el contratante:

- a) Cumpla con los requisitos legales para su funcionamiento.
- b) Tramite y obtenga el registro sanitario del producto a fabricar.
- c) Proporcione toda la información necesaria para que las operaciones se realicen de acuerdo con el registro sanitario y otros requisitos legales.

12.3.2 Limitaciones

El contratista no podrá ceder a un tercero en todo o en parte el trabajo que se le ha asignado por contrato, excepto que haya consentimiento por escrito del contratante, en cuyo caso, deberá mantenerse registro del consentimiento en el contrato original. Además, deberá abstenerse de llevar a cabo cualquier actividad que pueda afectar la calidad del producto fabricado o analizado.

13 Validación

13.1 Generalidades

Los estudios de validación constituyen una parte esencial de las buenas prácticas de manufactura, deberán efectuarse de acuerdo con un plan maestro y su programa quedando registro del informe final.

13.1.1 Organización

Deberá existir un comité multidisciplinario responsable de coordinar e implementar el plan maestro y todas las actividades de validación debiendo existir equipos conformados por expertos en los diferentes aspectos a validar.

13.2 Protocolos e informes

Deberán existir protocolos de validación que describan el procedimiento a seguir para ejecutar la validación, incluyendo los rangos de cumplimiento y su respectiva referencia, si corresponde, así como un informe final o dictamen que resuma los resultados y conclusiones obtenidas, los mismos deberán estar debidamente autorizados y archivados. Además, deberán resguardarse todas las evidencias que respalden los resultados obtenidos por el periodo que esté vigente la validación.

13.3 Calificación y validación

13.3.1 Se deberán realizar y documentar las calificaciones y validaciones de:

- a) Equipos de producción y de control de la calidad.
- b) Métodos analíticos.
- c) Procesos de producción de estériles y no estériles.
- d) Procedimientos de limpieza.
- e) Sistemas de agua.
- f) Sistemas de aire.
- g) Sistemas de vapor (calderas, marmitas y otros).
- h) Instalaciones.
- i) Sistemas informáticos, cuando aplique.
- j) Cualquier proceso o sistema de apoyo crítico utilizado por el fabricante.

13.3.2 La validación de los procesos de producción de estériles, no estériles y de limpieza deberá priorizarse según análisis de riesgo.

13.4 Nueva fórmula

Cuando se adopte una nueva fórmula o método de preparación, se deberán tomar medidas para demostrar que las modificaciones realizadas dan como resultado un producto que consistentemente posee la calidad exigida.

13.5 Validación de modificaciones

Deberán validarse las modificaciones importantes del proceso de producción, incluyendo cualquier cambio en el equipo, condiciones de las áreas de producción o en los materiales que puedan influir en la calidad del producto o en la reproducibilidad del proceso.

13.6 Revalidación

Deberán establecerse procesos y procedimientos sobre la base de un estudio de validación y deberán ser objeto de revalidación periódica de forma crítica para garantizar que siguen siendo capaces de proporcionar los resultados previstos.

14 Quejas, reclamos y retiro de productos

14.1 Generalidades

Deberá existir un sistema de recepción, investigación y seguimiento de las quejas y reclamos. Todo reclamo, queja, retiro o cualquier información relativa a productos posiblemente defectuosos deberán ser objeto de una investigación de acuerdo con procedimientos escritos. Deberá existir un sistema para retirar del mercado en forma rápida y efectiva un producto cuando éste tenga un defecto o exista sospecha de ello.

14.2 Reclamos

14.2.1 Seguimiento de la queja o reclamo

Los procedimientos deberán indicar el personal de la empresa que tendrá, dentro de sus funciones y responsabilidad, la recepción de las quejas y reclamos y decidir qué medidas deberán adoptarse en conjunto con personal de otros departamentos involucrados que la asistan en esta tarea.

14.2.2 Procedimientos de quejas y reclamos

El fabricante y/o titular del registro sanitario deberá contar con procedimientos escritos para el manejo de quejas o reclamos. La información mínima que deberá recolectarse incluye lo siguiente:

- a) Nombre del producto.
- b) Forma y presentación farmacéutica.
- c) Código y número de lote del producto.
- d) Fecha de expiración.
- e) Nombre y datos generales de la persona que realizó la queja o el reclamo.
- f) Fecha de la queja o del reclamo.
- g) Motivo de la queja o del reclamo.
- h) Revisión de las condiciones del producto cuando se recibe.
- i) Investigación que se realiza.
- j) Determinación de las acciones correctivas y medidas adoptadas.
- k) Notificación al cliente del resultado de la queja o del reclamo.

14.2.3 Investigación en otros lotes

Si se descubre o sospecha de un defecto en un lote deberán evaluarse otros lotes que pudieran haber sido afectados y tomar las medidas correspondientes.

14.2.4 Registro de acciones y medidas adoptadas

Se deberá tomar nota de todas las acciones y medidas adoptadas como resultado de una queja o reclamo y referirlas en los registros correspondientes al lote en cuestión.

14.2.5 Revisión periódica

Los registros de quejas y reclamos deberán revisarse periódicamente para buscar cualquier indicación de problemas específicos o repetitivos que requieran acción especial y el eventual retiro de productos comercializados.

14.3 Retiros

14.3.1 Orden de retiro

La orden de retiro de un producto del mercado, puede ser emitida por la autoridad reguladora o por el fabricante y/o titular del registro.

14.3.2 Responsabilidad

Deberá asignarse un responsable de la coordinación y ejecución, independiente del departamento de ventas. El retiro de productos se deberá realizar de acuerdo con un procedimiento escrito. El responsable del retiro deberá tener fácil acceso a los registros de distribución.

14.3.3 Procedimientos

Deberá haber procedimientos establecidos por escrito, comprobados y actualizados periódicamente, con el fin de organizar que las actividades de retiro se realicen en forma rápida y efectiva.

14.3.4 Informe de retiro

Deberá registrarse el proceso de retiro y redactarse un informe sobre el mismo, como también conciliarse los datos relacionados con las cantidades de producto distribuido y retirado.

14.3.5 Identificación y almacenamiento de productos retirados

Los productos retirados se identificarán y almacenarán independientemente en un área segura y con acceso restringido, mientras se esté a la espera de una decisión sobre su destino final.

14.3.6 Simulacros de retiro de productos del Mercado

Deberá llevarse a cabo simulacros de retiro de productos del mercado con una periodicidad definida en procedimientos escritos a fin de que el fabricante compruebe que el proceso de retiro es efectivo.

14.3.7 Notificación a las autoridades competentes

Se deberá notificar a la autoridad competente cuando un fabricante considere necesario tomar alguna medida en relación con una fabricación defectuosa, deterioro o cualquier otro problema grave de calidad de un producto. Esta notificación deberá extenderse a todas aquellas autoridades en las cuales el producto pudo haber sido distribuido.

15 Auto inspección y auditorías de la calidad

15.1 Auto inspección y auditorías de la calidad

15.1.1 Generalidades

El laboratorio fabricante deberá realizar, de forma periódica, auto inspecciones y auditorías de la calidad.

15.1.2 Procedimiento y programa de auto inspecciones y auditorías de la calidad

15.1.2.1 Se deberá definir un procedimiento y un programa de auto inspección y de auditorías de la calidad para verificar el cumplimiento y detectar cualquier desvío en la aplicación de las buenas prácticas de manufactura. Se deberá emitir un informe que incluya los hallazgos, resultados y conclusiones.

15.1.2.2 Las auditorías de la calidad deberán extenderse a los proveedores y contratistas.

15.1.3 Seguimiento

Todas las recomendaciones, referentes a medidas correctivas, deberán ponerse en práctica. El procedimiento de auto inspección y de auditorías de la calidad deberá documentarse e instituirse un programa efectivo de seguimiento y cumplimiento de las acciones correctivas y preventivas.

15.1.4 Frecuencia

La auto inspección y la auditoría de la calidad deberán efectuarse en forma regular de acuerdo con el análisis de riesgo y por lo menos una vez al año en las áreas de calidad y producción. Se podrán hacer en forma parcial, garantizando que, a lo largo del plazo definido, todos los departamentos del laboratorio fabricante han sido auditados.

15.1.5 Personal que ejecuta la auto inspección y la auditoría de la calidad

Las auto inspecciones y las auditorías de la calidad deberán ser realizadas por personal competente en los respectivos campos y tener conocimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura con el fin de evaluar de forma objetiva todos los sistemas. El perfil de este personal deberá estar documentado. Los integrantes pueden pertenecer a la compañía o ser externos a ella.

15.1.6 Auditorías o Inspección de la Autoridad Reguladora

Todo laboratorio fabricante queda sujeto a auditorías o inspecciones periódicas por parte de la autoridad reguladora.

16 Disposición final de medicamentos, materias primas y sus residuos

Los laboratorios fabricantes deberán acatar la normativa vigente en cada país referente a la disposición final de materiales, medicamentos, materias primas, y sus residuos.

Anexo A (normativo)

Fabricación de productos farmacéuticos estériles

A.1 Generalidades

A.1.1 Requisitos

A.1.1.1 El laboratorio fabricante de estos productos deberán tener permiso o licencia sanitaria de funcionamiento correspondiente y cumplir con las buenas prácticas de manufactura, en lo que aplique, además de lo indicado en este anexo.

A.1.1.2 La producción de medicamentos veterinarios estériles deberá estar sujeta a requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de pirógenos.

A.1.2 Áreas de producción

A.1.2.1 La producción de medicamentos veterinarios estériles deberá realizarse en áreas limpias en las que el ingreso se realice a través de esclusas para el personal, equipos y materiales.

A.1.2.2 Las operaciones de preparación de materiales, producción, llenado o envasado y esterilización deberán llevarse a cabo en áreas separadas dentro del área limpia.

A.1.2.3 Las áreas limpias deberán mantenerse de acuerdo con un estándar de limpieza apropiado y suplidas con aire que ha pasado a través de filtros de la eficiencia requerida. Su diseño deberá garantizar que se alcancen los niveles de calidad del aire en funcionamiento o en reposo.

A.1.3 Categorías de producción

Las operaciones de producción de estériles se deberán realizar por alguna de las siguientes categorías:

- a) A es la producción aséptica.
- b) B es la producción con esterilización final.
- c) C es la producción con esterilización por filtración.

A.1.4 Clasificación de las áreas

Las áreas limpias destinadas a la fabricación de preparaciones estériles deberán cumplir con la clasificación de grados A, B, C, D.

A.1.4.1 Grado A

Es el área específica de operaciones de alto riesgo como el llenado o envasado y donde se encuentran las conexiones asépticas. Estas condiciones se consiguen normalmente en cabina de flujo laminar. Los sistemas de flujo laminar deberán proporcionar una velocidad homogénea del aire de 0.36-0.54 m/s en el punto de trabajo 15-30 cm debajo del filtro terminal o del sistema de distribución del aire. La velocidad durante el funcionamiento no deberá ser menor de 0.36 m/s. La uniformidad y efectividad del flujo de aire unidireccional deberá demostrarse llevando a cabo pruebas de visualización del flujo de aire.

A.1.4.1 Grado B

Entorno para el área de grado A, en el caso de preparación y llenado aséptico.

A.1.4.1 Grado C y grado D

Áreas limpias para realizar fases menos críticas de la fabricación de medicamentos veterinarios estériles o actividades en las cuales el producto no esté expuesto directamente.

Tabla A.1 — Clasificación de partículas de aire correspondiente a los diferentes grados

| Grado | En reposo (b) | | En funcionamiento | |
|-------------|--|--------|-------------------|-----------------|
| | Número máximo permitido de partículas/m ³ : | | | |
| | 0.5-5µm | >5 µm | 0.5-5 µm | >5 µm |
| A | 3 520 | 20 | 3 520 | 20 |
| B(a) | 3 520 | 29 | 352 000 | 2 900 |
| C(a) | 352 000 | 2 900 | 3 520 000 | 29 000 |
| D(a) | 3 520 000 | 29 000 | Sin definir (c) | Sin definir (c) |

(a) Con el fin de alcanzar los grados de aire B, C, D, el número de renovaciones del aire deberá ser proporcional al tamaño del área, del equipo y personal presente en la misma. El sistema de aire deberá estar provisto de filtros HEPA, para los grados A, B Y C, los cuales deberán estar ubicados al nivel del techo o pared.

(b) Las orientaciones dadas para el número máximo permitido de partículas en la situación "en reposo", corresponden a la clasificación ISO 14644 de la forma siguiente: Los grados A y B se corresponden con la clase 100, el grado C con la clase 10 000 y el grado D con la clase 100 000.

(c) El requisito y límite de esta área dependerá de la naturaleza de las operaciones que se realicen en ella.

Tabla A.2 — Clasificación de las operaciones para productos con esterilización final

| Grado | Operaciones para productos con esterilización final |
|-------|---|
| A | Llenado de productos con un alto riesgo de contaminación |
| C | Preparación de soluciones con un alto riesgo de contaminación. Llenado de productos |
| D | Preparación de soluciones y componentes para un llenado subsecuente |
| Grado | Operaciones para preparaciones asépticas |
| A | Preparación y llenado aséptico |
| C | Preparación de soluciones que van a ser filtradas |
| D | Manejo de componentes después del lavado |

A.1.5 Control de partículas

A fin de controlar el nivel de partículas de los distintos grados se deberá monitorear las áreas "en reposo" y "en funcionamiento" y documentarse.

A.1.6 Monitoreo microbiológico de las áreas

Se deberán realizar controles microbiológicos de las distintas áreas en funcionamiento y documentarlos. Los resultados deberán incluirse en la documentación del lote para su evaluación al momento de la liberación del producto terminado si el sistema de aire no se encuentra validado.

Tabla A.3^(a) — Límites permitidos para el monitoreo microbiológico

| Grado | Máximo número de microorganismos viables permitidos | | | |
|-------|---|--|---|---|
| | Muestra de aire UFC ^(b) /m ³ | Placas de sedimentación (diámetro 90 mm) UFC/4 horas (c) | Placas de contacto (diámetro 55 mm) UFC/placa | Impresión de guantes (5 dedos) UFC/guante |
| A | <1 | <1 | <1 | <1 |
| B | 10 | 5 | 5 | 5 |
| C | 100 | 50 | 25 | - |
| D | 200 | 100 | 50 | - |

(a) Referencia: Informe OMS 45 Anexo 6 Tabla 3

(b) UFC: Unidades formadoras de colonia

(c) Las placas de sedimentación individuales deberán exponerse no menos de cuatro horas.

A.1.7 Límites de alerta y de acción

Deberá establecerse límites de alerta y de acción y dar seguimiento a las tendencias. Si los límites se superan se deberán adoptar medidas correctivas según los resultados del monitoreo.

A.2 Producción aséptica

A.2.1 Elaboración y llenado

La elaboración y llenado de formas farmacéuticas líquidas, sólidas y semisólidas estériles deberán realizarse con materiales estériles en un ambiente de grado A con un entorno de grado B, cuando el producto esté expuesto.

A.2.2 Traslado de recipientes parcialmente cerrados

El traslado de recipientes parcialmente cerrados, como los utilizados en la liofilización, antes de completar su cerrado, deberá realizarse en un ambiente de grado A con un entorno de grado B o bien en bandejas de transporte cerradas en un ambiente de grado B.

A.3 Producción con esterilización final

A.3.1 Generalidades

A.3.1.1 Las soluciones deberán elaborarse en un ambiente grado C, con el objeto de obtener conteos microbianos y de partículas bajos, aptos para filtración y esterilización inmediatas.

A.3.1.2 Las soluciones pueden elaborarse en ambiente de grado D, siempre que se tomen medidas adicionales para reducir al mínimo la contaminación, con el uso de reactores herméticos.

A.3.1.3 El llenado de preparaciones parenterales, deberá efectuarse en un área de trabajo con flujo de aire laminar Grado A, en un ambiente de grado C y las no parenterales se llenarán en un ambiente grado C.

A.3.1.4 La elaboración y el llenado de productos estériles semisólidos deberán realizarse en un ambiente de grado C antes de la esterilización final.

A.3.2 Condiciones de riesgo

Cuando exista un riesgo inusual de contaminación para el producto por el entorno, debido a que la operación de llenado sea lenta, los recipientes tengan cuello ancho o estén expuestos necesariamente durante más de unos segundos antes de su cierre, el llenado deberá hacerse en un área de grado A con un entorno al menos de grado C.

A.4 Producción con esterilización por filtración

A.4.1 Generalidades

La manipulación de la materia prima y la preparación de soluciones deberán realizarse en un ambiente grado C. Estas actividades pueden efectuarse también en un ambiente grado D, siempre que se tomen medidas adicionales para reducir al mínimo la contaminación, con el uso de reactores herméticos antes de la filtración. Luego de la filtración estéril, el producto deberá manipularse y llenarse en recipientes bajo condiciones estériles en un área de grado A o B con ambiente de grado B o e respectivamente.

A.5 Personal

A.5.1 Número de personas en áreas limpias

En las áreas limpias sólo deberá estar presente el número mínimo de personas necesarias; esto es especialmente importante durante la producción aséptica. Las inspecciones y controles deberán realizarse desde afuera de las áreas limpias.

A.5.2 Capacitación específica del personal

El personal (incluyendo el personal de limpieza y mantenimiento) que trabaja en estas áreas deberá someterse regularmente a programas de capacitación relacionados con las Buenas Prácticas de Manufactura de productos estériles, incluyendo la higiene y conocimientos básicos de microbiología. El ingreso de personas extrañas a las áreas estériles, que no hayan recibido dicha capacitación, deberán ser supervisadas cuidadosamente.

A.5.3 Condiciones de higiene y salud del personal

El personal involucrado en la fabricación de preparaciones estériles deberá mantener altos niveles de higiene y limpieza. Tienen la obligación de informar sobre cualquier situación de salud que pueda influir

en las condiciones ambientales. Deberán efectuarse exámenes periódicos al personal para determinar si existen dichas condiciones.

A.5.4 Ingreso a las áreas limpias

A las áreas limpias no deberán ingresar personas que visten ropa de calle y el personal que ingresa a los vestidores deberá usar uniforme o vestimenta de uso en el laboratorio. Con respecto al cambio, lavado de ropa y aseo personal se deberán seguir procedimientos escritos.

A.5.5 De las restricciones

Las personas que ingresan en las áreas limpias no deberán usar reloj de pulsera, joyas, celulares, radio localizador, cosméticos y ningún instrumento ajeno al uniforme de los cuales puedan desprenderse partículas.

A.5.6 Uniforme o vestimenta para cada grado de área

El tipo y material de ropa deberá ser acorde con el proceso de producción y al grado del área; el uniforme o vestimenta deberá usarse de tal forma que los productos estén protegidos de la contaminación.

A.5.6.1 Grado D

Deberá quedar cubierto totalmente el cabello, la barba y el bigote. Deberá usar un uniforme o vestimenta y zapatos o cubre-zapatos.

A.5.6.2 Grado C

Deberá quedar cubierto totalmente el cabello, la barba y el bigote. Deberá llevarse un uniforme o vestimenta de una o dos piezas, ajustado en las muñecas, con cuello alto, con zapatos o cubre-zapatos. Esta ropa no deberá liberar ninguna fibra ni partícula.

A.5.6.3 Grado A/ B

Un cobertor de cara y de cabeza o escafandra que deberá cubrirlas totalmente; los bordes inferiores de dicho cobertor deberán introducirse dentro del cuello del traje; deberá llevarse un uniforme o vestimenta de una o dos piezas, ajustado en las muñecas, con cuello alto. Deberá usarse mascarilla, guantes estériles de látex que no contengan talco, calzado esterilizado o desinfectado; la parte inferior de los pantalones deberá introducirse dentro del calzado y los extremos de las mangas del uniforme deberán introducirse dentro de los guantes. El uniforme o vestimenta no deberá liberar ninguna fibra ni partícula y deberá retener las partículas producidas por el cuerpo.

A.5.7 Precauciones del uso de uniforme o vestimenta

El uniforme del área no estéril no deberá introducirse al vestidor que conduce directamente a las áreas de grado B y C. El personal de las áreas de grado A o B deberá usar uniforme limpio y estéril, según procedimiento escrito. El uniforme, las mascarillas y los guantes se deberán cambiar en cada sesión de trabajo.

A.5.8 Lavado de uniformes o vestimentas

La limpieza y el lavado del uniforme utilizado en el área limpia deberán efectuarse de tal forma que no se adhieran partículas contaminantes que posteriormente puedan desprenderse de las mismas. Se deberá disponer dentro de las instalaciones de lavandería con un área dedicada para este tipo de uniformes. Las operaciones de lavado deberán efectuarse de conformidad con procedimientos escritos.

A.5.9 Esterilización de uniformes

Las operaciones de esterilización de uniformes o vestimentas deberán efectuarse de conformidad con procedimientos escritos

A.6 Instalaciones

A.6.1 Diseño de las instalaciones

Las instalaciones deberán estar diseñadas para reducir el ingreso de personal de supervisión o control y deberá permitir que todas las operaciones puedan ser observadas desde el exterior, mediante pasillo, sistema de video vigilancia o mecanismos equivalentes.

A.6.2 Características de las áreas

En las áreas limpias, todas las superficies expuestas deberán ser lisas, impermeables, sin fisuras, con bordes sanitarios, que permitan la aplicación repetida de agentes de limpieza, y sanitización. No se permiten puertas corredizas.

A.6.3 Cielorrasos

Los cielorrasos, deberán ser lisos, sellarse herméticamente y ser de un material que facilite su limpieza, para prevenir la contaminación proveniente del espacio libre.

A.6.4 Tuberías, ductos y otros servicios

Las tuberías, ductos y otros servicios (como la iluminación), deberán estar empotrados e instalados de manera que faciliten su limpieza, para evitar contaminación o acumulación de polvo.

A.6.5 Instalaciones de lavado

Las instalaciones para el lavado de utensilios y drenajes son prohibidas en las áreas de grado A, B o C utilizadas para la fabricación aséptica, Cuando sea necesario instalarlas en las áreas grado D, deberán diseñarse, ubicarse y mantenerse de tal manera que se reduzca al mínimo el riesgo de contaminación microbiana. Deberán contar con drenajes y tapas tipo sanitario.

A.6.6 Vestidores

Los vestidores deberán estar diseñados como esclusas y se utilizarán para proporcionar separación física de las diferentes etapas de cambio de uniformes, para minimizar así la contaminación microbiana y por partículas del uniforme o vestimenta. Los vestidores deberán contar con diferenciales de presión. La fase final del vestidor deberá tener en situación de reposo, el mismo grado que el área a la que conduzca. Las instalaciones para el lavado de manos deberán estar ubicadas solamente en la primera fase de los vestidores, nunca en los lugares donde se realizan trabajos asépticos.

A.6.7 Esclusas

Se deberá contar con esclusas para el acceso de personas y materiales, las cuales deberán diseñarse para reducir la contaminación procedente del entorno.

A.6.8 El paso a través de esclusas

Las puertas de una esclusa no deberán abrirse simultáneamente. Deberá disponerse de un sistema de cierre de interbloqueo o un sistema de alarma visual y/o auditiva para prevenir la apertura simultánea de las puertas.

A.6.9 Clasificación del aire en las esclusas

La clasificación del aire requerida para la esclusa depende de su diseño y aplicación.

A.6.10 Efectividad de las esclusas

Las esclusas deberán utilizarse sólo después de verificar su efectividad. Esta verificación deberá tener en cuenta todos los factores críticos de la tecnología de las esclusas, como la calidad del aire del interior y del exterior (entorno) de la esclusa, sanitización, proceso de transferencia e integridad de la esclusa.

A.7 Sistemas de aire

A.7.1 Diferenciales de presión

La entrada de aire filtrado deberá mantener una presión positiva y un flujo de aire respecto a las áreas adyacentes de grado menor en todas las condiciones de trabajo y deberá barrer eficazmente al área. Las áreas adyacentes de grados diferentes deberán tener un diferencial de presión tomando en cuenta el tipo de producto y el método de procesamiento utilizado, así como proveer el nivel de protección requerido para el operario y el medio ambiente.

A.7.2 Medidas de control

Deberá instalarse un sistema de alarma para detectar las fallas en el suministro de aire. Las áreas entre las cuales es importante que haya diferenciales de presión deberán disponer del indicador correspondiente. Los diferenciales de presión se registrarán periódicamente quedando documentados.

A.7.3 Mantenimiento

Cuando sea posible las operaciones de mantenimiento y reparaciones deberán realizarse fuera del área estéril, de lo contrario, deberán llevarse a cabo de acuerdo con un procedimiento que garantice la esterilidad del área o proceso

A.8 Sistemas de agua

A.8.1 Agua para productos farmacéuticos estériles

El agua para productos farmacéuticos estériles se producirá, conservará, distribuirá y almacenará de manera que se evite el crecimiento microbiano, de acuerdo con procedimientos establecidos.

A.8.2 Obtención del agua

Las plantas de tratamiento del agua y los sistemas de distribución deberán diseñarse, construirse y mantenerse de tal manera que asegure un suministro de agua de la calidad apropiada. Ellas no deberán ser operadas más allá de su capacidad de diseño. La obtención de agua para productos farmacéuticos estériles deberá ser a partir de agua previamente tratada por diferentes mecanismos de purificación.

A.8.3 Muestreo

Deberá existir un procedimiento de muestreo en el cual se definan los puntos y su rotación.

A.8.4 Monitoreo

El agua para la producción de productos farmacéuticos estériles deberá monitorearse periódicamente en diferentes puntos de muestreo para detectar contaminación química, microbiológica y endotoxinas. Deberá conservarse registros de los resultados del monitoreo y de cualquier medida adoptada.

A.8.5 Conservación del agua

En la producción, almacenamiento y distribución de agua, se deberá impedir el crecimiento microbiano, recurriendo a una circulación constante del agua y a uno o varios de los siguientes tratamientos: mantener una temperatura superior a los 65 °C, inyección de ozono o tratamiento con luz ultravioleta, sanitización periódica del sistema usando agua caliente o vapor (> 70 °C) o agentes químicos cuando se requiera almacenar para ser utilizada en la producción. Todo sistema aplicado para impedir el crecimiento microbiano deberá estar validado.

A.8.6 Uso del agua

Hasta que el sistema de agua esté validado, cada lote de producción de agua para inyectable deberá ser aprobado por control de la calidad, previa realización de los controles analíticos físico-químicos, microbiológicos y endotoxinas bacterianas.

A.9 Equipo

A.9.1 Esterilización

Los equipos que se utilicen en los procesos de fabricación de productos estériles, deberán ser esterilizados eficientemente por medio de vapor, calor seco u otros métodos.

A.9.2 Mantenimiento

Siempre que sea posible los equipos, accesorios y servicios deberán diseñarse e instalarse de forma que las operaciones, el mantenimiento y las reparaciones se realicen fuera del área estéril. El equipo reparado, cuando ingresa a un área limpia, se sanitizarán y esterilizarán las partes del equipo, cuando sea posible.

A.9.3 Mantenimiento dentro del área

Cuando el mantenimiento de los equipos se efectúa dentro del área limpia, deberán emplearse instrumentos y herramientas esterilizados, el área deberá ser sanitizada y esterilizada, de ser necesario, antes de iniciar el proceso.

A.9.4 Mantenimiento preventivo

Todo el equipo, los sistemas de esterilización, sistema de aire, sistemas de tratamiento, generación, almacenamiento y distribución del agua, deberán ser objeto de validación y un mantenimiento planificado y su posterior utilización deberá ser aprobada.

A.10 Sanitización

A.10.1 Área limpia

La sanitización del área limpia es especialmente importante. Deberá limpiarse de acuerdo con un procedimiento y a un programa escrito de rotación de los sanitizantes y controlarse periódicamente.

A.10.2 Sanitizantes y detergentes

A.10.2.1 Deberán validarse las interacciones entre los diferentes materiales de limpieza empleados. Se deberá validar la limpieza para asegurar que los residuos de desinfectantes puedan ser detectados y ser removidos por el proceso de limpieza.

A.10.2.2 Los sanitizantes y detergentes que se utilicen, deberán someterse a control en cuanto a su contaminación microbiana; las diluciones se deberán mantener en recipientes limpios e identificados

conservándose durante un periodo definido y respaldado mediante datos analíticos. Si un recipiente está parcialmente vacío no deberá completarse a volumen. Los desinfectantes y detergentes utilizados en las áreas grado A y B deberán estar estériles antes de su uso.

A.10.3 Monitoreo microbiológico de las áreas

Durante las operaciones, las áreas limpias deberán monitorearse mediante el conteo microbiano de aire y superficie a intervalos programados. Cuando se llevan a cabo operaciones asépticas, dicho monitoreo deberá ser más frecuente para asegurar que el ambiente esté dentro de las especificaciones. Deberá tenerse en cuenta los resultados del monitoreo, para la posterior autorización de los lotes. Se deberá controlar también regularmente la calidad de aire respecto a la cantidad de partículas.

A.11 Producción

A.11.1 Generalidades

A.11.1.1 Durante todo el proceso de producción deberán tomarse precauciones para minimizar la contaminación, incluidas las fases previas a la esterilización.

A.11.1.2 Las actividades efectuadas en las áreas limpias deberán reducirse al mínimo, especialmente cuando se están efectuando operaciones asépticas y el movimiento de personal deberá ser controlado y metódico, para evitar la liberación excesiva de partículas y microorganismos.

A.11.1.3 La temperatura y humedad del ambiente deberán controlarse.

A.11.2 Componentes, envases y materiales

A.11.2.1 Deberá reducirse al mínimo la presencia de envases y materiales que puedan desprender fibras en áreas limpias y evitarse completamente cuando se está efectuando un proceso aséptico.

A.11.2.2 Los componentes, envases y equipos deberán manipularse de forma que no se contaminen después de su sanitización, Deberán identificarse adecuadamente de acuerdo con la etapa del proceso.

A.11.3 Tiempo de utilización de componentes, envases y equipos

El intervalo entre el lavado, secado y esterilización de los componentes, recipientes de productos a granel y equipos, como también el intervalo entre la esterilización y el uso, deberán ser lo más breves posibles y deberán someterse a un límite de tiempo según procedimiento escrito.

A.11.4 Intervalo de preparación y filtración

Deberá definirse un tiempo máximo autorizado entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de un filtro de retención microbiana, para cada producto, teniendo en cuenta su composición y el método de almacenamiento previsto.

A.11.5 De los límites de contaminación

A.11.5.1 La contaminación microbiológica deberá ser mínima antes de la esterilización.

A.11.5.2 Todas las soluciones, especialmente las destinadas a parenterales de gran volumen, deberán pasar a través de un filtro de esterilización inmediatamente antes del proceso de llenado.

A.11.5.3 Cuando se trata de soluciones acuosas en recipientes cerrados herméticamente deberán estar protegidos todos los orificios de salida de presión.

A.11.6 Ingreso de materiales y equipo

El ingreso de los materiales, envases y equipos en el área limpia, cuando se esté realizando un trabajo aséptico, deberán esterilizarse e introducirse en el área mediante equipos de esterilización de doble puerta situados en la pared, o mediante un procedimiento que proporcione el mismo resultado de no introducir contaminantes.

A.11.7 Suministro de gases

Los gases no combustibles deberán suministrarse filtrados a través de filtros de retención microbiana (filtros esterilizantes).

A.11.8 Validación de las operaciones asépticas

A.11.8.1 La validación de las operaciones asépticas deberá incluir la prueba de simulación del proceso utilizando un medio de cultivo nutritivo y teniendo en cuenta factores tales como: complejidad de las operaciones, número de empleados que está trabajando y el tiempo de duración.

A.11.8.2 La selección del medio de cultivo deberá basarse en la forma farmacéutica del producto y en la selectividad, claridad, concentración e idoneidad para la esterilización del medio de cultivo. Asimismo, deberá considerarse la opción de cultivar un amplio espectro de microorganismos, incluyendo aquellos que se esperarían encontrar en un ambiente donde se efectúa el llenado. La prueba de simulación del proceso deberá desarrollarse como parte de la validación corriendo tres pruebas consecutivas de simulación satisfactorias. Estos ensayos deberán repetirse a intervalos definidos y después de cualquier modificación significativa del sistema de aire, equipos o procesos. El ensayo deberá incorporar las actividades y las intervenciones conocidas que ocurren durante una producción normal, así como la situación del peor caso. Las pruebas deberán ser representativas de cada turno de trabajo para abarcar cualquier hallazgo relacionado con el tiempo u operacional.

A.11.8.3 El número de contenedores usados para los medios de cultivo deberá ser suficiente para que la validación sea eficaz. Para lotes pequeños, el número de contenedores para los medios de cultivo deberá ser al menos igual al tamaño del lote de producción. El objetivo es que haya 0 (cero) crecimiento y deberá aplicarse lo siguiente:

- 1) Cuando el llenado sea menor de 5 000 unidades, no deberá detectarse ninguna unidad contaminada.
- 2) Cuando el llenado esté dentro del rango de 5 000 a 10 000 unidades:
 - a) Una unidad contaminada deberá ser objeto de investigación, incluyendo la repetición del medio de cultivo.
 - b) Dos unidades contaminadas son causa de revalidación seguida de una investigación.
- 3) Cuando se llenen más de 10.000 unidades:
 - a) Una unidad contaminada deberá investigarse.
 - b) Dos unidades contaminadas son causa de revalidación seguida de una investigación.

A.11.8.4 Para cualquiera de las corridas, los incidentes intermitentes de contaminación microbiana, puede ser indicativo de niveles bajos de contaminación que deberán ser investigados. La investigación de fallas graves deberá incluir el impacto potencial en el aseguramiento de la esterilidad de los lotes fabricados desde el último medio de cultivo exitoso.

A.11.8.5 Se deberán tomar medidas para asegurar que cualquier validación no comprometa el proceso, además, se deberá volver a validar cualquier sistema nuevo de procesado. La validación deberá

repetirse a intervalos regulares y especialmente cuando se ha efectuado un cambio significativo en el método de procesado o en los equipamientos utilizados.

A.12 Esterilización

A.12.1 Generalidades

Se puede efectuar la esterilización por medio de: calor húmedo o seco, óxido de etileno (u otro agente esterilizador apropiado), por filtración o por radiación ionizante. Cada método tiene sus aplicaciones y limitaciones particulares.

A.12.2 Validación de los procesos de esterilización

Deberán validarse y documentarse todos los procesos de esterilización.

A.12.3 Validez del proceso

Deberá demostrarse que el proceso de esterilización es eficaz para alcanzar los niveles de esterilización deseados en todas las partes de cada tipo de carga a procesar, según procedimiento escrito. La validez del proceso deberá verificarse a intervalos programados, como mínimo una vez al año o según estudio de riesgo correspondiente y siempre que se haya introducido modificaciones significativas al equipo. Deberán conservarse registros de los resultados.

A.12.4 Indicadores biológicos

En caso que se utilicen indicadores biológicos, deberán adoptarse precauciones estrictas para evitar la transferencia de contaminación microbiana a partir de los mismos. Deberán almacenarse y utilizarse de acuerdo con las instrucciones del fabricante y su calidad se comprobará mediante controles positivos.

A.12.5 Identificación de las cargas

A.12.5.1 Deberá existir un procedimiento escrito para evitar la confusión de los productos que han sido esterilizados de aquellos que no han sido esterilizados.

A.12.5.1 Pueden utilizarse indicadores como cinta de autoclave, cuando sea apropiado, para indicar si un lote (o sublote) ha pasado o no por un proceso de esterilización, pero estos indicadores no aseguran de forma confiable que el lote sea estéril en realidad.

A.12.6 Registros

Deberán existir registros de cada ciclo de esterilización. Estos registros se verificarán como parte del procedimiento de aprobación del lote.

A.13 Esterilización por calor

A.13.1 Control y registro de temperatura

Cada ciclo de esterilización por calor deberá registrarse mediante equipo apropiado y con la debida precisión y exactitud. La temperatura deberá registrarse en el punto más frío de la carga o de la cámara cargada habiéndose determinado éste punto durante la validación; ésta deberá ser verificada comparándola con otra temperatura tomada mediante otra sonda independiente colocada en la misma posición. Los registros de la esterilización deberán formar parte del registro del lote. Pueden emplearse indicadores químicos o biológicos, pero éstos no deberán reemplazar a los controles efectuados por medios físicos.

A.13.2 Tiempo

Deberá dejarse tiempo suficiente para que toda la carga alcance la temperatura necesaria antes de iniciar el cómputo de tiempo de esterilización. Dicho tiempo tendrá que determinarse para cada tipo de carga que se vaya a tratar.

A.13.3 Precauciones

Se deberán tomar precauciones para evitar la contaminación de la carga esterilizada una vez que esté en la fase de enfriamiento. Cualquier líquido o gas que entre en contacto con el producto deberá esterilizarse.

A.14 Esterilización por calor húmedo

A.14.1 Control y registro de temperatura y presión

La esterilización por calor húmedo es apropiada solamente para materiales que pueden humedecerse y para soluciones acuosas. Para controlar éste proceso deberá tenerse en cuenta la temperatura y la presión. Normalmente el instrumento que registra la temperatura deberá ser independiente del utilizado para el control y se deberá utilizar un indicador de temperatura también independiente, cuya lectura de temperatura deberá comprobarse durante el período de esterilización. Cuando se utilizan sistemas de monitoreo y control automatizados deberán validarse para asegurar que se cumplen los requerimientos críticos del proceso. Las fallas del sistema y del ciclo deberán registrarse mediante el sistema y ser observadas por el operador. Si se trata de esterilizadores que tienen drenaje en el fondo de la cámara, es necesario registrar también la temperatura en esa posición durante todo el período de esterilización. Deberá comprobarse frecuentemente la ausencia de fugas en la cámara cuando forme parte del ciclo una fase de vacío.

A.14.2 Materiales a esterilizar

Los materiales a esterilizar, que no estén en envases cerrados, deberán empacarse en material que permita la eliminación del aire y la penetración del vapor pero que impida la contaminación después de la esterilización. Todas las partes de la carga deberán estar en contacto con el agente esterilizador a la temperatura requerida durante el tiempo necesario.

A.14.3 Vapor

Deberá asegurarse que el vapor utilizado en la esterilización tiene la calidad necesaria (análisis químico, microbiológico y de endotoxinas del condensado y examinación física del vapor (tales como sequedad, recalentamiento y gases no condensables) y que no contenga aditivos en un grado que pudiera provocar la contaminación del producto o del equipo. El vapor utilizado para la esterilización deberá analizarse regularmente.

A.15 Esterilización por calor seco

A.15.1 Proceso de esterilización por calor seco

La esterilización por calor seco puede ser útil para líquidos no acuosos o polvos secos. En el proceso, el aire deberá circular dentro de la cámara, manteniéndose una presión positiva para impedir la entrada de aire no estéril. El aire suministrado deberá pasar a través de un filtro HEPA. Cuando este proceso tenga también el objetivo de eliminar los pirógenos, deberá utilizarse como parte de la validación pruebas con carga de endotoxinas.

A.16 Esterilización por radiación

A.16.1 Proceso de esterilización por radiación

A.16.1.1 La esterilización por radiación se utiliza principalmente para esterilizar materiales y productos sensibles al calor.

A.16.1.2 Muchos medicamentos y algunos materiales de acondicionamiento son sensibles a las radiaciones, por lo que éste método sólo podrá permitirse cuando se haya confirmado experimentalmente la ausencia de efectos nocivos sobre el producto. La irradiación ultravioleta no es un método aceptable para esterilización final.

A.16.2 Dosis de radiación

Durante el proceso de esterilización deberá medirse la dosis de radiación empleando dosímetros independientes de la tasa de radiación, que indique una medida cuantitativa de la dosis recibida por el producto mismo. Los dosímetros deberán insertarse en la carga en número adecuado y suficientemente cercano entre ellos para asegurar que haya un dosímetro en la cámara en todo momento. Cuando se trata de dosímetros plásticos deberán emplearse dentro del tiempo límite según su calibración. Deberá verificarse la absorbancia del dosímetro poco después de su exposición a la radiación. Los indicadores biológicos pueden emplearse solamente como un control adicional. Los discos de colores sensibles a la radiación pueden usarse para distinguir entre los envases sometidos a la radiación y aquellos que no; dichos discos no son indicadores de una esterilización adecuada. La información obtenida deberá formar parte del registro del lote.

A.16.3 Envases

Los procedimientos de validación deberán garantizar que se tienen en cuenta los efectos de las variaciones en la densidad de los envases.

A.16.4 Identificación de las cargas

Los procedimientos de manipulación de materiales deberán evitar la confusión entre materiales irradiados y no irradiados. Cada paquete deberá llevar discos de color sensibles a la radiación para distinguir entre envases que se han sometido a la radiación y los que no.

A.16.5 Tiempo de radiación

La dosis de radiación total deberá administrarse durante un periodo de tiempo determinado previamente.

A.17 Esterilización con gases y fumigantes

A.17.1 Proceso de esterilización

A.17.1.1 Este método sólo deberá utilizarse en productos terminados cuando no pueda aplicarse ningún otro.

A.17.1.2 Hay varios gases y agentes fumigantes que pueden utilizarse para la esterilización como el óxido de etileno y el vapor de peróxido de hidrógeno.

A.17.1.3 Durante la validación del proceso, deberá demostrarse que no se produce ningún efecto nocivo sobre el producto y que las condiciones y el tiempo permitidos para la liberación del gas son suficientes para reducir el gas residual y los productos de reacción a límites aceptables definidos según el tipo de producto o material. Estos límites deberán incorporarse a las especificaciones

A.17.2 Precauciones

Es fundamental el contacto directo entre el gas y las células microbianas; deberán tomarse precauciones para evitar la presencia de microorganismos que puedan estar encerrados en materiales como cristales o proteínas desecadas. La naturaleza y la cantidad de los materiales de acondicionamiento pueden afectar al proceso de forma significativa.

A.17.3 Condiciones

Antes de su exposición al gas, deberá establecerse un equilibrio entre los materiales, la humedad y temperatura requerida por el proceso. El tiempo empleado en esta operación deberá considerarse en relación con la necesidad de reducir al mínimo posible el tiempo transcurrido antes de la esterilización.

A.17.4 Indicadores biológicos

Cada ciclo de esterilización deberá controlarse con indicadores biológicos apropiados, utilizando el número de unidades de indicadores de acuerdo con el tamaño de la carga y distribuidas por toda la carga. La información así obtenida deberá incluirse en la documentación del lote.

A.17.5 Manejo de los indicadores biológicos

Los indicadores biológicos deberán ser almacenados y utilizados de conformidad con las instrucciones del fabricante y su desempeño deberá ser verificado mediante controles positivos.

A.17.6 Control y registro

En cada ciclo de esterilización se llevarán registros del tiempo empleado en completar el ciclo, de la presión, temperatura, humedad dentro de la cámara durante el proceso y de la concentración del gas, así como de la cantidad total de gas utilizada. La presión y la temperatura deberán registrarse en una gráfica a lo largo de todo el ciclo. Los registros deberán incluirse en la documentación del lote.

A.17.7 Eliminación del gas residual

Después de la esterilización, la carga deberá conservarse de forma controlada en condiciones de ventilación que permitan que el gas residual y los productos de reacción se reduzcan hasta el nivel definido. Este proceso deberá ser validado.

A.18 Procesos asépticos y esterilización por filtración

A.18.1 El objetivo del procesamiento aséptico es mantener la esterilidad de un producto ensamblado a partir de sus componentes, cada uno de los cuales ha sido esterilizado por uno de los métodos descritos anteriormente.

A.18.2 Las condiciones de operación deberán ser tales que prevengan la contaminación microbiana.

A.18.3 Para mantener la esterilidad de los componentes y del producto durante el procesamiento aséptico, se deberá prestar atención especial a:

- a) El medio ambiente.
- b) El personal.
- c) Superficies críticas.
- d) Procedimientos de esterilización y transferencia de los contenedores y los cierres.

- e) El periodo máximo de mantenimiento del producto antes del llenado en su contenedor final, y,
- f) El filtro esterilizante.

A.18.1 Proceso de filtración

A.18.1.1 Los productos que no pueden ser esterilizados en el recipiente final, pueden ser filtrados a través de un filtro estéril con poros de 0.22 micras (o menos) o de uno con características equivalentes de retención de microorganismos, en recipientes previamente esterilizados. Tales filtros pueden remover bacterias y mohos, pero no todos los virus y mico plasmas, por lo que se deberán tomar consideraciones complementarias a los procesos de filtración con algún grado de tratamiento térmico.

A.18.1.2 La filtración como único método no es suficiente cuando la esterilización en el contenedor final es posible. De los métodos actualmente disponibles, se prefiere la esterilización con vapor.

A.18.2 Uso de pre filtro o doble filtración

Debido a los posibles riesgos potenciales del método de filtración respecto a otros procesos de esterilización, puede realizarse una filtración utilizando pre filtros y filtros de retención microbiana o dos filtraciones en donde la segunda filtración se realiza inmediatamente antes del llenado utilizando filtros de retención microbiana. La filtración estéril final deberá realizarse lo más cerca posible al punto de llenado.

A.18.3 Filtros

No deberá emplearse filtros que desprendan fibras, ni que contengan asbesto.

A.18.4 Integridad del filtro

La integridad del filtro esterilizado deberá comprobarse antes de su utilización e inmediatamente después de su utilización por un método aprobado, como la prueba de punto de burbuja, flujo de difusión o mantenimiento de la presión. El tiempo empleado en filtrar un volumen conocido de solución a granel y la diferencia de presión que deberá aplicarse en el filtro deberá determinarse durante la validación y será necesario registrar e investigar cualquier diferencia importante que se de en estos parámetros durante la fabricación normal. Los resultados de estos controles deberán quedar registrados en la documentación del lote. La integridad de los filtros críticos de aire y de gas deberá confirmarse después del uso. La integridad de los otros filtros deberá confirmarse a intervalos apropiados. Se deberán considerar una mayor supervisión sobre la integridad del filtro durante el proceso que involucre condiciones difíciles, como la circulación del aire a altas temperaturas.

A.18.5 Uso del filtro

No deberá utilizarse el mismo filtro durante más de un día de trabajo a menos que su uso haya sido validado.

A.18.6 Composición de los filtros

El filtro no deberá afectar al producto, reteniendo componentes de éste, ni añadiéndole sustancias.

A.19 Acabado de productos estériles

A.19.1 Sellado o cerrado de envases

El cierre y sellado de los envases deberá ser efectuado mediante métodos debidamente validados, verificando la integridad por medio de muestras representativas según procedimiento escrito.

A.19.2 Sistema de cierre de viales llenados asépticamente y envases cerrados al vacío

A.19.2.1 El sistema de cierre de los viales llenados asépticamente no está completo hasta que la tapa de aluminio se haya acoplado en el lugar correcto. Como el equipo que se utiliza para acoplar las tapas de los viales puede generar gran cantidad de partículas no viables, se deberá localizar en un sitio separado, equipado y con una extracción de aire adecuada.

A.19.2.2 El sellado de los viales se puede realizar como un proceso aséptico utilizando tapas esterilizadas o como un proceso limpio fuera del sitio aséptico. Si se usa el último proceso, los viales se deberán proteger en condiciones grado A hasta dejar el área de procesamiento aséptico, posteriormente, los viales tapados deberán protegerse con un suministro de aire grado A hasta que la tapa se haya acoplado.

A.19.2.3 Los viales con tapones faltantes o mal colocados deberán rechazarse antes del sellado. Si se requiere la intervención del ser humano en la estación de sellado, se deberá utilizar tecnología apropiada para prevenir el contacto directo con los viales y para minimizar la contaminación microbiana.

A.19.2.4 En los envases cerrados al vacío se comprobará el mantenimiento de este vacío tras un periodo previamente determinado.

A.19.3 Inspección visual

A.19.3.1 Los envases de productos parenterales llenos deberán inspeccionarse individualmente por contaminación extraña u otros defectos, Si la inspección es visual, deberá efectuarse bajo condiciones controladas de iluminación y fondo. Si se utilizan otros métodos de inspección, éstos también deberán validarse y los aparatos empleados deberán ser controlados a intervalos regulares. Los resultados quedarán registrados.

A.19.3.2 Los inspectores deberán someterse a controles regulares de vista con anteojos puestos; si los usan normalmente y durante las inspecciones deberán tener descansos frecuentes.

A.20 Control de calidad

A.20.1 Prueba de esterilidad

La prueba de esterilidad a la que se somete el producto terminado deberá ser considerada sólo como la última de una serie de medidas de control, mediante la cual se garantiza la esterilidad y sólo puede interpretarse como parte de un conjunto, que incluya los registros de las condiciones ambientales y el proceso de los lotes. La prueba deberá validarse para el producto en cuestión.

A.20.2 Muestras

A.20.2.1 Las muestras que se tomen para el ensayo de esterilidad deberán ser representativas del conjunto del lote o lo que recomiendan las farmacopeas oficiales.

A.20.2.2 Entre ellas deberán incluirse especialmente muestras tomadas de las partes del lote que se consideren con mayor riesgo de contaminación como:

A.20.2.3 En el caso de productos que se hayan llenado asépticamente, las muestras incluirán envases llenados al principio y al final del lote y después de cualquier interrupción significativa del trabajo.

A.20.2.4 En el caso de productos que se hayan sometido a esterilización por calor en su envase final, deberá procurarse tomar muestras procedentes de la parte potencialmente más fría de la carga.

A.20.3 Aprobación de los lotes

A.20.3.1 Los lotes que no cumplen la prueba inicial de esterilidad no pueden ser aprobados sobre la base de una segunda prueba, a menos que se lleve a cabo una investigación del tipo de organismo encontrado y de los registros sobre las condiciones ambientales y el procesado de los lotes, y como resultado de las misma se demuestre que la prueba original no era válida.

A.20.3.2 En el caso de productos con esterilización final, la esterilidad de los productos terminados se garantiza mediante la validación del ciclo de esterilización y en los productos con procesamiento aséptico mediante las corridas de “simulación de medios” o “relleno de medios” conjuntamente con los registros de la calidad ambiental.

A.20.4 Monitoreo

A.20.4.1 Cuando se trata de productos inyectables se deberá monitorear el control del agua, los productos intermedios y productos terminados para verificar si contienen endotoxinas, empleando métodos establecidos por farmacopea o que hayan sido validados, justificados y autorizados en casos de no ser oficiales, para cada tipo de producto. Para parenterales de gran volumen, el control del agua o de los productos intermedios deberá efectuarse en todos los casos, además de las pruebas del producto terminado. Cuando una muestra no pasa la prueba deberá investigarse la causa y tomarse las medidas correctivas necesarias.

A.20.4.2 El procedimiento para realizar el ensayo de esterilidad deberá ser validado para un producto específico. Los métodos farmacopólicos deberán tomarse como referencia para la validación y para el desarrollo de la prueba de esterilidad.

A.20.4.3 Se puede considerar el uso de métodos microbiológicos rápidos para reemplazar los métodos microbiológicos tradicionales y para obtener resultados más tempranos de la calidad microbiológica del agua, ambiente o carga biológica, siempre que estén validados y si se ha efectuado una comparación del método rápido contra el método farmacopeico.

Anexo B (normativo)

Fabricación de productos farmacéuticos β -lactámicos (derivados penicilínicos y cefalosporinas)

B.1 De los requisitos

El laboratorio fabricante deberá tener Permiso sanitario de funcionamiento o licencia sanitaria correspondiente, cumplir con la Norma de buenas prácticas de manufactura y el anexo de estériles cuando aplique; además de lo indicado en este anexo.

B.2 Personal

B.2.1 Personal

El laboratorio fabricante deberá disponer de personal exclusivo para la fabricación de β -lactámicos y en caso de rotación, se deberá pasar por un periodo de cuarentena previamente definido en un procedimiento validado.

B.2.2 Prueba de sensibilidad

A todo el personal que labora en contacto con este tipo de productos, se le deberá realizar la prueba de sensibilidad específica, según lo establece la normativa vigente en el país. A las personas autorizadas que ingresen al mismo se les deberá realizar esta prueba previamente.

B.2.3 Capacitación

El personal que labora en estas áreas deberá recibir capacitación específica y la efectividad práctica deberá evaluarse en forma periódica.

B.2.4 Salida de personas

El personal y toda persona autorizada que ingrese a las instalaciones, antes de salir del laboratorio fabricante, deberá ducharse con agua y jabón alcalino, con el objeto de minimizar la contaminación.

B.2.5 Uniformes

Los uniformes que usa el personal que está en contacto con los productos, deberá cubrir en su totalidad el cuerpo y ser de uso exclusivo. Antes de lavarse o desecharse deberán descontaminarse o inactivarse, de acuerdo con un procedimiento escrito y validado.

B.2.6 Equipo de protección

Los operarios deberán usar equipo de protección durante todo el proceso productivo.

B.3 Instalaciones

B.3.1 Generalidades

Deberá contar con edificios separados y autónomos o instalaciones independientes y autónomas para la fabricación de β -lactámicos.

B.3.2 Acceso

El acceso a las áreas de producción deberá ser solo para personas autorizadas, previa capacitación y de acuerdo con un procedimiento escrito.

B.3.3 Esclusas

Deberán existir esclusas independientes para el ingreso de operarios y materiales, para todas las áreas de producción (a excepción de empaque secundario). Dichas esclusas deberán contar con diferenciales de presión que eviten la salida de contaminantes a las áreas adyacentes.

B.3.4 Sanitización de las áreas y uniformes

Se deberá contar con un procedimiento escrito validado para la inactivación y sanitización de las áreas y uniformes.

B.3.5 Trazas en las áreas

En caso de no contar con un método de limpieza validado, se deberá realizar análisis de trazas después de la inactivación y sanitización de las áreas, dejando registros de los mismos.

B.3.6 Tratamiento de aguas residuales

Los laboratorios fabricantes deberán de contar con un sistema para el tratamiento de aguas residuales, cumpliendo con los parámetros ambientales, establecidos en la legislación local.

B.4 Sistema de aire

B.4.1 Características

El sistema de aire deberá garantizar que el aire carece de contaminación y la fracción que sale al exterior esté libre de producto y contaminantes, utilizando filtros HEPA terminales.

B.4.2 Diferenciales de presión

Deberán existir dispositivos para medir los diferenciales de presión y su correspondiente registro.

B.4.3 Inactivación, limpieza y destrucción

Deberá existir un procedimiento escrito y registro para la inactivación, limpieza de ductos, destrucción de residuos y filtros usados en las instalaciones.

B.5 Equipos

B.5.1 Generalidades

Deberán existir equipos exclusivos para estas áreas

B.5.2 Sanitización

Se deberá contar con un procedimiento escrito para la inactivación y sanitización del equipo.

B.5.3 Trazas

Se deberá realizar análisis de trazas después de la inactivación y sanitización de los equipos, dejando registros de estos.

B.5.4 Mantenimiento

El mantenimiento preventivo de los equipos deberá realizarse de acuerdo con un programa y procedimiento escrito, el cual se deberá ejecutar dentro de las instalaciones, dejando registros.

B.6 Control de calidad

B.6.1 Traslado de las muestras para control de la calidad

Previo al traslado de las muestras para verificación de la calidad a otras instalaciones de la misma empresa, se deberá inactivar el recipiente de acuerdo con un procedimiento escrito.

ANEXO C **(normativo)**

Fabricación de productos con hormonas, productos ectoparasiticidas y productos citostáticos

C.1 Requisitos

El laboratorio fabricante de estos productos deberá tener permiso sanitario de funcionamiento o licencia sanitaria correspondiente y cumplir con la Norma de buenas prácticas de manufactura y el anexo de estériles cuando aplique; además de lo indicado en este anexo.

C.2 Generalidades

La fabricación de productos con hormonas, ectoparasiticidas y citostáticos se deberá realizar en edificios separados y autónomos o instalaciones independientes y autónomas de tal manera que la instalación y el equipo de producción proporcionen la contención del producto, la protección del operario y del medio ambiente.

C.3 Personal

C.3.1 Protección

C.3.1.1 Se deberá proporcionar al personal indumentarias protectoras con las siguientes características:

C.3.1.2 Uniformes de manga larga, puños y tobillos ajustados, confeccionados con materiales de fibra de polietileno de alta densidad o trajes de protección impermeables y lavables. Las capuchas (cofia o escafandra) integradas pueden ser necesarias dependiendo del tipo de respirador usado. En el caso de producción de productos estériles, la tela del uniforme no deberá desprender partículas.

C.3.1.3 Zapatos con material de fibra de polietileno de alta densidad, que cubra la parte inferior de la pierna o botas de fácil limpieza.

C.3.1.4 Guantes desechables de un solo uso, libres de talco. Los guantes dobles deberán utilizarse donde no se pueda evitar el contacto directo con el producto. Los guantes deberán pegarse con cinta o sellarse a las mangas protectoras del traje.

C.3.1.5 Respirador con protección para los ojos y la cara con sistemas de aire respirable asociados.

C.3.1.6 La utilización de algunos de estos elementos dependerá del uso de otros sistemas de aislamiento del personal, como los son los gabinetes de seguridad biológica, pero deberán estar siempre disponibles los equipos de protección personal para emergencias.

C.3.2 Capacitación

C.3.2.1 El personal que trabaja en estas áreas deberá recibir capacitación específica, como el uso del equipo de protección personal, sistemas de aire respirable, procesos de manipulación y descontaminación, la naturaleza de los principios activos y los riesgos en que se incurren. La efectividad práctica deberá evaluarse en forma periódica.

C.3.2.2 La capacitación deberá abarcar a todo el personal, incluyendo al de producción, calidad, mantenimiento y distribución. Se deberá brindar especial atención al personal de mantenimiento, ya que deberá entrar a las instalaciones de riesgo.

C.3.3 Salida de personas

El personal y toda persona autorizada que ingrese a las instalaciones, deberá descontaminarse antes de salir del laboratorio fabricante. Esto podría ser en forma de duchas de aire, ducha de niebla, ducha de agua u otro dispositivo apropiado. En todos los casos, deberá establecerse un procedimiento escrito para asegurar que se cumplen las condiciones de una descontaminación efectiva.

C.3.4 Controles clínicos

C.3.4.1 A todo el personal que labora en estas áreas, incluida la lavandería, se le deberá determinar los niveles hormonales, de acetilcolinesterasa y citostáticos, según proceda, de acuerdo con procedimientos escritos.

C.3.4.2 Se deberán establecer políticas de rotación del personal a fin de protegerlos.

C.3.5 Acceso del personal

El acceso a las áreas de producción deberá ser solo para personas autorizadas, previa capacitación y de acuerdo con un procedimiento escrito.

C.4 Instalaciones

Se deberá considerar proporcionar un suministro de energía de emergencia, para garantizar el funcionamiento seguro de las instalaciones y que los sistemas puedan ser mantenidos en todo momento.

C.4.1 Esclusas

Deberán existir esclusas independientes para el ingreso de operarios y materiales, para todas las áreas de producción (a excepción de empaque secundario), dichas esclusas deberán contar con diferenciales de presión que impidan la salida de contaminantes a las áreas adyacentes. Las esclusas de entrada y salida deberán tener mecanismos de bloqueo u otro sistema apropiado para prevenir la apertura de más de una puerta al mismo tiempo. Deberá existir una indicación de gradientes de presión que sea monitoreada por medio de indicadores de presión digitales o analógicos.

C.4.2 Vestidores

Los vestidores deberán incorporar duchas para los operarios a su salida.

C.4.3 Conexión entre el área de empaque primario y secundario

Se deberán tomar las medidas apropiadas para evitar el flujo de aire desde el área de empaque primario al área secundaria de embalaje a través del orificio de conexión entre ambas áreas.

C.4.4 Sanitización de las áreas

Se deberá contar con un procedimiento escrito para la inactivación y sanitización de las áreas.

C.4.5 Trazas en las áreas

Se deberá realizar análisis de trazas después de la inactivación y sanitización de las áreas, dejando registro de los mismos.

C.4.6 Tratamiento de aguas residuales

Los laboratorios fabricantes deberán contar con un sistema para el tratamiento de aguas residuales, cumpliendo con los parámetros ambientales, establecidos en la legislación ambiental del país.

C.5 Sistema de aire

C.5.1 Características

C.5.1.1 Deberá haber una descripción del sistema que incluya esquemas que detallen los filtros y sus especificaciones, la cantidad de cambios por hora, los gradientes de presión, las clases de sala limpia y otras especificaciones relacionadas.

C.5.1.2 El sistema de aire utilizando filtro HEPA terminales, deberá garantizar que el aire carece de contaminación y la fracción que sale al exterior esté libre de producto fabricado. El aire expulsado hacia el exterior a través de filtros HEPA no deberá recircularse, excepto en la misma área, siempre que se aplique una etapa de filtración HEPA adicional al aire de retorno.

C.5.2 Diferenciales de presión

Deberán existir dispositivos para medir los diferenciales de presión y su correspondiente registro. Asimismo, se deberá contar con sistemas de alarma que adviertan sobre cualquier cambio en éstos y tomar las medidas correspondientes

C.5.3 Inactivación, limpieza y destrucción

Deberá existir un procedimiento escrito y registro para la inactivación, limpieza de ductos, destrucción de residuos y filtros usados en las instalaciones.

C.6 Sistema de aire respirable

C.6.1 Tipos de sistemas de aire respirable

C.6.1.1 Los sistemas de aire respirable pueden incluir cualquiera de los siguientes sistemas:

C.6.1.2 Un sistema central de suministro del aire el cual se conecte a la mascarilla del operario mediante mangueras flexibles y enchufes de acoplamiento rápido, también llamados “respirador de aire en línea”. Las conexiones del aire deberán incorporar un sistema de aire en un solo sentido para prevenir que el aire contaminado ingrese a la mascarilla durante la conexión o la desconexión. El suministro del aire deberá ser tratado para asegurar una temperatura y nivel de humedad que sea confortable para el operario. La fuente de aire podría ser un ventilador de alta presión o un compresor de aire. Si se utiliza un compresor de aire, deberá ser del tipo “libre de aceite” o tener acoplados filtros apropiados para remover el aceite.

C.6.1.3 Un aparato de respiración auto contenido o un respirador purificador del aire que esté unido a la faja del operario y conectado a su mascarilla.

C.6.1.4 Para zonas con bajos niveles de contaminación, se puede aceptar un respirador de media máscara con filtro HEPA o filtro que aplique según el proceso.

C.6.1.5 La selección del tipo de respirador está basada en la relación entre el nivel de exposición ocupacional aceptado y el factor de protección certificado del respirador.

C.6.1.6 El aire respirable deberá filtrarse por medio de pre filtros, filtros coalescentes y filtros finales que tengan las especificaciones de calidad de aire mínimas de la ISO 8573-1 3-9-1 y la norma europea EN 12021:1999.

C.6.2 Suministro de aire respirable

C.6.2.1 El suministro del aire deberá filtrarse a través de un filtro terminal HEPA. El suministro de aire respirable en la mascarilla y/o traje protector deberá dar como resultado que el interior de la máscara y el traje tengan una presión positiva en relación con el entorno de la instalación.

C.6.2.1 Cuando el aire se suministra a través de un sistema central, la tubería no deberá liberar ninguna contaminación en la corriente del aire. Se prefiere que la tubería sea de acero inoxidable. Los filtros finales deberán estar lo más cerca posible de los puntos de conexión del operario. La conexión de la manguera del operario al suministro de aire deberá ser una conexión específica para el sistema de aire respirable (para evitar la conexión inadvertida a un sistema de gas diferente).

C.6.3 Sistemas de aire respirable de emergencia

C.6.3.1 Los sistemas centrales de suministro del aire respirable deberán tener un sistema de respaldo cuando el sistema principal falle. Esto puede ser mediante un sistema de botella de gas con al menos 5 minutos de suministro. El cambio de suministro normal al de respaldo deberá ser automático.

C.6.3.2 El sistema deberá contar con un sistema de monitoreo y enviar señales de alarma a un lugar con personal permanente en las siguientes situaciones:

C.6.3.3 Fallo del suministro principal del aire.

C.6.3.4 Temperatura, humedad, dióxido de carbono, monóxido de carbono y dióxido de sulfuro fuera de especificación.

C.7 Lavado de uniformes

Todas las prendas que salen de la instalación para el lavado, deberán ser empacadas y lavadas de manera segura según procedimiento escrito. Se deberán establecer medios apropiados para proteger al personal de lavandería y para prevenir la contaminación de otras prendas.

C.8 Equipos

C.8.1 Generalidades

Deberán existir equipos exclusivos para estas áreas.

C.8.2 Sanitización

Se deberá contar con un procedimiento escrito para la inactivación, limpieza y sanitización del equipo.

C.8.3 Trazas

Se deberá realizar análisis de trazas después de la inactivación, limpieza y sanitización de los equipos, dejando registro de los mismos.

C.8.4 Mantenimiento

El mantenimiento preventivo de los equipos deberá realizarse de acuerdo con un programa y procedimiento escrito, el cual se deberá ejecutar dentro de las instalaciones, dejando registros del mismo.

C.8.5 Eliminación de los residuos y materiales

Deberá existir un procedimiento escrito que contemple la inactivación e incineración de todos los residuos y materiales de limpieza, así como la indumentaria protectora.

C.9 Control de la calidad

C.9.1 Traslado de las muestras para control de la calidad

Previo al traslado de las muestras para verificación de la calidad a otras instalaciones de la misma empresa se deberá inactivar el recipiente de acuerdo con un procedimiento escrito.

Bibliografía

- [1] CAMEVET Cod.: 000, septiembre 2017, Buenas prácticas de manufactura. Norma de buenas prácticas de fabricación de medicamentos veterinarios