

## RESOLUCIÓN 1160 DE 2016

(abril 6)

Diario Oficial No. 49.840 de 10 de abril de 2016

### MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura y las Guías de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción de medicamentos, para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.

#### Resumen de Notas de Vigencia

##### NOTAS DE VIGENCIA:

- Modificada por la Resolución [2190](#) de 2020, 'por la cual se modifican los artículos [5o](#), [6o](#) y [10](#) de la Resolución 1160 de 2016, relacionados con el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de medicamentos', publicada en el Diario Oficial No. 51.507 de 23 de noviembre de 2020.
- Modificada por la Resolución [886](#) de 2019, 'por la cual se modifica la Resolución número [1160](#) de 2016 en el sentido de prorrogar su entrada en vigencia', publicada en el Diario Oficial No. 50.922 de 10 de abril 2019.
- Se determina la permanencia del reglamento establecido en esta resolución mediante la Resolución [5848](#) de 2018, 'por la cual se determina la permanencia de unos reglamentos técnicos en materia de medicamentos, dispositivos médicos, productos fitoterapéuticos, homeopáticos y reactivos de diagnóstico in vitro', publicada en el Diario Oficial No. 50.820 de 28 de diciembre de 2018.

#### EL MINISTRO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL,

en ejercicio de sus facultades legales, en especial, las conferidas en los numerales 9 y 30 del artículo [2o](#) del Decreto-ley 4107 de 2011 y en desarrollo del Decreto número [677](#) de 1995, y

#### CONSIDERANDO:

Que el inciso [2o](#) del artículo [245](#) de la Ley 100 de 1993 determina que el Gobierno Nacional reglamentará, entre otros, el régimen de vigilancia sanitaria y control de calidad de los productos objeto de inspección, vigilancia y control por parte del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), dentro de los cuales se encuentran los medicamentos.

Que el Decreto número [677](#) de 1995, el cual reglamenta parcialmente el régimen de registros y licencias, control de calidad, vigilancia sanitaria de algunos productos que generan impacto en la salud individual y colectiva, dentro de los cuales se encuentran los medicamentos, en el título II, regula el régimen de licencias sanitarias de funcionamiento para establecimientos productores de medicamentos.

Que en desarrollo de lo anterior, el entonces Ministerio de Salud expidió la Resolución número 3183 de 1995, que adopta oficialmente el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura, de la Organización Mundial de la Salud (OMS), documento WHO, serie informes técnicos número 823 - Informe 32.

Que de otra parte, el Decreto número [549](#) de 2001 establece el procedimiento para la obtención del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura para los laboratorios fabricantes de medicamentos que se produzcan en el país o se importen y el Decreto número [162](#) de 2004 amplió el reconocimiento de las certificaciones expedidas por autoridades sanitarias de otros países distintos de los ya establecidos en el artículo [3o](#) del Decreto número 549 de 2001.

Que en desarrollo de la anterior disposición normativa el entonces Ministerio de Salud mediante Resolución número [1087](#) de 2001 adoptó la Guía de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción Farmacéutica, para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.

Que las buenas prácticas de manufactura son el conjunto de normas, procesos y procedimientos técnicos, cuya

aplicación debe garantizar la fabricación uniforme y controlada de cada lote de producción, de conformidad con las normas de calidad y los requisitos exigidos para su comercialización.

Que de acuerdo con el desarrollo científico en el ámbito farmacéutico, la utilización de nuevas tecnologías y el desarrollo de los medicamentos, es fundamental la actualización del marco normativo según las recomendaciones que realiza el Comité de expertos de la OMS, sobre las especificaciones de los medicamentos que deben cumplir los establecimientos fabricantes de medicamentos.

Que con relación a las Buenas Prácticas de Manufactura existen versiones más actualizadas que el informe técnico 32 de la OMS, como son las versiones de los Anexos 4 del Informe 37 y 6 del Informe 45 emitidos por el Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas los cuales sirvieron de base para la realización de las guías que hacen parte integral del presente acto administrativo.

Que los manuales de buenas prácticas de manufactura para medicamentos - principios fundamentales, y de medicamentos estériles de que trata el presente acto administrativo, se estructuraron basándose en los Anexos 4 del informe 37 y 6 del informe 45 emitidos por el Comité de Expertos de la OMS, los cuales fueron revisados por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) y por este Ministerio.

Que conforme lo anteriormente señalado se hace necesario establecer los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura, así como las Guías de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción de medicamentos, para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, con base en las actualizaciones del Comité de Expertos de la OMS. Con el fin de ajustar los contenidos técnicos necesarios que aseguren la calidad de los medicamentos, contribuyendo con la competitividad a nivel internacional y al acceso de los mercados globales de la industria.

Que de conformidad con lo establecido en el numeral 8 del artículo 8o del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo y en el artículo 2.2.1.7.3.5 del Decreto 1074 de 2015, este Ministerio publicó previamente en su página web [www.minsalud.gov](http://www.minsalud.gov)., el proyecto de que trata la presente resolución durante el período comprendido entre el 4 de enero de 2016 hasta el 22 de enero del mismo año.

En mérito de lo expuesto,

### **RESUELVE:**

**ARTÍCULO 1o. OBJETO.** La presente resolución tiene por objeto establecer los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para Medicamentos incluidos los estériles contenidos en los Anexos números 1 y 2 y los instrumentos para su verificación, contenidos en los Anexos números 3 y 4, que hacen parte integral del presente acto administrativo.



**ARTÍCULO 2o. ÁMBITO DE APLICACIÓN.** Lo dispuesto en la presente resolución y sus anexos serán de obligatorio cumplimiento por parte de los fabricantes de medicamentos ubicados en el territorio nacional o fuera de él, que se comercialicen en Colombia, en los procesos de fabricación y de control de calidad y para el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) a quien corresponde expedir el Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura de medicamentos.



**ARTÍCULO 3o. MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA MEDICAMENTOS.** Adóptese el “Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Medicamentos: Principios Fundamentales” contenido en el Anexo número 1 del presente acto administrativo.



**ARTÍCULO 4o. MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA MEDICAMENTOS ESTÉRILES.** Adóptese el “Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Medicamentos Estériles”, contenido en el Anexo número 2 del presente acto administrativo.

**PARÁGRAFO.** El Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Medicamentos Estériles contenido en el Anexo número 2 es complementario del Anexo número 1 referente al Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Medicamentos y por lo tanto para la certificación se deberán cumplir las disposiciones previstas en ambos Manuales.

**ARTÍCULO 5o. GUÍA DE INSPECCIÓN PARA LABORATORIOS DE MEDICAMENTOS Y VALIDACIONES DE LOS PROCESOS DE MANUFACTURA PARA MEDICAMENTOS NO ESTÉRILES.**

<Artículo modificado por el artículo 1 de la Resolución 2190 de 2020. El nuevo texto es el siguiente:> Adóptese la guía de inspección de laboratorios o establecimientos de medicamentos “Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica que deben cumplir los fabricantes de medicamentos, basada en el Anexo No. 4 del Informe Técnico 37 de la OMS del TRS 908” contenida en el Anexo No. 3, el cual forma parte integral de la presente resolución, para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamento y Alimentos (INVIMA), por parte de los laboratorios fabricantes de medicamentos que se produzcan en el país o se importen.

Para los fabricantes de medicamentos no estériles, el cumplimiento de las validaciones de los procesos de manufactura como requisito para la obtención de la certificación de BPM cuando se soliciten por primera vez o por ampliación, deberán desarrollarse de manera escalonada de acuerdo con un enfoque de riesgo sanitario, para lo cual deberán elaborar un protocolo general de validación y un cronograma de los productos a validar con fechas de cumplimiento. Para las renovaciones, adicionalmente, deberán presentar una validación para un producto por forma farmacéutica con lotes industriales, cuando sea el caso.

#### Notas de Vigencia

- Artículo modificado por el artículo 1 de la Resolución 2190 de 2020, 'por la cual se modifican los artículos 5o, 6o y 10 de la Resolución 1160 de 2016, relacionados con el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de medicamentos', publicada en el Diario Oficial No. 51.507 de 23 de noviembre de 2020.

#### Legislación Anterior

##### **Texto original de la Resolución 1160 de 2016:**

ARTÍCULO 5o. *GUÍA DE INSPECCIÓN PARA LABORATORIOS DE MEDICAMENTOS.* Adóptese la Guía de Inspección de Laboratorios o establecimientos de Medicamentos “*Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica que deben cumplir los fabricantes de medicamentos, basada en el Anexo 4 del Informe Técnico 37 de la OMS del TRS 908*” contenida en el Anexo número 3, el cual forma parte integral de la presente resolución, para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamento y Alimentos (Invima), por parte de los laboratorios fabricantes de medicamentos que se produzcan en el país o se importen.

#### **ARTÍCULO 6o. GUÍA DE INSPECCIÓN PARA LABORATORIOS DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES Y VALIDACIONES DE LOS PROCESOS DE MANUFACTURA PARA MEDICAMENTOS ESTÉRILES.**

<Artículo modificado por el artículo 2 de la Resolución 2190 de 2020. El nuevo texto es el siguiente:> Adóptese la guía de inspección de buenas prácticas de manufactura farmacéutica “Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica que deben cumplir los fabricantes de medicamentos estériles, basada en el Anexo 6 del Informe 45 del TRS 961 como complemento del Informe 37 de la OMS” contenida en el Anexo No. 4, el cual forma parte integral de la presente resolución, para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, ante el INVIMA, por parte de los laboratorios fabricantes de medicamentos estériles que se produzcan en el país o se importen.

Para los fabricantes de medicamentos estériles, el cumplimiento de las validaciones de los procesos de manufactura como requisito para la obtención de la certificación de BPM cuando se soliciten por primera vez o por ampliación, deberán desarrollarse de manera escalonada de acuerdo con un enfoque de riesgo sanitario, para lo cual, deberán elaborar un protocolo general de validación y un cronograma de los productos a validar con fechas de cumplimiento, y al menos la validación para un producto por forma farmacéutica con lotes pilotos o industriales. Para las renovaciones, adicionalmente, deberán presentar una validación para un producto por forma farmacéutica con lotes industriales, cuando sea el caso.

**PARÁGRAFO.** La Guía de Inspección para Laboratorios de Medicamentos Estériles contenido en el Anexo No. 4 es complementaria al Anexo No. 3, el cual hace referencia a la guía de inspección para laboratorios de medicamentos, por lo tanto, al momento de la inspección se deberán observar las disposiciones previstas en ambas guías.

#### Notas de Vigencia

- Artículo modificado por el artículo 2 de la Resolución 2190 de 2020, 'por la cual se modifican los artículos 5o, 6o y 10 de la Resolución 1160 de 2016, relacionados con el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de medicamentos', publicada en el Diario Oficial No. 51.507 de 23 de noviembre de 2020.

## Legislación Anterior

### Texto original de la Resolución 1160 de 2016:

ARTÍCULO 6o. *GUÍA DE INSPECCIÓN PARA LABORATORIOS DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES*. Adóptese la Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica “*Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica que deben cumplir los fabricantes de medicamentos estériles, basada en el Anexo 6 del Informe 45 del TRS 961 como complemento del Informe 37 de la OMS*” contenida en el Anexo número 4, el cual forma parte integral de la presente resolución, para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), por parte de los laboratorios fabricantes de medicamentos estériles que se produzcan en el país o se importen.

PARÁGRAFO. La Guía de Inspección para Laboratorios de Medicamentos Estériles contenido en el Anexo número 4 es complementaria al Anexo número 3 de la presente resolución, el cual hace referencia a la guía de inspección para laboratorios de medicamentos, por lo tanto al momento de la inspección se deberán observar las disposiciones previstas en ambas Guías.



**ARTÍCULO 7o. PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE MEDICAMENTOS.** Para la obtención del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de medicamentos se deberá adelantar el procedimiento previsto en el Decreto número 549 de 2001 modificado por el Decreto número 162 de 2004, o aquel que lo modifique o sustituya.

## Concordancias

Decreto 335 de 2022



**ARTÍCULO 8o. DIRECCIÓN TÉCNICA DE LOS LABORATORIOS FABRICANTES DE MEDICAMENTOS.** La aplicación de las buenas prácticas de manufactura y de control de calidad de los medicamentos, deberá estar bajo la dirección técnica de un químico farmacéutico.



**ARTÍCULO 9o. VIGILANCIA SANITARIA, MEDIDAS SANITARIAS DE SEGURIDAD, PROCEDIMIENTOS Y SANCIONES.** El incumplimiento de lo dispuesto en la presente resolución, dará lugar a la aplicación, por parte del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), de las medidas sanitarias de seguridad y sanciones contenidas en el Decreto número 677 de 1995 o la norma que lo modifique o sustituya.



**ARTÍCULO 10. TRANSITORIEDAD.** <Artículo modificado por el artículo 3 de la Resolución 2190 de 2020. El nuevo texto es el siguiente:> Hasta el 1o de septiembre de 2022 se continuará aplicando, para los medicamentos estériles y no estériles, lo dispuesto en las Resoluciones 3183 de 1995 y 1087 de 2001, término a partir del cual se deberán cumplir las disposiciones de los Anexos No. 1, 2, 3 y 4 de la presente resolución.

Los establecimientos fabricantes de medicamentos que al momento de entrar en vigencia la presente resolución, cuenten con certificación vigente de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), emitida bajo las Resoluciones 3183 de 1995 y 1087 de 2001, podrán continuar fabricando hasta la fecha de vencimiento de la certificación, término a partir del cual deberán tramitar la renovación cumpliendo las disposiciones previstas en el presente acto administrativo.

El Invima, durante el término aquí previsto, brindará asistencia técnica y difusión sobre el cumplimiento de los requisitos para la obtención del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura. Así mismo, realizará seguimiento a los protocolos generales de validaciones de procesos de manufactura, y sus cronogramas, dispuestos en los artículos 5o y 6o de la presente resolución, de conformidad con los lineamientos que para el efecto defina esa entidad.

**PARÁGRAFO 2o.** Los laboratorios de medicamentos podrán obtener el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura bajo el cumplimiento de los anexos que hacen parte integral de la presente resolución, según corresponda, antes de los términos aquí señalados, previa manifestación por escrito al Invima, adelantando el trámite de solicitud correspondiente ante ese Instituto.

#### Notas de Vigencia

- Artículo modificado por el artículo 3 de la Resolución 2190 de 2020, 'por la cual se modifican los artículos 5o, 6o y 10 de la Resolución 1160 de 2016, relacionados con el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de medicamentos', publicada en el Diario Oficial No. 51.507 de 23 de noviembre de 2020.
- Artículo modificado por el artículo 1 de la Resolución 886 de 2019, 'por la cual se modifica la Resolución número 1160 de 2016 en el sentido de prorrogar su entrada en vigencia', publicada en el Diario Oficial No. 50.922 de 10 de abril 2019.

#### Doctrina Concordante

Concepto INVIMA [1321](#) de 2020

Concepto INVIMA [3010635](#) de 2018

#### Legislación Anterior

##### **Texto modificado por la Resolución 886 de 2019:**

ARTÍCULO 10. <Artículo modificado por el artículo 1 de la Resolución 886 de 2019. El nuevo texto es el siguiente:> Durante los cuarenta y ocho (48) meses siguientes, contados a partir de la fecha de publicación del presente acto administrativo, se continuarán aplicando lo dispuesto en las Resoluciones [3183](#) de 1995 y [1087](#) de 2001 término a partir del cual se deberán cumplir las disposiciones de los Anexos No. 1 y 3 de la presente resolución.

Asimismo, durante los sesenta (60) meses siguientes, contados a partir de la fecha de publicación del presente acto administrativo, se cumplirá lo dispuesto en el Capítulo 17 del informe 32 de la OMS adoptado en la Resolución número [3183](#) del 23 de agosto de 1995 término a partir del cual entrarán a regir los Anexos número 2 y 4 de la presente resolución.

PARÁGRAFO 1o. El Invima durante el término aquí previsto brindará asistencia técnica y difusión sobre el cumplimiento de los requisitos en esta materia.

PARÁGRAFO 2o. Los laboratorios de medicamentos podrán obtener el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura bajo el cumplimiento de los anexos que hacen parte integral de la presente resolución, según corresponda, antes de los términos aquí señalados, previa manifestación por escrito al Invima, adelantando el trámite de solicitud correspondiente ante ese Instituto.

##### **Texto original de la Resolución 1160 de 2016:**

ARTÍCULO 10. Durante los tres (3) años siguientes contados a partir de la fecha de publicación del presente acto administrativo, se cumplirá lo dispuesto en las Resoluciones [3183](#) de 1995 y [1087](#) de 2001 término a partir del cual se deberán cumplir las disposiciones de los Anexos números 1 y 3 de la presente resolución.

Así mismo, durante los cinco (5) años siguientes contados a partir de la fecha de publicación del presente acto administrativo, se cumplirá lo dispuesto en el capítulo 17 del informe 32 de la OMS adoptado en la Resolución número [3183](#) del 23 de agosto de 1995 término a partir del cual entrarán a regir los Anexos números 2 y 4 de la presente resolución.

PARÁGRAFO. Los laboratorios de medicamentos podrán obtener el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura bajo el cumplimiento de los anexos que hacen parte integral de la presente resolución, según corresponda, antes de los términos aquí señalados, previa manifestación por escrito al Invima, adelantando el trámite de solicitud correspondiente ante ese Instituto.



**ARTÍCULO 11. VIGENCIA Y DEROGATORIAS.** La presente resolución entrará a regir conforme a lo dispuesto en el artículo 11 <sic, 10> de la misma y deroga las Resoluciones números 3183 de 1995 y 1087 del 2001.

Publíquese y cúmplase.

Dada en Bogotá, D. C., a 6 de abril de 2016.

El Ministro de Salud y Protección Social,

**ALEJANDRO GAVIRIA URIBE.**

**ANEXO NÚMERO 1.**

**BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA MEDICAMENTOS: PRINCIPIOS FUNDAMENTALES.**

**CONTENIDO.**

INTRODUCCIÓN

CONSIDERACIONES GENERALES

GLOSARIO

GESTIÓN DE LA CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA: FILOSOFÍA Y ELEMENTOS ESENCIALES

1. **Garantía de calidad**

2. **Buenas Prácticas de Manufactura para Medicamentos (BPM)**

3. **Saneamiento e higiene**

4. **Calificación y validación**

5. **Quejas y reclamos**

6. **Retiro de productos del mercado**

7. **Producción y análisis por contrato.**

Generalidades

El Contratante

El Contratista

El Contrato

8. **Autoinspecciones y auditorías de calidad**

Aspectos de la autoinspección

Equipo para la autoinspección

Frecuencia de la autoinspección

Reporte de la autoinspección

Acciones de seguimiento

Auditoría de calidad

Auditoría y aprobación de proveedores

## **9. Personal**

Generalidades

Personal Principal

## **10. Capacitación**

### **11. Higiene personal**

### **12. Instalaciones**

Generalidades

Áreas accesorias

Áreas de almacenamiento

Áreas de pesado

Áreas de producción

Áreas de control de calidad.

### **13. Equipos**

### **14. Materiales**

Materias Primas

Materiales de envase y empaque

Productos intermedios y a granel

Productos terminados

Materiales rechazados, recuperados, reprocesados y retrabajados

Productos Retirados del Mercado

Productos devueltos

Reactivos y medios de cultivo

Estándares de referencia

Materiales de desecho

Misceláneos

### **15. Documentación**

Generalidades

Documentación Requerida

*Etiquetas*

*Especificaciones y procedimientos de análisis*

*Especificaciones para materias primas y materiales de envase - empaque*

*Especificaciones para productos intermedios y a granel*

*Especificaciones para productos terminados*

*Fórmula Maestra*

*Instrucciones de acondicionamiento (envase y empaque)*

*Registro del procesamiento por lotes (Batch Record)*

*Registro del Batch Record de acondicionamiento*

*Procedimientos Operativos Estándar (POE) y registros.*

## **16. Buenas prácticas en producción**

Generalidades

Prevención de la contaminación cruzada o bacteriana durante la producción

Operaciones de fabricación

Operaciones de acondicionamiento.

## **17. Buenas prácticas en control de calidad**

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

Requisitos de los ensayos.

*Materias primas y de materiales de acondicionamiento*

*Controles en proceso*

*Producto terminado.*

Revisión del registro de lote o batch record

Estudios de estabilidad.

## **REFERENCIAS**

### **INTRODUCCIÓN.**

El primer proyecto de texto de la OMS en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) se preparó en 1967 por un grupo de consultores a petición de la Vigésima Asamblea Mundial de la Salud (Resolución WHA20.34). Esta fue subsecuentemente presentada en la Vigésima primera Asamblea Mundial de la Salud bajo el título de “Proyecto de Requerimientos para las buenas prácticas de manufactura y control de calidad de medicamentos y especialidades farmacéuticas” y fue aceptado.

El texto revisado fue discutido por el Comité de Expertos en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas de la OMS en 1968 y publicado como anexo de su vigésimo segundo informe. A continuación el texto se reproduce (con algunas modificaciones) en 1971 en el suplemento de la segunda edición de La Farmacopea Internacional.

En 1969, cuando la Asamblea Mundial de la Salud recomendó la primera versión del Esquema de Certificación de la Calidad de Medicamentos objeto de Comercio Internacional de la OMS en la Resolución WHA22.50, se aceptó simultáneamente el texto de BPM como parte integral del Esquema. Las versiones revisadas de ambos documentos, el Esquema de Certificación y el texto de BPM fueron adoptados en 1975 por la Resolución WHA28.65. Desde entonces, el Esquema de Certificación ha sido extendido para incluir certificación de:

- Productos veterinarios administrados a animales de producción de alimentos;
- Materias primas para uso en formas farmacéuticas, cuando están sujetas al control por legislación en ambos, el

Estado Miembro Exportador y Estado Miembro Importador;

- Información sobre seguridad y eficacia (Resolución WHA41.18 1988).

En 1992, los proyectos de norma de requerimientos para las BPM revisados fueron presentados en tres partes, de las cuales solo los correspondientes a las partes uno y dos están en este documento (1).

“*Gestión de la calidad en la industria farmacéutica: Filosofía y elementos esenciales*”, describe los conceptos generales de Garantía de Calidad así como los principales componentes o subsistemas de las BPM, que articula la responsabilidad de la alta dirección, producción y control de calidad. Estas incluyen higiene, validación, autoinspección, personal, instalaciones, equipos, materiales y documentación.

“*Buenas prácticas en producción y control de calidad*”, provee orientaciones sobre las acciones a tomar separadamente por parte de la producción y por el personal de control de calidad para la implementación de los principios generales de garantía de calidad.

Estas dos partes fueron subsecuentemente suplementadas por lineamientos adicionales, los cuales son parte integral de estas buenas prácticas de manufactura de medicamentos. Todos estos textos están disponibles en la página web de la Organización Mundial de la Salud. (<http://www.who.int>).

Avances considerables en BPM han tenido lugar durante años intermedios, e importantes documentos nacionales e internacionales, incluyendo nuevas revisiones, han aparecido (2, 3, 4, 5). De aquí la necesidad de revisar los principios generales e incorporar el concepto de validación.

## **CONSIDERACIONES GENERALES**

Los Productos con registro sanitario (con autorización de comercialización) podrán ser manufacturados solamente por establecimientos farmacéuticos que se encuentren certificados con BPM vigente (o titulares de una autorización de manufactura) cuyas actividades estén regularmente inspeccionadas por las autoridades nacionales competentes.

Esta guía de BPM debe ser usada como estándar para justificar el estado de BPM, el cual constituye uno de los elementos para el esquema de certificación de la OMS sobre la calidad de los medicamentos objeto de comercio internacional, a través de la evaluación de las solicitudes de autorización de fabricación así como las bases para la inspección de los laboratorios farmacéuticos. Puede ser usado también como material de capacitación para funcionarios gubernamentales encargados de la inspección de medicamentos, así como para el personal de producción, control de calidad y garantía de calidad en la industria.

Esta guía es aplicable a las operaciones de manufactura de medicamentos en su forma farmacéutica final, incluyendo procesos a gran escala en hospitales y la preparación de suministros para uso en ensayos clínicos.

Las buenas prácticas indicadas más abajo deben ser consideradas guías generales, esta guía como un todo no cubre aspectos de seguridad para el personal involucrado en la fabricación o protección ambiental: estos están normalmente regidos por legislación nacional. Un nuevo concepto de análisis de riesgo relativo a la producción y a la seguridad del personal es también nuevamente recomendado (Anexo 7 del Informe 37 de la OMS). El fabricante debe garantizar la seguridad de los trabajadores y tomar las medidas necesarias para prevenir la contaminación del medio ambiente de conformidad con la legislación vigente en la materia. Deben ser usadas las Denominaciones Comunes Internacionales (DCI), para sustancias farmacéuticas designadas por la OMS cuando estén disponibles junto con otros nombres designados.

## **GLOSARIO**

Las definiciones dadas abajo aplican a los términos usados en esta guía. Estos pueden tener distintos significados en otros contextos.

***Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA):*** Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a ser usadas en la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica, y que cuando se utiliza así, se transforma en un ingrediente activo de esa forma de dosificación. Dichas sustancias son destinadas a inducir actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedad o para afectar la estructura y funcionamiento del cuerpo.

***Esclusa:*** Un espacio cerrado, con dos o más puertas, las cuales están interpuertas entre dos o más cuartos, por ejemplo, con diferentes grados de limpieza, con el propósito de controlar el flujo de aire entre estos cuartos cuando es necesario

acceder a estos. Una esclusa está diseñada para ser usada ya sea por personal, elementos y/o equipos.

**Persona autorizada:** Persona reconocida por la autoridad regulatoria nacional que tiene la responsabilidad de asegurar que cada lote de producto terminado, ha sido manufacturado, probado y aprobado para su liberación de acuerdo con las leyes y regulaciones vigentes en ese país.

**Lote:** Una definida cantidad de materia prima, material de envasado, o producto procesado en un proceso simple o en una serie de procesos de tal manera que se espera que sea homogéneo. En algunas ocasiones será necesario dividir el lote en sublotes, los cuales luego serán integrados para formar un lote final homogéneo. En el caso de una esterilización terminal, el tamaño del lote será determinado por la capacidad de la autoclave. En manufactura continua, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, caracterizada por su establecida homogeneidad. El tamaño del lote puede ser definido ya sea como una cantidad fija o como la cantidad producida en un intervalo de tiempo.

**Número de lote:** Una combinación de números y/o letras distintiva, que identifica unívocamente un lote en sus etiquetas, sus registros de lotes y sus correspondientes certificados de análisis, etc.

**Registro de lote:** Todos los documentos asociados con la manufactura de un lote de producto a granel o producto terminado. Estos proveen un historial de cada lote de producto y todas las circunstancias pertinentes a la calidad del producto final.

**Producto a granel:** Cualquier producto que ha completado todas las etapas de proceso de fabricación, sin incluir el envase final.

**Calibración:** Conjunto de operaciones que establecen, bajo condiciones específicas, la relación entre valores indicados por un instrumento o sistemas de medida (usualmente peso), registro y control, o los valores representados por un material de medida y los correspondientes valores conocidos como patrones de referencia. Deben establecerse los límites de aceptabilidad para los resultados de las mediciones. La calibración debe cubrir al menos las condiciones de trabajo a ser utilizadas.

**Área limpia:** Un área que cuente con un control ambiental definido de partículas y contaminación microbiana, construido y usado de tal manera que se reduzca la introducción, generación y retención de contaminantes dentro de esta área.

**Consignación (o envío):** Cantidad de un producto farmacéutico (s), producido por un fabricante y suministrado en un momento, en respuesta a una petición u orden particular. Un envío puede comprender uno o más envases o empaques y podrá incluir material perteneciente a más de un lote.

**Contaminación:** La introducción no deseada de impurezas de naturaleza química o biológica, o de material externo, dentro o sobre la materia prima, o producto intermedio durante la producción, muestreo empaque o reempaque, almacenamiento o transporte.

**Operación Crítica:** Toda operación que durante el proceso que pueda causar variación en la calidad del producto farmacéutico.

**Contaminación cruzada:** Contaminación, de una materia prima, producto intermedio o producto terminado con otro material de partida o producto durante la producción.

**Producto terminado:** Un producto que ha sido sometido a todas las etapas de manufactura, incluyendo su empaque, envase y empaque final.

**Control “en proceso”:** Controles realizados durante la producción, con el fin de monitorear y si es necesario ajustar el proceso para garantizar que el producto este conforme a sus especificaciones. El control del ambiente o los equipos debe considerarse también parte del control en proceso.

**Producto intermedio:** Producto parcialmente procesado, que debe someterse a otros procesos antes de convertirse en producto a granel.

**Parenterales de gran volumen:** Soluciones estériles destinadas a aplicación parenteral con un volumen mayor a 100 mL envasado en un envase final

**Manufactura:** Todas las operaciones de compra de materiales y productos, producción, control de calidad, liberación,

almacenamiento y distribución de un producto farmacéutico y sus respectivos controles.

**Fabricante:** Compañía que lleva a cabo operaciones tales como producción, empaque reempaque, etiquetado, reetiquetado de medicamentos.

**Autorización de comercialización (registro sanitario):** Documento legal emitido por la autoridad sanitaria competente, que establece detalladamente la composición y formulación del producto y las especificaciones de las farmacopeas oficiales vigentes en Colombia u otras especificaciones reconocidas de sus ingredientes y del producto terminado en sí mismo e incluye información detallada de su empaque, etiqueta y vida útil.

**Fórmula maestra:** Documento o conjunto de documentos que especifican las materias primas, sus cantidades y sus materiales de empaque, estos junto con la descripción del proceso y precauciones requeridas para producir una cantidad específica de producto final, así como las instrucciones del proceso, incluyendo las de los controles de proceso.

**Registro maestro:** Documento o conjunto de documentos que sirven como base de la documentación de los lotes (registro de lote en blanco).

**Envase y Empaque:** Todas las operaciones, incluyendo el llenado y etiquetado, por los que un lote de producto a granel debe pasar para convertirse en producto terminado. El llenado de un producto estéril bajo condiciones asépticas o un producto destinado a ser esterilizado finalmente, no deberá normalmente ser considerado parte del empaque.

**Material de envase y empaque:** Cualquier material, incluido material impreso, empleado en el envase y empaque de un producto farmacéutico, pero excluyendo cualquier embalaje exterior utilizado para transporte o envío. Los materiales de envase y empaque se conocen como primarios o secundarios de acuerdo a sí estos estarán destinados a estar o no, en contacto directo con el producto.

**Producto farmacéutico:** Cualquier material o producto destinado para uso humano o veterinario, presentado en su forma de dosificación final, o como material de partida para su uso en dicha forma de dosificación final, que está sujeto a controles por parte de legislación farmacéutica en el Estado importador y/o Estado exportador.

**Producción:** Todas las operaciones involucradas en la preparación de medicamentos, desde la recepción de materiales, como el procesado, envase, empaque y reempaque, etiquetado y reetiquetado, hasta la obtención del producto final.

**Calificación:** Acción de comprobación que cualquier instalación, sistemas y equipos trabajan correctamente y en realidad conducen a resultados esperados. El significado del término “validación” es ocasionalmente extendido para incorporar el concepto de calificación.

**Cuarentena:** Estado en el cual, materias primas o empaques, productos intermedios, graneles, o productos terminados son aislados físicamente o por algún otro medio efectivo mientras se toma decisión de su liberación, rechazo o reproceso.

**Conciliación:** Comparación entre las cantidades teóricas y las cantidades actuales.

**Recuperación:** La introducción en forma total o parcial de los lotes anteriores (o de redistilado de solventes y productos similares), de una calidad requerida en otro lote, en una etapa definida del proceso de manufactura, incluyendo la remoción de impurezas para obtener una sustancia pura o la recuperación de materiales usados, para su uso por separado.

**Reprocesado:** El sometimiento total o parcial de un lote de un producto en proceso, producto intermedio o producto a granel de un solo lote a un paso previo en el proceso de manufactura validado debido a un incumplimiento en las especificaciones predeterminadas.

**Retrabajo o reelaboración:** Sometimiento de un producto en proceso o intermedio o producto terminado de un lote a un proceso alterno de manufactura debido a su incumplimiento en las condiciones preestablecidas. El retrabajo es un suceso inesperado y no está preaprobado como parte de la autorización de comercialización.

**Área Segregada:** Instalación en donde se provee completa y total separación en todos los aspectos de una operación, incluyendo el personal y la movilización de equipos, con procedimientos previamente establecidos, controlados y monitoreados. Esto incluye barreras físicas así como sistemas de tratamiento de aire, pero no necesariamente implica dos instalaciones diferentes y separadas.

**Especificaciones:** Una lista detallada de requerimientos con los cuales deben estar conformes los productos o materiales usados u obtenidos durante la fabricación. Sirven como base para la evaluación de la calidad.

**Procedimiento Operativo Estándar (POE):** Se refiere a un procedimiento escrito autorizado, en el cual se dan instrucciones para la ejecución de operaciones no necesariamente específicas a un producto o material (por ejemplo equipos operativos, mantenimiento y limpieza, validación, limpieza de instalaciones y control ambiental, muestreo e inspección). Ciertos POE pueden ser usados para complementar la documentación específica para un producto, sea esta una documentación maestra o referente a la producción de lotes.

**Materia Prima:** Cualquier sustancia de una calidad definida usada en la producción de un producto farmacéutico, excluyendo los materiales de envase y empaque.

**Validación:** Acción de comprobar, en concordancia con los principios de las BPM, que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema, realmente conduce a los resultados esperados (ver también calificación).

## **GESTIÓN DE LA CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA: FILOSOFÍA Y ELEMENTOS ESENCIALES**<sup>[1]</sup>

En la industria farmacéutica en general, la gestión de calidad es usualmente definida como los aspectos de función administrativa que determinan e implementan la “política de calidad”, es decir, la intención y dirección global de una organización con respecto a la calidad, como es formalmente expresada y autorizada por la alta dirección.

Los elementos básicos para la gestión de calidad son:

- Una apropiada infraestructura o “sistema de calidad”, que abarque la estructura organizacional, procedimientos, procesos y recursos;

- Acciones sistemáticas necesarias para asegurar la adecuada confianza de que un producto (o servicio) va a satisfacer determinados requisitos de calidad. La totalidad de estas acciones es denominada “garantía de calidad”

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

Los conceptos de garantía de calidad, BPM, y control de calidad, son aspectos interrelacionados de la gestión de calidad. Están descritos aquí para enfatizar su relación y su importancia en la producción y control de medicamentos.

### **1. GARANTÍA DE CALIDAD.**

1.1. *Principio.* “Garantía de calidad” es un amplio concepto que cubre todos los aspectos que de manera individual o colectiva influye en la calidad de un producto. Es la totalidad de disposiciones adoptadas con el objeto de asegurar que los medicamentos son de la calidad requerida para su uso destinado. Por lo tanto, la garantía de calidad a su vez incorpora las BPM y otros factores, incluyendo aquellos fuera del alcance de esta guía como el diseño y desarrollo del producto.

1.2. El sistema de garantía de calidad apropiado para la manufactura de medicamentos debe asegurar que:

a) Los medicamentos están diseñados y desarrollados de tal manera que tengan en cuenta los requerimientos de las BPM y otros códigos asociados como las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y las Buenas Prácticas Clínicas (BPC);

b) Las operaciones de producción y control deben estar claramente especificadas de forma escrita y adoptando los requerimientos de las BPM;

c) Las responsabilidades gerenciales están claramente especificadas en las descripciones de puesto de trabajo;

d) Deben tomarse las medidas necesarias para la fabricación, suministro y uso de los materiales correctos de partida y de envase y empaque;

e) Se deben llevar a cabo todos los controles necesarios de materias primas, productos intermedios, producto a granel y otros controles en proceso, calibraciones y validaciones;

f) El producto terminado sea correctamente procesado y revisado de acuerdo con procedimientos definidos;

g) Los medicamentos no son vendidos ni distribuidos antes que las personas autorizadas, hayan certificado que cada lote de producción, ha sido producido y controlado de acuerdo a los requerimientos de la autorización de comercialización (registro sanitario) y cualquier otra regulación relevante a la producción, control y distribución de medicamentos;

h) Existan disposiciones para asegurar, que los medicamentos serán almacenados por el fabricante, distribuidos y subsecuentemente manipulados adecuadamente para que su calidad sea mantenida a lo largo de su vida útil;

i) Existe un procedimiento para la auto-inspección y/o auditoría de calidad que evalúe regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de garantía de calidad;

j) las desviaciones son reportadas, investigadas y registradas;

k) existe un sistema para aprobar cambios que puede tener impacto en la calidad del producto;

l) deben realizarse evaluaciones regulares de la calidad de los medicamentos con el objetivo de verificar la consistencia y asegurar su mejora continua.

1.3. El fabricante debe asumir responsabilidad por la calidad de los medicamentos para garantizar que son aptos para su uso previsto, cumplir con los requerimientos de la autorización de comercialización y no colocar a los pacientes en riesgo debido a una inadecuada seguridad, calidad y eficacia. La consecución de este objetivo de calidad es responsabilidad de la alta directiva y requiere de la participación y el compromiso del personal en todos los departamentos y niveles de la compañía, sus proveedores y distribuidores. Para alcanzar el objetivo de calidad confiable, debe haber un diseño e implementación exhaustiva del sistema de garantía de calidad incorporando las BPM y el control de calidad. Debe estar completamente documentado y monitorear eficiencia. Todas las partes del sistema de garantía de calidad deben poseer el personal competente, y debe contar con instalaciones y equipos adecuados y suficientes.

## **2. BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA MEDICAMENTOS (BPM).**

2.1. Las buenas prácticas de manufactura son la parte del sistema de garantía de calidad que garantiza que los productos son producidos consistentemente y controlados con los estándares de calidad apropiados para su uso y requeridos por la autorización de comercialización. Las BPM están orientadas de manera principal a la disminución de riesgos inherentes a la producción farmacéutica. Dichos riesgos son esencialmente de dos tipos: contaminación cruzada (de un contaminante en particular o uno no esperado) y mezclas (confusiones) causada por ejemplo por un mal etiquetado de los envases. El texto de las BPM se exige:

a) Todos los procesos de manufactura deben estar claramente definidos, sistemáticamente repasados a la luz de la experiencia, demostrando ser los adecuados para la manufactura consistente de los medicamentos de la calidad requerida con el cumplimiento de las especificaciones dadas;

b) Se llevan a cabo calificación y validación;

c) Todos los recursos deben ser suministrados, incluyendo:

i) personal calificado y debidamente entrenado:

(ii) espacios e instalaciones adecuadas;

(iii) equipos y servicios adecuados;

(iv) materiales, envases y etiquetas apropiados;

(v) instrucciones y procedimientos aprobados;

(vi) adecuado almacenamiento y transporte;

(vii) personal, laboratorios y equipos adecuados para los controles durante el proceso;

d) las instrucciones y procedimientos deben redactarse en un lenguaje claro e inequívoco, especialmente aplicable en las instalaciones previstas;

e) los operadores deben ser entrenados para ejecutar los procesos adecuadamente;

f) deben hacerse registros, (manualmente o mediante instrumentos), durante la manufactura para demostrar que han sido ejecutados apropiadamente todos los pasos requeridos por los procesos y las instrucciones definidos y que la cantidad y calidad del producto es la esperada; cualquier variación debe ser registrada e investigada;

g) los registros que cubran la manufactura y distribución, los cuales permitan hacer trazabilidad de la historia completa de un lote, deben ser conservados de manera comprensible y asequible;

h) el apropiado almacenamiento y distribución de los productos minimiza cualquier riesgo en su calidad;

i) debe haber un sistema de retiro de producto del mercado de cualquier lote de producto que haya sido puesto en venta;

j) los reclamos acerca de productos etiquetados son examinados, las causas de los defectos de calidad investigados y se toman las medidas apropiadas con respecto al producto defectuoso para la prevención de recurrencias.

### **3. SANEAMIENTO E HIGIENE.**

3.1. Debe practicarse un alto nivel de saneamiento e higiene en cada aspecto de la manufactura de medicamentos. El alcance del saneamiento e higiene debe cubrir personal, instalaciones, equipos, dispositivos, materiales de producción y envases, productos de limpieza y desinfección, y cualquier cosa que se pueda convertir en fuente de contaminación para el producto. Se deben eliminar potenciales fuentes de contaminación a través de un programa integrado de saneamiento e higiene.

### **4. CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN.**

4.1. De acuerdo a las BPM, cada compañía farmacéutica debe identificar los parámetros de calificación y validación requeridos para demostrar que los aspectos críticos de las operaciones particulares son controlados.

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

4.3 La calificación y validación deberá establecer y proveer documentos para evidenciar que:

a) Instalaciones, sistemas de apoyo crítico, los equipos y procesos han sido diseñados de acuerdo con los requerimientos de BPM (Calificación de Diseño o DQ);

b) Instalaciones, sistemas de apoyo crítico y los equipos han sido construidos e instalados cumpliendo con las especificaciones del diseño (Calificación de la instalación o IQ);

c) Instalaciones, sistemas de apoyo crítico y los equipos son operados de acuerdo a sus especificaciones de diseño (Calificación operacional o OQ);

d) Un proceso específico deberá producir consistentemente un producto cumpliendo sus especificaciones predeterminadas y sus atributos de calidad (validación de proceso o VP o también llamado calificación de desempeño o PQ).

4.4. Cualquier aspecto de la operación, incluyendo cambios significativos, en la infraestructura, instalaciones, equipos o procesos que puedan afectar la calidad del producto, directa o indirectamente, debe ser calificados y validados.

4.5. La calificación y validación no deben considerarse ejercicios independientes, deben hacer parte de un programa continuo y deben basarse en una revisión anual.

4.6. El compromiso de mantener un estado de validación continua debe declararse y está consignado en un documento relevante de la compañía, como el manual de calidad o plan maestro de validación.

4.7. La responsabilidad del desempeño de la validación debe estar claramente definida.

4.8. Los estudios de validación son una parte esencial de las BPM y deben ejecutarse de acuerdo a los protocolos predefinidos y aprobados.

4.9. Debe prepararse un informe escrito resumiendo los resultados encontrados y las conclusiones de los mismos y almacenarse.

4.10. Deben establecerse procesos y procedimientos con base a los resultados de la validación realizada.

4.11. Es de crítica importancia que se preste una particular atención a la validación de los métodos de prueba analíticos, sistemas automáticos y procedimientos de limpieza.

## **5. QUEJAS Y RECLAMOS.**

5.1. Principio. Todas las quejas y reclamos e información pertinente de productos potencialmente defectuosos debe ser revisada de acuerdo con los procedimientos descritos y se deben tomar acciones correctivas.

5.2. Se debe designar a una persona responsable del manejo de quejas y reclamos y que decida las acciones a tomar, junto con suficiente personal de respaldo para asistirle en sus funciones. Si esta persona es diferente de la persona autorizada, la última debe ser notificada de cualquier queja, reclamo, investigación o retiro.

5.3. Deben existir procedimientos escritos, describiendo las acciones a tomar, incluyendo la necesidad de considerar un retiro del mercado, en el caso de una denuncia concerniente a un posible producto defectuoso.

5.4. Se debe dar especial atención para establecer si una queja o reclamo fue causada debido a la falsificación.

5.5. Cualquier queja concerniente a un producto defectuoso deberá ser registrado con todos los detalles originales y ser investigado a fondo. La persona responsable por el control de calidad debe estar normalmente incluida en la revisión de dicha investigación.

5.6. Si se encuentra o se presume de un defecto en el producto dentro de un lote, se debe considerar la posibilidad de revisar otros lotes, para determinar si estos también están afectados. Se deben investigar en particular lotes que posean producto reprocesado del lote defectuoso.

5.7. Cuando sea necesario, se debe llevar a cabo una acción de seguimiento, posiblemente debe incluir el retiro del producto, esta debe tomarse después de una investigación y evaluación del reclamo.

5.8. Todas las decisiones y medidas tomadas como resultado de una queja deben ser documentadas y haciendo referencia a los correspondientes registros del lote.

5.9. Los registros de las quejas deben ser periódicamente revisados por cualquier indicación de un problema específico o recurrente que requiera la atención y pueda justificar un retiro de producto del mercado.

5.10. Se debe informar a las autoridades competentes si un fabricante está considerando actuar por seguimiento a una posible manufactura defectuosa, deterioro del producto, falsificación, o cualquier otro problema serio de calidad de un producto.

## **6. RETIRO DE PRODUCTO DEL MERCADO.**

6.1. *Principio.* Deberá existir un sistema para el retiro eficiente y oportuno del producto del que se sabe o se presume que esté defectuoso.

6.2. La persona autorizada deberá ser responsable por la ejecución y coordinación del retiro de producto. Esta deberá disponer de personal suficiente para manejar todos los aspectos del retiro de producto con el apropiado grado de urgencia.

6.3. Se deben establecer procedimientos escritos, los cuales serán regularmente revisados y actualizados, para la organización de cualquier actividad de retiro. Las operaciones de retiro de producto son iniciadas de inmediato, de acuerdo al nivel requerido en la cadena de distribución.

6.4. Se debe incluir una instrucción en el procedimiento escrito en cuanto almacenamiento adecuado del producto retirado, en un área asegurada y segregada mientras se decide su destino.

6.5. Se debe informar a todas las autoridades competentes de todos los países en los cuales se ha distribuido producto, en el caso de que se vaya a realizar un retiro de producto por que este sea o se presume defectuoso.

6.6. Los registros de distribución deben estar rápidamente disponibles para la persona autorizada, y estos deben contener suficiente información en los mayoristas y los clientes a los que se les hace distribución directa (incluyendo, para productos exportados, aquellos a los que se les han enviado muestras para pruebas clínicas y muestras médicas)

para permitir un retiro efectivo.

6.7. El progreso del proceso de retiro de producto del mercado debe ser monitoreado y documentado. Estos documentos deben incluir la disposición del producto. Debe emitirse un reporte final que incluya la conciliación entre las cantidades de producto entregado y producto retirado.

6.8. Deberá comprobarse y evaluarse periódicamente la eficacia de los procesos para el retiro de producto del mercado.

## **7. PRODUCCIÓN Y ANÁLISIS POR CONTRATO.**

7.1. *Principio.* La producción y análisis por contrato deben ser correctamente definidos, acordados y controlados con la intención de evadir malos entendidos que puedan resultar en un producto, trabajo o análisis con una calidad insatisfactoria.

### **Generalidades**

7.2. Todas las decisiones para el contrato de manufactura y análisis, incluyendo cualquier cambio propuesto en aspectos técnicos o de cualquier tipo, deben estar de acuerdo con el registro sanitario del producto en cuestión.

7.3. El contrato deberá permitir al contratante, auditar las instalaciones de la parte contratada.

7.4. En el caso de contratos para análisis. La aprobación final para la liberación, debe ser dada por la persona autorizada.

### **El Contratante**

7.5. El contratante es responsable de evaluar si el contratista es suficientemente competente para efectuar debidamente el trabajo o las pruebas requeridas, para la aprobación de las actividades contratadas, y para asegurar mediante el contrato que son seguidos los principios de las BPM y BPL descritos en esta guía.

7.6. El contratante deberá proveer al contratado con toda la información necesaria para realizar las actividades contratadas correctamente y de acuerdo con el registro sanitario y cualquier otro requerimiento legal. El contratante debe asegurarse, que la parte contratada este plenamente consciente de cualquier problema asociado con el producto, trabajo o pruebas que puedan causar peligros a las instalaciones, equipo, personal, otros materiales o productos.

7.7. El contratante deberá asegurarse que todos los productos procesados y materiales entregados por la parte contratada cumplen con las especificaciones o que el producto ha sido liberado por la persona autorizada.

### **El Contratista**

7.8. El contratista debe tener adecuadas instalaciones, equipos, conocimiento, experiencia y el personal competente para realizar satisfactoriamente el trabajo ordenado por el contratante. El contrato de fabricación debe ser realizado solamente por el fabricante que posee la autorización de fabricación.

7.9. El contratista no deberá subcontratar a una tercera parte para confiarle cualquier parte del trabajo contratado sin previa evaluación y autorización de los arreglos por el contratante. Los compromisos hechos entre el contratista y la tercera parte subcontratada deben asegurar que la fabricación y los análisis hechos estén disponibles de la misma manera que estén en el contrato original entre el contratante y el contratista.

7.10. El contratista deberá abstenerse de cualquier actividad que pueda afectar adversamente la calidad del producto manufacturado y/o analizado para la parte contratante.

### **El Contrato**

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

7.12. El contrato debe establecer claramente la manera en la que la persona autorizada aprobará la liberación de cada lote de producto para su venta o emitirá el certificado de análisis, ejerciendo su total responsabilidad y asegurando que cada uno de los lotes ha sido manufacturado y revisado de acuerdo a los requerimientos de la autorización de comercialización (registro sanitario).

7.13. Los aspectos técnicos del contrato deben realizarse y revisarse por personas competentes y con suficiente conocimiento en tecnología farmacéutica, análisis y BPM.

7.14. Todos los productos y análisis deben estar de acuerdo con la autorización de comercialización (registro sanitario) y aceptadas por ambas partes.

7.15. El contrato debe describir claramente quién es responsable por la compra, análisis y liberación de materiales para el inicio de producción y control de calidad, incluyendo controles dentro del proceso, y el responsable por el muestreo y análisis. En el caso de un contrato de análisis, el contrato debe establecer si el contratista debe o no, tomar muestras dentro las instalaciones del fabricante.

7.16. Los registros relacionados con la manufactura, análisis, distribución y muestras de referencia deben estar disponibles al contratante. Cualquier documento relevante a la comprobación de la calidad del producto, en el evento de una queja o de la sospecha de algún defecto, debe estar disponible y especificado en el procedimiento de desviaciones/retiro de producto del mercado, del contratante.

7.17. El contrato debe describir el manejo de las materias primas, productos intermedios, producto a granel y producto terminado si es rechazado. Este debe describir los procedimientos por seguir si el contrato de análisis evidencia que el producto debe ser rechazado.

## **8. AUTOINSPECCIONES Y AUDITORÍAS DE CALIDAD.**

8.1. *Principio.* El propósito de la autoinspección es evaluar el cumplimiento del fabricante en cuanto a las BPM en todos los aspectos de producción y control de calidad. El programa de autoinspección debe ser designado para detectar cualquier falencia en la implementación de las BPM y para recomendar las respectivas acciones correctivas. La autoinspección debe realizarse rutinariamente, y podrá ser realizada en ocasiones especiales como por ejemplo en el caso de retiro de producto o continuos rechazos, o cuando la inspección por las autoridades sanitarias sea anunciada. El equipo responsable para la autoinspección deberá consistir en personal que pueda evaluar la implementación de las BPM objetivamente. Deben ser implementadas todas las recomendaciones para acciones correctivas. El procedimiento de autoinspección debe estar documentado y debe hacerse el respectivo seguimiento del programa.

### **Aspectos de la autoinspección**

8.2. Deben establecerse instrucciones escritas para realizar la autoinspección para proveer un estándar mínimo y uniformado de requerimientos. Estos pueden incluir cuestionarios en los requerimientos de las BPM que cubran al menos estos elementos:

- a) Personal;
- b) Instalaciones;
- c) Mantenimiento de instalaciones y equipos;
- d) Almacenamiento de materias primas y producto terminado;
- e) Equipos;
- f) Producción y controles en proceso;
- g) Control de calidad;
- h) Documentación;
- i) Saneamiento e higiene;
- j) Programas de validación y revalidación;
- k) Calibración de instrumentos y sistemas de medida;
- l) Procedimientos de retiro de productos del mercado;
- m) Manejo de denuncias, peticiones, quejas y reclamos;

- n) Control de etiquetas;
- o) Resultados de las autoinspecciones previas y las acciones correctivas realizadas.

### **Equipo para la autoinspección**

8.3. Las directivas deben seleccionar un equipo para la autoinspección que consista en expertos de su propio campo y que esté familiarizado con las BPM. Los miembros de este equipo pueden ser seleccionados desde adentro o afuera de la compañía.

### **Frecuencia de la autoinspección**

8.4. La frecuencia con la cual se debe realizar la autoinspección podrá depender de los requerimientos de la compañía, pero debe hacerse por lo menos una vez al año. La frecuencia debe establecerse en el procedimiento.

### **Reporte de la autoinspección**

8.5. Debe hacerse un reporte de la autoinspección al término de esta; el reporte debe incluir:

- a) Resultados de la autoinspección;
- b) Evaluación y conclusiones;
- c) Recomendaciones y acciones correctivas.

### **Acciones de seguimiento**

8.6. Debe hacerse un programa de seguimiento efectivo. Las directivas de la compañía deben evaluar tanto el reporte de autoinspección como las acciones correctivas necesarias.

### **Auditoría de calidad**

8.7. Puede ser útil complementar las autoinspecciones con una auditoría de calidad. Una auditoría de calidad consiste en la examinación y comprobación de todas o una parte del sistema de calidad con el propósito específico de mejorarlo. Una auditoría de calidad es usualmente realizada por especialistas externos o independientes o por un equipo designado por la administración para este propósito. Dichas auditorías se deben extender también a proveedores y contratistas.

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

8.8. La persona responsable del control de calidad deberá tener responsabilidad conjunta con otros departamentos relevantes para la aprobación de proveedores que sean confiables para el suministro de materias primas y de empaque que cumplan las especificaciones establecidas.

8.9. Antes de que los proveedores sean aprobados e incluidos en la lista o en las especificaciones, estos deben ser evaluados. Esta evaluación debe tener en cuenta el historial del proveedor y la naturaleza de los materiales que ser suministrados. Si se requiere una auditoría, esta determinará la habilidad del proveedor de acuerdo a los estándares de las BPM.

## **9. PERSONAL.**

9.1. *Principio.* El establecimiento y mantenimiento de un sistema satisfactorio de garantía de calidad, la adecuada manufactura, control de medicamentos y sus principios activos están apoyados en el personal. Por esta razón, debe haber suficiente personal calificado para realizar todas las tareas por las cuales el fabricante es responsable. Las responsabilidades individuales deben ser claramente establecidas, definidas y comprendidas por el personal concerniente y deben estar documentadas.

### **Generalidades**

9.2. El fabricante debe contar con el número suficiente de personal con la calificación necesaria y experiencia práctica. Las responsabilidades encargadas no deben ser tan numerosas como para constituir un riesgo para la calidad.

9.3. Todo el personal responsable debe tener labores específicas, documentadas y adecuada autoridad para realizar sus responsabilidades. Sus deberes deben estar delegados a suplentes de un nivel de calificación satisfactoria. No debe haber espacios o superposición de responsabilidades en lo concerniente a la aplicación de las BPM. El fabricante debe tener un organigrama para esto.

9.4. Todo el personal involucrado en los procesos de fabricación y control de calidad debe recibir capacitación y entrenamiento inicial y continuo en los principios de las BPM para garantizar y mantener los estándares de calidad, incluyendo las instrucciones sobre higiene relevantes a sus necesidades.

9.5. Se deben tomar medidas para prevenir el paso de personas no autorizadas a las áreas de producción o zonas de almacenamiento y control de calidad. El personal que no trabaje en estas áreas no debe usarlas como corredores o pasillos.

### **Personal Principal**

9.6. El personal principal incluye el jefe de producción, el jefe de control de calidad y la persona autorizada. Normalmente estas labores deben ser ocupadas por personal de tiempo completo. Los jefes de producción y de control de calidad deben ser independientes uno del otro, en grandes organizaciones puede ser necesario que se deleguen ciertas funciones; sin embargo, las responsabilidades no pueden ser delegadas.

9.7. El personal principal responsable de supervisar la manufactura y el control de calidad de los medicamentos debe tener las calificaciones de una educación científica y experiencia práctica requerida por legislación nacional. Su educación deberá incluir estudios de una apropiada combinación de:

- a) Química (analítica u orgánica) o bioquímica;
- b) Ingeniera química;
- c) Microbiología;
- d) Ciencias y tecnologías farmacéuticas;
- e) Farmacología y toxicología;
- f) Fisiología;
- g) Otras ciencias relacionadas.

También deben tener adecuada experiencia práctica en la manufactura y aseguramiento de la calidad de los medicamentos. Para ganar dicha experiencia, un periodo de preparación será requerido, durante el cual se ejercerán las labores bajo supervisión profesional. La educación científica y la experiencia práctica de los expertos deberán ser tales que les permitan emitir una opinión profesional e independiente, basada en la aplicación de principios científicos y comprendiendo los problemas prácticos encontrados en la manufactura y control de calidad de los medicamentos. En Colombia, el profesional que reúne estas calidades es el Químico Farmacéutico.

9.8. Los jefes de producción y control de calidad generalmente comparten y ejercen algunas responsabilidades en cuanto a la calidad. Estas podrán incluir:

- a) Autorización de procedimientos escritos y otros documentos, incluyendo modificaciones;
- b) Vigilancia y control del ambiente de manufactura;
- c) Higiene de planta;
- d) Validación de procesos y calibración de instrumentos de análisis;
- e) Capacitación, incluyendo la aplicación y principios de garantía calidad;
- f) Aprobación y vigilancia de los proveedores de materiales;
- g) Aprobación y vigilancia de los contratos de manufactura;
- h) Designación y vigilancia de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos;

- i) Desempeño y evaluación de los controles en-proceso;
- j) Retención de registros;
- k) Vigilancia del cumplimiento de requerimientos de las BPM;
- l) Inspección, investigación y toma de muestras para monitorear factores que puedan afectar la calidad del producto.

9.9. El Jefe de producción generalmente tiene las siguientes responsabilidades:

- a) Asegurar que los productos son fabricados y almacenados apropiadamente de acuerdo a la documentación para, así, garantizar la calidad requerida;
- b) Aprobar las instrucciones relacionadas a las operaciones de producción, incluyendo controles “en-proceso”, para asegurar su estricta implementación;
- c) Asegurar que los registros de producción sean evaluados y firmados por la persona designada;
- d) Revisar el mantenimiento del departamento, instalaciones y equipo;
- e) Asegurar que se realicen los apropiados procesos de validación y calibración de equipos y que sus registros y reportes estén disponibles;
- f) Asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de producción y adaptada de acuerdo a sus necesidades.

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

- a) Aprobar o rechazar materias primas, materiales de envase o empaque, intermediarios, producto a granel y producto terminado en relación con sus especificaciones;
- b) Evaluar registros de lotes;
- c) Asegurar que se realicen todas las pruebas necesarias;
- d) Aprobar instrucciones de toma de muestras, especificaciones, métodos de prueba y otros procedimientos de control de calidad;
- e) Aprobar y controlar los análisis hechos bajo contratación;
- f) Revisar el mantenimiento del departamento, instalaciones y equipo;
- g) Asegurar las validaciones apropiadas, incluyendo las de procedimientos analíticos y calibraciones de control de equipos sean realizadas;
- h) Asegurar que el entrenamiento inicial y continuo del personal de producción es llevado a cabo y adaptado de acuerdo a sus necesidades.

Otros deberes del control de calidad se expondrán en las secciones 17.3 y 17.4.

9.11. La persona autorizada es responsable por el cumplimiento de los requerimientos técnicos y regulatorios relativos a la calidad del producto terminado y de la aprobación de liberación del producto terminado a la venta.

9.12. La persona autorizada estará también envuelta en otras actividades incluyendo las siguientes:

- a) Implementación (y establecimiento cuando es necesario) del sistema de calidad;
- b) Participación en el desarrollo del manual de calidad de la compañía;
- c) Supervisión de las auditorías internas regulares o autoinspecciones;
- d) Supervisar el Departamento de Control de Calidad;

e) Participar en las auditorías externas (auditorías de proveedores);

f) Participar en los programas de validación.

9.13 La función de aprobación y liberación de un lote o producto terminado puede ser delegada a una persona designada, que posea las apropiadas calificaciones y experiencia; esta será quien libere el producto de acuerdo al procedimiento aprobado. Esto es normal para garantizar la calidad mediante una revisión de lote.

9.14. La persona responsable por la aprobación de liberación de lotes deberá siempre asegurarse de que los siguientes requerimientos se cumplan:

a) los requerimientos de producto dados por la autorización de comercialización (registro sanitario) y la autorización de manufactura en el lote concerniente;

b) los principios y lineamientos dados por las BPM, como las establece los lineamientos publicados por la OMS;

c) que los procesos de manufactura y análisis estén validados;

d) que todas las comprobaciones y pruebas necesarias se han realizado, tomando en consideración las condiciones de producción y los registros de fabricación;

e) si ha habido cambios o desviaciones en la manufactura o en el control de calidad, estos han sido notificados de acuerdo con el sistema de reporte definido antes de que cualquier producto sea liberado. Dichos cambios deben ser notificados y aprobados por las autoridades reguladoras de medicamentos;

f) cualquier toma de muestra, inspección, prueba y revisiones han sido realizadas o iniciadas como es apropiado para cubrir los cambios planeados y las desviaciones;

g) que toda la documentación necesaria acerca de la producción y el control de calidad ha sido completada y aprobada por supervisores capacitados en las disciplinas apropiadas;

h) que las auditorías apropiadas, autoinspecciones y controles no programados son realizados por personal entrenado y capacitado;

i) que se ha emitido aprobación por el jefe de control de calidad;

j) que todos los factores relevantes han sido considerados, incluyendo los no específicamente asociados con el lote saliente en evaluación (por ejemplo subdivisión de los lotes salida que provengan de una producción en común, factores asociados, con una línea de producción continua).

## **10. CAPACITACIÓN.**

10.1. El fabricante debe proveer capacitación de acuerdo con el programa escrito para todo personal cuyos deberes les lleven a áreas de producción o en laboratorios de control (incluyendo el personal técnico de mantenimiento y limpieza) y otro personal requerido.

10.2. Aparte de la capacitación básica en la teoría y práctica de las BPM, el personal nuevo recibirá capacitación en sus labores asignadas. La capacitación continua debe seguirse dando y su efectividad práctica supervisarse periódicamente. Los Programas de capacitación aprobados deben mantenerse disponibles. Debe tenerse también registro de capacitaciones.

10.3. El personal que se desempeñe en áreas con peligro de contaminación, por ejemplo áreas limpias, o áreas donde se manipulen materiales altamente activos, tóxicos, infecciosos o sensibilizantes, se les debe dar una capacitación específica.

10.4. El concepto de garantía de calidad y todas las ayudas tendientes a su comprensión e implementación deben ser plenamente discutidas durante la capacitación.

10.5. Visitantes o personal sin la debida capacitación, preferiblemente no serán llevados a las áreas de producción o control de calidad. Si esto es inevitable, se les debe proporcionar la información relevante de antemano (principalmente lo correspondiente a higiene personal) y la correspondiente ropa de protección. Además deben ser supervisados cuidadosamente.

10.6. El personal contratado como consultor debe estar calificado para los servicios que facilite. Evidencia de esto puede incluirse en los registros de capacitación.

## **11. HIGIENE PERSONAL.**

11.1. Todo el personal, antes y durante su periodo de empleo, deberá pasar por exámenes médicos. El personal que realice inspecciones visuales deberá realizar exámenes oculares periódicos.

11.2. Todo el personal deberá ser entrenado en prácticas de higiene personal. Un alto nivel de higiene personal debe ser observado para todos aquellos que hagan parte del proceso de producción. En particular el personal debe ser instruido en lavar sus manos antes de entrar a las áreas de producción. Deben ser instaladas señales para esta actividad para recordar esta instrucción.

11.3. Cualquier persona que en cualquier momento muestre aparentes signos de enfermedad o lesiones abiertas que puedan afectar adversamente la calidad del producto, no se le debe permitir el manejo de materias primas, materiales de envase, materiales en proceso o medicamentos hasta que su condición ya no represente un riesgo.

11.4. Todos los empleados deben ser instruidos en reportar a su supervisor inmediato cualquier condición (relativa a las instalaciones, al equipo o personal), que se considere que pueda afectar el producto.

11.5. Se debe evitar el contacto directo entre las manos del operario y las materias primas, productos intermedios, materiales de envase o producto a granel.

11.6. Para garantizar la protección del producto de contaminantes, el personal deberá usar ropa limpia y adecuada a las labores que se realicen, incluyendo la apropiada cobertura para el cabello. La ropa usada en el caso de que sean reusables debe guardarse en un contenedor por separado hasta que sea adecuadamente lavada y de ser necesario desinfectada, esterilizada y/o inactivada.

11.7. Debe prohibirse el fumar, comer, beber, masticar, y mantener plantas, comida, cigarrillos y medicamentos personales en las áreas de producción, laboratorios y áreas de almacenamiento o en cualquier otra área donde estas puedan ser adversas para el producto.

11.8. Los procedimientos relacionados con la higiene personal, incluyendo el uso de ropas protectoras, debe aplicar a todas las personas que ingresen a las áreas de producción, ya sea de manera temporal o de tiempo completo, empleados o no empleados, por ejemplo personal contratista, visitantes, personal administrativo e inspectores.

## **12. INSTALACIONES.**

12.1. *Principio.* Las instalaciones deben estar localizadas, diseñadas, construidas adaptadas y mantenidas en función a las operaciones que se efectuarán allí.

### **Generalidades**

12.2. Los planos y diseños de las instalaciones deben orientarse a la minimización de riesgos y errores y permitir una efectiva limpieza y manteniendo con el fin de evitar contaminación cruzada, la acumulación de polvo o suciedad y en general cualquier efecto adverso a la calidad del producto.

12.3. En donde haya generación de polvo (p. ej. durante la toma de muestras, pesado, mezcla y operaciones de proceso, empaque de material pulverizado), se deben tomar las medidas para evitar la contaminación cruzada y facilitar su limpieza.

12.4. Las instalaciones deben estar situadas en un ambiente el cual al considerar las medidas de protección para el proceso de manufactura, presente riesgos mínimos de contaminación de materiales o productos.

12.5. Las instalaciones usadas para la manufactura o la manipulación de producto terminado, deben estar diseñadas y construidas para facilitar un adecuado saneamiento.

12.6. Las instalaciones deben tener un mantenimiento cuidadoso, y se debe garantizar que las operaciones de reparación y mantenimiento no presentarán ningún peligro a la calidad del producto.

12.7. Las instalaciones deben limpiarse, y desinfectarse de acuerdo a lo detallado en los procedimientos escritos. Deben mantenerse registros de esto.

12.8. Los sistemas de suministro eléctrico, iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser apropiados de tal manera que no afecten de manera adversa directa o indirectamente, ya sea al producto farmacéutico durante su fabricación y almacenado o el adecuado funcionamiento de los equipos. Las áreas se encuentran clasificadas de acuerdo al conteo de partículas (viables y no viables) y se realizan los “tiempos de recuperación” conforme a la guía ISO 14644.

12.9. Las instalaciones deben ser diseñadas y equipadas para garantizar la protección contra el ingreso de insectos, pájaros u otros animales. Deberá haber un procedimiento para control de roedores y plagas.

12.10. Las instalaciones deben ser diseñadas para garantizar el flujo lógico de materiales y personal y se debe contar con los planos aprobados de estos flujos.

### **Áreas accesorias**

12.11. Las áreas de descanso y alimentación deben estar separadas de las áreas de producción y control.

12.12. Las instalaciones para el cambio y almacenamiento de ropa, duchas y sanitarios deben ser apropiadas, accesibles y acordes al número de usuarios. Los baños no deben comunicarse directamente con las áreas de producción o almacenamiento.

12.13. Los talleres de mantenimiento deben estar, si es posible, separados de las áreas de producción.

12.14. Los lugares destinados para animales de laboratorio deben estar aislados de las otras áreas con entradas separadas (acceso de animales exclusivamente), e instalaciones de filtros de aire independientes.

### **Áreas de almacenamiento**

12.15. Las áreas de almacenamiento deben tener la suficiente capacidad, para permitir el almacenamiento de varias categorías de materiales y productos, con la adecuada separación y segregación: materias primas, material de empaque y envase, productos intermedios, a productos a granel y productos terminados, productos en cuarentena, productos liberados, rechazados y devueltos.

12.16. Las áreas de almacenamiento deben ser diseñadas o adaptadas para garantizar buenas condiciones de almacenamiento. En particular estas deben ser limpias, secas, suficientemente iluminadas y mantenidas en un rango de temperatura aceptable. Donde sean requeridas condiciones especiales de almacenamiento (p.ej. temperatura, humedad), estas deben ser instaladas, controladas, monitoreadas y registradas donde sea apropiado.

12.17. Los lugares de recepción y despacho de materiales deben estar separados y protegidos del medio externo. Las áreas de recepción deben estar equipadas para permitir la limpieza de los contenedores de materiales entrantes antes de su ingreso.

12.18. Las áreas donde se almacenen los materiales bajo cuarentena, deben estar separadas de las otras áreas, claramente marcadas y definidas y su acceso restringido solamente a personal autorizado. Cualquier sistema que reemplace al sistema de cuarentena deberá dar equivalente seguridad.

12.19. Debe proveerse segregación para almacenar el producto rechazado, materiales o productos devueltos.

12.20. Materiales altamente reactivos, narcóticos, otras sustancias nocivas o peligrosas y sustancias que presenten riesgo de abuso, incendio o explosión deben almacenarse en áreas seguras y protegidas.

12.21. El Material de empaque impreso es considerado crítico para la conformidad de los medicamentos, se debe prestar especial atención a su muestreo y el almacenamiento seguro.

12.22. Normalmente debe existir un área de muestreo separada para las materia primas. (Si el muestreo se realiza en el área de almacenamiento, debe llevarse a cabo de una manera tal que se impida la contaminación y la contaminación cruzada).

### **Áreas de pesado**

12.23. El pesaje de las materias primas y la estimación de su rendimiento mediante esa operación generalmente se realizan en áreas de pesaje independientes diseñadas para ese uso, por ejemplo, con dispositivos especiales para controlar el control de polvo. Dichas áreas pueden ser parte de almacenamiento o las zonas de producción.

## **Áreas de producción**

12.24. Con el objeto de minimizar los riesgos de peligros médicos serios debido a contaminación cruzada, se debe contar con instalaciones independientes y dedicadas que están disponibles para la producción de medicamentos especiales, tales como materiales altamente sensibilizantes (por ejemplo penicilina) y conforme a la normativa vigente. La producción de ciertos otros productos altamente activos, como antibióticos, hormonas, sustancias citotóxicas y ciertos productos no farmacéuticos, no deben realizarse en las mismas instalaciones. En casos excepcionales puede ser aceptado el principio de trabajo por campaña en las mismas instalaciones si se toman precauciones específicas y se efectúan las validaciones necesarias (incluyendo validación de limpieza) acorde a la normativa nacional vigente. No se permite que en las instalaciones donde se lleve a cabo la manufactura de venenos técnicos tales como pesticidas y herbicidas se manufacturen medicamentos.

12.25. Las instalaciones deben establecerse preferentemente de tal manera que se permita que la producción se lleve a cabo en áreas conectadas en un orden lógico correspondiente a la secuencia de las operaciones y deben reunir las condiciones exigidas de limpieza.

12.26. Las áreas del trabajo y de almacenamiento durante el proceso deben permitir la lógica ubicación de los equipos y materiales, de tal forma que se reduzca al mínimo el riesgo de confusión entre los diferentes medicamentos y sus componentes, se evite la contaminación cruzada y se reduzca el riesgo de omisión y aplicación errónea de cualquiera de las operaciones de fabricación o de control.

12.27. Cuando las materias primas y envases y los productos intermedios o granel están expuestos al medio ambiente, las superficies interiores (paredes, pisos y techos) deben ser lisas y sin grietas ni aberturas, no deben desprender partículas, y deben permitir una fácil y eficaz limpieza y, si es necesario, desinfección.

12.28. Las tuberías, accesorios de iluminación (luminarias), puntos de ventilación y otros servicios deben ser diseñados y ubicados de manera que se evite la creación de espacios difíciles de limpiar. Siempre que sea posible, para fines de mantenimiento, se debe tener acceso desde fuera de las áreas de fabricación.

12.29. Los drenajes deben tener un tamaño adecuado y diseñado y equipado para evitar la contracorriente. Los canales abiertos deben evitarse siempre que sea posible, pero si son necesarios deben ser poco profundos para facilitar la limpieza y la desinfección.

12.30. Las áreas de producción deben estar ventiladas de manera efectiva, con instalaciones de control de aire (incluyendo la filtración de aire a un nivel suficiente para evitar la contaminación y la contaminación cruzada, así como el control de temperatura y, donde sea necesario, de la humedad) adecuadas a los productos que en ella se manipulan, a las operaciones realizadas y al medio ambiente externo. Dichas áreas deben ser monitoreadas regularmente durante el proceso de producción y de no actividades productivas, con el fin de asegurar el cumplimiento de sus especificaciones de diseño.

12.31. Las instalaciones destinadas al envasado y empaquetado de medicamentos deben estar diseñadas y planificadas de tal forma que eviten confusiones o contaminación cruzada.

12.32. Las áreas de producción deben estar bien iluminadas, especialmente donde se efectúan los controles visuales en línea de producción.

## **Áreas de control de calidad**

12.33. Los laboratorios de control de calidad deben estar separados de las áreas de producción. Las áreas donde se emplean métodos de pruebas biológicas, microbiológicas o radioisótopos deben estar separadas entre sí.

12.34. Los laboratorios de control de calidad deben ser diseñados de conformidad con las operaciones que en ellos se habrán de efectuar. Se debe contar con espacio suficiente para evitar confusiones y contaminaciones cruzadas. Debe haber suficiente espacio para almacenamiento de las muestras, estándares de referencia (si es necesario, con refrigeración), disolventes, reactivos y registros.

12.35. En el diseño del laboratorio debe contemplarse el empleo de materiales de construcción adecuados, prevención de vapores y ventilación. El suministro de aire de los laboratorios debe ser separado de áreas de producción. Se necesitan unidades de tratamiento de aire separadas y otras disposiciones para los laboratorios biológicos, microbiológicos y radioisótopos.

12.36. Puede ser necesario un cuarto separado para los instrumentos, a fin de protegerlos de las interferencias

eléctricas, las vibraciones, el contacto con la humedad excesiva y otros factores externos, o cuando sea necesario, aislar los instrumentos.

### 13. EQUIPOS.

13.1. Los equipos deben estar ubicados, diseñados, contruidos, adaptados y mantenidos de conformidad con las operaciones que se lleven a cabo. El diseño y la ubicación de los equipos deben ser tales que se reduzca al mínimo el riesgo de que se cometan errores y que se pueda efectuar eficientemente la limpieza y mantenimiento, con el fin de evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo y la suciedad, y en general, todo aquello que pueda influir negativamente en la calidad de los productos.

13.2. La instalación de los equipos debe hacerse de tal manera que se minimice el riesgo de error o de contaminación.

13.3. La tubería fija debe ser etiquetada claramente para indicar su contenido y, si es posible, la dirección del flujo.

13.4. Todas las tuberías y otros artefactos de servicios deben estar marcados de forma adecuada y cuando se trata de gases y líquidos, debe prestarse especial atención a que se empleen conexiones o adaptadores que no sean intercambiables entre sí.

13.5. Balanzas y otros equipos de medición de un rango y precisión adecuados deben estar disponibles para las operaciones de producción y de control de calidad y deben ser calibrados de forma programada.

13.6. Los equipos de producción deben ser limpiados a fondo con una frecuencia preestablecida.

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

13.8. Deben seleccionarse equipos de lavado, limpieza y secado que no constituyan una fuente de contaminación.

13.9. Los equipos de producción no deben presentar ningún riesgo para los productos. Las partes de los equipos de producción que entran en contacto con el producto no deben ser reactivos, aditivos, ni absorbentes hasta tal punto que puedan influir en la calidad del producto.

13.10. El equipo defectuoso debe retirarse de las zonas de producción y control de calidad. Si esto no es posible, debe estar claramente identificado como defectuoso para prevenir el uso.

13.11. Se deben emplear equipos cerrados siempre que sea posible. Si se utilizan equipos abiertos o si se abren equipos cerrados, se deben tomar precauciones para minimizar la contaminación.

13.12. Los equipos no dedicados deben ser limpiados entre producciones de diferentes medicamentos de acuerdo con los procedimientos de limpieza validados para prevenir la contaminación cruzada.

13.13 Se deben mantener planos/dibujos/diagramas actualizados de los equipos críticos y de los sistemas de apoyo crítico.

### 14. MATERIALES.

14.1. *Principio.* El principal objetivo de una planta farmacéutica es producir productos terminados para uso de los pacientes a partir de una combinación de materiales (activos, excipientes y de envasado).

14.2. Los materiales incluyen materias primas, materiales de envase y empaque, gases, solventes, coadyuvantes del proceso, reactivos y materiales de etiquetado.

#### Generalidades

14.3. Ningún material usado en operaciones tales como limpieza, lubricación de equipos, control de plagas, debe entrar en contacto directo con el producto. De ser posible, estos materiales deben ser de un grado adecuado (por ej. alimentario) para minimizar los riesgos para la salud.

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

14.5. Todos los materiales y productos deben ser almacenados en las condiciones apropiadas establecidas por el

fabricante y en un orden tal que pueda efectuarse la segregación de los lotes y la rotación de las existencias (preferiblemente por la regla que el primero que expira es el primero que sale - FEFO).

14.6. El agua utilizada en la fabricación de medicamentos debe ser adecuada para su uso previsto.

### **Materias Primas**

14.7. La adquisición de materias primas es una operación importante que debe involucrar a personal que posea conocimientos profundos de los productos y sus proveedores.

14.8. Las materias primas deben adquirirse solo de los fabricantes aprobados y, cuando sea posible, directamente del productor. También se recomienda que las especificaciones establecidas por el fabricante para las materias primas se discutan con los proveedores. Es conveniente que todos los aspectos críticos de la producción y el control de la materia prima en cuestión, incluidos los requisitos de manipulación, etiquetado y envasado, así como las quejas y los procedimientos de rechazo, se acuerdan entre el fabricante y el proveedor en el contrato.

14.9. En cada envío, los contenedores deben ser revisados para comprobar que el envase y el sello no hayan sido alterados, y que haya concordancia entre el pedido, la nota de envío, y las etiquetas del proveedor.

14.10. Todos los materiales recibidos deben ser revisados para verificar que el envío corresponda con el pedido, los contenedores deben limpiarse cuando sea necesario y etiquetados si se requiere con la información prescrita. Cuando se agreguen a los contenedores etiquetas adicionales, la información original no debe perderse.

14.11. Cualquier daño en los contenedores y cualquier otro problema que pueda afectar negativamente la calidad de un material debe registrarse y notificarse al departamento de control de calidad y debe ser investigada.

14.12. Si una entrega de material se compone de diferentes lotes, cada lote debe ser considerado como independiente para el muestreo, análisis y liberación.

14.13. Las materias primas del área de almacenamiento deben estar debidamente etiquetadas. Las etiquetas deben contener la siguiente información, como mínimo:

- a) el nombre con que ha sido designado el producto, y cuando fuere aplicable, el código de referencia;
- b) el número del lote asignado por el proveedor y, a la recepción, si lo hubiere documentado, el número de control o de un lote dado por el fabricante, con el fin de garantizar la trazabilidad;
- c) La condición de los contenidos (por ejemplo, en cuarentena, bajo análisis, liberado, rechazado, devuelto, o retirado);
- d) Cuando corresponda, la fecha de caducidad o la fecha después de la cual se hace necesario un reanálisis.

Cuando se utilicen sistemas de almacenamiento computarizado plenamente validados, no toda la información anterior tiene por qué estar en forma legible en la etiqueta.

14.14. Deben adoptarse procedimientos o medidas adecuadas para asegurar la identidad del contenido de cada contenedor de materia prima. Asimismo, se deben identificar los contenedores de material a granel de los cuales se han retirado muestras.

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

14.16. Las materias primas deben ser dispensadas solamente por las personas designadas, de conformidad con un procedimiento escrito, a fin de asegurar que los materiales respectivos sean exactamente pesados y medidos, y colocados en envases limpios y adecuadamente etiquetados.

14.17. El peso y volumen de cada material dispensado deben ser independientemente revisados y esta operación debe registrarse.

14.18. Los materiales dispensados para cada lote del producto terminados deben mantenerse juntos y deben ser visiblemente etiquetados como tales.

### **Materiales de envase y empaque**

14.19. La adquisición, manipulación y control de los materiales de envase primario y empaque debe efectuarse de la misma manera que en el caso de las materias primas.

14.20. Especial atención debe prestarse a los materiales de envasado impresos. Deben ser almacenados en condiciones de seguridad a fin de impedir que personas no autorizadas tengan acceso a ellos. Etiquetas en rollo debe utilizarse siempre que sea posible. Para evitar confusión, las etiquetas sueltas y otros materiales sueltos deben almacenarse y transportarse en contenedores cerrados independientes. Los materiales de envasado deben dispensarse solamente a las personas designadas, conforme a un procedimiento aprobado y documentado.

14.21. A cada envío o lote de material impreso o envase primario se debe dar un número de referencia específico o marca de identificación.

14.22. Todo material de envasado primario o material de envasado impreso desactualizado u obsoleto debe ser destruido y debe registrarse el destino que se le asigna.

14.23. Todos los productos y materiales de envase y empaque a ser usados deben ser revisados en su entrega para el departamento de empaque en cuanto a cantidad, identidad y conformidad con las instrucciones de empaque y envase.

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

14.24. Los productos intermedios y productos a granel deben mantenerse en condiciones apropiadas.

14.25. Al ser recibidos, los productos intermedios y a granel como tales, deben ser manejados como si fueran materias primas.

### **Productos terminados**

14.26. Los productos terminados deben mantenerse en cuarentena hasta su liberación definitiva, después de lo cual deben ser almacenados como existencias utilizables en las condiciones establecidas por el fabricante.

14.27. La evaluación de los productos terminados y la documentación necesaria para la autorización de comercialización de dichos productos (liberación para la venta) se describen en la sección 17, "Buenas prácticas en el control de calidad".

### **Materiales rechazados, recuperados, reprocesados y reelaborados**

14.28. Los materiales y productos rechazados deben estar claramente identificados como tales y almacenados separadamente en áreas restringidas. Deben ser devueltos a los proveedores o, cuando sea apropiado, reprocesados o eliminados. Cualquier acción que se tome debe ser aprobada por personal autorizado y debidamente registrada.

14.29. El retrabajo o recuperación de productos rechazados debe ser excepcional. Esto será permitido sólo si la calidad del producto terminado no se ve afectada, si se cumplen todas las especificaciones, y si se efectúa de conformidad con un procedimiento definido y autorizado después de la evaluación de los riesgos existentes. Un registro debe mantenerse de la reelaboración o recuperación. Se debe registrar el retrabajo y asignarle un nuevo número al lote retrabajado.

14.30. Para poder introducir total o parcialmente lotes que reúnan las condiciones de calidad exigidas, en otro lote del mismo producto, en una etapa determinada de la fabricación, se necesita una autorización previa. Esta recuperación debe llevarse a cabo de conformidad con un procedimiento determinado después de la evaluación de los riesgos involucrados, incluyendo cualquier posibilidad de que la operación influya en el tiempo de conservación del producto. La recuperación del lote debe ser registrada.

14.31. El departamento de control de calidad debe tener presente la necesidad de llevar a cabo pruebas adicionales de cualquier producto que haya sido reprocesado, reelaborado o de un producto en el cual se haya incorporado un producto recuperado.

### **Productos Retirados del Mercado**

14.32. Los productos retirados del mercado deben ser identificados y almacenados por separado en un área segura hasta que se tome una decisión sobre su destino. La decisión debe tomarse tan pronto como sea posible.

### **Productos devueltos**

14.33. Los productos provenientes del mercado que hayan sido devueltos deben ser destruidos a menos que se tenga la certeza de que su calidad es satisfactoria; en tales casos, podrá considerarse su reventa, su reetiquetado, o acciones alternativas tomadas sólo después de que hayan sido evaluadas por el departamento de control de calidad de conformidad con un procedimiento escrito. En esa evaluación debe tenerse en cuenta la naturaleza del producto, cualquier condición especial de almacenamiento que requiera, la condición en que se encuentra y su historia, y el tiempo transcurrido desde su expedición (primera vez que salió al mercado). En caso de existir alguna duda respecto a la calidad del producto, no debe ser considerado apto para un nuevo despacho o uso. Cualquier acción tomada debe registrarse debidamente.

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

14.34. Debe haber registros para la recepción y preparación de reactivos y medios de cultivo.

14.35. Los reactivos preparados en el laboratorio deben realizarse de conformidad con procedimientos escritos y deben etiquetarse adecuadamente. La etiqueta debe indicar la concentración, el factor de estandarización, el tiempo de conservación, la fecha en que debe efectuarse la reestandarización, y las condiciones de almacenamiento. La etiqueta debe estar firmada y fechada por la persona que prepara el reactivo.

14.36. Se deben aplicar tanto controles positivos como negativos, a fin de verificar si los medios de cultivo son apropiados cada vez que se preparan y utilizan. El tamaño del inóculo utilizado en los controles positivos debe ser apropiado para la sensibilidad requerida.

### **Estándares de referencia**

14.37. Siempre que existan estándares de referencia oficiales, estos deben utilizarse preferentemente.

14.38. Los estándares de referencia oficiales deben utilizarse sólo para el propósito descrito en la monografía correspondiente.

14.39. Los estándares de referencia preparados por el productor deben ser probados, liberados y almacenados en la misma forma que los patrones oficiales. Deben mantenerse bajo la responsabilidad de una persona designada en un área segura.

14.40. Pueden establecerse estándares secundarios o de trabajo mediante el empleo de pruebas y controles adecuados a intervalos regulares para asegurar la estandarización.

14.41. Los estándares de referencia deben estar correctamente etiquetados con al menos la siguiente información:

- a) nombre de la materia;
- b) número de lote y número de control
- c) fecha de preparación;
- d) vida útil;
- e) potencia;
- f) las condiciones de almacenamiento.

14.42. Todos los estándares de referencia preparados en el laboratorio, deben ser estandarizados contra estándares de referencia oficial, cuando estos existan, inicialmente y a intervalos regulares posteriormente.

14.43. Todos los estándares de referencia deben ser almacenados y empleados de tal forma que no se vea afectada su calidad.

### **Materiales de desecho**

14.44. Deben adoptarse las medidas necesarias para el almacenamiento apropiado y seguro de los materiales desechados a ser eliminados. Las sustancias tóxicas y los materiales inflamables deben almacenarse en contenedores de adecuado diseño, separados, y cerrados de conformidad a la legislación nacional.

14.45. No se debe permitir la acumulación de materiales de desechos. Deben ser recolectados en recipientes adecuados para su traslado a los puntos de retiro fuera de los edificios y deben ser eliminados en forma segura y sanitaria a intervalos regulares y frecuentes.

### **Misceláneos**

14.46. No se debe permitir que rodenticidas, insecticidas, agentes de fumigación y materiales sanitizantes contaminen equipos, materias primas, materiales de envasado y empaque, producto en proceso o productos terminados.

## **15. DOCUMENTACIÓN.**

15.1. *Principio.* Una buena documentación es una parte esencial del sistema de garantía de calidad y, por tanto, debe estar relacionada con todos los aspectos de las BPM. Tiene por objeto definir las especificaciones y procedimientos de todos los materiales y métodos de fabricación e inspección; asegurar que todo el personal involucrado en la fabricación sepa lo que tiene que hacer y cuándo hacerlo; asegurar que todas las personas autorizadas posean toda la información necesaria para decidir acerca de la autorización o no de liberación a la venta de un lote de medicamento; y asegurar la existencia de evidencia documentada, trazabilidad y proveer registros a la auditoría que permitan la investigación de un lote sospechoso de tener algún defecto. Asegura la disponibilidad de los datos necesarios para la validación, revisión y análisis estadístico. El diseño y la utilización de los documentos dependen del fabricante. En algunos casos, todos o algunos de los documentos mencionados a continuación podrán integrar un conjunto de documentos, pero por lo general están separados.

### **Generalidades**

15.2 Los documentos deben ser diseñados, preparados, revisados y distribuidos cuidadosamente. Deben cumplir con las exigencias pertinentes enunciadas en las autorizaciones de fabricación y comercialización (registro sanitario).

15.3. Los documentos deben ser aprobados, firmados y fechados por las personas autorizadas. Ningún documento debe ser modificado sin la autorización y aprobación.

15.4. El contenido de los documentos debe estar libre de expresiones ambiguas: deben expresarse claramente el título, la naturaleza y el propósito. Deben redactarse en forma ordenada y deben ser fáciles de verificar. Las copias de los mismos deben ser claras y legibles. Los documentos de trabajo reproducidos a partir de los originales (documentos maestros) no deben contener errores originados en el proceso de reproducción.

15.5. Los documentos deben ser revisados y mantenerse actualizados. Si se modifica un documento, se debe establecer un sistema por el cual se impida el uso accidental de documentos que ya hayan sido modificados. Los documentos obsoletos deben ser retenidos durante un período específico de tiempo.

15.6. En el caso de formatos para registros de datos, tanto los formatos como los registros deben ser claros, legibles e indelebles. Se debe proveer con espacios suficientes para escribir o ingresar datos.

15.7. Cualquier modificación que se realice a un documento debe ser firmado y fechado; la alteración debe permitir la lectura de la información original. Donde sea apropiado, el motivo de la alteración debe ser registrada.

15.8. Los registros deben realizarse o completarse cuando no se realizan las acciones, de tal caso todas las actividades importantes en materia de fabricación de medicamentos deben ser trazables. Los registros deben conservarse durante al menos un año después de la fecha de vencimiento del producto terminado.

15.9. Los datos (y los registros de almacenamiento) puede ser registrados por los sistemas de procesamiento de datos electrónicos o por medios fotográficos u otros medios confiables. Las fórmulas maestras y los procedimientos operativos estándar detallados relacionados con el sistema en uso deben estar disponibles y la exactitud de los registros deben ser verificados. Si la documentación se maneja por medios electrónicos como métodos de procesamiento de datos, sólo las personas autorizadas deben poder introducir o modificar datos en el ordenador, y debe haber un registro de los cambios y supresiones; el acceso debe ser restringido por contraseñas o cualquier otro medio y la entrada de los datos críticos se debe comprobar de forma independiente. Los registros de los lotes almacenados electrónicamente deben ser protegidos con copias de seguridad en cinta magnética, microfilm, papel impresos u otros medios. Es muy importante que, durante el periodo de retención, estén disponibles fácilmente los datos.

### **Documentación Requerida**

#### *Etiquetas*

15.10 Las etiquetas adheridas a los contenedores, equipos, o áreas deben ser claras, sin ambigüedades y en formato aprobado por la compañía. A menudo es útil, además de la información de las etiquetas usar colores para indicar el estado (por ejemplo, en cuarentena, liberado o aprobado, rechazado, limpio).

15.11. Todos los productos terminados deben ser identificados mediante el etiquetado, como lo exige la legislación nacional, teniendo como mínimo la siguiente información:

a) El nombre del medicamento;

b) Una lista de los ingredientes activos (en su caso, con la denominación común internacional), que muestra la cantidad de cada paquete y una declaración del contenido neto (por ejemplo, número de unidades de dosificación, peso, volumen);

c) El número de lote asignado por el fabricante;

d) La fecha de caducidad en forma no codificada;

e) Condiciones especiales de almacenamiento o precauciones de manejo que puedan ser necesarias;

f) Instrucciones de uso y advertencias y las precauciones que sean necesarias;

g) El nombre y la dirección del fabricante o de la empresa o de la persona responsable de la comercialización del producto en el mercado.

15.12 Para los estándares de referencia, la etiqueta y/o el documento que lo acompaña debe indicar la potencia o concentración, fecha de fabricación, fecha de caducidad, fecha en que el cierre se abre por primera vez, las condiciones de almacenamiento y el número de control, según corresponda.

#### *Especificaciones y procedimientos de análisis*

15.13. Los procedimientos de análisis descritos en los documentos deben ser validados en el contexto de las instalaciones y equipos disponibles antes de su adopción para análisis de rutina.

15.14. Las especificaciones deben haber sido debidamente autorizados y fechadas, incluyendo los análisis sobre la identidad, contenido, pureza y calidad, para materias primas y materiales de envase y empaque y de los productos terminados; en su caso, también deben estar disponibles para los productos intermedios o a granel. Las especificaciones para agua, disolventes y reactivos (por ejemplo, ácidos y bases) que se usan en la producción deben ser incluidos.

15.15. Cada especificación debe ser aprobada, firmada y fechada, y mantenidas por control de calidad, la unidad de garantía de calidad o centro de documentación, Especificaciones para materiales de partida, intermedios y a granel, productos terminados y materiales embalaje se hace referencia en las secciones 15, 18-15, 21.

15.16 Son necesarias las revisiones periódicas de las especificaciones para cumplir con las nuevas ediciones de la farmacopea nacional u otros compendios oficiales.

15.17. Las farmacopeas, las normas de referencia, espectros de referencia y otros materiales de referencia deben estar disponibles en el laboratorio de control de calidad.

#### *Especificaciones para materias primas y materiales de envase - empaque*

15.18. Especificaciones para materias primas y materiales de envase, y materiales impresos deben proporcionar, en su caso, una descripción de los materiales, incluyendo:

a) El nombre designado (en su caso, la Denominación Común Internacional) y código interno de referencia;

b) La referencia, en su caso, a una monografía de la farmacopea;

c) Los requisitos cualitativos y cuantitativos con límites de aceptación.

Dependiendo de las prácticas de la compañía se puede agregar otros datos, tales como:

- a) El proveedor y el productor original de los materiales;
- b) Un ejemplar de los materiales impresos;
- c) Instrucciones para la toma de muestras y los análisis, o una referencia a los procedimientos;
- d) Las condiciones y precauciones de almacenamiento;
- e) El período máximo de almacenamiento antes de un nuevo análisis, El material de envasado debe ajustarse a las especificaciones, y debe ser compatible con el material y/o con el producto del medicamento que contiene, el material debe ser analizado y debe cumplir con las especificaciones.

15.19. Los documentos que describen los procedimientos de análisis deben indicar la frecuencia requerida para el reanálisis de cada materia prima, tal como se determina por su estabilidad.

#### *Especificaciones para productos intermedios y a granel*

15.20. Las especificaciones para productos intermedios y a granel deben estar disponibles. Las especificaciones deben ser similares a las especificaciones de los materiales de partida o de los productos terminados, según corresponda.

#### *Especificaciones para productos terminados*

15.21. Las especificaciones para los productos terminados deben incluir:

- a) El nombre designado del producto y el código de referencia, en su caso;
- b) El nombre (s) designado del ingrediente activo (s) (si procede, con la denominación común internacional).
- c) La fórmula o una referencia a la fórmula;
- d) Una descripción de la forma farmacéutica y detalles del empaque;
- e) Las instrucciones para el muestreo y análisis, o una referencia a los procedimientos;
- f) Los requisitos cualitativos y cuantitativos, con los criterios o límites de aceptación;
- g) Las condiciones de almacenamiento y precauciones, en su caso;
- h) La vida útil.

#### *Fórmula Maestra*

15.22 Debe existir para cada producto y tamaño de lote a fabricar, una fórmula maestra autorizada formalmente.

15.23 La fórmula maestra debe incluir:

- a) El nombre del producto, con un código de referencia del producto en relación con su especificación;
- b) Una descripción de la forma de dosificación farmacéutica, la concentración del producto y el tamaño del lote;
- c) Una lista de todas las materias primas a utilizar (en su caso, con las DCI), con la cantidad de cada uno, el uso designado y una referencia que es única para ese material (hay que mencionar cualquier sustancia que puede desaparecer en el curso del proceso);
- d) Una declaración sobre el rendimiento final esperado con los límites aceptables, y de los rendimientos intermedios pertinentes, en su caso;
- e) Una declaración del lugar de procesamiento y los equipos principales que se utilizará;
- f) Los métodos, o referencia a los métodos, que se utilizarán para la preparación y operación de los equipos críticos, por ejemplo, limpieza (sobre todo después de un cambio en el producto), el montaje, la calibración, la esterilización, el uso;
- g) Las instrucciones detalladas paso a paso del procesamiento (por ejemplo, chequeos de materiales, tratamientos

previos, secuencia de adición de materiales, tiempos de mezclado, temperaturas);

h) Las instrucciones para cualquier control en proceso con sus límites;

i) Los requisitos para el almacenamiento de los productos, incluyendo el envase, el etiquetado, y condiciones especiales de almacenamiento;

j) Las precauciones especiales que se deben mantener.

***Instrucciones de acondicionamiento (envase y empaque)***

15.24. Deben existir instrucciones de envasado autorizadas oficialmente para cada producto, tamaño del envase y tipo producto. Normalmente estos deben incluir, o hacer referencia a:

a) El nombre del producto;

b) Una descripción de la forma farmacéutica, la concentración y dónde aplica y el método de aplicación;

c) El tamaño del envase expresado en términos de la cantidad, el peso o el volumen de producto en su envase final;

d) una lista completa de todos los materiales de envase y empaque exigidos para un tamaño de lote estándar, incluyendo cantidades, tamaños y tipos, con el código o número de referencia en relación con las especificaciones de cada material de envasado;

e) Donde sea apropiado, un ejemplo o muestra de los materiales impresos correspondientes y las muestras, indicando dónde va el número de lote y fecha de caducidad del producto.

f) Deben seguirse precauciones especiales, incluyendo un examen cuidadoso del área de envase y empaque y los equipos con el fin de determinar el despeje de línea después de las operaciones de envase y empaque;

g) Una descripción de la operación de envasado, incluyendo cualquier operación secundaria significativa, y equipos que se utilizarán;

h) Detalles de los controles durante el proceso, con instrucciones para el muestreo y límites de aceptación.

***Registro del procesamiento por lotes (Batch Records)***

15.25. Un registro de procesamiento de lotes se debe mantener para cada lote fabricado. Debe basarse en las partes correspondientes de las especificaciones actualmente aprobadas en el expediente. El método de preparación de tales registros debe estar diseñado para evitar errores. (Se recomiendan copias de programas informáticos validados. La transcripción debe evitarse en los documentos aprobados.)

15.26. Antes de iniciar cualquier etapa de fabricación, se debe hacer un chequeo de que el equipo y la estación de trabajo estén libres de productos anteriores, documentos o materiales que no sean necesarios para la fabricación prevista, y que el equipo esté limpio y adecuado para su uso. Esta verificación debe registrarse (despeje de línea).

15.27. Durante la fabricación, la información siguiente debe registrarse en el momento en que se toma cada acción, y una vez finalizado el registro, debe estar fechada y firmada por la persona responsable de las operaciones de fabricación:

a) El nombre del producto;

b) El número del lote que se fabrica;

c) Las fechas y horas de inicio, de etapas intermedias importantes y de finalización de la producción;

d) El nombre de la persona responsable de cada etapa de la producción;

e) Las iniciales del operador (s) de las diferentes etapas significativas de la producción y, en su caso, de la persona (s) que verifica cada una de estas operaciones (por ejemplo, un peso);

f) El número de lote y/o número de control analítico y la cantidad de cada materia prima realmente pesada (incluyendo el número de lote y la cantidad de cualquier material recuperado o reprocesado en el original);

- g) Cualquier operación de tratamiento pertinente o evento y el equipo principal que se utiliza;
- h) Los controles durante los procesos realizados, las iniciales de la persona (s) que lleva a cabo, y los resultados obtenidos;
- i) La cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas de fabricación (rendimiento), junto con las observaciones o explicaciones de las desviaciones significativas del rendimiento esperado;
- j) Advertir sobre problemas especiales incluyendo detalles, con una autorización firmada para cualquier desviación de la fórmula maestra.

#### ***Registro del Batch Record de acondicionamiento***

15.28. Un registro de lotes (Batch Record) de acondicionamiento se debe mantener para cada lote o parte de lote procesado. Debe basarse en las partes de las instrucciones de acondicionamiento aprobados, y el método de preparación de tales registros debe estar diseñado para evitar errores. (Se recomiendan copias de programas informáticos validados). Se debe evitar transcribir de documentos aprobados. Los documentos deben estar disponibles.

15.29. Antes de iniciar cualquier operación de acondicionamiento, se deben hacer los chequeos del equipo y la estación de trabajo que estén libres de productos anteriores, documentos o materiales que no sean necesarios para las operaciones de acondicionamiento previstas, y que el equipo esté limpio y adecuado para su uso. Estos controles deben ser registrados.

15.30. La siguiente información debe registrarse en el momento en que se toma cada acción, así como la fecha y la persona responsable debe estar claramente identificados, mediante firma o contraseña electrónica:

- a) El nombre del producto, el número de lote y la cantidad de producto a granel a ser acondicionado, así como el número de lote y la cantidad prevista de producto final que se obtiene, la cantidad efectivamente obtenida y la conciliación de materiales;
- b) la fecha(s) y hora(s) de las operaciones de acondicionamiento;
- c) El nombre de la persona responsable de la realización de la operación de acondicionamiento;
- d) Las iniciales de los operadores de los diferentes pasos significativos;
- e) Los controles efectuados para la identidad y conformidad con las instrucciones de envase, incluidos los resultados de los controles durante el proceso;
- f) Los detalles de las operaciones de acondicionamiento efectuadas, incluyendo las referencias de los equipos y las líneas de acondicionamiento utilizados, y cuando sea necesario, las instrucciones para mantener el producto sin acondicionar o un registro de producto devuelto que no ha sido acondicionado para el área de almacenamiento;
- g) Cuando sea posible, las muestras de los materiales de acondicionamiento impresos utilizados, incluyendo muestras que llevan la aprobación para la impresión y el control regular (en su caso) del número de lote, fecha de caducidad, y cualquier otro dato sobreimpreso;
- h) Notas sobre cualquier problema especial, incluyendo detalles de cualquier desviación de las instrucciones de acondicionamiento, con autorización escrita por la persona responsable;
- i) La cantidad y el número de referencia o identificación de todos los materiales de envasado impresos y productos a granel expedidos, utilizados, destruidos o devueltos al inventario y las cantidades de productos obtenidos que permita una adecuada conciliación.

#### ***Procedimientos operativos estándar (POE) y registros***

15.31. Los procedimientos operativos estándar y registros asociados de las medidas adoptadas o, en su caso, las conclusiones alcanzadas deben estar disponibles para:

- a) El montaje de equipos y validación;
- b) Los equipos de análisis y calibración;

- c) El mantenimiento, la limpieza y la desinfección;
- d) Cuestiones de personal, incluyendo la calificación, la formación, la ropa y la higiene;
- e) Monitoreo del medio ambiente;
- f) El control de plagas;
- g) Denuncias, peticiones, quejas y reclamos;
- h) Retiro del producto del mercado
- i) Las devoluciones

15.32. Se debe tener procedimientos operativos estándar y registros para la recepción de cada envío de materia prima y material empaque primario y material impreso.

15.33. Los registros de las entregas deben incluir:

- a) El nombre del material en los registros de entrega y los contenedores;
- b) El nombre de fábrica y/o código del material si es diferente del literal anterior;
- c) La fecha de recepción;
- d) El nombre del proveedor y, si es posible, el nombre del fabricante;
- e) El número de lote o referencia del fabricante;
- f) La cantidad total y el número de contenedores recibidos;
- g) El número de lote asignado después de la recepción;
- h) Cualquier comentario relevante (por ejemplo, estado de los contenedores).

15.34. Deben existir procedimientos operativos estándar para el etiquetado interno, la cuarentena y el almacenamiento de las materias primas, materiales de empaque y otros materiales, según corresponda.

15.35. Los procedimientos operativos estándar deben estar disponibles para cada instrumento y pieza de equipo (por ejemplo, uso, calibración, limpieza, mantenimiento) y se ubica en las proximidades de los equipos.

15.36. Debe haber procedimientos operativos estándar para el muestreo, que especifiquen la persona (s) autorizada para tomar las muestras.

15.37. Las instrucciones de muestreo deben incluir:

- a) El método de muestreo y el plan de muestreo;
- b) El equipo a ser usado;
- c) Las precauciones que se deben mantener para evitar la contaminación del material o cualquier deterioro de su calidad;
- d) La cantidad (s) de la muestra (s) que han de tomarse;
- e) Las instrucciones de cualquier subdivisión requerida de la muestra;
- f) El tipo de recipiente (s) de muestra a ser utilizada, y si son para el muestreo aséptico o para el muestreo normal, y el etiquetado;
- g) Cualquier precaución específica que deban mantener, sobre todo en lo que respecta a la toma de muestras de material estéril o nocivo.

15.38. Debe existir un procedimiento operativo estándar para asignar el de lote (por ejemplo alfanumérico), con el

objetivo de asegurar que cada lote de producto intermedio, a granel o producto terminado se identifica con un número de lote específico.

15.39. Los procedimientos operativos estándar para el número de lote que se aplican a la etapa de fabricación y para la etapa de acondicionamiento correspondiente deben estar relacionados entre sí.

15.40. El procedimiento operativo estándar para la numeración por lotes debe asegurar que los mismos números de lote no serán utilizados en varias ocasiones; esto se aplica también para el reprocesamiento.

15.41. La asignación del número de lote debe registrarse inmediatamente, por ejemplo, en un libro de registro. El registro debe incluir, al menos, de la fecha de la asignación, la identidad del producto y el tamaño del lote.

15.42. Deben existir procedimientos por escrito para los análisis que se efectúan a los materiales y productos en las distintas etapas de la producción, describiendo los métodos y equipos empleados. Las pruebas realizadas deben registrarse.

15.43. Los registros de los análisis deben incluir al menos los siguientes datos:

- a) El nombre del material o producto y, en su caso, la forma farmacéutica;
- b) El número de lote y, en su caso, el fabricante y/o distribuidor;
- c) Las referencias a las especificaciones pertinentes y los procedimientos de análisis;
- d) Los resultados de las pruebas, incluidas las observaciones y cálculos, y referencia a las especificaciones (límites);
- e) Fecha (s) y el número de referencia (s) de los análisis;
- f) Las iniciales de las personas que realizaron los análisis;
- g) La fecha y las iniciales de las personas que verificaron las pruebas y los cálculos, cuando proceda;
- h) Una declaración clara de la autorización o el rechazo (u otra decisión de su estado) y la fecha y firma de la persona responsable.

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

15.45. Se deben mantener los registros de la distribución de cada lote de un producto con el fin, por ejemplo, para facilitar la retirada del lote, si es necesario.

15.46. Se deben mantener registros para los equipos principales y críticos, en su caso, de cualquier validación, calibraciones, mantenimiento, limpieza o reparación de sus actividades, incluyendo las fechas y la identidad de las personas que llevaron a cabo estas operaciones.

15.47. El uso de los equipos mayores y críticos y las áreas en las que los productos han sido procesados deben registrar su uso en orden cronológico.

15.48. Deben existir procedimientos escritos de asignación de la responsabilidad de la limpieza y la desinfección y que describan con suficiente detalle los horarios de limpieza, métodos, equipos y materiales que se utilizarán en las instalaciones y equipos a limpiar. Tales procedimientos escritos deben ser seguidos.

## **16. BUENAS PRÁCTICAS EN PRODUCCIÓN.**

16.1. *Principio.* Las operaciones de producción deben seguir procedimientos claramente definidos de conformidad con la fabricación y comercialización de autorización (Registro Sanitario), con el objetivo de obtener productos de la calidad requerida.

### **Generalidades**

16.2. Toda la manipulación de materiales y productos, como la recepción y la limpieza, cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, distribución, transformación, envasado y distribución deben hacerse de conformidad con los procedimientos o instrucciones escritas y, en su caso, dejar registro.

16.3. Cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos debe evitarse en la medida de lo posible. Si se producen desviaciones, se deben realizar de acuerdo con un procedimiento aprobado. La autorización de la desviación debe ser aprobada por escrito por una persona designada, con la participación del departamento de control de calidad, cuando sea apropiado.

16.4. El control de los rendimientos y la conciliación de las cantidades deben llevarse a cabo para asegurarse de que no hay discrepancias fuera de los límites aceptables.

16.5 las operaciones de productos diferentes no deben llevarse a cabo simultáneamente o consecutivamente en la misma área, a menos que no existe riesgo de confusión o contaminación cruzada (de acuerdo a la normatividad vigente).

16.6. En todo momento durante la fabricación, todos los materiales, contenedores de granel, los principales elementos del equipo y, cuando proceda, las áreas y las líneas de acondicionamiento que se utilizan deben ser etiquetados o identificados de otra manera con una indicación del producto o material que se procesa, su concentración (donde procede) y el número de lote. En su caso, esta indicación debe también mencionar la etapa de producción. En algunos casos, puede ser útil registrar también el nombre del producto anterior que se ha procesado.

16.7. El Acceso a las instalaciones de producción debe limitarse a personal autorizado.

16.8. Normalmente, los productos no medicamentosos, no se deben producir en las áreas o con un equipo destinado a la producción de medicamentos, o acorde a la legislación nacional vigente.

16.9. Los Controles en proceso se llevan a cabo por lo general en el área de producción. En las operaciones de tales controles en proceso no debe tener ningún efecto negativo sobre la calidad del producto o de otro producto (por ejemplo, la contaminación cruzada o confusión).

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

16.10. Cuando se utilicen materiales y productos secos en la producción, se deben tomar precauciones especiales para evitar la generación y difusión de polvo. Es necesario prever adecuado control para el aire (por ejemplo, suministro y extracción de aire de calidad adecuada).

16.11. La contaminación de una materia prima o de un producto por otro material o producto debe ser evitado. El riesgo de contaminación cruzada accidental surge de la liberación incontrolada de polvo, gases, partículas, vapores, aerosoles u organismos a partir de materiales y productos en proceso, a partir de residuos en el equipo, la intrusión de insectos, y de la piel y ropa de los operadores, etc. La importancia de este riesgo varía con el tipo de contaminante y del producto que se está contaminando.

Entre los contaminantes más peligrosos se encuentran los materiales altamente sensibilizantes, preparaciones biológicas tales como los organismos vivos, ciertas hormonas, sustancias citotóxicas, y otros materiales altamente activos.

Los Productos en los que es probablemente es más importante la contaminación son aquellos administrados por parenteralmente o los aplicados en heridas abiertas y los que se administran en grandes dosis y/o durante un largo tiempo.

16.12. La contaminación cruzada se debe evitar mediante las adopciones de medidas técnicas o de organización adecuadas por ejemplo:

- a) Llevar a cabo la producción en áreas dedicadas y autocontenidas acorde a la normatividad sanitaria vigente relacionada;
- b) La realización de la producción por campaña (separación en el tiempo), seguido de la limpieza apropiada de acuerdo con un procedimiento de limpieza validado;
- c) Proporcionar esclusas de aire diseñadas apropiadamente, diferenciales de presión, y los sistemas de suministro y extracción de aire;
- d) Reducir al mínimo el riesgo de contaminación causada por la recirculación o re- entrada de aire sin tratamiento adecuado o insuficientemente tratado;

- e) El uso de ropa protectora cuando los productos o materiales son manipulados;
- f) El uso de procedimientos de limpieza y descontaminación de eficacia conocida;
- g) El uso de un “sistema cerrado” en la producción;
- h) La detección de residuos;
- i) El uso de etiquetas que indiquen estado de limpieza de los equipos.

16.13. Las medidas para prevenir la contaminación cruzada y su eficacia deben comprobarse periódicamente según los procedimientos estándar.

16.14 Las áreas de producción donde se procesan productos susceptibles deben ser sometidas al monitoreo ambiental periódico (por ejemplo, seguimiento microbiológico y donde sea apropiado monitoreo de partículas).

### **Operaciones de fabricación**

16.15. Antes de que se inicie cualquier operación de fabricación, se deben tomar medidas para asegurarse que el área de trabajo y los equipos estén limpios y libres de cualquier materia prima, productos, residuos de productos, etiquetas o documentos que no sean indispensables para la operación actual.

16.16. Se deben llevar a cabo y registrarse todos los controles necesarios durante el proceso y los controles ambientales.

16.17. Deben adoptarse medidas destinadas a indicar la existencia de fallos en los equipos o de los servicios (por ejemplo, la provisión de agua y gas). El equipo defectuoso debe ser retirado de su uso hasta que la deficiencia haya sido remediada. Después de su uso, el equipo de producción debe ser limpiado sin demora de acuerdo con los procedimientos detallados por escrito y serán almacenados limpios y en condiciones secas en un área separada o de manera que evite la contaminación.

16.18. Los límites de tiempo para el almacenamiento de los equipos después de la limpieza y antes de su uso deben ser establecidos y basados en los datos.

16.19. Los recipientes para el llenado deben limpiarse antes del llenado. Se debe prestar atención a evitar y eliminar cualquier tipo de contaminación, como fragmentos de vidrio y partículas metálicas.

16.20. Cualquier desviación significativa del rendimiento esperado debe ser registrada e investigada.

16.21. Las verificaciones deben llevarse a cabo para asegurar que las tuberías y otros equipos utilizados para el transporte de los productos de una zona a otra se conecten de una manera correcta.

16.22. La tubería utilizada para el transporte de agua destilada o desionizada y, en su caso, otras tuberías de agua deben ser desinfectadas y almacenadas de acuerdo con procedimientos escritos que detallen los límites de la acción de la contaminación microbiológica y las medidas que deben adoptarse.

16.23. Los equipos e instrumentos de medición, peso, registro y control deben ser mantenidos y calibrados a intervalos predefinidos y mantenerse registros. Para garantizar un funcionamiento satisfactorio, los instrumentos deben ser verificados diariamente o antes de su uso para llevar a cabo pruebas analíticas. La fecha de la calibración, el mantenimiento y la fecha cuando debe realizarse la recalibración debe indicarse claramente, de preferencia con una etiqueta fijada al instrumento.

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

### **Operaciones de acondicionamiento**

16.25. Cuando se esté estableciendo el programa para las operaciones de acondicionamiento, debe prestarse atención en particular a reducir al mínimo el riesgo de contaminación cruzada, confusiones o sustituciones. No deben ser acondicionados productos diferentes en estrecha proximidad, a menos que exista segregación física o un sistema alternativo que ofrezca igual seguridad.

16.26. Antes de iniciar las operaciones de acondicionamiento, se deben tomar las medidas para asegurar que el área de

trabajo, líneas de acondicionamiento, máquinas de impresión y otros equipos estén limpios y libres de cualquier producto, material o documentos utilizados anteriormente y que no se requieren para la operación actual. La limpieza de líneas se debe realizar de acuerdo con un procedimiento y debe existir la lista de verificación apropiada, y se debe registrar.

16.27. El nombre y número de lote del producto que se maneja se debe mostrar en cada estación o línea de acondicionamiento.

16.28. En condiciones normales, el etiquetado debe efectuarse lo más pronto posible después de las operaciones de envasado y cierre. Si se retrasa el etiquetado, deben aplicarse los procedimientos adecuados para asegurar que no se pueden producir confusiones o etiquetado incorrecto.

16.29. Debe verificarse si es correcta la impresión (por ejemplo, de los números de código o fechas de vencimiento) ya sea que se efectúen por separado o como parte del proceso de acondicionado y esa verificación debe registrarse. Se debe prestar atención a la impresión manual, se debe verificar a intervalos regulares.

16.30. Se debe tomar especial cuidado cuando se utilizan etiquetas sueltas y cuando se efectúa sobreimpresión que se llevan a cabo fuera de línea de acondicionado, y en las operaciones de acondicionado manual. Los rollos de alimentación de etiquetas son preferibles normalmente para ayudar a evitar confusiones. La verificación en línea de todas las etiquetas por medios electrónicos automatizados puede ser útil en la prevención de confusiones, pero se deben realizar comprobaciones para asegurar que los lectores de código electrónico, contadores de etiquetas, o dispositivos similares están funcionando correctamente. Cuando las etiquetas se adhieren de forma manual, los controles deben efectuarse durante el proceso con mayor frecuencia.

16.31. La información impresa y troquelada sobre los materiales de acondicionamiento debe ser bien clara y resistentes a la decoloración o el borrado.

16.32. Los controles regulares en línea sobre del producto durante el acondicionamiento deben incluir al menos las verificaciones sobre:

a) el aspecto general de los envases y empaques;

b) si los envases y empaques están completos;

c) si se usan los productos y materiales de acondicionamiento correctos;

d) si cualquier sobreimpresión se ha realizado debidamente;

e) Si es correcto el funcionamiento de los controles de línea. Las muestras recogidas de la línea de acondicionamiento no deben ser devueltos.

16.33. Los productos que han estado involucrados en un evento inusual durante el acondicionamiento deben ser reintroducidos en el proceso solo después de la inspección especial, la investigación y la aprobación por personal autorizado. Se debe mantener un registro detallado de esta operación.

16.34. Cualquier discrepancia significativa o inusual observada durante la conciliación de la cantidad de producto a granel y materiales de envasado impresos y el número de unidades producidas se debe investigar, de manera satisfactoria contabilizada y registrada antes de la liberación.

16.35. Una vez completada una operación de acondicionamiento, los materiales envase y empaque codificados no utilizados deben ser destruidos y la destrucción debe ser registrada. Se debe seguir un procedimiento documentado de chequeo antes de regresar el material no utilizado y si el material impreso no codificados son devueltos a las existencias.

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

17.1. El control de calidad es la parte de BPM concerniente al muestreo, especificaciones y análisis, y con la organización, documentación y procedimientos liberación que garanticen que se llevan a cabo todos los análisis necesarios y pertinentes y que no se autorice el uso de materiales, ni el despacho de productos venta o provisión, hasta que su calidad ha sido analizada como satisfactoria. El control de calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe participar en todas las decisiones relativas a la calidad del producto.

17.2. La independencia del control de calidad de la producción se considera fundamental.

17.3. Cada fabricante (el titular de una autorización de fabricación) debe tener unas funciones de control de calidad. La función de control de calidad debe ser independiente de los demás departamentos y bajo la autoridad de una persona con calificaciones y experiencia apropiadas, que tiene uno o varios laboratorios de control a su disposición. Deben estar disponibles los recursos adecuados para asegurar que todos los acuerdos de control de calidad se llevan a cabo de manera eficaz y fiable. Los requisitos básicos para el control de calidad son los siguientes:

a) instalaciones adecuadas, personal capacitado y procedimientos aprobados deben estar disponibles para el muestreo, la inspección y análisis de materias primas, materiales de empaque y envase, y productos intermedios, a granel y productos terminados, y en su caso para el monitoreo de las condiciones ambientales para los propósitos de las BPM;

b) las muestras de materias primas, materiales de envase y empaque, productos intermedios, productos a granel y productos terminados deben ser muestreadas por los métodos y el personal aprobados por el departamento de control de calidad;

c) se deben realizar la calificación y validación;

d) los registros deben ser realizados (de forma manual y/o mediante el registro de instrumentos), demostrando que todos los procedimientos para el muestreo, inspección y análisis han sido totalmente realizados y que las desviaciones han sido totalmente registradas e investigadas;

e) los productos terminados deben contener las materias primas que cumplen con la composición cualitativa y cuantitativa del producto objeto de la autorización de comercialización; las materias primas deben ser de la pureza requerida, en su envase adecuado y etiquetado correctamente;

f) los registros deben ser los resultados de la inspección y ensayos de los materiales y los productos intermedios, a granel y terminados contra las especificaciones; la evaluación del producto debe incluir una revisión y evaluación de la documentación pertinente de producción y una evaluación de las desviaciones de los procedimientos especificados;

g) ningún lote de producto se debe poner a la venta o suministro antes de la certificación por la(s) persona(s) autorizada(s) donde se indique que el mismo está en conformidad con los requisitos de la autorización de comercialización. En algunos países, por ley, la liberación de los lotes es una tarea de la persona autorizada de la producción, junto con la persona autorizada por el control de calidad;

h) deben conservarse muestras suficientes de materiales de partida y de los productos para permitir el análisis futuro del producto, si es necesario; el producto retenido se debe mantener en su envase final, a menos que el paquete sea excepcionalmente grande.

17.4. El control de calidad en su conjunto también tendrá otras funciones, como establecer, validar y poner en práctica todos los procedimientos de control de calidad, para evaluar, mantener y almacenar las sustancias, estándares de referencia, para garantizar el correcto etiquetado de los materiales de envases y productos, para asegurar que se controle la estabilidad de los ingredientes activos y producto terminado, para participar en la investigación de las quejas relacionadas con la calidad del producto, y de participar en el monitoreo del medio ambiente. Todas estas operaciones deben llevarse a cabo de conformidad con los procedimientos escritos y, en su caso, deben registrarse.

17.5. La evaluación de los productos terminados debe abarcar todos los factores pertinentes, entre ellos las condiciones de producción, los resultados de los análisis en proceso, la fabricación (incluido el acondicionamiento) la documentación, el cumplimiento de las especificaciones para el producto terminado, y un examen del paquete final.

17.6. El personal de control de calidad debe tener acceso a las áreas de producción para el muestreo y la investigación, según corresponda.

### **Control de las materias primas, productos intermedios a granel y productos terminados**

17.7. Todos los análisis deben seguir las instrucciones dadas en los procedimientos escritos correspondientes para cada material o producto. El resultado debe ser revisado por el supervisor, antes de que el material o producto sea liberado o rechazado.

17.8. Las muestras deben ser representativas de los lotes de materiales de los que se muestreen, de conformidad con el procedimiento escrito aprobado.

17.9. El muestreo debe llevarse con cuidado para evitar la contaminación u otros efectos adversos en la calidad. Los contenedores que han sido incluidos en el muestreo deben estar marcados en concordancia con lo muestreado.

17.10. Se debe tener cuidado durante el muestreo para evitar contaminación o confusión de los materiales sometidos al muestreo. Todo el equipo de muestreo que entra en contacto con el material debe estar limpio. Algunos materiales particularmente peligrosos o sensibilizantes pueden requerir precauciones especiales.

17.11. El equipo de muestreo deberá limpiarse y, si resultare necesario, esterilizarse antes y después de cada uso y guardarse separadamente de otros equipos de laboratorio.

17.12. Cada contenedor de muestras debe llevar una etiqueta que indique:

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

17.13. Los resultados fuera de las especificaciones obtenidas durante los análisis de los materiales o productos deben ser investigados, de acuerdo con un procedimiento aprobado. Los registros deben ser mantenidos.

## **Requisitos de los ensayos**

### *Materias primas y de materiales de acondicionamiento*

17.14. Antes de liberar una materia prima o material de envase y empaque para su uso, el responsable de control de calidad debe garantizar que los materiales han sido aprobados para determinar su conformidad con las especificaciones de identidad, potencia, pureza y otros parámetros de calidad.

17.15. La prueba de identidad debe llevarse a cabo sobre una muestra de cada contenedor de materia prima (ingrediente farmacéutico activo) y al menos un muestreo estadísticamente representativo del lote de excipiente, cuando el proveedor se encuentre calificado. (Véase también la sección 14.14).

17.16. Cada lote (lote) de los materiales de acondicionamiento impresos debe ser examinado después de la recepción.

17.17. Se puede aceptar un certificado de análisis del proveedor, en lugar de realizar las pruebas por el fabricante, siempre que el fabricante establezca la fiabilidad del análisis realizado por el proveedor mediante la validación periódica adecuada de los resultados de las pruebas del proveedor (sección “Auditoría y aprobación de proveedores”) y por medio de auditorías in situ de las capacidades del proveedor.

(Esto no afecta a la sección 17.15). Los certificados de análisis deben ser originales (no fotocopias) o de otra manera que aseguren su autenticidad. Los certificados de análisis deben contener al menos la siguiente información (6):

- a) la identificación (nombre y dirección) del proveedor de emisión;
- b) la firma del funcionario competente y la declaración de la idoneidad del primero;
- c) el nombre del material ensayado;
- d) el número de lote del material ensayado;
- e) las especificaciones y los métodos utilizados;
- f) los resultados de las pruebas obtenidos;
- g) la fecha de la prueba.

### *Controles en proceso*

17.18. Los registros de control en proceso deben mantenerse y forman parte de los registros de los lotes (véase el apartado 15.25).

### *Producto terminado*

17.19. Antes de la autorización de cada lote de producto farmacéutico, debe determinarse debidamente en el laboratorio que dicho lote está conforme a las especificaciones establecidas para los productos terminados.

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

### *Revisión del registro de lote o batch records*

17.21. Los registros de producción y control de calidad deben ser revisados como parte del proceso de aprobación de la liberación de los lotes. Cualquier divergencia o falla (fuera de especificaciones) de un lote para cumplir con sus especificaciones debe estar completamente investigada. La investigación debe, si es necesario, extenderse a otros lotes del mismo producto y otros productos que se han asociado con el fallo o discrepancia específica. Se debe hacer un registro escrito de la investigación y debe incluir la conclusión y las medidas de seguimiento.

17.22. Las muestras de retención de cada lote de producto terminado deben mantenerse por lo menos durante un año después de la fecha de caducidad. Los productos terminados por lo general deben mantenerse en sus envases finales y almacenados en las condiciones recomendadas. Si se producen envases excepcionalmente grandes, pequeñas muestras pueden ser almacenadas en contenedores apropiados. Las muestras de las materias primas con principios activos deben conservarse durante al menos un año después de la fecha de caducidad del producto terminado correspondiente.

Otras materias primas (que no sean disolventes, gases y agua) deben conservarse durante un mínimo de dos años, si su estabilidad lo permite.

Las muestras de retención de materiales y productos deben ser de un tamaño suficiente para permitir al menos dos nuevos análisis completos, acorde a la normativa vigente.

### **Estudios de estabilidad**

17.23. Control de Calidad debe evaluar la calidad y la estabilidad de los medicamentos terminados y, cuando sea necesario, de los materiales de partida y productos intermedios.

17.24. Control de Calidad debe establecer las fechas de caducidad y especificaciones sobre el tiempo de conservación, sobre la base de pruebas de estudios de estabilidad relacionados con las condiciones de almacenamiento.

17.25. Debe prepararse por escrito y ponerse en práctica un programa permanente de determinación de la estabilidad, de acuerdo con la normativa vigente que incluya elementos tales como los siguientes:

- a) una descripción completa del fármaco implicado en el estudio;
- b) el conjunto completo de los parámetros y métodos de prueba, que describe todas las pruebas para la potencia, pureza y características físicas y pruebas documentadas de que estas pruebas son indicadores de estabilidad;
- c) disposiciones para la inclusión de un número suficiente de lotes;
- d) el cronograma de pruebas para cada medicamento;
- e) la existencia de condiciones especiales de conservación;
- f) el suministro de muestra de retención adecuada;
- g) un resumen de todos los datos generados, incluyendo la evaluación y las conclusiones del estudio.

17.26. La estabilidad debe determinarse antes de la comercialización y después de cualquier cambio significativo en los procesos, equipos, materiales de embalaje, etc. Dichos cambios deben informarse a las autoridades sanitarias.

### **REFERENCIAS**

1. Buenas Prácticas de Manufactura para productos farmacéuticos. En: Comité de Expertos en la Preparación de Productos Farmacéuticos de la OMS. Vigésimo segundo reporte de Geneva, Organización Mundial de la Salud, 1992 Anexo 1 (OMS Serie de Reportes Técnicos, número 823).
2. Validación de procedimientos analíticos usados en la examinación de materiales farmacéuticos. En: Comité de Expertos en la Preparación de Productos Farmacéuticos de la OMS. Vigésimo segundo reporte de Geneva, Organización Mundial de la Salud, 1992 Anexo 5 (OMS Serie de Reportes Técnicos, número 823).
3. Buenas prácticas de manufactura de productos medicinales en la comunidad europea. Bruselas, Comisión de las Comunidades Europeas, 1992.
4. Convención de inspecciones farmacéuticas, Esquema de Cooperación de Inspecciones farmacéuticas. En Guía de buenas prácticas de manufactura en plantas, Geneva, PIC/S secretariado, 2000.
5. Garantía de calidad de farmacéuticas. Un compendio de guías y materiales relacionados. Volumen 2. Buenas prácticas de manufactura e inspección. Geneva, Organización Mundial de la Salud, 1999.
6. Certificado modelo de análisis. En: Comité de Expertos en la Preparación de Productos Farmacéuticos de la OMS. Trigésimo sexto reporte de Geneva, Organización Mundial de la Salud, 2002 Anexo 10 (OMS Serie de Reportes Técnicos, número 823).

## **ANEXO 2.**

### **BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA MEDICAMENTOS ESTÉRILES.**

#### **INTRODUCCIÓN**

##### **1. CONSIDERACIONES GENERALES**

##### **2. CONTROL DE CALIDAD**

##### **3. SANITIZACIÓN**

Clasificación de áreas limpias y dispositivos independientes de tratamiento de aire

Monitoreo de áreas limpias y dispositivos independientes de tratamiento de aire

Productos esterilizados terminalmente

Preparación aséptica

Procesamiento

##### **4. MANUFACTURA DE PREPARACIONES ESTÉRILES**

Clasificación de áreas limpias y dispositivos independientes de tratamiento de aire

Monitoreo de áreas limpias y dispositivos independientes de tratamiento de aire

Productos esterilizados terminalmente

Preparación aséptica Procesamiento

##### **5. Esterilización por calor**

##### **6. Esterilización terminal**

Esterilización por calor

Esterilización por calor húmedo

Esterilización por calor seco

Esterilización por radiación

Esterilización por gases

## **7. PROCESAMIENTO ASÉPTICO Y ESTERILIZACIÓN POR FILTRACIÓN**

## **8. TECNOLOGÍA DE AISLADORES**

## **9. TECNOLOGÍA DE SOPLADO/LLENADO/SELLADO**

## **10. PERSONAL**

## **11. INSTALACIONES**

## **12. EQUIPOS**

## **13. ACABADO DE PRODUCTOS ESTÉRILES**

## **REFERENCIAS**

## **LECTURAS RECOMENDADAS**

## **INTRODUCCIÓN**

Se aclara que se han propuesto modificaciones a la editorial de la implementación de las siguientes guías de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), de la OMS, dentro del contexto del programa de precalificación de medicamentos de la OMS, estos cambios fueron adoptados para propósitos de actualización. Con el propósito de una lectura cómoda la guía completa ha sido reproducida como un anexo del informe actual del Comité de Experto de la OMS de especificación para las preparaciones farmacéuticas.

### **1. CONSIDERACIONES GENERALES**

1.1. La producción de preparaciones estériles debe llevarse a cabo en áreas limpias, la entrada a estas debe ser a través de esclusas para el personal y/o equipos y materiales. Las áreas limpias deben ser mantenidas con un apropiado estándar de limpieza y con un suministro de aire que pasa a través de filtros de la eficiencia requerida.

1.2. Las operaciones de preparación de los componentes (tales como recipientes y cierres), formulación de producto, llenado y esterilización, deben ser hechas en áreas separadas dentro del área limpia. Estas áreas son clasificadas en cuatro grados (ver sección 4).

1.3. Las operaciones de manufactura están divididas aquí en dos categorías:

- Primera, aquellas en las cuales el producto es esterilizado terminalmente; y
- Segunda, aquellas que son realizadas asépticamente en algunas o todas sus etapas.

### **2. CONTROL DE CALIDAD**

2.1. La prueba de esterilidad a la que se somete el producto terminado debe ser considerada sólo como la última de una serie de medidas de control mediante las cuales se asegura la esterilidad. La prueba debe ser validada por producto.

2.2. Las muestras tomadas para las pruebas de esterilidad deben ser representativas de la totalidad del lote, en particular, se deben incluir muestras tomadas de partes del lote donde haya más riesgo de contaminación, por ejemplo:

- Para productos que han sido llenados de manera aséptica, las muestras deben incluir envases llenados al principio, mitad y al final del lote y después de cualquier interrupción significativa del proceso de llenado.
- Para productos que han sido esterilizados por calor (húmedo y seco), en su envase final, se debe considerar tomar muestras de aquellas partes de la carga que potencialmente sean las más frías.

2.3. La esterilidad del producto terminado se garantiza por validación del ciclo de esterilización en el caso de

productos de esterilización terminal, y por pruebas de “simulación con medio de cultivo” o “llenado con medios de cultivo”, llevadas a cabo para los productos procesados asépticamente. Los registros de lote, en el caso del procesamiento aséptico, registros de calidad ambiental deben ser examinados en conjunto con los resultados de las pruebas de esterilidad. La prueba de esterilidad debe ser validada para cada producto dado. Los métodos de las farmacopeas oficiales en Colombia deben ser usados para la validación y desempeño las pruebas de esterilidad. En los casos en los que la liberación paramétrica ha sido autorizada por la autoridad nacional competente en lugar de las pruebas de esterilización, se debe prestar especial atención a la validación y al monitoreo del proceso entero de fabricación.

2.4. Para los productos inyectables el agua para inyección usada en el proceso de fabricación y producto terminado, debe ser monitoreada para endotoxinas, usando un método establecido en las farmacopeas oficiales en Colombia tomada como referencia que haya sido validado para cada tipo de producto. Para las soluciones de gran volumen, tales monitoreos deben realizarse siempre en el agua y productos intermedios, además de cualquier prueba requerida y aprobada por la monografía de cada producto terminado. Cuando una muestra no pasa la prueba, la causa de la falla debe ser investigada y se deben llevar a cabo las acciones necesarias. Los métodos alternativos a los expuestos en las farmacopeas pueden ser utilizados si estos están validados, justificados y autorizados.

2.5. Se puede considerar el uso de métodos microbiológicos rápidos para reemplazar los métodos microbiológicos tradicionales, y para obtener resultados microbiológicos en menor tiempo, por ejemplo de agua, medio ambiente o biocarga, si dichos métodos son validados apropiadamente y si se han realizado evaluaciones comparativas de los métodos rápidos propuestos con respecto a los métodos de las farmacopeas oficiales en Colombia.

### **3. SANITIZACIÓN**

3.1. La sanitización de las áreas limpias es particularmente importante. Estas deben ser limpiadas frecuentemente, de acuerdo con el programa escrito aprobado. Donde sean usados desinfectantes, se deben emplear más de un tipo de ellos. Se debe monitorear regularmente para detectar contaminación o la presencia de microorganismos contra los cuales los procesos de limpieza no son efectivos. Se deben validar las interacciones entre los diferentes materiales en los cuales se aplicaron los sanitizantes. Se debe realizar una validación de limpieza apropiada para asegurar que los residuos de desinfectante pueden ser detectados y son removidos durante el proceso de limpieza.

3.2. Se debe monitorear la contaminación microbiológica de los desinfectantes y detergentes; Las soluciones preparadas de los detergentes y desinfectantes se deben almacenar en recipientes previamente limpios y sólo deben mantenerse almacenados por cortos periodos de tiempo, a menos que sean esterilizados. Los desinfectantes y detergentes usados en áreas grado A o B deben ser esterilizados antes de su uso.

3.3. Un programa de desinfección debe incluir agentes esporicidas, ya que muchos desinfectantes comunes son inefectivos contra esporas. La efectividad de los procedimientos de limpieza y desinfección debe ser demostrada.

3.4. La aspersión de las áreas limpias puede ser útil para la reducción de contaminación microbiana en áreas de difícil acceso.

### **4. MANUFACTURA DE PREPARACIONES ESTÉRILES**

4.1. Las áreas limpias para la manufactura de productos estériles son clasificadas de acuerdo a las características requeridas del ambiente. Cada operación de manufactura requiere un nivel apropiado de limpieza ambiental en estado operacional para minimizar el riesgo de contaminación particulada o microbiológica del producto o material manipulado.

4.2. La Información detallada sobre los métodos para la determinación de la limpieza microbiológica y de partículas del aire, superficies, etc., no es dada en estas guías.

La guía ISO 14644 debe ser utilizada para la clasificación de la limpieza de acuerdo a la concentración de partículas en el aire (determinación del número lugares de muestreo, el cálculo del volumen de muestra y la evaluación de clasificación de los datos obtenidos). La Tabla 1 también se debe utilizar para definir los niveles a ser usados como base para monitorear las áreas limpias por partículas en el aire.

4.3. Para la fabricación de preparaciones farmacéuticas estériles, se distinguen cuatro grados de áreas limpias de la siguiente manera:

-- *Grado A*: Es la zona para operaciones de alto riesgo, por ejemplo, llenado aséptico y realización de conexiones asepticas. Normalmente, tales condiciones se logran mediante el uso de una estación de trabajo de flujo de aire

unidireccional. Los sistemas de flujo de aire unidireccional deben proporcionar una velocidad de aire homogénea de 0,36-0,54 m/s (como valor de referencia) a una posición definida de la prueba de 15-30 cm por debajo del filtro terminal o distribuidor del sistema de aire. La velocidad al nivel de trabajo no debe ser inferior a 0,36 m/s. La uniformidad y la eficacia del flujo de aire unidireccional deben ser demostradas mediante la realización de pruebas visuales de visualización patrones de flujo de aire.

-- *Grado B*: Es el ambiente que rodea la zona grado A en preparaciones y llenando aséptico.

-- Grados C y D: Son áreas limpias para la realización de las etapas menos críticas en la fabricación de productos estériles o la realización de actividades durante las cuales el producto no está expuesto directamente (por ejemplo, conexiones asépticas con conectores asépticos en un sistema cerrado).

Se puede utilizar un flujo unidireccional y velocidades más bajas de aire en aisladores cerrados y cabina con guantes.

4.4. Con el fin de alcanzar los grados de aire B, C y D el número de cambios de aire debe ser apropiado para el tamaño del área, el equipo y personal presentes en ella.

4.5. Los filtros de partículas de aire de alta eficiencia (HEPA), deben ser sometidos a una prueba de fugas del filtro instalado de acuerdo con la norma ISO 14644 a un intervalo recomendado de cada 6 meses, sin exceder de 12 meses. El fin de realizar pruebas de fugas regulares es garantizar que el filtro, el marco del filtro y el sello del filtro están libres de fugas. El aerosol seleccionado para la prueba de fugas de los filtros HEPA no debe soportar el crecimiento microbiano y debe estar compuesto por un suficiente número o masa de partículas. La reparación u obturación de las perforaciones de los filtros HEPA está permitida siempre que el tamaño de las reparaciones y el procedimiento sigan las recomendaciones de la guía ISO 1822.

#### *Clasificación de áreas limpias y dispositivos independientes de tratamiento de aire*

4.6. Las áreas limpias y los dispositivos independientes de tratamiento (equipo independiente para el tratamiento y distribución de aire limpio que alcanza las condiciones ambientales definidas) de aire deben ser clasificados de conformidad con la guía ISO 14644.

4.6.1. La clasificación debe diferenciarse claramente de los procesos operativos de monitoreo ambiental. La concentración máxima permitida de partículas en el aire para cada grado se da en la Tabla 1.

Concentraciones máximas de partículas en el aire

### **Número máximo de partículas permitidas por m<sup>3</sup>**

<b>En reposo<sup>a</sup></b>	<b>En operación<sup>b</sup></b>					
	<b>Grado</b>	<b>0.5 μm</b>	<b>5.0 μm</b>	<b>Microorganismos viables</b>	<b>0.5 μm</b>	<b>5.0 μm</b>
A		3 520	20	<1	3520	20
B		3 520	29	5	352000	2900
C		352000	2900	100	3520000	29000
D		3520000	29000	500	No definido	No definido

<sup>a</sup> El estado “en reposo” es la condición donde la instalación está completa con el equipo instalado y operando acorde a las condiciones establecidas por el laboratorio y el proveedor, pero sin personal presente.

<sup>b</sup> El estado “en operación” es la condición en donde la instalación funciona en modo operativo definido y con el número de personal especificado presente. Las áreas y los sistemas de control ambiental asociados deben ser diseñados para alcanzar tanto las condiciones “en reposo” como “en operación”

4.6.2. Para efectos de clasificación de las áreas grado A, se debe tomar una muestra mínima de volumen de 1 m<sup>3</sup> por ubicación de la muestra. Haciendo referencia a la Tabla 1, para los grado A la clasificación de partículas en el aire está dictada por ISO 4.8 por el límite de partículas = 5,0 micras. Para el grado B (en reposo) la clasificación de partículas en el aire es ISO 5 para ambos tamaños de partícula considerados. Para el grado C en reposo la clasificación de partículas en el aire es ISO 7 y en operación es ISO 8, respectivamente. Para el grado D (en reposo) la clasificación de partículas en el aire es ISO 8. Para los propósitos de clasificación ISO 14644 la metodología define tanto el número mínimo de los puntos de muestreo y el tamaño de la muestra se basa en el tamaño de partícula límite más grande considerado y el método de evaluación de los datos recolectados. El volumen de la muestra debe determinarse de

acuerdo con la norma ISO 14644. Sin embargo, para los grados inferiores (el grado C en operación y el grado D en reposo) el volumen de la muestra por ubicación debe ser de al menos 2 litros y el tiempo de muestreo por ubicación debe ser no menos de 1 minuto.

4.6.3. Se deben usar los contadores portátiles de partículas con tubo de tramo corto de muestreo para los propósitos de clasificación para evitar la pérdida de partículas = 5,0 micras. Los muestreadores isocinéticos se deben utilizar en los sistemas de flujo de aire unidireccionales.

4.6.4. La clasificación “En operación” puede demostrarse durante las operaciones normales, operaciones simuladas o durante pruebas de llenado de medios como es requerido para la simulación del peor caso. La ISO 14644 proporciona información acerca de las pruebas para demostrar el cumplimiento continuo con la clasificación de limpieza asignado.

#### *Monitoreo de áreas limpias y dispositivos independientes de tratamiento de aire*

4.7. Las áreas limpias y los dispositivos independientes de tratamiento de aire deben ser monitoreados rutinariamente durante la operación y las locaciones de monitoreo deben estar basadas en el estudio formal de análisis de riesgo y en los resultados obtenidos durante la clasificación de áreas y/o dispositivos.

4.7.1. Para las áreas grado A, el monitoreo de partículas se debe llevar a cabo para la duración completa de los procesos críticos, incluido el montaje de equipos, salvo que sea justificada por los contaminantes en el proceso que dañarían el contador de partículas o presente un peligro, por ejemplo, organismos vivos y riesgos radiológicos. En tales casos el monitoreo se realiza durante las operaciones de puesta en marcha de los equipos antes de la exposición al riesgo. También se debe realizar el monitoreo durante las operaciones simuladas. El área grado A debe ser monitoreada en una frecuencia y tamaño de muestra tal que todas las intervenciones, eventos trascendentales y cualquier deterioro del sistema sea registrado y las alarmas se activen si los límites de alerta son excedidos. Es aceptado que no siempre es posible demostrar niveles bajos de partículas de tamaños = 5.0 micras en el punto de llenado cuando el llenado está en progreso, debido a la generación de partículas del mismo producto en sí.

4.7.2. Se recomienda que sea usado un sistema similar para las áreas Grado B, sin embargo la frecuencia de muestreo puede ser disminuida. La importancia del sistema de monitoreo de partículas debe ser determinada por la efectividad de la segregación entre áreas adyacentes Grados A y B. El área Grado B debe ser monitoreada en una frecuencia y con un tamaño de muestra tal que los cambios en los niveles de contaminación y cualquier deterioro del sistema sea registrado y las alarmas activadas si son excedidos los límites de alerta.

4.7.3. Los sistemas de monitoreo de partículas en el aire pueden consistir de contadores de partículas independientes; una red de puntos de muestreo de acceso secuencial conectados por un colector a un único contador de partículas; o múltiples contadores de partículas pequeños ubicados cerca de los puntos de monitoreo y conectados al sistema de captura de datos. Las combinaciones de los sistemas pueden también ser usados. El sistema seleccionado debe ser apropiado para el tamaño de partícula considerado.

Cuando son usados los sistemas de muestreo remoto, la longitud del tubo y los radios de inclinación en el tubo debe ser considerado en el contexto de la pérdida de partículas en el tubo. La selección del sistema de monitoreo debe ser tomada en cuenta de cualquier riesgo presentado por los materiales usados en la operación de manufactura, por ejemplo, los envueltos como organismos vivos y material radiactivo.

4.7.4. Los tamaños de muestras usados para los propósitos de monitoreo en sistemas automatizados usualmente serán una función de la frecuencia de muestreo del sistema utilizado y dependerán de la velocidad flujo. No es necesario que el volumen de la muestra sea el mismo que el usado para la clasificación formal de las áreas limpias y de dispositivos de tratamiento de aire.

4.7.5. Las condiciones de partículas suspendidas en el aire dadas en la Tabla 1 para el estado de “reposo”, deben ser logradas en ausencia del personal operativo después de una breve “limpieza” o periodo de “recuperación” de alrededor de 15-20 minutos (valor recomendado), después de la terminación de las operaciones. Las condiciones de partículas dadas en la Tabla 1 para el grado A “en operación”, deben ser mantenidas en la zona inmediatamente alrededor del producto siempre que el producto o el recipiente abierto esté expuesto al ambiente. La prueba de “recuperación” debe demostrar un cambio en la concentración de partículas por un factor de 100 dentro del tiempo establecido (ISO 14664).

4.7.6. Para demostrar el control de la limpieza de las distintas áreas limpias durante la operación, ellas deben ser monitoreadas para detectar la contaminación de partículas y microorganismos en el ambiente. Además de la clasificación “en reposo” y “en operación”, las partículas en el aire deben ser monitoreadas periódicamente “en operación” en locaciones críticas. El plan de muestreo no necesita ser el mismo usado para la clasificación. Las

ubicaciones y los tamaños de muestreo deben ser determinados con base en una evaluación de los procesos y del riesgo de contaminación.

4.7.7. El monitoreo de las áreas Grados C y D en operación debe ser realizado de acuerdo con los principios de administración del riesgo. Los requerimientos y los límites de alerta/acción dependerán de la naturaleza de las operaciones realizadas, pero el “periodo de limpieza (tiempo de recuperación)” recomendado debe ser alcanzado.

4.7.8. Otras características tales como la temperatura y la humedad relativa dependen del producto y de la naturaleza de las operaciones realizadas. Estos parámetros no deben interferir con los estándares de limpieza definidos.

4.7.9. Ejemplos de operaciones realizadas en varios grados son dados en la Tabla 2 (ver también secciones 4.12 -4.20).

**Tabla 2. Ejemplos de las operaciones realizadas en varios grados**

**Grado** Ejemplos de operaciones para productos esterilizados terminalmente (ver secciones 4.12-4.20)

- A Llenando los Productos Cuando haya riesgo inusual. Todos Los parenterales
- C Preparación de soluciones cuando haya riesgo inusual. Llenando los productos no parenterales.
- D Preparación de soluciones y componentes para subsecuente llenado

**Grado** Ejemplos de operaciones para preparaciones asépticas (ver Secciones 4.12-4.420)

- A Preparación y llenado aséptico
- C Preparación de soluciones a ser filtradas
- D Manipulación de componentes después de su lavado

4.8. La limpieza microbiológica de las áreas Grados A a D en operación debe ser monitoreada. Cuando se realicen operaciones asépticas, el monitoreo debe ser frecuente, usando métodos tales como placas de sedimentación, muestreo volumétrico de aire y muestreo de superficies (por ejemplo, isopos y placas de contacto). Los métodos de muestreo usados en la operación no deben interferir con el área de protección. Los resultados del monitoreo deben ser considerados cuando se revisa la documentación del lote para la liberación del producto terminado. Las superficies y el personal deben ser monitoreados después de las operaciones críticas. Adicionalmente el monitoreo microbiológico es también requerido en operaciones fuera de la producción, por ejemplo, después de la validación de los sistema de limpieza y sanitización.

4.9. Los niveles de detección de la contaminación microbiana deben ser establecidos con el propósito de definir los límites de alerta y de acción y el monitoreo de las tendencias de la limpieza del ambiente de las instalaciones. Los límites expresados en Unidades Formadoras de Colonia (UFC), para el monitoreo microbiológico de las áreas limpias en operación son dadas en la Tabla 3. Los métodos de muestreo y valores numéricos incluidos en la tabla no tienen la intención de presentar especificaciones, sino son de información únicamente.

Límites recomendados para contaminación microbiológica<sup>a</sup>

<b>Grado</b>	<b>Muestreo de aire (UFC/m3)</b>	<b>Placas de sedimentación (diámetro 90 mm) (UFC/4 horas)<sup>b</sup></b>	<b>Placas de contacto (diámetro 55 mm) (UFC/placa)</b>	<b>Guantes (5 dedos) (UFC/guantes)</b>
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

UFC: Unidades formadoras de colonia

a: Son límites promedio

b: Las placas de sedimentación deben ser expuestas máximo 4 horas

4.10. Se deben establecer los límites de alerta y acción apropiados para los resultados de control de partículas y el control microbiológico. Si se exceden los límites de acción o se identifica una tendencia en los límites de alerta, debe iniciarse una investigación y se deben tomar las acciones correctivas apropiadas, según lo estipulado en los procedimientos de operación.

4.11. Los grados de las áreas tal como se especifica en las secciones 4.12 a 4.20 deben ser seleccionados por el fabricante sobre la base de la naturaleza de los procesos de operación que son realizados y sus validaciones (por ejemplo, medios de llenado aséptico u otros tipos de simulaciones de proceso), se utiliza para establecer los tiempos de espera del proceso y la duración máxima del llenado. La determinación de un entorno del área de proceso adecuado y el plazo debe basarse en la contaminación microbiana (carga biológica) encontrada.

#### ***Productos esterilizados terminalmente***

4.12. Los componentes y la mayoría de los productos deben estar alistados en al menos un ambiente de Grado D para asegurar una baja biocarga microbiana y el recuento de partículas antes de la filtración y la esterilización. Cuando el producto está en riesgo inusual de contaminación microbiana (por ejemplo, debido a que favorece activamente el crecimiento microbiano, porque debe ser mantenido durante un largo período antes de la esterilización, o porque es necesariamente procesado y principalmente en recipientes o tanques abiertos), la preparación generalmente debe hacerse en un ambiente Grado C.

4.13. El llenado de productos para la esterilización terminal por lo general se debe realizar por lo menos en un ambiente Grado C.

4.14. Cuando el producto está en riesgo inusual de contaminación por el medio ambiente (por ejemplo, debido a que la operación de llenado es lenta, los contenedores son de cuello grande, son productos de administración parenteral o necesariamente expuestos durante más de unos pocos segundos antes del sellado), el llenado se debe hacer en una área Grado A con al menos un entorno Grado C.

4.15. La preparación y el llenado de ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones generalmente se debe hacer en un ambiente Grado C antes de la esterilización terminal.

#### ***Preparación aséptica***

4.16. Los componentes después de lavados deben tratarse al menos en un ambiente Grado D. La manipulación de materias primas y componentes estériles, a menos que se sometan a esterilización o filtración a través de un filtro de retención de microorganismos durante el proceso, debe llevarse a cabo en áreas Grado A con un entorno Grado B.

4.17. La preparación de las soluciones que han de ser esterilizadas por filtración durante el proceso deben llevarse a cabo en áreas Grado C (a no ser que se utilice un sistema cerrado, en cuyo caso un entorno Grado D puede ser justificable). Si no es esterilizada por filtración (por lo tanto una manipulación aséptica) la preparación de materiales y productos debe llevarse a cabo en ambiente Grado A con un entorno Grado B.

4.18. La manipulación y el llenado de los productos preparados asépticamente, así como el manejo de equipo estéril expuesto, deben llevarse a cabo en un ambiente Grado A con un entorno Grado B.

4.19. La transferencia de recipientes parcialmente cerrados, tal como se utiliza en la liofilización, antes de completarse el taponado, debe llevarse a cabo ya sea en un ambiente Grado A con un entorno Grado B o en bandejas de transferencia selladas, en un entorno de Grado B.

4.20. La preparación y el llenado de ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones estériles debe llevarse a cabo en un ambiente Grado A con un entorno grado B cuando el producto está expuesto y no es filtrado posteriormente.

#### ***Procesamiento***

4.21. Se deben tomar las precauciones para reducir al mínimo la contaminación durante todas las etapas del proceso, incluyendo las etapas antes de la esterilización.

4.22. Las preparaciones que contienen microorganismos vivos no deben ser realizadas ni los recipientes deben ser llenados en las áreas utilizadas para el procesamiento de otros medicamentos.

4.23. La validación del proceso aséptico debe incluir una prueba de simulación de proceso utilizando un medio nutritivo (llenado de medios). La selección del medio nutritivo debe hacerse con base en la forma de farmacéutica del producto y la no selectividad, la traslucidez, la concentración y la idoneidad para la esterilización del medio nutritivo.

4.24. La prueba de simulación de proceso aséptico debe imitar lo más estrechamente posible las etapas de fabricación asépticas de rutina, excepto cuando la actividad puede dar lugar a cualquier tipo de contaminación microbiana potencial.

4.25. Los ensayos de simulación de proceso aséptico se deben realizar como parte de la validación mediante la ejecución de tres corridas de simulación consecutivas satisfactorias. Estas pruebas deben repetirse a intervalos definidos y después de cualquier modificación significativa en el sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC), equipo o proceso. Las pruebas de simulación de proceso aséptico deben incorporar actividades e intervenciones que suelen ocurrir durante la producción normal, así como la situación del peor caso. Las pruebas de simulación de proceso aséptico deben ser representativas de cada turno y cambio de turno para atender las funciones relacionadas con el tiempo y en funcionamiento. Cuando no se han realizado modificaciones significativas podrán ejecutarse periódicamente la simulación con una corrida.

4.26. El número de los recipientes utilizados para los medios de llenado debe ser suficiente para permitir una evaluación válida. Para lotes pequeños el número de recipientes para la prueba de llenado de medios debe ser por lo menos igual al tamaño de lote de producto. El objetivo debe ser el crecimiento cero y se debe aplicar lo siguiente:

-- Cuando se llena menos de 5.000 unidades, no se debe detectar unidades contaminadas.

-- Al llenar 5000-10000 unidades:

- Una unidad contaminada debe resultar en la investigación, incluyendo la consideración de una repetición del medio de llenado;

- Dos unidades contaminadas se consideran motivo de revalidación después de la investigación;

-- Al llenar más de 10000 unidades:

Una unidad contaminada debe resultar en una investigación;

- Dos unidades contaminadas se consideran motivo de revalidación después de la investigación.

4.27. Para cualquier tamaño validado, se deben investigar los incidentes intermitentes de contaminación microbiológica que pueden ser indicativo de la contaminación de bajo nivel. La investigación de fallas graves deben incluir el impacto potencial sobre la garantía de esterilidad de los lotes fabricados desde el último llenado de medio exitoso (llenado aséptico).

4.28. Se debe tener cuidado para asegurar que cualquier validación no comprometa los procesos.

4.29. Las fuentes de agua, equipos de tratamiento de agua y el agua tratada deben ser controlados regularmente para productos químicos, contaminación biológica y contaminación con endotoxinas para asegurar que el agua cumple con las especificaciones necesarias para su uso. Deben mantenerse registros de los resultados de los monitoreos y cualquier acción tomada.

4.30. Las actividades en áreas limpias, especialmente cuando las operaciones asépticas están en curso, deben mantenerse al mínimo y el movimiento de personal debe ser controlado y metódico, a fin de evitar el vertimiento excesivo de partículas y organismos debido a la actividad más vigorosa. En la medida de lo posible, el personal debe ser excluido de las áreas Grado A. La temperatura y la humedad del ambiente no deben ser tan altas debido a la naturaleza de las prendas usadas y para reducir el riesgo de contaminación liberada del personal.

4.31. La presencia de los recipientes y materiales susceptibles de generar fibras debe reducirse al mínimo en áreas limpias y evitar por completo cuando el trabajo aséptico está en curso.

4.32. Los componentes, recipientes de productos a granel y equipos deben ser manejados después del proceso de limpieza final, de tal forma que se garantice que no se contaminen de nuevo. La etapa de procesamiento de los componentes, así como los contenedores de productos a granel y equipos, deben estar debidamente identificados.

4.33. El intervalo entre el lavado y el secado y la esterilización de los componentes, recipientes de producto a granel y equipos, así como entre la esterilización y el uso, debe ser lo más corto posible y sujetos a un apropiado límite de tiempo, adecuado a las condiciones de almacenamiento validadas.

4.34. El tiempo entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de un filtro de retención de bacterias debe ser tan corto como sea posible y sin demoras evitables. Un tiempo máximo admisible se debe establecer para cada producto teniendo en cuenta su composición y el método prescrito de almacenamiento.

4.35. Cualquier gas que se utilice para purgar una solución o recubrir (espacio de cabeza), un producto se debe pasar a

través de un filtro esterilizante y la esterilidad debe ser demostrada y monitoreada.

4.36. La biocarga debe ser monitoreada antes de la esterilización. Debe haber límites de contaminación de trabajo inmediatamente antes de la esterilización, que estén relacionados con la eficiencia del método a utilizar. El análisis de la biocarga se debe realizar en cada lote tanto para los productos llenados asépticamente como para los productos esterilizados terminalmente. Cuando se fijen parámetros de esterilización de sobremuerte para productos esterilizados terminalmente, la carga biológica puede ser monitoreada solamente a intervalos regulares adecuados. Para los sistemas de liberación paramétrica, el ensayo de carga biológica se debe realizar en cada lote y se considera como una prueba en proceso. En su caso, el nivel de endotoxinas debe ser monitoreado. Todas las soluciones, en particular, las soluciones de gran volumen, se deben pasar a través de un filtro de retención de microorganismos, si es posible situados inmediatamente antes del llenado.

4.37. Los componentes, recipientes de producto a granel, equipos y otros artículos necesarios en el área limpia donde el trabajo aséptico está en curso, deben ser esterilizados y siempre que sea posible pasar al área a través de esterilizadores de doble puerta empotrados en la pared. Otros procedimientos que impidan la introducción de contaminación pueden ser aceptables en algunas circunstancias.

4.38. La eficacia de todo procedimiento nuevo debe ser validada y la validación debe repetirse a intervalos regulares o cuando cualquier cambio significativo se produzca en el proceso o en el equipo.

## 5. ESTERILIZACIÓN

5.1. Cuando sea posible los productos deben ser esterilizados terminalmente por calor (húmedo o seco), en su contenedor final. Donde no sea posible realizar esterilización terminal por calor ya sea por inestabilidad de la formulación o incompatibilidad del tipo de envase (necesaria para la administración del producto, p.ej. frascos gotero de plástico para gotas de ojos), se debe tomar la decisión de usar un método alternativo a la esterilización terminal siguiendo la filtración y/o el proceso aséptico.

5.2. La esterilización se puede realizar por calor húmedo o seco, por irradiación con radiación ionizante (aclarando que la radiación ultravioleta no es normalmente considerada un método de esterilización), por óxido de etileno (u otro gas esterilizante adecuado), o por filtración con el subsecuente llenado aséptico de los envases finales estériles. Cada método posee ventajas y desventajas. Donde sea posible y práctico la esterilización por calor debe ser el método de elección. En cualquier caso el método de esterilización debe estar en concordancia a la autorización de comercialización (registro sanitario) y de manufactura.

5.3. La contaminación microbiana de materias primas debe ser mínima y su biocarga debe ser monitoreada antes de su esterilización. Se incluyen requerimientos de calidad microbiológica cuando por el monitoreo se encuentra que deben ser establecidos.

5.4. Todos los procesos de esterilización deben ser validados. Debe prestarse particular atención cuando el método de esterilización adoptado no está de acuerdo a los estándares establecidos en las farmacopeas oficiales en Colombia o los estándares nacionales, o cuando sea usado para preparaciones que no sean simples soluciones acuosas o soluciones oleosas, por ejemplo suspensiones coloidales.

5.5. Antes de que cualquier proceso de esterilización sea adoptado, su idoneidad para el producto y su eficacia en alcanzar las condiciones de esterilización deseadas en todas las partes del tipo de carga a ser procesada deben ser demostradas por mediciones físicas e indicadores biológicos cuando sea apropiado. La validez del proceso debe ser verificada en intervalos programados, por lo menos una vez al año y cuando se haga un cambio significativo en el proceso o en los equipos. Debe mantenerse registro de este proceso y de los resultados.

5.6. Para una efectiva esterilización todos los materiales deben ser sometidos al tratamiento requerido y el proceso debe ser diseñado para garantizar que estos sean alcanzado.

5.7. Los indicadores biológicos deben ser considerados solo como método adicional de monitoreo del proceso de esterilización. Estos deben ser almacenados y usados de acuerdo a las instrucciones del fabricante, y su calidad verificada con controles positivos. Si los indicadores biológicos son usados, se deben tomar estrictas precauciones para evitar la transferencia de cualquier contaminación microbiana de ellos.

5.8. Debe haber medios claros para diferenciar los productos que han sido esterilizados de aquellos que no lo están. Cada canasta, bandeja u otro contenedor de transporte debe estar claramente etiquetado con el nombre del material, su número de lote y la indicación de si está o no esterilizado. Los indicadores tales como cinta de autoclave pueden ser usados donde sea apropiado para indicar si un lote o sublote ha pasado o no por el proceso de esterilización, pero estos

no dan indicación confiable que el lote o sublote es en verdad estéril.

5.9. Para todos los procesos de esterilización se deben establecer los patrones de carga validados.

5.10. Los registros de esterilización deben estar disponibles por cada ciclo de esterilización. Estos deben ser aprobados como parte del procedimiento de liberación de cada lote.

## 6. ESTERILIZACIÓN TERMINAL

### *Esterilización por calor*

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

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

6.3. Luego de la fase de alta temperatura de un ciclo de esterilización térmica, se deben tomar precauciones para evitar que una carga esterilizada se contamine durante el enfriamiento. Cualquier líquido o gas de enfriamiento que toma contacto con el producto debe esterilizarse y su esterilidad debe demostrarse y monitorearse.

### *Esterilización por calor húmedo*

6.4. Debe monitorearse durante el proceso la temperatura y la presión. Normalmente el instrumento que registra la temperatura debe ser independiente del utilizado para el control y las tablas de registro. Donde sean usados sistemas de monitoreo y control automático para estas aplicaciones, estos deben ser validados para asegurar que los requerimientos críticos del proceso son alcanzados. Las fallas del sistema y del ciclo de esterilización deben ser registrados por el sistema y observados por el operador. Las lecturas del indicador de temperatura independiente deben ser revisadas rutinariamente contra la lectura mostrada en las tablas durante el periodo de esterilización. Para los esterilizadores equipados con un punto de drenaje en la parte inferior, podría ser necesario registrar la temperatura de esta parte durante el periodo de esterilización. Deben existir regulares pruebas de fugas en la cámara cuando la fase de vacío hace parte del ciclo.

6.5. Los elementos a ser esterilizados, excepto los productos en envases herméticamente cerrados, deben envolverse en un material que permita la eliminación del aire y la penetración de vapor, pero que impida la recontaminación después de la esterilización. También pueden ser usados las autoclaves especialmente diseñadas con contenedores de acero inoxidable, que permiten la entrada del vapor y la salida del aire. Todas las partes de la carga deben estar en contacto con el agua o el vapor saturado a la temperatura requerida y por el tiempo requerido.

6.6. El vapor limpio usado para la esterilización debe cumplir con parámetros de calidad química, microbiológica y se deben realizar análisis de endotoxinas y análisis físicos del vapor en su fase condensada tales como sobrecalentamiento, y gases no condensables, y el contenido de aditivos no puede superar un nivel que pueda ser causa de contaminación del producto o del equipo. El vapor usado para la esterilización debe ser analizado regularmente". De acuerdo con la monografía de la farmacopea oficial en Colombia, tomada como referencia.

### *Esterilización por calor seco*

6.7. La esterilización por calor seco puede ser apropiada para productos como líquidos no acuosos o polvos secos.

El proceso usado debe incluir la circulación de aire dentro de la cámara y el mantenimiento de una presión positiva para prevenir la entrada de aire no estéril. El aire suministrado debe ser pasado por un filtro que retenga microorganismos (por ejemplo, filtro HEPA). Si el proceso de esterilización con calor seco tiene por objeto también la eliminación de pirógenos, como parte de la validación deben efectuarse pruebas de endotoxinas.

### *Esterilización por radiación*

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

6.9. Si la esterilización por radiación ha sido realizada por un contratista externo, el fabricante es responsable de asegurar que los requerimientos de la Sección 6.8 se cumplan y que el proceso de esterilización sea validado.

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

6.11. En los procedimientos de validación se debe asegurar que se tengan en cuenta los efectos de las variaciones en la densidad de los paquetes y materiales.

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

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

#### *Esterilización por gases*

6.14. La esterilización por gases y fumigantes debe ser usada solamente en productos terminados cuando no haya otra alternativa disponible.

6.15. Varios gases y fumigantes pueden ser usados para la esterilización (p. ej. Óxido de etileno y vapor de peróxido de hidrógeno). El óxido de etileno debe ser usado solamente cuando ningún otro método sea posible. Durante el proceso de validación se debe demostrar que el gas no tiene ningún efecto dañino en el producto y que las condiciones y el tiempo permitido para la desgasificación es tal que se reduce cualquier cantidad de gas residual y los productos derivados de su reacción a un límite aceptable para el tipo de producto o material concerniente. Estos límites deben ser incorporados en las especificaciones.

6.16. El contacto directo entre el gas y los microorganismos es esencial; se debe tomar precauciones para evitar la presencia de microorganismos que se depositan en los materiales tales como formas cristalinas o proteínas deshidratadas. La naturaleza y cantidad del material de envase puede afectar significativamente el proceso.

6.17. Antes de ser expuesto al gas, el material debe llevarse a equilibrio con la humedad y temperatura requerida para el proceso. Este requerimiento debe ser balanceado contra la necesidad de minimizar el tiempo de espera antes de la esterilización.

6.18. Cada ciclo de esterilización debe ser monitoreado con los adecuados indicadores biológicos, usando la cantidad adecuada de piezas distribuida en toda la carga. La información obtenida debe hacer parte del registro de lote.

6.19. Los indicadores biológicos deben ser almacenados y usados de acuerdo a las instrucciones del fabricante y su desempeño verificado con controles positivos.

6.20. Por cada ciclo de esterilización, los registros deben cubrir el tiempo del ciclo completo, así como la presión, temperatura y humedad dentro de la cámara durante el proceso y la concentración del gas. La presión y la temperatura deben ser registradas en las respectivas tablas a través del ciclo. La información obtenida debe hacer parte del registro de lote.

6.21. Después de la esterilización, la carga debe ser almacenada de una manera controlada en condiciones de ventilación que permitan que la concentración de gas residual y que los productos de reacción bajen a los niveles permitidos. Este proceso debe ser validado.

## **7. PROCESAMIENTO ASÉPTICO Y ESTERILIZACIÓN POR FILTRACIÓN**

7.1. El objetivo del procesamiento aséptico es mantener la esterilidad de un producto que ha sido conformado por varios componentes, los cuales han sido esterilizados por alguno de los métodos arriba mencionados (sección 5 y 6).

7.2. Las condiciones de operación deben ser tales que se prevenga la contaminación por microorganismos.

7.3. Con el fin de mantener la esterilidad de los componentes y el producto durante el procesamiento aséptico, debe prestarse cuidadosa atención a lo siguiente:

- ambiente;
- personal;
- superficies críticas;
- esterilización de envases/cierres y procesos de transferencia;
- periodo máximo de espera de un producto antes de su llenado en su recipiente final; y
- el filtro esterilizador.

7.4. Ciertas soluciones y líquidos que no pueden ser esterilizados en su contenedor final pueden ser filtrados a través de un filtro de tamaño de poro nominal de 0.22 micras (o menos), o al menos con un filtro propiedades equivalentes para la retención de microorganismos (cualquier otro tamaño de poro nominal para la filtración esterilizante de soluciones debe estar validado acorde con todos los criterios definidos por las farmacopeas vigentes en Colombia), dentro de un recipiente previamente esterilizado. Dichos filtros pueden remover bacterias y mohos, pero no todos los virus y micoplasmas. Se debe completar el proceso de filtración con algún grado de tratamiento térmico. La filtración por sí sola no es suficiente cuando la esterilización en el envase final es posible. De los métodos actualmente disponibles la esterilización por vapor es la preferida.

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

7.6. Las características de desprendimiento de fibras de los filtros deben ser mínimas (virtualmente cero). Los filtros que contengan asbesto no deben ser usados bajo ninguna circunstancia.

7.7. La integridad del filtro de esterilización debe ser verificada antes de su uso y debe ser confirmada inmediatamente después de su uso por un método apropiado como punto de burbuja, flujo difusivo o prueba de presión sostenida. El tiempo tomado para filtrar una cantidad de volumen conocido de granel y la diferencia de presión a ser usada a través del filtro deben ser determinadas durante la validación y cualquier diferencia significativa de estas durante la manufactura de rutina debe ser registrada e investigada. Los resultados de estas verificaciones deben ser incluidos en el registro de lote. La integridad de los filtros de gases y venteo de aire debe ser confirmada después de su uso. La integridad de otros filtros debe ser confirmada a intervalos apropiados. Debe considerarse incrementar el monitoreo de la integridad de los filtros en procesos que involucren condiciones extremas p. ej. La circulación de aire a altas temperaturas.

7.8. El mismo filtro no debe ser usado por más de un día de trabajo a menos que tal uso sea validado.

7.9. El filtro no debe afectar el producto tanto removiendo ingredientes de este como agregando sustancias a este.

## **8. TECNOLOGÍA DE AISLADORES**

8.1. El uso de una tecnología de aisladores para minimizar las intervenciones humanas en las áreas de proceso puede resultar en una reducción significativa del riesgo contaminación microbiana del ambiente de los productos manufacturados de manera aséptica. Existen varios diseños posibles de aisladores y dispositivos de transferencia. El aislador y el ambiente circundante deben ser diseñados de tal manera que posean la calidad de aire requerida. Los aisladores son construidos en varios materiales los cuales son menos propensos a los escapes. Los dispositivos de transferencia pueden variar desde diseños con una puerta a doble puerta, hasta sistemas completamente sellados que incorporan mecanismos de esterilización.

8.2. La transferencia de materiales dentro y fuera de la unidad es una de las más grandes fuentes de contaminación. En general el área dentro del aislador es la zona local para manipulaciones de alto riesgo, aunque es de reconocer que puede que no exista en la zona de trabajo una corriente de aire unidireccional para todos los aisladores y dispositivos de transferencia.

8.3. La clasificación del aire de la zona donde esté ubicado el aislador depende del diseño del aislador y su aplicación. Este debe ser controlado, y para procesos asépticos debe ser al menos Grado D.

8.4. Los aisladores pueden ser introducidos solamente después de ser apropiadamente validados. La validación debe tener en cuenta todos los factores críticos de la tecnología de aisladores, por ejemplo la calidad del aire dentro del equipo y fuera de este (área donde está el aislador), la sanitización del aislador, los procesos de transferencia, la integridad del aislador y esterilización in situ cuando aplique.

8.5. El monitoreo debe hacerse rutinariamente y debe incluir pruebas frecuentes de fugas y escapes para el aislador y del sistema de manga/guante.

## 9. TECNOLOGÍA DE SOPLADO/LLENADO/SELLADO

9.1. Las unidades de soplado/llenado/sellado son máquinas construidas con el propósito, que en una operación continua se formen los envases a partir de gránulos de termopolímero, llenados y luego sellados, todo esto realizado por una máquina automática. El equipo de soplado/llenado/sellado usado para la producción aséptica el cual debe estar dotado con una ducha de aire grado A (microambiente) el cual puede estar instalado en al menos un ambiente grado C, y debe usarse con ropas Grado A o B. El ambiente debe cumplir con los límites de partículas viables y no viables en reposo y con el límite de partículas viables solo cuando se encuentra en operación. El equipo soplado/llenado/sellado usado para la producción de productos que son esterilizados terminalmente debe ser instalado en un ambiente de al menos Grado D.

9.2. Debido a esta tecnología especial, debe prestarse atención particular a los siguientes aspectos:

– el diseño de equipo y su calificación;

– la validación y reproductibilidad de la limpieza in situ y la esterilización in situ;

– el ambiente que circunda al área limpia,

– el entrenamiento y uniformes del operador; y

– Las intervenciones en la zona crítica del equipo incluyendo cualquier ensamblaje aséptico antes del inicio del llenado.

## 10. PERSONAL

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

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

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

10.4. Deben mantenerse niveles elevados de higiene y limpieza personal, y los empleados involucrados en la fabricación de preparaciones estériles deben recibir instrucciones de que tienen la obligación de informar sobre cualquier situación que pueda causar el desprendimiento de un número anormal de contaminantes, o de contaminantes de diversos tipos; es conveniente que se efectúen exámenes periódicos de salud para determinar si existen dichas condiciones. Una persona competente, designada especialmente, debe responsabilizarse de decidir acerca de las

medidas que deban adoptarse con respecto al personal que podría estar causando situaciones anormales de riesgo microbiológico.

10.5. Los procedimientos de lavado y cambio de ropa deben ser seguidos y diseñados para minimizar la contaminación de los uniformes para áreas limpias o el traslado de contaminantes a las áreas limpias. Los uniformes y su calidad deben ser apropiados para el proceso y el grado del área de trabajo. Los uniformes deben ser usados de tal manera que protejan al producto de la contaminación.

10.6. Las ropas usadas en exteriores no debe ser ingresada en vestidores que lleven a zonas de Grado B o C. A cada trabajador de área Grado A/B, se le deben proveer ropas estériles, limpias (esterilizados o saneados adecuadamente) en cada sesión de trabajo. Los guantes deben ser regularmente desinfectados durante la operación. Las máscaras y guantes deben ser cambiados por lo menos para cada sesión de trabajo. Los operarios de zonas de Grado A y B deben usar gafas por lo menos sanitizadas.

10.7. No deben usarse relojes, joyas ni cosméticos en las áreas limpias.

10.8. Los uniformes requeridos para cada Grado son los siguientes

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

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

-- Grado A y B: Se debe minimizar la entrada del personal dentro de las áreas grado A. Un cobertor de cabeza debe cubrir totalmente el cabello, y cuando corresponda, la barba y el bigote; los bordes inferiores de dicho cobertor deben meterse dentro del cuello del traje, debe ser usado un uniforme de una sola pieza con puños cerrados y de cuello alto; debe usarse una máscara para evitar que la cara desprenda gotas de sudor; deben usarse guantes esterilizados de goma o material plástico que no estén cubiertos de polvo, como también calzados esterilizados o desinfectados; las bocamangas de los pantalones deben meterse dentro del calzado y los extremos de las mangas de las ropas deben meterse dentro de los guantes. La vestimenta empleada no debe desprender virtualmente fibra o partícula alguna y ella debe retener toda partícula que se desprenda del cuerpo humano.

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

## **11. INSTALACIONES**

11.1. De ser posible, todas las instalaciones deben diseñarse de tal forma que se evite el ingreso innecesario de personal de supervisión o control de calidad: El diseño de las áreas de grado A y B debe permitir que todas las operaciones puedan ser observadas desde el exterior

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

11.3. Para reducir la acumulación de polvo y para facilitar la limpieza, no debe haber lugares que no puedan limpiarse, y las instalaciones deben tener un mínimo número de repisas, estantes, anaqueles y equipos. Las puertas deben estar construidas de tal forma que no tengan superficies que no puedan limpiarse; por esta razón son inconvenientes las puertas corredizas. Las puertas abatibles deben abrir hacia el lado de mayor presión y deben cerrar automáticamente. Se permiten excepciones basados en los requerimientos de seguridad, salud, ambiente y salida.

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

11.5. Las tuberías y los duetos y otras utilidades deben ser instaladas de tal manera que no creen depresiones, aberturas sin sellar o superficies de difícil limpieza. Debe usarse tuberías, tapas y accesorios de tipo sanitario. Deben ser evitadas

las conexiones de rosca en las tuberías.

11.6. Los sumideros y drenajes deben ser evitados en lo posible y excluidos de áreas Grado A y B donde se realicen operaciones asépticas. Donde haya necesidad de instalarlos, deben diseñarse, ubicarse y mantenerse de tal manera que se reduzca al mínimo el riesgo de contaminación microbiana; deben contar con trampas con cierres de aire que sean eficientes y fáciles de limpiar, con el fin de prevenir el contraflujo. Todo canal ubicado sobre el piso debe ser de tipo abierto y de fácil limpieza, y estar conectado con drenajes que estén fuera del área, para impedir el ingreso de contaminantes microbianos.

11.7. Las áreas destinadas al cambio de vestimenta deben estar diseñadas como esclusas de aire, usadas para proveer una separación física las diferentes etapas de dicho cambio, con miras a reducir al mínimo posible la contaminación de las ropas de protección con microbios y partículas. Dichas áreas deben limpiarse eficientemente con descargas de aire filtrado. La esclusa donde se realiza la última etapa de colocación del uniforme debe ser del mismo grado del área donde se va a circular y trabajar en condiciones de reposo. A veces es conveniente contar con salas cambiadoras independientes para la entrada y para la salida de las áreas limpias. Las instalaciones para el lavado de las manos deben estar ubicadas solamente en la primera etapa del cambio de vestimenta, nunca en los lugares donde se efectúan trabajos asépticos.

No debe haber más de un cambio de grado o de clasificación de aire entre esclusas p. ej. Un pasaje grado D puede llevar a una esclusa grado C, el cual lleva a una esclusa para cambio de ropa Grado B, que lleva a un área limpia Grado B. Las esclusas deben tener espacio suficiente para facilitar el cambio de ropas. Las esclusas para cambio de ropas deben contener espejos para que el personal pueda verificar que la ropa protectora está puesta correctamente.

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

11.9. Un suministro de aire filtrado debe ser usado para mantener una presión positiva y un flujo de aire hacia las áreas de menor grado bajo todas las condiciones operativas; el aire debe difundirse en toda el área efectivamente. Las áreas adyacentes de diferente grado deben tener una presión diferencial de 10 a 15 pascales (aproximadamente) y las áreas adyacentes de igual grado de limpieza deben tener mínimo un diferencial de presión de 5 pascales. Se debe prestar atención particular a la protección de las zonas de mayor riesgo, p. ej. El ambiente inmediato en el cual el producto y los componentes limpios se encuentran. Es posible que las recomendaciones concernientes al suministro de aire y a las diferencias de presión tengan que ser modificadas, en caso de que sea necesario albergar materiales tales como los patogénicos, altamente tóxicos, radiactivos o materiales virales o bacterianos vivos. Para algunas operaciones tal vez sea preciso realizar la descontaminación y el tratamiento de aire que sale de un área limpia.

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

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

11.12. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de restringir el acceso innecesario a las áreas muy importantes de llenado, como por ejemplo en las zonas de llenado de grado A, donde podrían colocarse barreras para el efecto.

## 12. EQUIPOS

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

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

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

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

procesado, en caso de que no se hayan mantenido los patrones de esterilización y/o asepsis durante el trabajo de mantenimiento.

12.5. Todos los equipos, tales como esterilizadores, sistemas de manejo y filtración de aire, filtro de gases y de venteo de aire y sistema de tratamiento, generación, almacenamiento y distribución de agua, deben ser sometidos a un plan de mantenimiento y validación; debe registrarse la autorización de uso otorgada después del mantenimiento de los mismos.

12.6. Las plantas de tratamiento y distribución de agua deben ser diseñadas, construidas y mantenidas de tal forma que se aseguran una fuente confiable de agua con la calidad apropiada. En su funcionamiento dichas plantas no deben exceder la capacidad para la cual fueron diseñadas. Se debe considerar incluir un programa de análisis en los procesos del mantenimiento del sistema de agua. En la producción, almacenamiento y distribución de agua para inyección se debe procurar impedir el crecimiento microbiano, por ejemplo, en el diseño de un sistema para Agua para Inyección, el proceso final (la destilación o cualquier otro proceso validado que se utilice conforme a la monografía) debe tener una capacidad efectiva para reducir las endotoxinas bacterianas y debe ser validado.

### **13. ACABADO DE PRODUCTOS ESTÉRILES**

13.1. Los envases deben ser cerrados con métodos apropiados y validados. Los envases cerrados por fusión p. ej. Ampolletas plásticas o de vidrio, deben ser sujetas a pruebas de integridad al 100%. Las muestras de otros tipos de envase deben ser revisadas en cuanto a integridad de acuerdo a los procedimientos apropiados.

13.2. El sistema de sellado del envase para los envases de viales llenados asépticamente no será completamente hermético hasta que el agrafe de aluminio no sea puesto en su sitio en el vial taponado. El ajuste de la tapa, deberá realizarse lo más pronto posible después de la colocación del tapón.

13.3. Como el equipo usado para el agrafado de los tapones de los viales puede generar grandes cantidades de partículas no viables, este equipo debe instalarse en una estación grado A.

13.4. El taponado de los viales podrá hacerse como proceso aséptico usando tapones estériles o como un proceso limpio afuera del núcleo aséptico. Donde sea efectuada esta última opción, los viales deben estar protegidos por condiciones grado A hasta el punto en el que dejen el área de procesado aséptico, y luego de esto los viales taponados deben ser protegidos por un suministro de aire Grado A hasta que la tapa haya sido ajustada (agrafada).

13.5. Los viales sin tapón o mal puestos deben ser descartados antes del grafado. Se debe usar una apropiada tecnología para evitar el contacto directo con los viales y minimizar el riesgo de contaminación microbiana donde sea requerida la intervención humana en la estación de taponado.

13.6. Las barreras de acceso restringido y aisladores pueden ser beneficiosos para asegurar las condiciones requeridas y minimizar la intervención humana directa en la operación de taponado.

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

13.8. Los envases llenos de productos parenterales deben inspeccionarse individualmente para determinar contaminación extraña (partículas) u otros defectos. Si la inspección es visual, debe efectuarse bajo condiciones adecuadas y controladas de iluminación. Los inspectores deben someterse a controles regulares de vista, con anteojos puestos si los usan normalmente, y durante las inspecciones deben tener descansos frecuentes. Si se utilizan otros métodos de inspección, estos deben validarse y el desempeño del equipo debe ser verificado a intervalos regulares. Los resultados deben ser registrados.

### **REFERENCIAS**

1. Buenas Prácticas de Manufactura para productos farmacéuticos estériles. En: Comité de Expertos en la Preparación de Productos Farmacéuticos de la OMS. Trigésimo Sexto reporte de Geneva, Organización Mundial de la Salud, 2002 (OMS Serie de Reportes Técnicos, No. 902). Anexo número 6; Garantía de calidad de farmacéuticas. Un compendio de guías y materiales relacionados. Volumen 2. Segunda revisión. Buenas prácticas de manufactura e inspección. Geneva, Organización Mundial de la Salud, 2007; Garantía de calidad de farmacéuticas. Un compendio de guías y materiales relacionados. Geneva, Organización Mundial de la Salud, 2010 (CDROM).

2. ISO 14644-1 Habitaciones limpias y ambientes controlados asociados. Parte 1: clasificación de las partículas transportadas por vía aérea. Geneva, organización internacional de estandarización.

3. ISO 14644-3. Habitaciones limpias y ambientes controlados asociados. Parte 3: métodos de Geneva, organización internacional de estandarización.

4. ISO 1822-4. Filtros de aire de alta eficiencia (HEPA y ULPA). Determinación de fugas de elementos filtrados (método de escaneado).

5. ISO 14644-4. Habitaciones limpias y ambientes controlados asociados. Parte 4: Diseño construcción y levantamiento. Geneva, organización internacional de estandarización.

6. ISO 14644-2. Habitaciones limpias y ambientes controlados asociados. Parte 2: Monitoreo por cumplimiento continuo con ISO 14644-1. Geneva, organización internacional de estandarización.

7. ISO 14644-5. Habitaciones limpias y ambientes controlados asociados. Parte 5: Operaciones en áreas limpias. Geneva, organización internacional de estandarización.

8. Buenas Prácticas de Manufactura para productos farmacéuticos: aguas para uso farmacéutico. En: Comité de Expertos en la Preparación de Productos Farmacéuticos de la OMS. Trigésimo Noveno reporte de Geneva, Organización Mundial de la Salud, 2005 (OMS Serie de Reportes Técnicos, número 929). Anexo 3; Garantía de calidad de farmacéuticas. Un compendio de guías y materiales relacionados. Volumen 2. Segunda revisión. Buenas prácticas de manufactura e inspección. Geneva, Organización Mundial de la Salud, 2007.

## LECTURAS RECOMENDADAS

-- Orientación para la industria de la FDA. Medicamentos estériles producidos por procesamiento aséptico g-cGMP. US administración de medicinas y alimentos, 2004.

-- Orientación para la industria de la FDA. Medicamentos estériles producidos por procesamiento aséptico. Japón, 2005.

-- Manufactura de productos medicinales estériles. En: reglas gubernamentales para productos medicinales de la unión europea Vol. 4. UE guías para las buenas prácticas de manufactura para uso humano y veterinario. Anexo número 1, Bruselas, 2008.

## ANEXO NÚMERO 3.

### GUÍA DE INSPECCIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA QUE DEBEN CUMPLIR LOS FABRICANTES DE MEDICAMENTOS, BASADA EN EL ANEXO NÚMERO 4 DEL INFORME TÉCNICO 37 DE LA OMS DEL TRS 908.

RAZÓN SOCIAL DEL ESTABLECIMIENTO

NIT.: DIRECCIÓN ADMINISTRATIVA:

DIRECCIÓN DE LA PLANTA:

CIUDAD: PAÍS:

TELÉFONO: FAX:

CORREO ELECTRÓNICO: ESTABLECIMIENTO NUEVO:

SÍ: NO:

ACTIVIDAD: DESCRIPCIÓN DE GRUPOS DE PRINCIPIOS ACTIVOS Y FORMAS FARMACÉUTICAS QUE MANUFACTURA:

FABRICA: ENVASA:

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO:

INCLUYE CONTROL DE CALIDAD:

FISICOQUÍMICO:

MICROBIOLÓGICO:

OTRO:

FÁBRICA PRODUCTOS PROPIOS MAQUILADOR:

FECHA DE LA INSPECCIÓN ACTUAL FECHA DE LA INSPECCIÓN ANTERIOR:

PERSONAL PRINCIPAL:

Director Técnico:

Producción:

Control de Calidad:

NOMBRE:

CARGO:

No. DEL REGISTRO  
PROFESIONAL DEL DIRECTOR  
TÉCNICO Y/O RESPONSABLE  
SANITARIO:

EXPEDIDO POR:

## CRITERIOS DE CALIFICACIÓN:

**CRÍTICO: C**

El incumplimiento de este numeral tiene alto impacto en la calidad del producto y puede poner en peligro la seguridad de los consumidores del mismo.

**MAYOR: M**

El incumplimiento de este numeral tiene impacto medio en la calidad del producto y la seguridad de los consumidores del mismo.

**MENOR: m**

El incumplimiento de este numeral tiene impacto bajo en la calidad del producto sin afectar la seguridad de los consumidores del mismo.

**INFORMATIVO: I**

No tiene impacto en la calidad del producto y la salud de los consumidores del mismo.

**NO APLICA: N/A**

No está relacionado con las actividades que realiza el establecimiento.

Numeral	Requerimiento	Criticidad	Sí	No	N/A
<b>1. GARANTÍA DE LA CALIDAD</b>					
1.1	¿Está definida la política de calidad del establecimiento en relación con la manufactura de medicamentos?	C			
1.2	El sistema de calidad es apropiado para un establecimiento de manufactura de medicamentos y asegura que:				
1.2.1	¿En el diseño y desarrollo de los medicamentos son tenidos en cuenta requisitos de BPM, BPL y BPC?	M			
1.2.2	¿Las operaciones de producción y control están especificadas definidas y documentadas para el cumplimiento de la BPM?	M			
1.2.3	¿En las descripciones de puesto, están claramente especificadas las responsabilidades gerenciales?	M			
1.2.4	¿Se toman disposiciones para la fabricación, el suministro y el uso de los materiales correctos de partida, de envase y empaque? ¿Se toman las medidas necesarias para garantizar el suministro y el uso correcto de los materiales de partida, de envasado y empaque, en los procesos de fabricación?	M			
1.2.5	¿Se realizan todos los controles necesarios para: materias primas, productos intermedios y productos a granel y otros controles en proceso, calibraciones y validaciones?	M			
1.2.6	¿El producto terminado se fabrica y se controla correctamente, de acuerdo con los procedimientos definidos?	C			
1.2.7	¿Los medicamentos no son vendidos o suministrados antes de que las personas autorizadas hayan certificado que cada lote de fabricación se ha producido y controlado de conformidad con los requisitos de la autorización de comercialización y cualesquiera otras regulaciones pertinentes a la producción, el control y la liberación de los medicamentos?	C			
1.2.8	¿Existen disposiciones para asegurar que los productos mantengan la calidad durante el almacenamiento y distribución, durante toda su vida útil?	M			
1.2.9	¿Se dispone de un procedimiento para auto-inspecciones y/o auditorías de calidad que evalúe regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de garantía de la calidad?	M			
1.2.10	¿Las desviaciones son reportadas, investigadas y registradas?	M			
1.2.11	¿Existe un sistema para aprobar los cambios que puedan tener impacto en la calidad del producto?	M			
1.2.12	¿Se realiza la evaluación periódica de la calidad de los medicamentos con el fin de verificar la consistencia de los procesos y asegurar su mejora continua?	M			
1.3	¿El fabricante tiene definida la política acerca de su responsabilidad para que sus productos cumplan con los requisitos de comercialización, calidad, seguridad y eficacia que no pongan a los pacientes en situación de riesgo?	C			
1.3.1	¿Esta política hace parte del sistema integral de garantía de calidad?	C			
1.3.2	¿Dicha responsabilidad está encabezada por la alta dirección con la participación de todos los niveles de la compañía, teniendo en cuenta a los proveedores y distribuidores?	M			
1.3.3	¿Cuentan con registros de su divulgación?	C			
1.4	¿El sistema de Garantía de Calidad se encuentra documentado?	C			
1.5	¿En el diseño del sistema de Garantía de calidad están incorporados los conceptos de BPM y BPL?	C			
1.6	¿Es monitoreada periódicamente la eficacia del sistema de Garantía de Calidad?	M			
1.7	¿Todas las partes del sistema de garantía de calidad están provistas de personal competente, y disponen de locaciones, equipos e instalaciones adecuadas y suficientes?	M			
1.8	¿Se cuenta con procedimientos y registros para la selección, evaluación y seguimiento de proveedores críticos que impacten en la calidad del producto?	M			

## 2. BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS (BPM)

2.1	¿Se dispone de medidas orientadas a la disminución de los riesgos para prevenir la contaminación cruzada y confusiones durante los procesos de fabricación y almacenamiento?	C
2.1.1	¿Todos los procesos de fabricación están claramente definidos, revisados y demuestran ser capaces de manufacturar en forma consistente los medicamentos con el cumplimiento de sus especificaciones?	C
2.1.2	¿Se lleva a cabo la calificación y validación?	C
2.2	La alta dirección proporciona los recursos relacionados con:	
2.2.1	¿Personal apropiadamente calificado y entrenado?	M
2.2.2	¿Adecuados espacios e instalaciones?	M
2.2.3	¿Adecuados equipos y sistemas de apoyo crítico?	M
2.2.4	¿Apropiados materiales envases y etiquetas?	M
2.2.5	¿Procedimientos e instrucciones aprobados?	M
2.2.6	¿Adecuado almacenamiento y transporte de materias primas y producto terminado?	M
2.2.7	¿Personal, laboratorios y equipos para controles en proceso?	M
2.3	¿Las Instrucciones y procedimientos escritos son claros y son específicamente aplicables a las instalaciones?	M
2.4	¿Los operadores están capacitados para llevar a cabo los procedimientos correctamente?	C
2.5	¿Los registros (de forma manual y/o mediante instrumentos) se realizan durante la fabricación y demuestran que han sido tomadas todas las medidas exigidas por los procedimientos e instrucciones definidas y que la cantidad y calidad del producto son los esperados? ¿Cualquier desviación significativa es registrada y es investigada?	M
2.6	¿Son generados y conservados registros de la fabricación y distribución de cada lote, y estos contienen información que permitan trazar la historia completa? ¿Estos registros son conservados en forma clara y accesible?	M
2.7	¿Las condiciones de almacenamiento y distribución de los productos permiten mantener su calidad?	M
2.8	¿Se encuentra implementado un sistema para retirar del mercado cualquier lote del producto?	C
2.9	¿Las quejas sobre los productos comercializados, son examinadas, son investigadas las causas de los defectos de calidad objeto de las mismas y son tomadas las medidas pertinentes respecto a los productos defectuosos para prevenir la recurrencia?	M

## 3. SANEAMIENTO E HIGIENE

3.1	¿El alcance del saneamiento y la higiene cubre personal, instalaciones, equipos y aparatos, materiales de producción y envases, productos de limpieza y desinfección, y todo lo que pudiera convertirse en una fuente de contaminación para el producto? ¿Son eliminadas las fuentes potenciales de contaminación a través de un programa integrado de saneamiento e higiene?	C
-----	---	---

## 4. CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

4.1	¿La compañía farmacéutica ha identificado qué trabajos de calificación y de validación son necesarios para demostrar que los aspectos críticos de su operación están controlados?	C
4.2	¿Están claramente definidos y documentados en un plan maestro de validaciones los elementos clave del programa de calificación y validación del establecimiento?	C
4.3	La Calificación y la validación demuestran y proporcionan evidencia documentada de que:	
4.3.1	¿Están documentados los protocolos y reportes para la calificación de diseño de las instalaciones locativas, los sistemas de apoyo crítico, los equipos y los procesos?	C
4.3.2	¿Se encuentran documentados los protocolos e informes de la calificación de instalación de las instalaciones locativas, los sistemas de apoyo crítico, los equipos, y de ellos se puede concluir que han sido construidos e instalados de acuerdo con sus especificaciones de diseño?	C
4.3.3	¿Se encuentran documentados los protocolos y reportes de la calificación de operación de las instalaciones locativas, los sistemas de apoyo crítico y de ellos se puede concluir que los equipos operan de acuerdo con sus especificaciones de diseño?	C
4.3.4	¿Se encuentran documentados los protocolos y reportes de la calificación de desempeño de los sistemas de apoyo crítico, tales como agua, aire comprimido, sistema de ventilación, vapor y demás que se requieran? ¿Y de ellos se puede concluir que operan de acuerdo a sus especificaciones?	C
4.3.5	¿Se encuentran documentados los protocolos y reportes de la validación de procesos y de ellos se evidencia que un proceso específico produce consistentemente un producto que cumple con sus especificaciones predeterminadas y atributos de calidad? ¿Dichas validaciones son de orden prospectivo y/o concurrente incluyendo como mínimo tres lotes que cumplan con las especificaciones?	C
4.4	¿Se encuentra calificado y validado cualquier aspecto de la operación, incluyendo cambios significativos en las instalaciones locativas, áreas, equipos o procesos, que puedan afectar la calidad del producto, directa o indirectamente?	C

4.5	¿El estado calificado y validado de los ítems identificados como objeto de calificación o validación es revisado con frecuencia anual acorde con un programa aprobado?	C
4.6	¿Se encuentra documentado el compromiso de la compañía de mantener vigente el estado calificado o validado para los ítems identificados como objeto de calificación o validación en el manual de calidad y/o el plan maestro de validación?	M
4.7	¿Está claramente definida la responsabilidad de llevar a cabo la validación?	M
4.8	¿Las validaciones son llevadas a cabo de acuerdo con protocolos predefinidos y aprobados?	C
4.9	¿Los resultados obtenidos durante la calificación o validación y las conclusiones son consignados en un informe y este es almacenado?	C
4.10	¿Los procesos y procedimientos han sido establecidos sobre la base de los resultados de la validación realizada?	C
4.11	¿El plan maestro de validaciones incluye la validación de metodologías analíticas, sistemas automatizados y procedimientos de limpieza entre otros?	C
4.12	¿Las metodologías analíticas (físicoquímicas y microbiológicas) se encuentran validadas y/o verificadas en caso que estas se encuentren en las farmacopeas oficiales vigentes en Colombia?	C

## 5. QUEJAS Y RECLAMOS

5.1	¿Está documentado e implementado un procedimiento para la revisión de las quejas y otra información relativa a los productos potencialmente defectuosos y son tomadas las acciones correctivas?	C
5.2	¿Está designada una persona responsable de manejar las quejas y es quien decide las medidas a tomar, junto con personal de apoyo suficiente para que le asista. Si esta persona es diferente de la persona autorizada, esta última está al tanto de cualquier denuncia, investigación o retiro de producto del mercado?	C
5.3	¿Existen procedimientos escritos que describen las medidas a ser tomadas, incluida la necesidad de considerar el retiro de producto del mercado, en el caso de una denuncia relativa a un posible defecto del producto?	M
5.4	¿La investigación de la queja tiene en cuenta la posibilidad de que se deba a una falsificación?	M
5.5	¿Cualquier queja relativa a un defecto del producto es registrada con todos los detalles originales e investigada hasta cerrar el caso de acuerdo con el protocolo? ¿La persona responsable del control de calidad es normalmente involucrada en la revisión de este tipo de investigaciones?	C
5.6	¿Si se descubre o se sospecha la presencia de un producto defectuoso en un lote, la revisión e investigación se extiende a otros lotes incluyendo los reprocesados del lote defectuoso?	C

Numeral	Requerimiento	Criticidad Sí No N/A
5.7	¿En caso de ser necesario, las medidas de seguimiento incluyen el retiro del producto del mercado?	M
5.8	¿Todas las decisiones tomadas y las medidas adoptadas como consecuencia de una queja son documentadas haciendo referencia a los registros de manufactura de los lotes correspondientes?	M
5.9	¿Los registros de las quejas son revisados periódicamente para detectar cualquier indicación de problemas específicos o recurrentes, que requieran atención y que pudieran justificar el retiro de los productos del mercado?	C
5.10	¿Las autoridades competentes son informadas de las acciones consideradas frente a una posible falla de manufactura, deterioro del producto, la falsificación o cualquier problema crítico de calidad con un producto?	M

## 6. RETIRO DE PRODUCTO DEL MERCADO

6.1	¿Existe un sistema para retirar del mercado los productos que se sabe o se sospecha que son defectuosos, con prontitud y eficacia?	C
6.2	¿La persona autorizada es responsable de la ejecución y coordinación de los retiros de producto del mercado y con personal suficiente para manejar todos los aspectos de los retiros del mercado con el apropiado grado de urgencia?	C
6.3	¿Existen procedimientos escritos y evidencias, de su revisión y actualización periódica, para la organización de cualquier actividad de retiro de producto?	C
6.4	¿Las operaciones de retiro son iniciadas de inmediato hasta el nivel requerido en la cadena de distribución?	M
6.5	¿Los procedimientos escritos de retiro incluyen instrucciones para almacenar productos retirados del mercado en un área separada y segura mientras se decide su destino?	M
6.6	¿Todas las autoridades competentes de todos los países a los que un determinado producto se ha distribuido, son informadas de inmediato de cualquier intención de retirar el producto, ya que es, o se sospecha que es defectuoso?	M
6.7	¿Los registros de distribución están fácilmente disponibles para la persona autorizada y contienen información suficiente sobre los mayoristas y los clientes a quienes fue suministrado el producto directamente (incluyendo los productos exportados, quienes han recibido muestras para ensayos clínicos y muestras médicas) para permitir una recuperación efectiva?	C
6.8	¿El progreso del proceso de retiro de producto del mercado es monitoreado y registrado?, ¿los registros incluyen la disposición del producto y es emitido un informe final, que incluye la conciliación entre las cantidades de los productos entregados y recuperados?	C
6.9	¿La eficacia de las medidas a tomar para el retiro es probada y evaluada periódicamente?	C

## 7. PRODUCCIÓN Y ANÁLISIS POR CONTRATO

7.1	¿El contrato de producción y análisis está correctamente definido, acordado y controlado con el fin de evitar malentendidos que pudieran resultar en un producto, trabajo o Análisis de calidad insatisfactoria?	C
7.2	¿Todos los arreglos para la fabricación y el análisis por contrato, incluyendo cualquier propuesta de cambio en las disposiciones técnicas o de otro tipo, son concordantes con la autorización de comercialización del producto en cuestión?	C
7.3	¿El contrato permite que el contratante audite las instalaciones del contratista?	C
7.4	¿En el caso de análisis por contrato, la aprobación final para la liberación está a cargo de la persona autorizada del contratante o del contratista?	C

## El contratante

7.5	¿El contratante posee evidencias de evaluación de la competencia del contratista para llevar a cabo el trabajo o pruebas requeridas, para la aprobación de las actividades del contrato, contractualmente el contratista está obligado a aplicar los principios de BPM y BPL descritos en esta guía y dicho cumplimiento es verificado por el contratante?	M
7.6	¿Existen evidencias en cuanto a que el contratante provee al contratista toda la información necesaria para llevar a cabo correctamente las operaciones contratadas, de acuerdo con la autorización de comercialización y cualquier otro requisito legal?	M

¿Existen soportes en cuanto a que el contratante se asegura de que el contratista esté al tanto de los problemas asociados con el producto, trabajo o pruebas que pudieran representar un peligro para las instalaciones, equipo, personal, otros materiales u otros productos?

## El Contratista

7.7	¿El contratante evalúa los registros entregados por el contratista en cuanto a que todos los productos procesados y materiales entregados por el contratista los cuales cumplen con sus especificaciones o que el producto ha sido liberado por la persona autorizada?	C
7.8	¿Durante la evaluación del contratista, el contratante obtiene evidencias de que este cuenta con instalaciones adecuadas, equipos, conocimientos, experiencia y personal competente para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo ordenado?	C
7.8.1	¿El contratista verifica que el contratante tenga la autorización legal para manufacturar los productos de interés?	C
7.9	¿El contratista tiene evidencias en cuanto a que verifica que los trabajos encomendados al contratante son ejecutados por este y no por otros terceros y en cuyo caso participa de la evaluación y aprobación del subcontratista y el contrato incluye esta disposición?	M
7.9.1	¿Los acuerdos concertados entre el contratista y subcontratistas aseguran que la información de la manufactura y la información analítica se encuentran disponibles en la misma manera que entre el contratante original y contratista?	M
7.10	¿Contractualmente está definido que el contratista se abstendrá de cualquier actividad que pueda afectar negativamente la calidad del producto fabricado y/o analizado para el contratante?	M
7.11	¿Existe contrato escrito entre el contratante y el contratista donde se establecen claramente las responsabilidades de cada parte?	M
7.12	¿El contrato establece el procedimiento de liberación del producto para la venta o emisión del certificado de análisis? ¿El contrato establece claramente la forma en la cual la persona autorizada de liberar cada lote de producto para la venta o la emisión del certificado de análisis, esta persona autorizada ejerce su responsabilidad total y asegura que cada lote fue manufacturado y revisado en cumplimiento con los requerimientos de autorización de liberación del producto al mercado?	C
7.13	¿Los aspectos técnicos del contrato son elaborados por personal competente en tecnología farmacéutica, análisis y Buenas Prácticas de Manufactura?	M
7.14	¿Las modalidades de producción y análisis están en concordancia con la autorización de comercialización y de acuerdo entre ambas partes?	M
7.15	¿El contrato describe el responsable de la compra, el análisis y la liberación de los materiales y la realización de los controles de producción y calidad, incluyendo los controles durante el proceso?	M
7.15.1	¿Describe el responsable de la toma de muestras y los análisis?	M
7.15.2	¿El contrato indica si el contratista toma muestras en las instalaciones del fabricante, en el caso de contratar los análisis?	C
7.16	¿Se encuentran disponibles para el contratante los registros de fabricación, análisis, distribución y las muestras de referencia?	C
7.16.1	¿Los procedimientos de desvíos o no conformidades del contratante especifican los registros pertinentes a la evaluación de la calidad de un producto en el caso de quejas o de un defecto?	M
7.17	¿El contrato describe el manejo de las materias primas, productos intermedios, a granel y productos terminados si son rechazados?	C

## 8. AUTOINSPECCIÓN Y AUDITORÍAS DE CALIDAD

8.1	¿Se realizan autoinspecciones y/o auditorías internas para evaluar el cumplimiento de las BPM en todos los aspectos de la producción y control de calidad?	C
8.2	¿Existe un procedimiento para realizar las autoinspecciones?	M
8.3	¿Existe programa de autoinspecciones y/o auditorías?	C
8.4	¿Para la elaboración del programa se consideran resultados de autoinspecciones anteriores y medidas correctivas adoptadas, además de quejas, retiros del mercado y desvíos de calidad? El programa incluye:	M
8.4.1	¿Personal?	M
8.4.2	¿Las instalaciones?	M

8.4.3	¿Mantenimiento de edificios y equipos?	M
8.4.4	¿Almacenamiento de materias primas y productos terminados?	M
8.4.5	¿Equipos?	M
8.4.6	¿Producción y los controles durante el proceso?	M
8.4.7	¿Control de calidad?	M
8.4.8	¿Documentación?	M
8.4.9	¿Saneamiento y la higiene?	M
8.4.10	¿Validación y programas de revalidación?	M
8.4.11	¿Calibración de los instrumentos o sistemas de medición?	M
8.4.12	¿Procedimientos de retiro?	M
8.4.13	¿Denuncias, Peticiones, Quejas y Reclamos?	M
8.4.14	¿Control de etiquetas?	M
8.4.15	¿Resultados de las anteriores autoinspecciones y las medidas correctivas adoptadas?	M
8.5	¿Existe un equipo encargado de autoinspecciones/auditorías de la calidad?	M
8.5.1	¿El personal que realiza las autoinspecciones y auditorías está capacitado con las BPM?	M
8.6	¿Se tiene definida la frecuencia (al menos una vez al año) para realizar las autoinspecciones dependiendo de las necesidades de la empresa?	M
8.7	¿Se emite un informe al completar la autoinspección?	M
8.8	El informe contiene:	
8.8.1	¿Los resultados de la autoinspección?	M
8.8.2	¿La evaluación y conclusiones?	M
8.8.3	¿Las acciones correctivas y recomendaciones?	M
8.8.4	¿Se realiza seguimiento de las acciones correctivas?	M
8.8.5	¿Se informa a la Gerencia de la Compañía tanto el reporte de autoinspección como las acciones correctivas?	M
8.8.6	¿Se realizan auditorías fuera del programa en otras situaciones, por ejemplo en caso de que un producto que sea retirado del mercado o rechazado repetidas veces?	M
8.9	¿Se realizan auditorías de calidad para complementar las autoinspecciones? ¿Dicha auditoría puede extenderse a proveedores y contratistas?	M

## AUDITORÍAS PROVEEDORES

### A

8.10	¿El responsable de control de calidad junto con los otros departamentos pertinentes son los responsables de la aprobación de los proveedores de materias primas y de empaque?	M
8.11	¿Los proveedores de insumos son evaluados por Aseguramiento de Calidad antes de ser incluidos en la lista de proveedores aprobados?	C
8.11.1	¿En esta evaluación se tienen en cuenta los antecedentes y la naturaleza de los materiales a ser suministrados por el proveedor?	M
8.12	¿Existe un programa de evaluación y auditorías a proveedores?	M
8.12.1	¿Se mantienen registros de estas evaluaciones y auditorías?	M
8.12.2	¿Se realiza una evaluación de los resultados?	M
8.12.4	¿Se adoptan medidas cuando los resultados no son favorables?	M
8.13	¿Existe un registro de proveedores aprobados disponible para las áreas que así lo requieren?	M

## 9. PERSONAL

9.1	¿Existe un procedimiento de selección e inducción de personal?	M
9.1.1	¿El fabricante cuenta con un organigrama?	M
9.2	¿El establecimiento dispone de suficiente personal calificado para la correcta fabricación y control de medicamentos e ingredientes activos?	C
9.3	¿Cuenta con perfiles de cargo y funciones definidos para el personal de acuerdo al organigrama vigente? ¿Las funciones y responsabilidades no son tan numerosas que representen un riesgo para la calidad de los productos fabricados?	M
9.3.1	¿El personal cuenta con la acreditación de estudios según el perfil de cargo?	M
9.3.2	¿En los perfiles de cargo, se define la suplencia del cargo?	m

Numeral

Requerimiento

Criticidad Sí No N/A

9.4	¿Todo el personal involucrado en los procesos de fabricación y control de calidad debe recibir capacitación y entrenamiento inicial y continuo en los principios de las BPM para garantizar y mantener los estándares de calidad, incluyendo las instrucciones sobre higiene relevantes a sus necesidades?	C
9.5	¿Se toman medidas para evitar que personas no autorizadas entren en las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad?	M

## Personal Principal

9.6	¿Dentro del personal principal se incluyen los responsables de producción, control de calidad y la persona autorizada?	C
9.6.1	¿Existe independencia entre las personas responsables de las áreas de producción y de control de calidad de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura?	C
9.7	¿El personal principal responsable de la supervisión de la fabricación y control de calidad de medicamentos reúne las calidades de una educación científica y experiencia práctica adecuada? Su educación incluye el estudio de una combinación apropiada de: <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) Química (analítica y orgánica) o bioquímica;</li> <li>(b) Ingeniería química</li> <li>(c) Microbiología</li> <li>(d) Ciencias Farmacéuticas y Tecnología</li> <li>(e) Farmacología y toxicología</li> <li>(f) Fisiología</li> <li>(g) Otras Ciencias Relacionadas</li> </ul>	C
9.8	En Colombia, el profesional que reúne estas calidades es el Químico Farmacéutico. Los jefes de los departamentos de producción y control de la calidad generalmente comparten algunas responsabilidades relacionadas con la calidad. Estas pueden incluir: <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) autorización de procedimientos escritos u otros documentos, incluyendo modificaciones;</li> <li>(b) vigilancia y control del lugar de fabricación;</li> <li>(c) higiene de la planta;</li> <li>(d) validación del proceso y calibración de los instrumentos de análisis;</li> <li>(e) capacitación, abarcando los principios de la garantía de calidad y su aplicación;</li> <li>(f) aprobación y vigilancia de proveedores de materiales;</li> <li>(g) aprobación y vigilancia de los fabricantes contractuales;</li> <li>(h) establecimiento y vigilancia de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos;</li> <li>(i) realización y evaluación de controles en proceso</li> <li>(j) retención de registros;</li> <li>(k) vigilancia del cumplimiento de las exigencias de las BPM;</li> <li>(l) inspección, investigación, y obtención de muestras, con el fin de controlar los factores que pudieran influir en la calidad de los productos.</li> </ul>	C
9.9	El jefe del departamento de producción tiene generalmente las siguientes responsabilidades: <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) asegurar que los productos se fabriquen y almacenen en concordancia con la documentación apropiada, a fin de obtener la calidad exigida;</li> <li>(b) aprobar las instrucciones relacionadas con las operaciones de fabricación, incluyendo los controles durante el procesado, y asegurar su estricto cumplimiento;</li> <li>(c) asegurar que los registros de producción sean evaluados y firmados por la persona designada, antes de que se pongan a disposición del departamento de control de la calidad;</li> <li>(d) vigilar el mantenimiento del departamento en general, instalaciones y equipos;</li> <li>(e) asegurar que se lleven a cabo las debidas validaciones de proceso y las calibraciones de los equipos de control, como también que esas comprobaciones se registren y que los informes estén disponibles;</li> <li>(f) asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de producción, y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.</li> </ul>	C
9.10	El jefe del departamento de control de la calidad por lo general tiene las siguientes responsabilidades: <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) aprobar o rechazar las materias primas, de envasado, intermedios, a granel, y productos acabados;</li> <li>(b) evaluar los registros de los lotes;</li> <li>(c) asegurar que se lleven a cabo todas las pruebas necesarias;</li> <li>(d) aprobar las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de pruebas, y otros procedimientos de control de la calidad;</li> </ul>	C

- (e) aprobar y controlar los análisis llevados a cabo por contrato;
- (f) vigilar el mantenimiento del departamento, las instalaciones y los equipos;
- (g) asegurar que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo las correspondientes a los procedimientos analíticos, y de los equipos de control;
- (h) asegurar que se realice la capacitación inicial y continua del personal, y que dicha capacitación se adapte a las necesidades;
- (i) Manejo y control de las actividades de muestreo.
- 9.11 ¿La liberación de lote la realiza la persona autorizada de acuerdo a un procedimiento aprobado? C
- 9.12 ¿La persona autorizada también se involucra en otras actividades?, incluyendo: M
- (a) Implementación y, cuando sea necesario, el establecimiento del sistema de calidad;
- (b) Participación en el desarrollo del manual de calidad de la compañía;
- (c) Supervisión de la auditoría regular interna o autoinspecciones;
- (d) Vigilancia del Departamento de Control de Calidad;
- (e) Participación en auditorías externas (auditorías a proveedores);
- (f) Participación en los programas de validación.
- 9.13 ¿La persona responsable para la aprobación de liberación de lote asegura siempre que los siguientes requerimientos han sido cumplidos? C
- (a) Que se hayan cumplido los requerimientos de autorización de comercialización y autorización de manufactura del lote en relación.
- (b) Que los procesos de manufactura y de análisis han sido validados.
- (c) Que todas las verificaciones necesarias y análisis han sido hechos y se toman en cuenta las condiciones de producción y registros de manufactura;
- (d) Que cualquiera de los cambios planeados o desviaciones en la manufactura o control de calidad hayan sido notificadas de acuerdo con un sistema de reporte bien definido antes de que el producto haya sido liberado. Tales cambios pueden necesitar notificación y aprobación, por la autoridad regulatoria;
- (e) Cualquier muestreo, inspección, pruebas o verificaciones adicionales que hayan sido realizados o iniciados, según sea apropiado, cubran los cambios planeados y desviaciones;
- (f) Que toda la documentación necesaria de producción y control de calidad ha sido completada y aprobada por el supervisor capacitado en disciplinas apropiadas;
- (g) Que las auditorías, autoinspecciones y revisiones extraordinarias son realizadas por el personal capacitado y entrenado.
- (h) Que las aprobaciones han sido dadas por el responsable de control de calidad;
- (i) Que todos los factores relevantes han sido considerados, incluyendo cualquiera que no esté específicamente asociado con el lote directamente bajo inspección.

## 10. CAPACITACIÓN

Numeral	Requerimiento	Criticidad Sí No N/A
10.1	¿Existe un procedimiento general de capacitación?	M
10.1.1	¿Existe un programa de capacitación para el personal?	M
10.2	¿El personal nuevo recibe una capacitación adecuada a las responsabilidades que se le asigna? ¿Se da una capacitación continua y se realiza una valoración de la efectividad práctica periódicamente? ¿Se mantienen programas y registros de dicha capacitación?	M
10.3	¿Existe un programa de capacitación continua en BPM (manufactura, laboratorio, almacenamiento y distribución) para todo el personal, incluyendo entrenamiento específico en las funciones que desempeñan?	C
10.4	¿Se ofrecen programas especiales de capacitación para el personal que trabaja en áreas donde existe peligro de contaminación, donde se manipulan materiales altamente activos, tóxicos y sensibles?	C
10.4.1	¿Se encuentran calificados quienes realizan la capacitación?	M
10.5	¿Cuentan con los registros de capacitación de personal (asistencia, evaluaciones y seguimiento de las capacitaciones realizadas)?	M
10.6	¿Se cumple el programa de capacitación?	M
10.7	¿Se discute el concepto de garantía de calidad durante las sesiones de capacitación?	M
10.8	¿Se informa a los visitantes o al personal no capacitado al ingreso a las áreas de producción y control de calidad las exigencias de higiene personal y uso de las ropas adecuadas?	M
10.9	¿En los registros de entrenamiento se evidencia que los consultores y el personal contratado es calificado para los servicios que presta?	M

## 11. HIGIENE PERSONAL

11.1	¿El personal es sometido a exámenes médicos antes y durante el empleo?	M
11.1.1	¿El personal que realiza las inspecciones visuales es sometido a exámenes oculares periódicos?	M

11.2	¿El personal está capacitado en las prácticas de higiene personal?	M
11.2.1	¿El personal es instruido para lavarse las manos antes de entrar a las áreas de producción?	M
11.2.2	¿Se dispone de carteles alusivos al lavado de manos?	M
11.3	¿No se permite manipular materias primas, de envasado, o procesado de medicamentos al personal que muestre condiciones de salud que influya negativamente en la calidad de los productos?	M
11.4	¿El personal tiene la obligación de informar a sus superiores cualquier condición (en relación con las instalaciones, equipos o personal) que consideran pueden afectar negativamente a los productos?	M
11.5	¿Se evita el contacto de las manos del operario con materias primas, material de envase y productos intermedios o a granel?	C
11.6	¿El personal viste uniformes apropiados a las actividades que realiza, incluyendo protección del cabello? ¿Los uniformes sucios, si son reutilizables, son almacenados en contenedores cerrados separados hasta que sean lavados apropiadamente, y si es necesario, desinfectados, esterilizados y/o inactivados?	C
11.7	¿Se prohíbe el fumar, comer, beber o masticar, como también mantener plantas, alimentos, bebidas o elementos para fumar, o bien medicamentos personales en las áreas de producción, laboratorio y almacenamiento, o en cualquier área donde esas actividades puedan influir negativamente en la calidad de los productos?	C
11.8	¿Los procedimientos relacionados con la higiene personal, incluyendo el uso de ropas protectoras (con previa remoción de ropa de calle), se aplican a todas las personas que ingresan a las áreas de producción, ya se trate de empleados temporales o permanentes, o no empleados, como por ejemplo empleados de contratistas, visitantes, administradores o inspectores?	C

## 12. INSTALACIONES

12.1	¿Las instalaciones están ubicadas, diseñadas, construidas, adaptadas y mantenidas en función de las operaciones que se llevan a cabo?	C
12.2	¿En la planificación y diseño se tuvo en cuenta reducir al mínimo el riesgo de error y permitir una adecuada limpieza y mantenimiento del orden?	M
12.3	¿Se toman medidas para evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza cuando se genera polvo (por ejemplo, durante el muestreo, pesaje, mezcla y operaciones de procesamiento y empaquetado de polvo)?	M
12.4	¿Existen fuentes de contaminación ambiental en el área circundante al edificio?	m
12.4.1	¿Se adoptan medidas para evitar que la contaminación afecte negativamente las actividades desarrolladas?	M
12.5	¿Los espacios libres y no productivos pertenecientes a la empresa se encuentran ordenados, limpios y libres de materiales empleados en la fabricación de productos?	M
12.6	¿Son diseñadas y construidas las instalaciones utilizadas en la fabricación de productos terminados para facilitar un saneamiento adecuado?	M
12.7	¿Las instalaciones se mantienen en buen estado de conservación?	M
12.8	¿Las operaciones de mantenimiento no presentan un riesgo a la calidad del producto?	C
12.9	¿Las instalaciones eléctricas visibles se encuentran en buen estado?	M
12.10	¿Se dispone de un procedimiento para la limpieza y desinfección adecuada de las áreas y se mantienen los registros de la limpieza?	M
12.11	¿El suministro eléctrico, iluminación, temperatura, humedad y ventilación no influyen negativamente en los medicamentos durante su fabricación y almacenamiento, ni en el funcionamiento de los equipos?	M

### Numeral

### Requerimiento

### Criticidad Sí No N/A

12.11.1	¿Las operaciones de manufactura se realizan en áreas clasificadas y acorde al riesgo de contaminación (por partículas viables y no viables) y el grado de limpieza que requiere cada operación de manufactura?	C
12.11.2	¿Las condiciones particuladas en "estado de reposo" son alcanzadas en ausencia del personal operativo luego de un breve periodo de "limpieza" o "tiempo de recuperación" por ejemplo de alrededor de 15 a 30 minutos, dicho "tiempo de recuperación" se determina acorde a lo establecido en la guía ISO 14644?	C
12.12	¿Se encuentran identificadas las cañerías de agua, gas, electricidad, vapor, aire comprimido y otros gases que se utilicen?	M
12.13	¿Existe un procedimiento para el control de roedores y plagas?	C
12.14	¿Existe protección contra la entrada de roedores, insectos, aves u otros animales?	C
12.15	¿Están diseñadas las instalaciones para asegurar el flujo lógico de materiales y personal que prevenga la contaminación y confusión de los productos? ¿Los mismos están controlados por planos aprobados?	C

## ÁREAS ACCESORIAS

12.16	¿Las áreas destinadas al descanso y refrigerio están separadas de las áreas de fabricación y control? ¿Son suficientes para el número de usuarios?	C
12.17	¿Existen vestuarios para el personal de la planta?	C
12.18	¿Los baños, vestuarios y duchas, están separadas de las áreas de producción y almacenamiento?	C
12.18.1	¿Se encuentran limpios, ordenados y en buen estado de conservación?	m
12.19	¿Los talleres de mantenimiento están situados en ambientes separados de las áreas productivas?	C

12.20	¿Si se guardan las herramientas y repuestos en el área de producción, se guardan en cuartos separados o en armarios destinados exclusivamente?	C
12.21	¿Existe área independiente con entrada y sistema de manejo de aire independiente, para la manipulación de animales de laboratorio?	C

## ÁREAS

### ALMACENAMIENTO

## DE

12.22	¿Las bodegas son de acceso restringido y controlado?	M
12.23	¿Las áreas de almacenamiento tienen la capacidad suficiente para permitir el almacenamiento ordenado de las diversas categorías de materiales y productos?	C
12.24	¿Están las áreas debidamente identificadas?	C
12.25	¿Están ordenadas y limpias?	M
12.26	¿Los pisos, paredes y techos están en buen estado de conservación e higiene?	M
12.27	¿Las áreas de almacenamiento se encuentran separadas y segregadas teniendo en cuenta los productos (materias primas y de envasado, materiales intermedios, a granel, productos terminados, cuarentena, liberados, rechazados, devueltos o retirados del mercado)?	C
12.28	¿Las áreas de almacenamiento están limpias, secas, suficientemente iluminadas y mantenidas dentro de los límites aceptables de temperatura?	M
12.29	¿Se controla (cuando se requiera) y registra las condiciones especiales de almacenamiento (temperatura y humedad)?	C
12.30	¿Se encuentra validada la cadena de frío para los productos y materias primas termosensibles incluyendo el almacenamiento y transporte?	M
12.31	¿Cuenta con dispositivos calibrados para el control y/o registro de la temperatura?	C
12.32	¿Los dispositivos para el control y/o registro de temperatura se encuentran ubicados de acuerdo a los resultados del mapeo de temperatura cinética media?	C
12.33	¿Existe control y registro de humedad?	C
12.34	¿Cuenta con dispositivos calibrados para el control y/o registro de humedad?	C
12.35	¿La temperatura y humedad se ajustan a las especificaciones de los materiales y productos almacenados?	C
12.36	¿Dispone de cámara fría calificada, si es necesario?	C
12.37	¿Existen registros de temperatura para la cámara fría?	C
12.38	¿Existe un sistema de alerta que indique los desvíos de la temperatura programada en la cámara fría?	M
12.39	¿Existe un procedimiento para manejar las desviaciones de temperatura en la cámara fría?	M
12.40	¿En los lugares de recepción y despacho los productos y materiales están separados y protegidos de la intemperie?	M
12.41	¿Están diseñadas y equipadas las áreas de recepción de tal forma que los contenedores de materiales puedan limpiarse, si fuere necesario, antes de su almacenamiento?	M
12.42	¿Cada envase recibido es rotulado?	C
12.43	La etiqueta contiene al menos, la siguiente información: a) ¿Nombre y/o código del insumo? b) ¿Número de lote? c) ¿Número de recipiente/número total de recipiente? d) ¿Fecha de vencimiento o reanálisis? e) ¿Número de análisis? f) ¿Condiciones especiales de almacenamiento?	C
12.44	¿Se encuentran demarcadas las áreas donde se almacenan los productos en cuarentena y su acceso es restringido al personal autorizado? ¿En caso de un sistema que reemplace la cuarentena física tiene seguridad equivalente?	M
12.45	¿Se almacenan de manera separada los materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos?	M
12.46	¿Existen dentro del almacén sectores con separación física real y acceso restringido para: a) ¿Sustancias psicotrópicas y estupefacientes? b) ¿Productos sometidos a control?	C
12.47	¿Se toman precauciones en el almacenamiento de materiales corrosivos?	M
12.48	¿Existe un área para almacenamiento de productos inflamables y explosivos?	C
12.49	¿Existe un área o sector seguro y de acceso restringido para almacenar etiquetas o rótulos?	C
12.50	¿Si el muestreo de materia prima y envase primario se realiza en el área de almacenamiento, existe un área segura que impida la contaminación (microbiológica, por partículas y contaminación cruzada)?	C

## Áreas de pesaje

12.51 ¿Si el área de pesaje de materia prima se encuentra en el almacenamiento, se dispone de áreas de pesaje independientes con dispositivos especiales para controlar el polvo? C

## Áreas de producción

12.52 ¿Cuenta con instalaciones independientes y autónomas para la fabricación de medicamentos, altamente sensibilizantes (por ejemplo penicilinas) y conforme a la normativa vigente relacionada? C

12.53 ¿La producción de otros productos altamente activos (algunos antibióticos, hormonas, sustancias citotóxicas), se lleva a cabo en instalaciones separadas conforme a la normativa vigente? C

12.54 ¿La manufactura de pesticidas o herbicidas son realizadas en instalaciones independientes y no se comparten con la manufactura de medicamentos? C

12.55 ¿Cuando se trabaja por campaña en las mismas instalaciones se toman las precauciones específicas y las validaciones necesarias, incluida la validación de la limpieza, acorde a la normativa actual vigente? C

12.55.1 ¿La validación de limpieza involucra tres lotes en las mismas áreas, con los equipos, instrumentos e instalaciones en donde se manufacturan los productos? C

12.56 ¿El área utilizada es adecuada para el volumen de las operaciones? C

12.57 ¿Las instalaciones permiten que la producción se lleve a cabo en áreas conectadas en un orden lógico correspondiente a la secuencia de las operaciones? C

12.58 ¿El área está limpia, ordenada y libre de materiales ajenos al área? C

12.59 ¿Las áreas de trabajo y almacenamiento permiten la ubicación lógica de los equipos y materiales? C

12.60 ¿Las superficies interiores (paredes, pisos y techos) son lisas con terminados suaves (mediacaña), sin grietas ni aberturas, no desprenden partículas, permiten una fácil y eficaz limpieza, y desinfección? M

12.61 ¿Las tuberías, accesorios de iluminación, puntos de ventilación y otros servicios son diseñados y ubicados de manera que se evita la creación de huecos difíciles de limpiar? M

12.62 ¿Los drenajes tienen un tamaño adecuado, diseñado y equipado para evitar la contracorriente? M

12.63 ¿Si es necesaria la utilización de canales abiertos, estos son de fácil limpieza y desinfección? M

12.64 ¿Las áreas de producción están ventiladas con instalaciones de control de aire adecuadas a los productos que en ella se manipulan, de acuerdo a las operaciones realizadas y al medio ambiente externo? C

12.65 ¿El sistema HVAC (aire acondicionado de ventilación y calefacción) regula la temperatura, si incide en la calidad del producto? ¿Las áreas son regularmente monitoreadas durante periodos de producción y de no actividades productivas para asegurar el cumplimiento con las especificaciones de diseño? M

12.66 ¿Hay registro de humedad, si incide en la calidad del producto? M

12.67 ¿Existe un sistema de extracción de aire que evite descargar contaminantes al medio ambiente? M

12.68 ¿Las instalaciones destinadas al envasado y empaclado de medicamentos están diseñadas y planificadas de tal forma que evitan confusiones o contaminación cruzada? M

12.69 ¿El área de envase y empaque es adecuada para el volumen de las operaciones? M

12.70 ¿Se encuentra limpia, ordenada y libre de materiales ajenos al área? M

12.71 ¿Las áreas de producción están bien iluminadas, especialmente donde se efectúan los controles visuales en línea de producción? M

## Áreas de control de calidad

12.72 ¿Se encuentran las áreas de los laboratorios de control de calidad separadas de las áreas de producción? C

12.73 ¿Las instalaciones son adecuadas al volumen de trabajo, evitando la confusión y la contaminación cruzada? M

12.74 ¿Dispone de áreas independientes para realizar ensayos biológicos, microbiológicos, radioisótopos y productos citostáticos, si corresponde? C

12.75 ¿Existe área de recepción de muestras? M

12.76 ¿Existe área separada de análisis físico-químico? M

12.77 ¿Existe área de lavado de materiales? M

12.78 ¿El área de microbiología cuenta con salas separadas para esterilidad, recuento y lavado de materiales? C

12.79 ¿Las salas clasificadas de microbiología poseen pisos, techos y muros lavables y sanitizables? C

12.80 ¿El área para la realización de ensayos de esterilidad cuenta con estación de trabajo de flujo de aire unidireccional (grado A)? C

12.81 ¿Existen instalaciones de seguridad como ducha, lavaojos, extintores y elementos de protección, entre otros? C

12.82 ¿Existen programas de verificación de funcionamiento de los equipos de seguridad? M

12.83 ¿El laboratorio de control de calidad está equipado con equipos e instrumentos adecuados a los métodos de prueba ejecutados? C

12.84 ¿Los instrumentos están correctamente rotulados indicando la vigencia de la calibración? M

12.85 ¿Posee un sistema de extracción adecuado para la prevención de vapores? M

12.86 ¿Los implementos de aseo están guardados adecuadamente? M

12.87	¿Los útiles de aseo de las áreas limpias de microbiología son dedicados?	C
12.88	¿Los sistemas de refrigeración cuentan con registro de temperatura?	C
12.89	¿Existen drenajes en el departamento?	M
12.89.1	¿Si es así, previenen el reflujo?	m
12.89.2	¿Tienen tapa de acero inoxidable?	m

Numeral	Requerimiento	Criticidad Sí No N/A
12.90	¿Existen instrucciones de higiene y sanitización para los drenajes?	M
12.91	¿Las cañerías de agua, gas, nitrógeno, vapor y vacío, están marcadas de acuerdo a la normas de seguridad?	M
12.92	¿El personal se encuentra con vestimenta y calzado adecuado?	M
12.93	¿Se cumple la prohibición de fumar, comer y beber en el área?	M
12.94	¿Se prohíbe mantener plantas, alimentos, bebidas o elementos de fumar o medicamentos personales?	M
12.95	¿Utiliza el personal los elementos de seguridad (máscaras, protectores oculares, guantes, etc.)?	M
12.96	¿Existen recipientes adecuados, bien tapados, limpios e identificados para la recolección de residuos en el área?	M
12.97	¿El Laboratorio está diseñado y construido con materiales adecuados que faciliten la limpieza y desinfección?	M
12.98	¿En el diseño del laboratorio se contempló la prevención de humos y ventilación?	M
12.99	¿El Laboratorio de microbiología tiene suministro de aire separado de las áreas de producción?	C
12.100	¿Existen unidades de tratamiento de aire separadas y otras disposiciones para los laboratorios biológicos, microbiológicos y radioisótopos, si se contempla?	C
12.101	¿Existe un área separada para los instrumentos, con el fin de protegerlos de las interferencias eléctricas, las vibraciones, el contacto con la humedad excesiva y otros factores externos?	M

Numeral	Requerimiento	Criticidad Sí No N/A
<b>13. EQUIPOS</b>		
13.1	¿Los equipos están ubicados, diseñados, construidos, adaptados y mantenidos de conformidad con las operaciones que se llevan a cabo? ¿Dichos equipos son propios de las áreas, para evitar su traslado entre áreas?	C
13.1.1	¿La ubicación de los equipos facilita la limpieza y mantenimiento?	M
13.2	¿Los equipos están instalados de tal manera que se minimiza el riesgo de error o de contaminación?	M
13.3	¿Se etiqueta la tubería fija para indicar su contenido y la dirección del flujo?	M
13.4	¿Están marcadas las tuberías y otros artefactos de acuerdo al servicio?	M
13.4.1	Cuando se trata de gases y líquidos, ¿se emplean conexiones o adaptadores que no son intercambiables entre sí?	M
13.5	¿Se encuentran disponibles y se calibran de forma programada balanzas y otros equipos de medición para las operaciones de producción y de control de calidad?	C
13.6	¿Se tiene establecida una frecuencia para la limpieza a fondo de los equipos de producción?	M
13.7	¿Son adecuados los equipos e instrumentos del laboratorio de control de calidad para los procedimientos de análisis previstos?	C
13.8	¿Los equipos de lavado, limpieza y secado no constituyen una fuente de contaminación?	M
13.9	¿Las partes de los equipos de producción que entran en contacto con el producto no son reactivos, ni aditivos, ni absorbentes?	C
13.10	¿Los equipos defectuosos son retirados de las áreas de producción y control de calidad o identificados como tal?	M
13.11	¿Se minimizan los riesgos de contaminación cuando se utilizan equipos abiertos o se abren los equipos cerrados?	M
13.12	¿Existen procedimientos de limpieza validados para los equipos utilizados en la producción de productos diferentes?	C
13.13	¿Existen planos, dibujos, o diagramas actualizados de los equipos críticos y de los sistemas de apoyo crítico?	M
13.14	¿Se cuentan con protocolos y reportes de calificación de diseño, instalación, operación y desempeño de los equipos de control de calidad?	C

#### 14. MATERIALES

14.1	¿Los materiales incluyen materias primas, materiales de envase y empaque, gases, solventes, coadyuvantes del proceso, reactivos y materiales de etiquetado?	I
14.2	¿Se garantiza que ningún material usado en operaciones tales como limpieza, lubricación de equipos, control de plagas, entra en contacto directo con el producto?	C
14.3	¿Existe un procedimiento que garantice que los materiales y productos terminados son puestos en cuarentena inmediatamente después de la recepción o procesamiento hasta que sean liberados para su uso o distribución?	C
14.4	¿Los materiales y productos son almacenados en las condiciones apropiadas establecidas por el fabricante?	M

14.5	¿Los materiales y productos son almacenados en un orden tal que se realiza la segregación de los lotes y la rotación de las existencias?	M
14.5.1	¿Se cumple la regla adoptada para la rotación de inventarios?	M
14.6	¿El agua utilizada en la fabricación de medicamentos es la adecuada para el uso previsto?	C

## Materias Primas

14.7	¿Se involucra al personal pertinente en la compra de materias primas?	M
14.8	¿Las materias primas se adquieren solo de fabricantes aprobados por el área de Calidad?	C
14.9	¿Los aspectos críticos de la producción y el control de la materia prima, incluidos los requisitos de manipulación, etiquetado y envasado, quejas, los procedimientos de rechazo, son acordados entre el fabricante y el proveedor en el contrato?	M
14.10	¿Los contenedores son revisados para comprobar que el envase y el sello no han sido alterados?	M
14.11	¿Existe procedimiento de recepción de los materiales para verificar que el envío corresponde al pedido?	M
14.12	¿Los recipientes son limpiados y etiquetados, con la información establecida, cuando es necesario?	M
14.13	¿Se mantiene la información adicional en los contenedores, cuando se adicionan etiquetas?	M
14.14	¿Se registra y se notifica al departamento de control de calidad algún daño en los contenedores o cualquier otra situación que puede afectar la calidad de los materiales?	M
14.15	¿Se considera cada lote como independiente para el muestreo, las pruebas y liberación, cuando una entrega de material se compone de diferentes lotes?	M
14.16	¿Se encuentran debidamente etiquetadas las materias primas en el área de almacenamiento?	C
14.17	¿Las etiquetas tienen como mínimo la siguiente información: a) ¿El nombre con que se designa el producto, y cuando fuere aplicable, el código de referencia? b) ¿El número del lote asignado por el proveedor y, a la recepción, el número de control o de lote dado por el fabricante? c) ¿El estado de calidad de los contenidos (cuarentena, en prueba, liberado, rechazado, devuelto, o retirado)? d) ¿Cuando corresponda, la fecha de caducidad o la fecha después de la cual se hace necesario un reanálisis?	M
14.18	¿Se realiza prueba de identidad a cada recipiente de materia prima (ingrediente farmacéutico activo) y al menos un muestreo estadísticamente representativo del lote de excipiente, cuando el proveedor se encuentre calificado?	C
14.19	¿Los recipientes de material a granel que han sido muestreados, se encuentran identificados?	C
14.20	¿Se garantiza el uso exclusivo de la materia prima autorizada por el departamento de control de calidad y que se encuentra dentro del tiempo de vida útil?	C
14.21	¿Existe procedimiento para asegurar que las materias primas son dispensadas (pesadas, medidas, colocadas en envases limpios y etiquetados) solamente por las personas designadas?	C
14.21.1	¿El proceso de dispensación de principios activos involucra el ajuste de cantidades a fraccionar acorde a la potencia reportada por Control de Calidad?	C
14.22	¿Se controla y registra independiente el peso y/o volumen de cada material dispensado?	C
14.23	¿Se mantienen juntos y visiblemente etiquetados los materiales dispensados para cada lote del producto terminado?	C

## Materiales de envase y empaque

14.24	¿Se compra, maneja y controlan los materiales de envase primario y empaque se tratan de la misma forma que la materia prima? ¿Se realizan pruebas físicas y microbiológicas al material de envase?	C
14.25	¿Los materiales de envasado impresos son almacenados en condiciones de seguridad?	C
14.26	¿Las etiquetas sueltas y otros materiales sueltos se almacenan y transportan en contenedores cerrados independientes?	C
14.27	¿Se identifica cada entrega o partida de material de empaque impreso o primario?	C
14.28	¿El material de envasado primario o material de envasado impreso desactualizado u obsoleto es destruido?	M
14.29	¿Se registra el destino que se le asigna?	M
14.30	¿Todos los productos y materiales de empaque a ser usados son revisados en su dispensación para identidad, cantidad y conformidad con las instrucciones de empaque?	C

## Productos intermedios y a granel

14.31	¿Los productos intermedios y productos a granel se mantienen en las condiciones apropiadas?	M
14.32	¿Están definidas las condiciones para el mantenimiento de los productos intermedios y productos a granel?	M
14.33	¿Si se reciben productos intermedios y a granel son manejados como materias primas?	C

## Productos terminados

14.34	¿Los productos terminados permanecen en cuarentena hasta la liberación definitiva?	M
14.34.1	¿Una vez liberados los productos terminados son almacenados como existencias utilizables en las condiciones establecidas por el fabricante?	M
14.35	¿Existe un procedimiento para la evaluación y autorización de comercialización (liberación de producto) de los productos terminados?	M

## **Materiales rechazados, recuperados, reprocesados y reelaborados**

14.36	¿Están identificados y almacenados en áreas separadas y restringidas los materiales y productos rechazados?	M
14.37	¿Son devueltos a los proveedores o reprocesados o eliminados?	M
14.38	¿Las decisiones sobre los materiales y productos rechazados son aprobadas por el personal autorizado y debidamente registradas?	M
14.39	¿Existe un procedimiento para el manejo de materiales reprocesados, recuperados y reelaborados?	C
14.40	¿El reproceso es permitido solo si la calidad del producto final no se ve afectada y se cumplen todas las especificaciones?	C
14.41	¿Se mantiene registro de la reelaboración o recuperación?	M
14.42	¿Se registra el reprocesado y se asigna un nuevo número al lote reprocesado?	M
14.43	¿Existe un procedimiento para introducir total o parcialmente lotes que reúnan las condiciones de calidad exigidas en otro lote del mismo producto en una etapa determinada?	M
14.44	¿Existe un procedimiento que evalúe los riesgos involucrados para llevar a cabo la recuperación de un producto?	M
14.44.1	¿Esta recuperación se registra?	M
14.45	¿Se llevan a cabo pruebas adicionales por parte de control de calidad para un producto que ha sido reprocesado, reelaborado o en el cual se ha incorporado un producto recuperado?	M

<b>Numeral</b>	<b>Requerimiento</b>	<b>Criticidad Sí No N/A</b>
----------------	----------------------	-----------------------------

### **Productos retirados del mercado**

14.46	¿Los productos retirados son identificados y almacenados por separado en un área segura?	M
-------	--	---

### **Productos devueltos**

14.47	¿Existe procedimiento para el manejo de los productos devueltos donde se especifica las responsabilidades de control de calidad? ¿Los productos devueltos se destruyen a menos que exista certeza de que su calidad es satisfactoria? ¿Se tienen en cuenta la naturaleza de los productos, sus condiciones de almacenamiento y su histórico en la evaluación de calidad?	M
-------	--	---

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

14.48	¿Se registra la recepción y preparación de reactivos y medios de cultivo?	M
14.49	¿Existen procedimientos escritos para la preparación de los reactivos?	M
14.49.1	¿Estos se encuentran debidamente etiquetados?	M
	La etiqueta indica: ¿La concentración, el factor de estandarización, el tiempo de conservación, la fecha en que debe efectuarse la re estandarización, y las condiciones de almacenamiento?	
14.49.2	¿La etiqueta está firmada y fechada por la persona que prepara el reactivo?	M
14.50	¿Existe procedimiento escrito para verificar si los medios de cultivo son apropiados cada vez que se preparan y utilizan? ¿Se aplican controles positivos y negativos? ¿Existen registros?	C

### **Estándares de referencia**

14.51	¿Se tiene establecido el uso de estándares oficiales de referencia, cuando existen?	C
14.52	¿Los patrones de referencia oficiales se utilizan solo para el propósito descrito en la monografía correspondiente?	C
14.53	¿Los patrones de referencia preparados por el productor son probados, liberados y almacenados en la misma forma que los patrones oficiales?	C
14.53.1	¿Se mantienen bajo la responsabilidad de una persona designada en un área segura?	M
14.54	¿Se tienen establecidos patrones secundarios o de trabajo?	M
14.54.1	¿Se asegura su normalización mediante el empleo de pruebas y controles adecuados a intervalos regulares?	M
14.55	¿Están etiquetados los patrones de referencia con al menos la siguiente información: (a) ¿Nombre de la materia? (b) ¿Número de lote y número de control? (c) ¿Fecha de preparación? (d) ¿Vida útil? (e) ¿Potencia? (f) ¿Las condiciones de almacenamiento?	M
14.56	¿Están los estándares de referencia preparados en el laboratorio, estandarizados contra estándares de referencia oficial cuando estos estén disponibles?	C

14.57	¿La estandarización se realiza inicialmente y a intervalos regulares posteriormente?	C
14.58	¿Se garantiza la calidad de los patrones de referencia durante su almacenamiento y empleo?	C

## Materiales de desecho

14.59	¿Se tienen establecidas las medidas necesarias para el almacenamiento apropiado y seguro de los materiales de desecho a ser eliminados?	M
14.60	¿Las sustancias tóxicas y los materiales inflamables son almacenados en contenedores, separados, y cerrados de conformidad a la legislación nacional?	M
14.61	¿No se permite la acumulación de materiales desechados?	M
14.62	¿Son recolectados en recipientes adecuados para su traslado a los puntos de retiro fuera de los edificios y son eliminados en forma segura y sanitaria a intervalos regulares y frecuentes?	M

## Misceláneos

14.63	¿Se garantiza que rodenticidas, insecticidas, agentes de fumigación y materiales sanitizantes no contaminan equipos, materias primas, materiales de envase, producto en proceso o productos terminados?	C
-------	---	---

## 15. DOCUMENTACIÓN

15.1	¿La documentación del sistema de garantía de calidad relaciona todos los aspectos de las BPM?	C
15.1.1	¿Define las especificaciones de los materiales y métodos de fabricación e inspección?	C
15.1.2	¿Asegura que todo el personal involucrado en la fabricación sepa lo que tiene que hacer y cuándo hacerlo?	C
15.1.3	¿Asegura que todas las personas autorizadas posean toda la información necesaria para decidir acerca de la autorización de la venta de un lote de medicamentos?	C
15.1.4	¿Proporciona a la auditoría los medios necesarios para investigar la historia de un lote sospechoso de tener algún defecto?	M
15.1.5	¿Asegura la disponibilidad de los datos necesarios para la validación, revisión y análisis estadístico?	M
15.1.6	¿La estructuración y la utilización de los documentos dependen del fabricante?	M
15.2	¿Los documentos son estructurados, preparados, revisados y distribuidos cuidadosamente?	C
15.2.1	¿Cumplen con las exigencias pertinentes enunciadas en las autorizaciones de fabricación y comercialización?	C
15.3	¿Los documentos son aprobados, firmados y fechados por las personas autorizadas?	C
15.3.1	¿Ningún documento es modificado sin la autorización y aprobación?	C
15.4	¿El contenido de los documentos está libre de expresiones ambiguas? ¿Se expresa claramente el título, la naturaleza y el propósito?	M
15.4.1	¿Se redactan en forma ordenada y son fáciles de verificar?	M
15.4.2	¿Las copias de los mismos son claras y legibles?	M
15.4.3	¿Se garantiza que los documentos de trabajo reproducidos a partir de los originales no contienen errores originados en el proceso de reproducción?	M
15.5	¿Los documentos son revisados y mantenidos actualizados?	C
15.5.1	¿Se tiene establecido un sistema que impida el uso accidental de documentos que ya han sido modificados?	M
15.5.2	¿Los documentos obsoletos son retenidos durante un período específico de tiempo?	M
15.6	¿Los formatos y los registros de los datos son claros, legibles e indelebles?	C
15.7	¿Los formatos de registros de datos tienen suficiente espacio para registrar la entrada de datos?	M
15.8	¿Las modificaciones que se realizan a los documentos son firmadas y fechadas?	M
15.9	¿Las alteraciones o cambio de datos modificados en los formatos registros permiten la lectura de la información original anterior?	M
15.10	Donde sea apropiado, ¿el motivo de la alteración es registrada?	M
15.11	¿Los registros de los formatos se completan, diligencian o registran cuando se completan las acciones?	M
15.12	¿Todas las actividades importantes en materia de fabricación de medicamentos son trazables?	M
15.13	¿Los registros son conservados durante al menos un año después de la fecha de vencimiento del producto terminado?	C
15.14	¿Los datos y registros incluyendo datos de almacenamiento son llevados de manera electrónica, manual o por medios confiables fotográfico o de otros medios?	I
15.15	¿Las fórmulas maestras se encuentran normalizadas y disponen de los procedimientos para uso y se encuentran disponibles?	M
15.16	¿La exactitud de los registros de las fórmulas maestras son revisadas?	M
15.17	Si la documentación se maneja por medios electrónicos como métodos de procesamiento de datos, ¿solo las personas autorizadas tienen poder para introducir o modificar datos en el ordenador?	C

15.18	Si la documentación se maneja por medios electrónicos como métodos de procesamiento de datos, ¿el acceso es restringido por contraseñas o cualquier otro medio y la entrada de los datos críticos se comprueba de forma independiente?	C
15.19	¿Los sistemas informáticos se encuentran validados? ¿Además, se tiene un procedimiento que indique las medidas a tomar en caso de una falla del sistema?	C
15.20	Los registros de los lotes almacenados electrónicamente ¿son protegidos con el manejo de copias de seguridad en cinta magnética, microfilm, papel impresos u otros medios?	C
15.21	Los registros y datos de los lotes almacenados electrónicamente ¿están fácilmente disponibles durante el periodo de retención?	C

## Etiquetas

15.22	¿Las etiquetas adheridas a los contenedores, los equipos o áreas deben ser claros, sin ambigüedades y en un formato aprobado por la compañía? ¿Se encuentra indicado el estado de calidad?	M
15.23	¿Todos los medicamentos terminados están identificados mediante el etiquetado, como lo exige la legislación nacional?	C
15.24	La etiqueta de los medicamentos tiene como mínimo la siguiente información:  (a) el nombre del medicamento;  (b) una lista de los ingredientes activos (en su caso, con las DCI), que muestra la cantidad de cada paquete y una declaración del contenido neto (por ejemplo, número de unidades de dosificación, peso, volumen);  (c) el número de lote asignado por el fabricante;  (d) la fecha de caducidad en forma no codificada;  (e) condiciones especiales de conservación o precauciones de manejo que puedan ser necesarios;  (f) instrucciones de uso y advertencias y las precauciones que sean necesarias;  (g) el nombre y la dirección del fabricante o de la empresa o de la persona responsable de la comercialización del producto en el mercado.	C
15.25	¿Los estándares de referencia, la etiqueta y/o el documento de acompañamiento indican la potencia o concentración, fecha de fabricación, fecha de caducidad, fecha en que el cierre se abre por primera vez, las condiciones de almacenamiento y el número de control, según corresponda?	C

Numeral	Requerimiento	Criticidad	Sí	No	N/A
---------	---------------	------------	----	----	-----

## Las especificaciones y procedimientos de análisis

15.26	¿Los procedimientos de análisis descritos en los documentos son validados en el contexto de las instalaciones y equipos disponibles antes de su adopción para las pruebas de rutina?	C
15.27	¿Las especificaciones se encuentran debidamente autorizadas y fechadas?	M
15.28	¿Las pruebas sobre la identidad, contenido, pureza y calidad de las materias primas, materiales, productos intermedios y a granel así como para los envases y de los productos terminados se encuentran debidamente autorizadas y fechadas?	M
15.29	¿Las especificaciones para agua, disolventes y reactivos se encuentran autorizadas, fechadas y disponibles?	M
15.30	¿Cada especificación es aprobada, firmada y fechada, y mantenida por el área de control de calidad, la unidad de garantía de calidad o centro de documentación?	M
15.31	¿Se realizan revisiones periódicas de las especificaciones cuantas veces sean necesarias para cumplir con las nuevas ediciones de las farmacopeas adoptadas oficialmente en Colombia?	M
15.32	¿Las farmacopeas, las normas de referencia, espectros de referencia y otros materiales de referencia están disponibles en el laboratorio de control de calidad?	C

## Especificaciones para materias primas y materiales de envase y empaque

15.33	¿Las especificaciones de las materias primas, materiales, productos intermedios y a granel así como para los envases y de los productos terminados proporcionan una descripción, incluyendo:  (a) el nombre designado (en su caso, la Denominación Común Internacional) y código interno de referencia oficial en Colombia;  (b) la referencia, en su caso, a una monografía de la farmacopea;  (c) los requisitos cualitativos y cuantitativos con límites de aceptación. En función de la práctica de otros datos de la empresa se puede agregar a la especificación, datos tales como:  (a) el proveedor y el productor original de los materiales;  (b) un ejemplar de los materiales impresos;  (c) instrucciones para la toma de muestras y las pruebas, o una referencia a los procedimientos;  (d) las condiciones y precauciones de almacenamiento;  (e) el período máximo de almacenamiento antes de un nuevo análisis.	M
-------	---	---

Numeral	Requerimiento	Criticidad Sí No N/A
15.33.1	¿El material de envasado se ajusta a las especificaciones, y es compatible con el material y/o con el producto del medicamento que contiene?	C
15.33.2	¿El material de envasado es analizado y cumple con las especificaciones?	C
15.34	¿Los documentos que describen los procedimientos de análisis indican la frecuencia requerida para el reanálisis de cada materia prima, tal como se determina por su estabilidad?	M

### Especificaciones para productos intermedios y a granel

15.35	¿Las especificaciones para productos intermedios y a granel están disponibles?	M
15.36	¿Las especificaciones para productos intermedios y a granel son similares a las especificaciones de los materiales de partida o de los productos terminados, según corresponda?	M

### Especificaciones para producto terminado

15.37	<p>¿Las especificaciones para los productos terminados incluyen la siguiente información:</p> <p>(a) el nombre designado del producto y el código de referencia, en su caso;</p> <p>(b) el (los) nombre(s) designado(s) del ingrediente activo(s) (si procede, con el de la denominación común internacional).</p> <p>(c) la fórmula o una referencia a la fórmula;</p> <p>(d) una descripción de la forma farmacéutica y detalles del contenido del empaque;</p> <p>(e) las instrucciones para el muestreo y análisis, o una referencia a los procedimientos;</p> <p>(f) los requisitos cualitativos y cuantitativos, con los criterios o límites de aceptación</p> <p>(g) las condiciones de almacenamiento y precauciones, en su caso;</p> <p>(h) la vida útil.</p>	M
-------	--	---

### Fórmulas maestras

15.38	¿Existe para cada producto y tamaño de lote a fabricar, una fórmula maestra autorizada formalmente?	C
15.39	<p>¿La fórmula maestra incluye la siguiente información?:</p> <p>(a) el nombre del producto, con un código de referencia del producto en relación con su especificación;</p> <p>(b) una descripción de la forma de dosificación, la concentración del producto y el tamaño del lote;</p> <p>(c) una lista de todas las materias primas a utilizar (en su caso, con las DCI), con la cantidad de cada uno, el uso designado y una referencia que es única para ese material (hay que mencionar cualquier sustancia que puede desaparecer en el curso del proceso);</p> <p>(d) una declaración sobre el rendimiento final esperado con los límites aceptables, y de los rendimientos intermedios pertinentes, en su caso;</p> <p>(e) una declaración del lugar de procesamiento y los equipos principales que se utilizarán;</p> <p>(f) los métodos, o referencia a los métodos, que se utilizarán para la preparación y operación de los equipos críticos, por ejemplo, limpieza (sobre todo después de un cambio en el producto), el montaje, la calibración, la esterilización, el uso;</p> <p>(g) las instrucciones detalladas paso a paso del procesamiento (por ejemplo, chequeos de materiales, tratamientos previos, secuencia de adición de materiales, tiempos de mezclado, temperaturas);</p> <p>(h) las instrucciones para cualquier control en proceso con sus límites;</p> <p>(i) los requisitos para el almacenamiento de los productos, incluyendo el envase, el etiquetado, y condiciones especiales de conservación;</p> <p>(j) las precauciones especiales que se deben mantener.</p>	M

### Instrucción de acondicionamiento

15.40	¿Existen instrucciones de envasado autorizadas oficialmente para cada producto, tamaño y tipo del envase?	C
15.41	<p>¿Las instrucciones de envasado o hacer referencia a:</p> <p>(a) el nombre del producto;</p> <p>(b) una descripción de la forma farmacéutica, la concentración y donde aplica y el método de aplicación;</p> <p>(c) el tamaño del envase expresado en términos de la cantidad, el peso o el volumen del producto en su envase final;</p> <p>(d) una lista completa de todos los materiales de envase y empaque necesarios para un</p>	M

tamaño de lote estándar, incluyendo cantidades, tamaños y tipos, con el código o número de referencia en relación con las especificaciones de cada material de envasado;

(e) donde sea apropiado, un ejemplo o reproducción de los materiales correspondientes impresos y las muestras, donde indique el número de lote y fecha de caducidad del producto

(f) precauciones especiales que deban seguirse, incluyendo un examen cuidadoso de la zona de envasado y equipos a fin de determinar el despeje de línea antes y después de las operaciones de envase y empaque;

(g) una descripción de la operación de envase y empaque, incluyendo cualquier operación secundaria significativa, y equipos que se utilizarán;

(h) detalles de los controles durante el proceso, con instrucciones para el muestreo y límites de aceptación.

(i) Inactivación de las paredes externas de los recipientes a la salida del área de envase, en caso productos altamente sensibilizantes y/o tóxicos.

## REGISTROS DE PROCESAMIENTO DE LOTES (BATCH RÉCORDS)

15.42	¿Los registros de fabricación de lote se mantienen para cada lote fabricado?	C
15.43	¿Los registros de fabricación de lotes se basan en las partes correspondientes de las especificaciones actualmente aprobadas en el expediente?	C
15.44	¿El método de preparación de los registros de fabricación está diseñado para evitar errores?	C
15.45	¿El método de preparación de los registros de fabricación está diseñada para evitar la transcripción de los documentos aprobados?	C
15.46	Cuando el método de preparación de los registros de fabricación es de sistemas informáticos ¿el mismo está validado?	C
15.47	¿Antes de iniciar cualquier etapa de fabricación, se hace un chequeo y registro de que el equipo y la estación de trabajo que estén libres de productos anteriores, documentos o materiales que no sean necesarios para la fabricación prevista, y que el equipo esté limpio y adecuado para su uso?	C
15.48	¿Durante la fabricación, la información siguiente se registra en el momento en que se toma cada acción, y una vez finalizado el registro es fechada y firmada por la persona responsable de las operaciones de fabricación:	C
	(a) el nombre del producto;	
	(b) el número del lote que se fabrica;	
	(c) las fechas y horas de inicio, de etapas intermedias importantes y de finalización de la producción;	
	(d) el nombre de la persona responsable de cada etapa de la producción;	
	(e) las iniciales del (los) operador (s) de las diferentes etapas significativas de la producción y, en su caso, de la(s) persona(s) que verifica(n) cada una de estas operaciones (por ejemplo, un peso);	
	(f) el número de lote y/o número de control analítico y la cantidad de cada materia prima realmente pesada (incluyendo el número de lote y la cantidad de cualquier material recuperado o reprocesado en el original);	
	(g) cualquier operación de tratamiento pertinente o evento y el equipo principal que se utiliza;	
	(h) los controles durante los procesos realizados, las iniciales de la persona(s) que lleva a cabo, y los resultados obtenidos;	
	(i) la cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas de fabricación (rendimiento), junto con las observaciones o explicaciones de las desviaciones significativas del rendimiento esperado.	
15.48.1	¿Se registra durante la fabricación la información con detalles de los problemas presentados durante la manufactura y con la autorización firmada para cualquier desviación de la fórmula maestra?	C

## Registros del batch récord de acondicionamiento.

15.49	¿Los registros de los lotes (Batch Récord) de acondicionamiento se mantienen para cada lote o parte de lote procesado?	C
15.50	¿Los registros de los lotes (Batch Récord) de acondicionamiento se basan en las partes de las instrucciones de acondicionamiento aprobados?	C
15.51	¿El método de preparación de los registros para el acondicionamiento está diseñado para evitar errores?	C
15.52	¿El método de preparación de los registros para el acondicionamiento está diseñado para evitar la transcripción de los documentos aprobados?	C
15.53	Cuando el método de preparación de los registros de acondicionamiento es por sistemas informáticos, ¿el mismo está validado?	C
15.54	¿Antes de iniciar cualquier etapa para el acondicionamiento, se hace un chequeo y registro de que el equipo y la estación de trabajo están libres de productos anteriores, documentos o materiales que no sean necesarios para la fabricación prevista, y que el equipo esté limpio y adecuado para su uso?	M
15.55	¿Durante el acondicionamiento, la información siguiente se registra en el momento en que se toma cada acción, y una vez finalizado el registro es fechado y firmado (o contraseña electrónica) por la persona responsable de las operaciones?	C
	(a) el nombre del producto, el número de lote y la cantidad de producto a granel a ser acondicionado, así como el número de lote y la cantidad prevista de producto final que	

- se obtiene, la cantidad efectivamente obtenida y la conciliación;
- (b) la (s) fecha(s) y hora(s) de las operaciones de acondicionamiento;
- (c) el nombre de la persona responsable de la realización de la operación de acondicionamiento;
- (d) las iniciales de los operadores de los diferentes pasos significativos;
- (e) los controles efectuados para la identidad y conformidad con las instrucciones de acondicionamiento, incluidos los resultados de los controles durante el proceso;
- (f) los detalles de las operaciones de acondicionamiento efectuadas, incluyendo las referencias de los equipos y las líneas de acondicionamiento utilizados, y, cuando sea necesario, las instrucciones para mantener el producto sin acondicionar o un registro del producto devuelto que no ha sido acondicionado para el área de almacenamiento;
- (g) cuando sea posible, las muestras de los materiales de acondicionamiento impresos utilizados, incluyendo muestras que llevan la aprobación para la impresión y el control regular (en su caso) del número de lote, fecha de caducidad, y cualquier otro dato sobreimpreso;
- (h) notas sobre cualquier problema especial, incluyendo detalles de cualquier desviación de las instrucciones de acondicionamiento, con autorización escrita por la persona responsable;
- (i) la cantidad y el número de referencia o identificación de todos los materiales de envase impresos y productos a granel expedidos, utilizados, destruidos o devueltos al inventario y las cantidades de productos obtenidos que permita una adecuada conciliación.

## Los procedimientos Operativos Estándar (SOP) y los registros

15.56

¿Disponen de los procedimientos operativos estándar, conclusiones y registros para:

C

- (a) el montaje de equipos y validación;
- (b) Los equipos de análisis y calibración;
- (c) el mantenimiento, la limpieza y la desinfección;
- (d) cuestiones de personal, incluyendo la calificación, la formación, la ropa y la higiene;
- (e) monitoreo del medio ambiente;
- (f) el control de plagas;
- (g) las reclamaciones;
- (h) retiro del producto del mercado
- (i) las devoluciones

15.57

¿Disponen de los procedimientos operativos estándar y registros para la recepción de cada entrega materia prima, material de acondicionamiento primario e impreso?

M

### Numeral

### Requerimiento

### Criticidad Sí No N/A

15.58

¿Los registros de las entregas de materias primas y materiales incluyen:

M

- (a) el nombre del material en los registros de entrega y los contenedores;
- (b) el nombre de "fábrica" y/o código del material si es diferente de literal anterior;
- (c) la fecha de recepción;
- (d) el nombre del proveedor y, si es posible, el nombre del fabricante;
- (e) el número de lote o referencia del fabricante;
- (f) la cantidad total y el número de contenedores recibidos;
- (g) el número de lote asignado después de la recepción;

15.59

¿Existen procedimientos operativos estándar para el etiquetado interno, la cuarentena y el almacenamiento de las materias primas, materiales de empaque y otros materiales, según corresponda?

M

15.60

¿Disponen de los procedimientos operativos estándar para uso, calibración, limpieza, mantenimiento para cada instrumento, equipo y pieza de equipo?

C

15.61

¿Los procedimientos operativos estándar para uso, calibración, limpieza, mantenimiento para cada instrumento, equipo y pieza de equipo se encuentran próximos al equipo?

M

15.62

¿Existen procedimientos operativos estándar para el muestreo en donde se especifique la persona (s) autorizada para tomar las muestras?

M

15.63

¿Las instrucciones de muestreo incluyen la siguiente información:

M

- (a) el método de muestreo y el plan de muestreo;
- (b) el equipo a ser usado;
- (c) las precauciones que se deben mantener para evitar la contaminación del material o cualquier deterioro de su calidad;
- (d) la (s) cantidad (es) de la (s) muestra (s) que han de tomarse;

	(e) las instrucciones de cualquier subdivisión requerida de la muestra;	
	(f) el tipo de recipiente (s) de muestra a ser utilizada, y si son para el muestreo aséptico o para el muestreo normal, y el etiquetado;	
	(g) cualquier precaución específica que deban mantener, sobre todo en lo que respecta a la toma de muestras de material estéril o nocivo.	
15.64	¿Existe un procedimiento operativo estándar que describe los detalles para asignar el número del lote (sistema de numeración o codificación), con el objetivo de asegurar que cada lote de producto intermedio, a granel o producto terminado se identifica con un número de lote específico?	C
15.65	¿Los procedimientos operativos estándar para asignar el número de lote que se aplican a la etapa de fabricación y para la fase de acondicionamiento correspondiente están relacionados entre sí?	C
15.66	¿El procedimiento operativo estándar para la asignación del número de lote asegura que los mismos números de lote no serán utilizados en varias ocasiones incluyendo el caso de los reprocesamientos?	C
15.67	¿La asignación del número de lote se registra inmediatamente, por ejemplo, en un libro de registro?	C
15.68	¿El registro de la asignación del número de lote incluye al menos, la fecha de la asignación, la identidad del producto y el tamaño del lote?	C
15.69	¿Existen procedimientos de ensayo de materias primas, materiales y productos terminados, escritos para las diferentes etapas de la producción?	C
15.70	¿La descripción de los métodos de ensayo incluye los equipos a utilizar y las pruebas se registran?	C
15.71	¿Los registros del análisis incluyen al menos los siguientes datos?:  (a) el nombre del material o producto y, en su caso, la forma farmacéutica;  (b) el número de lote y, en su caso, el fabricante y/o distribuidor;  (c) las referencias a las especificaciones pertinentes y los procedimientos de prueba;  (d) los resultados de las pruebas, incluidas las observaciones y cálculos, y referencia a las especificaciones (límites);  (e) fecha (s) y el número de referencia (s) de la prueba;  (f) las iniciales de las personas que realizaron la prueba;  (g) la fecha y las iniciales de las personas que verificaron las pruebas y los cálculos, cuando proceda;  (h) una declaración de la autorización o el rechazo (u otra decisión de su estado) y la fecha y firma de la persona responsable.	C
15.72	¿Los procedimientos de liberación y rechazo están disponibles para materias primas, los materiales y productos terminados?	C
15.73	¿Para la liberación del producto terminado para la venta está definida la persona autorizada?	C
15.74	¿Se mantienen los registros de la distribución de cada lote de un producto con el fin, por ejemplo, de facilitar la retirada del lote, si es necesario?	C
15.75	¿Se mantienen los registros para los equipos principales y críticos, en su caso, de cualquier validación, calibraciones, mantenimiento, limpieza o reparación de sus actividades, incluyendo las fechas y la identidad de las personas que llevaron a cabo estas operaciones?	C
15.76	¿Disponen de los registros de uso en orden cronológico de los equipos mayores y críticos y de las áreas en las que los productos han sido procesados?	C
15.77	¿Existen procedimientos escritos de asignación de la responsabilidad de la limpieza y la desinfección equipos y materiales que se utilizarán en las instalaciones y equipos a limpiar en donde se describen con suficiente detalle los horarios de limpieza y métodos?	C
15.78	¿Se siguen los procedimientos de limpieza y desinfección de equipos y materiales que se utilizan en las instalaciones?	C

## 16. BUENAS PRÁCTICAS EN PRODUCCIÓN

16.1	¿Se siguen los procedimientos claramente definidos de conformidad con la fabricación y autorización de comercialización, con el objetivo de obtener productos de la calidad requerida?	C
16.2	¿Toda la manipulación de materiales y productos, como la recepción y la limpieza, cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, transformación, envasado y distribución se hacen de conformidad con los procedimientos o instrucciones escritas y, se deja un registro?	C
16.3	¿Las desviaciones de las instrucciones o procedimientos si se producen, se realizan de acuerdo con el procedimiento aprobado?	C
16.4	¿La autorización de la desviación en el caso de las desviaciones son aprobadas por escrito por la persona designada, con la participación del departamento de control de calidad, cuando sea apropiado?	C
16.5	¿El control de los rendimientos y la conciliación de las cantidades son llevadas a cabo para asegurarse de que no hay discrepancias fuera de los límites aceptables?	C
16.6	¿Las operaciones sobre diferentes productos no se llevan a cabo simultáneamente o consecutivamente en la misma área a menos que no exista riesgo de confusión o contaminación cruzada (de acuerdo a la normatividad vigente)?	C
16.7	¿Durante la fabricación, todos los materiales, contenedores de granel, los principales elementos del equipo, las áreas y las líneas de acondicionamiento que se utilizan son etiquetados o identificados con la indicación del producto o material que se procesa, su concentración (donde aplique) y el número de lote?	C

16.8	¿Durante la fabricación se identifica con la etapa de producción y el producto anterior procesado?	I
16.9	¿El acceso a las instalaciones de producción se encuentra limitado a personal autorizado?	C
16.10	¿Se garantiza la no fabricación de productos no medicamentosos en las zonas, áreas o equipos destinados a la producción de medicamentos o acorde a la legislación nacional vigente?	C
16.11	¿Los controles en proceso se llevan a cabo por lo general en el área de producción?	M
16.12	¿En las operaciones de controles en proceso se garantiza que no exista ningún efecto negativo sobre la calidad del producto o de otro producto, por ejemplo, la contaminación cruzada?	C
16.12.1	¿Se toman medidas como por ejemplo, el uso de detectores de metales para las etapas de compresión?	I

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

16.13	¿Cuando se utilizan materiales y productos secos en la producción, se toman las precauciones especiales para evitar la generación y difusión de polvo?	C
16.14	¿Se lleva un adecuado control para el aire de suministro y extracción de calidad adecuada como mecanismo de control de la contaminación cruzada?	C
16.15	¿Se evita la contaminación de las materias primas o de un producto por otro material o producto?	C
16.16	¿Se evita la contaminación cruzada accidental de la liberación incontrolada de polvo, gases, partículas, vapores, aerosoles u organismos a partir de materiales y productos en proceso, a partir de residuos en el equipo, la intrusión de insectos, y de la ropa de los operadores, la piel, etc.?	M
16.17	La contaminación cruzada se evita mediante las adopciones de algunas de las siguientes técnicas:	
16.17.1	Llevar a cabo la producción en áreas dedicadas (especiales) acorde a normatividad sanitaria vigente.	C
16.17.2	la realización de la producción por campaña (separación en el tiempo), seguido de la limpieza apropiada de acuerdo con un procedimiento de limpieza validado	C
16.17.3	proporcionar esclusas de aire diseñados apropiadamente, diferenciales de presión, y los sistemas de suministro y de extracción de aire	C
16.17.4	reducir al mínimo el riesgo de contaminación causada por la recirculación o re-entrada de aire sin tratamiento adecuado o insuficientemente tratado	C
16.17.5	el uso de ropa protectora cuando los productos o materiales son manipulados	C
16.17.6	el uso de procedimientos de limpieza y descontaminación de eficacia conocida	C
16.17.7	el uso de un "sistema cerrado" en la producción	I
16.17.8	la detección de residuos	C
16.17.9	El uso de etiquetas que indiquen el estado de limpieza de los equipos.	C
16.18	¿Se comprueba periódicamente según los procedimientos estándar, las medidas para prevenir la contaminación cruzada y/o su eficacia?	C
16.19	¿Las áreas de producción donde se procesan productos susceptibles son sometidas a monitoreo ambiental periódico?	C

## Operaciones de fabricación

16.20	¿Antes de cualquier inicio de operación de fabricación, se toman las medidas para asegurar que el área de trabajo y los equipos están limpios y libres de cualquier materia prima, productos, residuos de productos, etiquetas o documentos que no sean indispensables para la operación actual?	C
16.21	¿Se llevan los controles necesarios durante el proceso y los controles ambientales? ¿se llevan registros?	M
16.22	¿Se encuentran establecidas medidas para indicar los fallos de los equipos o de los servicios (por ejemplo, agua, gas)?	M
16.23	¿Los equipos defectuosos son retirados de su uso hasta que la deficiencia haya sido remediada?	M
16.24	¿Después de su uso, los equipos de producción son limpiados de acuerdo a los procedimientos detallados por escrito y son almacenados limpios y en condiciones secas en un área separada o de manera que evite la contaminación?	M
16.25	¿Se encuentran establecidos los límites de tiempo para el almacenamiento de los equipos después de la limpieza y antes de su uso?	M
	¿Los límites establecidos se fijaron de acuerdo a datos?	
16.26	¿Los recipientes para el llenado son limpiados antes del llenado?	M
16.27	¿Se evita y elimina cualquier tipo de contaminación, como fragmentos de vidrio y partículas metálicas acorde a las especificaciones establecidas?	M
16.28	¿Las desviaciones significativas del rendimiento esperado son registradas e investigadas?	C
16.29	¿Se realizan chequeos para asegurar que las tuberías y otros equipos utilizados para el transporte de los productos de una zona a otra se conectan de una manera correcta y no son fuente de contaminación?	C

16.30	¿Son desinfectados y almacenados de acuerdo con procedimientos escritos que detallen los límites de la acción de la contaminación microbiológica y las medidas que deben adoptarse, para la tubería utilizada en el transporte de agua destilada o desionizada y, en su caso, otras tuberías de agua?	C
16.31	¿Los equipos e instrumentos de control para mediciones, pesadas y registros son mantenidos y calibrados a intervalos predefinidos y se mantiene sus registros?	C

Numeral	Requerimiento	Criticidad Sí No N/A
---------	---------------	----------------------

## Operaciones de Acondicionamiento

16.32	¿Los instrumentos para llevar a cabo pruebas analíticas son verificados diariamente o antes de su uso?	C
16.33	¿Se indica la fecha de la calibración, mantenimiento y la próxima recalibración de los equipos e instrumentos de control para mediciones?	M
16.34	¿Los instrumentos disponen de etiqueta fijada en donde indique estas fechas? ¿Las operaciones de reparación y mantenimiento no representan ningún peligro para la calidad de los productos?	C
16.35	¿En las operaciones de acondicionamiento se presta atención a reducir al mínimo el riesgo de contaminación cruzada, confusiones o sustituciones?	C
16.36	¿Para al acondicionamiento de los productos diferentes se garantiza que no se realiza en estrecha proximidad a menos que exista segregación física o un sistema alternativo que ofrezca igual seguridad?	C
16.37	¿Antes de iniciar las operaciones de acondicionamiento, se toman las medidas para asegurar que el área de trabajo, líneas de acondicionamiento, máquinas de impresión y otros equipos están limpios y libres de cualquier producto, material o documentos utilizados anteriormente y que no se requieren para la operación actual?	C
16.38	¿La limpieza de líneas de acondicionado se realiza de acuerdo con un procedimiento y existe la lista de verificación apropiada, se llevan los registros?	C
16.39	¿Cada estación o línea de acondicionamiento, se encuentra señalizada con el nombre y número de lote del producto que se maneja?	C
16.40	¿Si se retrasa el etiquetado, existen los procedimientos adecuados para asegurar que no se pueden producir confusiones o etiquetado incorrecto?	M
16.41	¿Se registra y verifica el proceso de codificado de los datos de impresión (por ejemplo, de los números de código o fechas de vencimiento)?	C
16.42	¿Si la impresión de codificado de datos es realizada de manera manual se revisa a intervalos regulares? ¿se llevan registros?	M
16.43	¿Se toma especial cuidado cuando se utilizan etiquetas sueltas y cuando se realizan sobreimpresiones fuera de línea, y en las operaciones de empaque manual?	C
16.44	¿Cuando la verificación en línea de todas las etiquetas se realiza por medios electrónicos automatizados se realiza comprobaciones para asegurar que los lectores de código electrónico, contadores de etiquetas, o dispositivos similares están funcionando correctamente?	C
16.45	¿Cuando las etiquetas se adhieren de manera manual los controles en proceso se realizan con mayor frecuencia?	M
16.46	¿La información impresa y en relieve sobre los materiales de empaque son claros y resistente a la decoloración o el borrado?	M
16.47	¿Los controles en línea se llevan de manera regular sobre el producto durante el acondicionamiento e incluyen al menos las verificaciones sobre?:  (a) el aspecto general de los envases y empaques;  (b) si los envases y empaques están completos;  (c) si se usan los productos y materiales correctos de acondicionamiento;  (d) si cualquier sobreimpresión es correcta;  (e) el funcionamiento correcto de los monitores de la línea, cuando se cuente con ellos.  (f) Las muestras tomadas de la línea de acondicionamiento no deben ser devueltas a la línea de producción.	M
16.48	¿Los productos que han estado involucrados en un evento inusual durante el acondicionamiento son reintroducidos en el proceso solo después de la inspección especial?	M
16.49	¿La investigación y la aprobación es realizada por personal autorizado?	M
16.50	¿Se mantiene un registro detallado de la aprobación de la operación de reproceso o retrabajo?	M
16.51	¿Las discrepancias significativas o inusuales observadas durante la conciliación de la cantidad de producto a granel y materiales de envasado impresos y el número de unidades producidas son investigadas, de manera satisfactoria contabilizada y registrada antes de la liberación?	C
16.52	¿Al finalizar una operación de acondicionado, los materiales de empaque, materiales codificados no utilizados son destruidos y la destrucción es registrada?	C
16.52.1	¿Se sigue el procedimiento documentado de chequeo antes de regresar el material no utilizado y los materiales impresos no codificados son devueltos a las existencias?	C

## 17. BUENAS PRÁCTICAS EN EL CONTROL DE CALIDAD

17.1	¿Control de calidad participa en las actividades de muestreo, especificaciones, pruebas de control de calidad, y liberación del producto para la venta?	C
------	---	---

17.2	¿Se garantiza el desarrollo de las pruebas necesarias y pertinentes para que los materiales no se han liberados para su uso, ni los productos despachados a venta o suministro, hasta que su calidad ha sido analizada satisfactoriamente?	C
17.3	¿Control de calidad participa en todas las decisiones relativas a la calidad del producto?	M
17.4	¿Existe independencia entre control de calidad y producción?	C
17.5	¿La función de control de calidad es independiente de los demás departamentos y está bajo la autoridad de una persona con calificaciones y experiencia apropiadas, que tiene uno o varios laboratorios de control a su disposición?	C
17.5.1	¿El establecimiento dispone de personal responsable de las funciones de control de calidad?	C
17.5.2	¿Se encuentran disponibles los recursos adecuados para asegurar que todos los aspectos de control de calidad se lleven a cabo de manera eficaz y fiable?	C
17.5.3	¿Dentro de los requisitos básicos para el control de calidad se encuentran los siguientes aspectos?:  (a) instalaciones adecuadas, personal capacitado y procedimientos aprobados y disponibles para el muestreo, la inspección y análisis de materias primas, materiales de empaque y envase, y productos intermedios, a granel y productos terminados, y en su caso para el monitoreo de las condiciones ambientales para los propósitos Buenas Prácticas de Manufactura;  (b) las muestras de materias primas, materiales de envase y empaque, productos intermedios, productos a granel y productos terminados son muestreadas por los métodos y el personal aprobados por el departamento de control de calidad;  (c) se deben realizar la calificación y validación;  (d) los registros deben ser presentados (de forma manual y/o mediante el registro de instrumentos), que demuestre que los procedimientos efectivamente se han llevado en el muestreo, inspección y aprobación y que las desviaciones han sido totalmente registradas e investigadas;  (e) los productos terminados deben contener las materias primas que cumplen con la composición cualitativa y cuantitativa del producto objeto de la autorización de comercialización; las materias primas deben ser de la pureza requerida, en su envase adecuado y etiquetados correctamente;  (f) los registros deben ser de los resultados de la inspección y ensayos de los materiales y los intermedios, a granel y productos terminados contra las especificaciones; la evaluación del producto debe incluir una revisión y evaluación de la documentación pertinente de producción y una evaluación de las desviaciones de los procedimientos especificados;  (g) ningún lote de producto se debe poner a la venta o suministro antes de la certificación por la persona (s) autorizada donde se indique que el mismo está en conformidad con los requisitos de la autorización de comercialización.  (h) Se conservan muestras suficientes de materiales de partida y de los productos para permitir el análisis futuro del producto, si es necesario; el producto retenido se mantiene en su envase final a menos que el paquete sea excepcionalmente grande.	C
17.6	¿Dentro de las funciones de control de calidad se tienen establecidas las siguientes: validar y poner en práctica todos los procedimientos de control de calidad, para:  1. Evaluar, mantener y almacenar las sustancias patrones de referencia,  2. garantizar el correcto etiquetado de los de materiales de envases y productos,  3. Asegurar que se controla la estabilidad de los ingredientes activos y productos terminados,  4. Participar en la investigación de las quejas relacionadas con la calidad del producto,  5. Participar en el monitoreo del medio ambiente.  6. Participación en el manejo e investigación de los resultados fuera de especificación	C
17.6.1	¿Se llevan los registros de las actividades de control de calidad?	C
17.7	¿La evaluación de los productos terminados abarca todos los factores pertinentes, entre ellos las condiciones de producción, los resultados de controles en proceso, la documentación de la fabricación (incluido el acondicionamiento), el cumplimiento de las especificaciones para el producto terminado, y un examen del paquete final?	C
17.8	¿El personal de control de calidad tiene acceso a las áreas de producción para el muestreo y la investigación, según corresponda?	C

## Control de los materiales de partida, productos intermedios, a granel y productos terminados

17.9	¿Para todas las pruebas de control de calidad se siguen las instrucciones establecidas aprobadas en el procedimiento de análisis para cada material o producto?	C
17.9.1	¿Los resultados de las pruebas son revisados por el supervisor antes de que el material o producto sea liberado o rechazado?	C
17.10	¿Las muestras de retención son representativas de los lotes de materiales de los que se muestreen, de conformidad con el procedimiento escrito aprobado?	C
17.11	¿El muestreo se lleva a cabo con cuidado para evitar la contaminación u otros efectos adversos en la calidad?	C
17.11.1	¿Los envases que han sido incluidos en el muestreo son marcados después del muestreo?	M
17.12	¿Se tiene el cuidado durante el muestreo para evitar contaminación o la mezcla de, o por, el material que se muestrea?	C
17.13	¿Todo el equipo de muestreo que entra en contacto con el material se encuentra limpio?	M
17.14	¿Se toman las precauciones especiales durante el muestreo particularmente con los materiales peligrosos o sensibilizantes?	M
17.15	¿El equipo de muestreo es limpiado y si resulta necesario, esterilizado antes y después de cada uso y se guarda separadamente de otros equipos de laboratorio?	C

17.16	¿El contenedor de muestras lleva una etiqueta que indique lo siguiente?  (a) el nombre del material de la muestra;  (b) el número de lote;  (c) el número del recipiente del que se haya tomado la muestra;  (d) el número de la muestra;  (e) la firma de la persona que ha tomado la muestra;  (f) la fecha del muestreo.  (g) condiciones de almacenamiento	M
17.17	¿Los resultados fuera de las especificaciones obtenidas durante las pruebas realizadas a los materiales, materias primas o productos son investigados de acuerdo con un procedimiento aprobado?	M
17.17.1	¿Disponen de los registros de estas investigaciones?	M

## Requisitos de los ensayos Materias primas y materiales de acondicionamiento

17.18	¿Antes de liberar una materia prima o material de envase y empaque para su uso, el responsable Control de Calidad garantiza que los materiales han sido aprobados para determinar su conformidad con las especificaciones de identidad, potencia, pureza y otros parámetros de calidad?	C
17.19	¿Cada lote de los materiales de acondicionamiento impresos es examinado después de la recepción?	C
17.20	¿Se acepta los certificados de análisis de los proveedores siempre se encuentren validados dichos proveedores?	C
17.21	¿La aceptación del certificado del análisis del proveedor es complementada mediante la validación periódica adecuada de los resultados de las pruebas del proveedor acorde a lo descrito en la sección "Auditoría y aprobación de proveedores" y por medio de auditorías in situ de las capacidades del proveedor?	C
17.22	¿Los certificados de los análisis entregados del proveedor son originales?	M
17.23	¿Los certificados contienen al menos la siguiente información?  (a) la identificación (nombre y dirección) del proveedor de emisión;  (b) la firma del funcionario competente, y la declaración de la idoneidad del mismo;  (c) el nombre del material ensayado;  (d) el número de lote del material ensayado;  (e) las especificaciones y los métodos utilizados;  (f) los resultados de las pruebas obtenidos;  (g) la fecha de la prueba.	M

Numeral	Requerimiento	Criticidad Sí No N/A
<b>Control en Proceso</b>		
17.24	¿Los Registros de control en proceso son mantenidos y forman parte de los registros de los lotes?	C
<b>Productos Terminados</b>		
17.25	¿Para cada lote de producto farmacéutico terminado, existe el concepto apropiado del laboratorio de control de calidad de la conformidad de cumplimiento a su especificación de producto terminado antes de su liberación?	C
17.26	¿Los Productos que no cumplan con las especificaciones establecidas o cualquier otro criterio de calidad pertinentes son rechazados?	C
<b>Revisión de registros de lotes o Batch Records</b>		
17.27	¿Los registros de producción y control de calidad son revisados como parte del proceso de aprobación de la liberación de los lotes?	C
17.28	¿Cualquier divergencia o incumplimiento de las especificaciones de un lote son completamente investigadas?	M
17.29	¿La investigación de la divergencia o incumplimiento de las especificaciones de un lote se extiende a otros lotes del mismo producto y otros productos que se han asociado con el incumplimiento o discrepancia detectada? ¿Disponen de los registros de esta investigación, donde se incluye la conclusión y las medidas de seguimiento?	M
17.30	¿Las muestras de retención de cada lote de producto terminado son mantenidas por lo menos durante un año después de la fecha de caducidad?	C
17.31	¿Los productos terminados son mantenidos en sus envases finales y almacenados en las condiciones recomendadas?	M
17.32	¿Las muestras de los principios activos son conservadas durante al menos un año después de la fecha de caducidad del producto acabado correspondiente? En caso de muestras voluminosas pueden ser mantenidas en recipientes de menor tamaño	M
17.33	¿Las demás materias primas (diferentes solventes, gases y agua) se conservan durante un mínimo de dos años, si su estabilidad lo permite?	M

17.34 ¿Las muestras de retención de materiales y productos son de la cantidad suficiente para permitir al menos dos nuevos análisis? M

## Estudios de Estabilidad

17.35 ¿Control de Calidad evalúa la calidad y la estabilidad de los medicamentos terminados y, cuando sea necesario, de los materiales y productos intermedios? C

17.36 ¿Control de Calidad establece las fechas de caducidad y especificaciones de vida útil sobre la base de pruebas de estabilidad relacionados con las condiciones de almacenamiento? C

17.37 ¿Cuentan con un programa escrito y permanente de la determinación de la estabilidad acorde a la normativa actual vigente, el mismo incluye los siguientes elementos? M

(a) una descripción completa del medicamento implicado en el estudio;

(b) el conjunto completo de los parámetros y métodos de prueba, que describe todas las pruebas para la potencia, pureza y características físicas y pruebas documentadas de que estas pruebas son indicadores de la estabilidad;

(c) disposiciones para la inclusión de un número suficiente de lotes;

(d) el cronograma de pruebas para cada medicamento;

(e) la existencia de condiciones especiales de conservación;

(f) el suministro de muestra de retención adecuada;

(g) condiciones en las cuales se realiza el estudio acorde a la normativa vigente en Colombia;

(h) un resumen de todos los datos generados, incluyendo la evaluación y las conclusiones del estudio.

17.38 ¿La estabilidad es determinada antes de la comercialización y después de cualquier cambio significativo en los procesos, equipos, materias primas, materiales de envase primario ha sido informado a las autoridades sanitarias competentes, de acuerdo con la normatividad vigente? C

## ANEXO NÚMERO 4.

# GUÍA DE INSPECCIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA QUE DEBEN CUMPLIR LOS FABRICANTES DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES, BASADA EN EL ANEXO NÚMERO 6 DEL INFORME 45 DEL TRS 961 COMO COMPLEMENTO DEL INFORME 37 DE LA OMS.

### RAZÓN SOCIAL DEL ESTABLECIMIENTO

NIT: DIRECCIÓN ADMINISTRATIVA:

DIRECCIÓN DE LA PLANTA:

CIUDAD: PAÍS:

TELÉFONO: FAX:

CORREO ELECTRÓNICO: ESTABLECIMIENTO NUEVO:

SÍ: NO:

ACTIVIDAD: DESCRIPCIÓN DE GRUPOS DE PRINCIPIOS ACTIVOS Y FORMAS FARMACÉUTICAS QUE MANUFACTURA:

FABRICA: ENVASA:

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO:

INCLUYE CONTROL DE CALIDAD:

FISICOQUÍMICO:

MICROBIOLÓGICO:

OTRO:

FABRICA PRODUCTOS PROPIOS MAQUILADOR:

FECHA DE LA INSPECCIÓN ACTUAL FECHA DE LA INSPECCIÓN ANTERIOR:

### PERSONAL PRINCIPAL:

Director Técnico:

Producción:

Control de Calidad:

NOMBRE: CARGO:  
 No. DEL REGISTRO PROFESIONAL DEL DIRECTOR EXPEDIDO POR:  
 TÉCNICO Y/O RESPONSABLE  
 SANITARIO:

## CRITERIOS DE CALIFICACIÓN:

**CRÍTICO: C** El incumplimiento de este numeral tiene alto impacto en la calidad del producto y puede poner en peligro la seguridad de los consumidores del mismo.

**MAYOR: M** El incumplimiento de este numeral tiene impacto medio en la calidad del producto y la seguridad de los consumidores del mismo.

**MENOR: m** El incumplimiento de este numeral tiene impacto bajo en la calidad del producto sin afectar la seguridad de los consumidores del mismo.

**INFORMATIVO: I** No tiene impacto en la calidad del producto y la salud de los consumidores del mismo.

**NO APLICA: N/A** No está relacionado con las actividades que realiza el establecimiento.

Numeral	Requerimiento	Criticidad	Si	No	N/A
<b>1. CONTROL DE CALIDAD</b>					
1.1	¿El test de esterilidad al producto terminado es considerado como un último ensayo de una serie de controles para asegurar la esterilidad?	C			
1.2	¿La prueba de esterilidad y endotoxinas esta validada por producto?	C			
1.3	¿Las muestras tomadas para análisis de control de calidad para la prueba de esterilidad son representativas de todo el lote y se toman de acuerdo al riesgo de contaminación?	C			
1.4	¿Para los productos llenados asepticamente las muestras son tomadas al principio, mitad, final y durante las interrupciones del proceso del llenado?	C			
1.5	¿Para los productos esterilizados terminalmente por calor húmedo y seco, las muestras tomadas incluyen el punto más frio del sistema de esterilización?	C			
1.6	¿Para el caso de productos con esterilización terminal, el ciclo de esterilización se encuentra validado?	C			
1.7	¿Para el caso de productos procesados asepticamente, el llenado aseptico validado se encuentra realizado al menos cada seis meses?	C			
1.8	¿Se encuentran disponibles los registros de fabricación, de los lotes para la ejecución de las validaciones de llenado aseptico que incluyan todas las formas farmacéuticas en las presentaciones a ser manufacturadas?	C			
1.9	¿Existen registros de los monitoreos de las condiciones ambientales, superficie y personal del área de llenado para cada lote de fabricación?	M			
1.10	¿Cuál farmacopea oficialmente adoptada en Colombia es utilizada como referencia para la validación y ejecución de la prueba de esterilidad?	I			
1.11	¿La liberación del producto se realiza de manera tradicional o se utiliza liberación paramétrica conforme a los	M			

	requerimientos de las farmacopeas oficiales en Colombia y lo aceptado en el registro sanitario otorgado por la autoridad sanitaria?	
1.12	¿Cuándo se utiliza liberación paramétrica cuenta con los registros de validación de procesos y de seguimiento del proceso de manufactura?	C
1.13	¿Se realiza prueba de endotoxinas bacterianas para agua para inyección y producto terminado?	C
1.14	¿El método para el ensayo de endotoxinas bacterianas se encuentra validado para cada tipo de producto, y es acorde a alguna de las farmacopeas oficiales para Colombia?	M
1.15	¿Para soluciones de gran volumen además de los ensayos descritos en las monografías del producto terminado, se realiza el monitoreo de endotoxinas al agua para inyección y productos intermedios usados en la fabricación de estos productos?	C
1.16	¿En caso de resultados de análisis por fuera de especificaciones, se realiza la investigación y se toman las acciones correctivas necesarias?	M
1.17	¿En caso de utilizar métodos alternativos a los de las farmacopeas los mismos se encuentran validados, justificados y autorizados?	C
1.18	¿En caso de utilizar métodos microbiológicos rápidos para el reemplazo de los métodos microbiológicos tradicionales, por ejemplo para el agua, medio ambiente o la carga biológica, los mismos se encuentran validados y existe una evaluación comparativa del método rápido contra el método farmacopeico?	C

## 2. SANITIZACIÓN

2.1	¿Existe procedimiento escrito para sanitización de las áreas limpias el cual establece los tipos de limpieza empleados?	M
2.2	¿Usan más de un tipo de agente sanitizante para la desinfección?	M
2.3	¿Existe programa escrito para la sanitización de las áreas limpias, se establece su frecuencia y se llevan registros?	M
2.4	¿Se realiza monitoreo microbiológico frecuente para identificar la cepas emergentes de microorganismos resistentes contra los cuales el procedimiento de limpieza es ineficaz?	C

Numeral	Requerimiento	Criticidad	Si	No	N/A
2.5	¿El programa de desinfección incluye un agente esporicida?	C			

2.6	¿Se encuentran validadas la efectividad y eficacia de los sanitizantes aplicados en los diferentes materiales acorde a lo establecido en las farmacopeas oficiales vigentes en Colombia?	C
2.7	¿Los procedimientos de limpieza se encuentran validados al menos con tres lotes?	C
2.8	¿En la validación del proceso de limpieza fue considerada la remoción de los agentes desinfectantes y las concentraciones residuales de los mismos?	C
2.9	¿Qué tipo de agentes sanitizantes utilizan? <b>NOTA:</b> La luz ultravioleta no debe usarse en sustitución de la desinfección química.	I
2.10	¿Los detergentes y desinfectantes son monitoreados microbiológicamente?	M
2.11	¿Las soluciones preparadas de los detergentes y desinfectantes se guardan en recipientes previamente limpios?	M
2.12	¿Para las soluciones preparadas de los detergentes y desinfectantes, está establecido el periodo de almacenamiento?	M
2.13	¿Las soluciones preparadas de los detergentes y desinfectantes utilizados en áreas Grados A y B son esterilizadas antes de su uso?	C
2.14	¿Para la descontaminación de los lugares de difícil acceso de las áreas limpias los agentes sanitizantes son aplicados por aspersión?	I

Las áreas sanitizadas se encuentran dentro de los límites microbiológicos recomendados descritos en la siguiente tabla?

Límites recomendados para contaminación microbiológica

2.15	<b>Grado</b>	<b>Muestreo de aire (UFC/M3)</b>	<b>Placas de sedimentación (diámetro 90 mm) (UFC/4 horas)<sup>b</sup></b>	<b>Placas de contacto (diámetro 55 mm) (UFC/placa)</b>	<b>Guantes (5 dedos) (UFC/guante)</b>	<sup>c</sup>
	A	< 1	< 1	< 1	< 1	
	B	10	5	5	5	
	C	100	50	25	-	
	D	200	100	50	-	

UFC: Unidades formadoras de colonia

a: Son límites promedio

b: Las placas de sedimentación deben ser expuestas mínimo 4 horas

<b>Numeral</b>	<b>Requerimiento</b>	<b>Criticidad</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>N/A</b>
2.16	¿En las áreas donde se realiza operaciones en condiciones asépticas se realiza monitoreo de acuerdo al grado de limpieza?	M			

2.17	¿Cuál es el método de monitoreo microbiológico utilizado (hisopo, placas de contacto, placas de sedimentación, muestreador de aire)? ¿Las especificaciones se encuentran acorde al método utilizado?	M
2.18	¿El método de muestreo asegura la no contaminación de las áreas y del producto?	C
2.19	¿Los resultados del muestreo microbiológico son tenidos en cuenta para la liberación del lote fabricado?	C
2.20	¿Las superficies y el personal son monitoreados después de operaciones críticas?	M
2.21	¿Están definidos los límites de alerta y de acción para la contaminación microbiológica en condiciones de operación para superficies, personal y ambiente?	M
2.22	¿Los límites de alerta y acción son establecidos con base en los resultados del monitoreo microbiológico y de partículas? ¿Si los resultados exceden los límites de alerta definidos en las tendencias es iniciada una investigación y se toman las acciones correctivas de acuerdo con el procedimiento establecido?	M
2.23	¿Cuál de las farmacopeas oficiales en Colombia o guía ISO es usada como referencia para la determinación de la contaminación microbiológica o por partículas para las superficies y áreas?  ¿En caso de utilizar como referencia el sistema ISO, cual es la norma aplicada?	I

### 3. MANUFACTURA DE PREPARACIONES ESTÉRILES

3.1	¿Se encuentran clasificadas las áreas limpias para la preparación de productos estériles?	C
3.2	¿La clasificación de las áreas de acuerdo a su estado de limpieza es realizada de acuerdo con la norma ISO 14644 para la determinación de la concentración de partículas en el ambiente, (determinación de número de locaciones a muestrear, cálculo del volumen de la muestra y la evaluación de la clasificación a partir de los datos obtenidos)?	C
3.3	¿Las operaciones de manufactura se realizan en áreas clasificadas y acorde al riesgo de contaminación (por partículas viables y no viables) y al grado de limpieza que requiere cada operación de manufactura?	C

3.4 Las áreas clasificadas se ajustan a las especificaciones de límites establecidos en la siguiente tabla:

Concentraciones máximas de partículas en el aire

### Número máximo de partículas permitidas por m<sup>3</sup>

Grado	En reposo			En operación <sup>b</sup>	
	0.5 μm	0.5 μm	Microorganismos viables	0.5 μm	5.0 μm
A	3.520	20	<1	3520	20
B	3.520	29	5	352000	2900
C	35.2000	2900	100	3520000	29000
D	35.20000	29000	500	No definido	No definido

a El estado "en reposo" es la condición donde la instalación está completa con el equipo instalado y operando acorde a las condiciones establecidas por el laboratorio y el proveedor, pero sin personal presente.

b El estado "en operación" es la condición en donde la instalación funciona en modo operativo definido y con el número de personal especificado presente. Las áreas y los sistemas de control ambiental asociados deben ser diseñados para alcanzar tanto las condiciones "en reposo" como "en operación".

3.5 ¿El conteo de partículas (viables y no viables) de las áreas limpias es llevado a cabo en condiciones de reposo y de operación?

**Numeral**      **Requerimiento**      **Criticidad**      **Si**      **No**      **N/A**

3.6 ¿Para la manufactura de productos estériles cuentan con cuatro grados de áreas limpias?

¿En grado A se realizan las operaciones de alto riesgo como el llenado aséptico y conexiones asépticas, normalmente tales operaciones se realizan en estaciones de trabajo de flujo de aire unidireccional? ¿La velocidad del aire en dichas estaciones es homogénea entre 0.36 y 0.54 m/s? ¿La prueba se realiza en una posición definida entre 15 y 30 cm de la superficie del filtro terminal o del sistema de distribución de aire y la velocidad en el punto de trabajo es mayor o igual 0.36 m/s basados en la guía ISO 14644 vigente?

3.7 ¿La uniformidad y la eficacia del flujo unidireccional del aire esta soportada en pruebas visuales?

3.8 ¿El área circundante al área de preparación y llenado aséptico (grado A) corresponde a grado (B)?

3.9 ¿Los procesos y etapas menos críticas del proceso de manufactura de productos estériles se llevan a cabo en áreas Grado C y D? Como por ejemplo cuando el producto no está directamente expuesto ¿es decir, la conexión aséptica con conectores asépticos en un sistema cerrado?

3.10 ¿Qué rango de velocidad del flujo unidireccional de aire

	fue encontrado en los aisladores asépticos? ¿Sí se dispone de aisladores asépticos se tienen los protocolos y reportes de calificación de instalación, operación y desempeño? ¿Los parámetros de trabajo son acorde a la criticidad de las operaciones y productos que se manipulan?	
3.11	¿Cuáles son los niveles de filtración de las unidades manejadoras que asisten a las áreas limpias?	I
3.12	¿Los procesos de llenado aséptico y manejo de condiciones asépticas son llevados a cabo en zonas grado A?	C
3.13	¿Las zonas grado A son obtenidas por sistemas de flujo laminar?	C
3.14	¿Se realizó la determinación del número de cambios de aire por hora de áreas limpias de los grados B, C y D?	C
3.15	¿El límite de cambios por hora corresponde a no menos de 20 cambios por hora para grados B, C y D o el número de cambios de hora es el adecuado para el tamaño del área de trabajo, equipos y personal presente en ella y está correctamente justificado?	C
3.16	¿Los filtros de partículas de alta eficiencia son sometidos a pruebas de fugas durante su instalación de acuerdo con la norma ISO 14644 y son verificadas con una periodicidad de 6 a 12 meses como máximo?	C
3.17	¿La prueba de fugas se realiza teniendo en cuenta tanto la superficie filtrante como el marco de los filtros?	C
3.18	¿El aerosol seleccionado para la prueba de fuga de los filtros HEPA, no promueve el crecimiento microbiano y está compuesto por un número suficiente de partículas con el tamaño apropiado de acuerdo a la eficiencia del filtro?	M
3.19	¿La reparación u obturación de las perforaciones de los filtros HEPA es permitido siempre que el tamaño de las reparaciones y los procedimientos sigan las recomendaciones de la norma ISO 1822?	C
3.20	¿Las áreas limpias donde se encuentran instalados los equipos están clasificados de acuerdo con la norma ISO 14644?	M
3.21	¿Los resultados de los estudios de clasificación son claramente diferenciados de los resultados del monitoreo ambiental rutinario de los procesos en operación?	M
3.22	¿Para la clasificación de las áreas Grado A, el volumen de aire tomado corresponde a lo contemplado a la guía ISO 14644?	C
3.23	¿Para la clasificación del área grado A se toma como referencia el límite de partículas mayores o iguales a 0,5 y 5 micrómetros?	C

3.24	¿Para áreas Grado B (en reposo) la clasificación de partículas en el aire es ISO 5 para ambos tamaños de partícula considerados?	C
3.25	¿Para áreas Grados C en reposo es ISO 7 y en operación la clasificación de partículas en el aire es ISO 8?	C
3.26	¿El número mínimo de puntos de muestreo y el tamaño de la muestra está basado de acuerdo con la guía ISO 14644?	C
3.27	¿Para los grados inferiores (C) y (D) en operación y en reposo el volumen de la muestra por locación es de al menos dos litros y los tiempos de muestreo por locación son de al menos un minuto?	C
3.28	¿Los contadores de partículas portátiles tienen una tubería de tramo corto para el muestreo acorde a la guía ISO 14644?	C
3.29	¿Para los sistemas de flujo de aire unidireccional se utilizan los muestreadores isocinéticos?	C
3.30	¿Para la clasificación de áreas en condiciones de operación se toman como referencia la norma ISO 14644 y se aplican las pruebas en ellas recomendadas para demostrar el cumplimiento continuo de la clasificación de área?	C
3.31	¿El conteo de partículas en las condiciones de reposo se realiza después de una limpieza superficial y alrededor de 15 a 20 minutos después de terminado los procesos de operación?	C
3.32	¿El conteo de partículas en las condiciones de operación para Grado A se mantiene en el área circundante a la de llenado?	C
3.33	¿El contenido de partículas es monitoreado rutinariamente en las diferentes áreas limpias y dispositivos independientes de tratamiento de aire durante el proceso de operación (como cabinas de flujo laminar)? y ¿Las locaciones monitoreadas son elegidas en un estudio formal de análisis de riesgo?	C
3.34	¿Para zonas grado A el monitoreo de partículas se realiza durante toda la duración de los procesos críticos de fabricación incluyendo el montaje de los equipos salvo en aquellos casos donde el contador pudiera dañarse por contaminantes provenientes del proceso o presentar riesgos? ¿En tales casos el monitoreo se realiza durante las operaciones de puesta a punto de equipos antes de la exposición del contador de partículas al riesgo de contaminación?	C
3.35	¿Durante la simulación de procesos se realiza monitoreo de partículas viables y no viables?	C
3.36	¿En las áreas grado A el monitoreo de partículas es realizado en una frecuencia	C

y tamaño de muestra tales que todas las intervenciones, eventos transitorios y cualquier falla del sistema pueda ser registrado? ¿Cuentan con alarmas que se activen en caso de exceder los límites de alerta?

Numeral	Requerimiento	Criticidad	Si	No	N/A
3.37	¿Están definidos los criterios para aceptar resultados de tamaño de partícula mayores a 5 micras en el punto de llenado cuando el proceso está en curso?	M			
3.38	¿Para las áreas grado B el monitoreo de partículas viables y no viables es realizado con una frecuencia y un tamaño de muestra, de tal manera que se detecten los cambios en el sistema y el deterioro del mismo y se tomen las medidas necesarias en caso que se excedan los límites de alerta?	C			
3.39	¿El sistema de conteo de partículas está conformado por contadores independientes o por sistemas combinados?	I			
3.40	¿El tamaño de muestra usado para el propósito de monitoreo es funcional y depende de la velocidad del flujo de muestreo usado por sistema?	M			
3.41	¿El monitoreo de contenido de partículas para las áreas grado C y grado D en operación es llevado a cabo en base en la administración del riesgo?	C			
3.42	¿Los límites de alerta y acción están definidos con base en la naturaleza de las operaciones llevadas a cabo? ¿Se sigue frecuencia recomendada de limpieza? ¿La temperatura y humedad no interfiere en los parámetros de limpieza?	C			
3.43	¿Son considerados monitoreos microbiológicos después de la validación de los sistemas o después de la limpieza y desinfección?	C			
3.44	¿Están establecidos los límites de alerta y de acción para el conteo de partículas viables y no viables durante la operación? y ¿Se evalúa la tendencia del monitoreo de ambientes e instalaciones?	M			
3.45	¿Los límites de alerta están fijados de manera apropiada como resultado de los monitores de partículas y microbiológicos?	M			
3.46	¿Si los resultados del monitoreo exceden los límites definidos se inicia una investigación y se toman las acciones correctivas, lo anterior acorde al procedimiento establecido?	C			
3.47	¿En caso de resultados por fuera de especificaciones, se realiza la investigación y se toman las acciones correctivas necesarias de acuerdo a procedimiento establecido?	M			
3.48	¿Las condiciones particuladas en "estado de reposo" son alcanzadas en	M			

ausencia del personal operativo luego de un breve periodo de "limpieza" o "tiempo de recuperación" por ejemplo de alrededor de 15 a 30 minutos, dicho "tiempo de recuperación" se determinada acorde a lo establecido en la guía ISO 14644?

#### 4. PRODUCTOS DE ESTILIZACIÓN TERMINAL

4.1	¿Los componentes de la mayoría de estos productos son alistados por lo menos en área grado D?	C
4.2	¿Si los componentes (son susceptibles de un alto riesgo de contaminación microbiológica) la preparación o alistamiento es realizada por lo menos en área grado C?	C
4.3	¿El llenado de productos para esterilización terminal se realiza al menos en áreas grado (C)?	C
4.4	¿El llenado de productos para esterilización terminal que se realiza en las condiciones de baja velocidad de operación, recipientes de boca ancha, productos de administración parenteral o si es expuesto por algunos segundos antes del sellado se realiza en áreas grado (A) y con ambiente circulante al menos grado C?	C
4.5	¿La preparación y el llenado de ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones se realiza en áreas con ambiente al menos grado (C) antes de la esterilización terminal?	C

5.

#### PREPARACIONES ASÉPTICAS

5.1	¿Los materiales después del lavado son manejados en ambientes al menos grado (D)?	C
5.2	¿La manipulación de materias primas y componentes estériles de partida es realizada en grado A y ambiente circulante grado B o en su defecto son sometidos a esterilización o filtración esterilizante?	C
5.3	¿La preparación de las soluciones para ser esterilizadas por filtración son realizadas al menos en ambiente grado (C)?	C
5.4	¿Si las soluciones no son sometidas a filtración esterilizante, la preparación de los materiales y productos es realizada en ambiente grado (A) con circundante ambiente grado (B)?	C
5.5	¿La manipulación y llenado de productos preparados asépticamente, así como la manipulación de equipos estériles expuestos es realizada en ambiente grado (A) con ambiente circundante grado (B)?	C
5.6	¿El transporte de envases parcialmente cerrados (como aquellos usados en	C

proceso de liofilización) antes del taponado completo es realizado en ambiente grado (A) con ambiente circundante grado B, o en su defecto transferidos en bandejas selladas en ambiente grado (B)?

- 5.7 ¿La preparación y llenado de ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones estériles es realizada en ambiente grado (A) con ambiente circundante grado (B), cuando el producto es expuesto y no es filtrado subsecuente? C

6.

## PROCESAMIENTO

- 6.1 ¿Se toman las precauciones para minimizar la contaminación durante todas las etapas del proceso incluyendo las etapas previas a la esterilización? C
- 6.2 ¿La validación de procesamiento aséptico se realiza utilizando un medio de nutritivo? C
- 6.3 ¿El medio nutritivo estéril usado es equivalente a la forma farmacéutica del producto, cumple además con criterios la traslucidez, no selectivo, filtrable e idoneidad para la esterilización del mismo? ¿Además, se tienen en cuenta el tipo y clase de gases que entran en contacto con el producto dentro de los procesos de manufactura y su influencia en los medios nutritivos? C
- 6.4 ¿La validación del procesamiento aséptico simula todos los procesos rutinarios de fabricación lo más fiel posible. Para procesos como liofilización, preparación de suspensiones estériles, entre otras, deben ser incluidas dentro de la simulación de tal forma que no se afecten las propiedades del medio nutritivo utilizado? C
- 6.5 ¿La validación del proceso aséptico incluye tres simulaciones consecutivas satisfactorias? C
- 6.6 ¿El ensayo de la simulación del proceso aséptico es repetido a intervalos definidos y después de cualquier cambio significativo en equipos y procesos, sistemas de aire filtrado? ¿El proceso de simulación incorpora actividades e intervenciones que puedan ocurrir durante la producción normal también como las que se puedan presentar en el peor de los casos? ¿La simulación es representativa de cada turno y cada cambio de turno de personal? C
- 6.6.1 ¿Cuándo no se han realizado modificaciones significativas, se ejecuta periódicamente la simulación como mínimo con una corrida? C

6.7	<p>¿El número de envases llenados asépticamente durante la validación de llenado aséptico es suficiente para asegurar la validez de la evaluación?</p>	C
6.8	<p>¿El número de unidades envasada en la validación de llenado aséptico para lotes comerciales menores a 5000 unidades es al menos igual al tamaño del lote comercial?</p>	C
6.9	<p>¿Los resultados en las pruebas de llenado aséptico se ajustan a lo establecido en los lineamientos del informe 45 de la OMS en relación al número de unidades envasadas así como a los criterios de aceptación?</p> <p>Quando se llenan menos de 5000 unidades, no se deben encontrar unidades contaminadas</p> <p>Quando se llenan entre 5000 y 10000 unidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si se encuentra una unidad contaminada, se debe realizar su investigación, considerando repetir la prueba.</li> <li>- Si se encuentran dos unidades contaminadas es causa de revalidación seguida de una investigación</li> </ul> <p>Quando se llenan más de 10000 unidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si se encuentra una unidad contaminada, se debe realizar su investigación</li> <li>- Si se encuentran dos unidades contaminadas es causa de revalidación seguida de una investigación</li> </ul>	C
6.10	<p>¿Para cualquier tamaño de lote, si se encuentran contaminaciones microbiológicas esporádicas en los muestreos ambientales se realiza una investigación? ¿Cuándo estas contaminaciones microbiológicas, son frecuentes se incluye el impacto potencial del aseguramiento de la esterilidad a lotes manufacturados desde el último llenado aséptico exitosamente realizado?</p>	C
6.11	<p>¿Se toman especiales cuidados para asegurar que la validación no comprometa los procesos rutinarios de producción?</p>	C
6.12	<p>¿Se monitorea el cumplimiento de las especificaciones químicas, microbiológicas y de endotoxinas bacterianas, cuando lo requiera, a los diferentes tipos de agua?</p>	C
6.13	<p>¿El agua cumple con las especificaciones apropiadas para su uso acorde a las farmacopeas oficiales vigentes en Colombia?</p>	C

6.14	¿Se mantienen los registros de los monitoreos químicos, microbiológicos, endotoxina bacterianas del agua grado farmacéutico de acuerdo a su uso y de cualquier acción tomada cuando se encuentran resultados por fuera de especificación?	M
6.15	¿Las actividades en las áreas limpias, en especial durante las operaciones asépticas son mantenidas al mínimo?	M
6.16	¿El movimiento del personal en las áreas limpias, en especial durante las operaciones asépticas es controlado y metódico?	M
6.17	¿Las condiciones de temperatura y humedad son cómodas para personal operativo?	M
6.18	¿Está restringida la presencia de los materiales y recipientes que desprenden partículas en áreas limpias y prohibidas en especial durante el proceso aséptico?	C
6.19	¿Después de la limpieza final de los componentes, los contenedores de producto intermedio y equipos son manipulados de tal manera que no se contaminen?	M
6.20	¿El estado del procesamiento, los componentes, producto intermedio, contenedores y equipos están adecuadamente identificados?	M
6.21	¿Esta validado el tiempo de almacenamiento de los componentes, contenedores de productos intermedios y equipos después de ser esterilizados antes del uso? ¿Así como validado el tiempo entre las etapas de lavado y secado; secado y esterilización?	C
6.22	¿El tiempo entre el inicio de la preparación de la solución y su esterilización es tan corto como sea posible y sin demoras evitables?	M
6.23	¿Están definidos los tiempos máximos permitidos entre el inicio de la preparación de la solución y su esterilización para cada producto? ¿Para definir dicho tiempo se tuvo en cuenta la composición del producto y el método de almacenamiento?	C
6.24	¿Los gases o productos utilizados como purga o cubrimiento (espacio de cabeza) son pasados a través de filtros esterilizantes? ¿se demuestra su esterilidad y se monitorea?	C
6.25	¿La biocarga del producto es monitoreado antes de su esterilización?	C
6.26	¿Está definido el límite de la biocarga del producto antes de su esterilización?	M
6.27	¿Todas las soluciones parenterales y en particular las de gran volumen son pasadas por filtros esterilizantes y de ser posible inmediatamente antes del proceso de llenado?	C

6.28	¿Las salidas de presión de los contenedores de soluciones acuosas están protegidas?	C
6.29	¿Todos los componentes, recipientes de producto a granel, y cualquier otro artículo necesario en las áreas limpias donde se efectúen procesos asépticos son esterilizados y pasados a través de esterilizadores de dos puertas empotrados en la pared? ¿Para algunas circunstancias son usados otros procedimientos para el ingreso de los materiales estériles a las áreas limpias para impedir la contaminación de estas y de los materiales (triple envoltorio)?	C
6.30	¿Se valida la eficacia de los sistemas nuevos de procesado y esa validación se repite a intervalos regulares o cuando se ha realizado un cambio importante en los procesos o equipos?	M

7.

## ESTERILIZACIÓN

7.1	¿Qué tipo de método de esterilización utiliza y por qué?	I
7.2	¿Se realiza esterilización terminal en el producto terminado a menos que las características del producto determinen otro método de esterilización? ¿Es correctamente justificado?	C
7.3	¿Existen especificaciones microbiológicas para los materiales de partida y estas son las mínimas posibles?	C
7.4	¿Se monitorea la biocarga para los materiales de partida antes de la esterilización cuando se requiere?	M
7.5	¿Se cuenta con los soportes para definir las especificaciones microbiológicas de los materiales de partida?	M
7.6	¿Todos los procesos de esterilización se encuentran validados?	C

Numeral	Requerimiento	Criticidad	Si	No	N/A
7.7	¿El método de esterilización es acorde a las farmacopeas oficiales en Colombia o desarrollo propio?	I			
	Nota: Se debe tener en cuenta que el método de irradiación UV NO es aceptable como un método de esterilización.				
7.8	¿El método de esterilización adoptado es adecuado para el producto?	C			
7.9	¿El método de esterilización adoptado es eficaz para alcanzar las condiciones de esterilización en todas las partes de cada tipo de carga a ser procesada?	C			
7.10	¿La eficacia del método de esterilización incluye la medición de indicadores físicos e indicadores biológicos cuando sea adecuado?	M			

7.11	¿La validación del proceso de esterilización es verificada a intervalos establecidos, al menos una vez al año y cuando se han introducido cambios importantes en los equipos? ¿Disponen de los registros respectivos?	C
7.12	¿Están definidos los ciclos de esterilización para cada uno de los materiales y se evalúa su eficacia?	C
7.13	¿Están definidos y validados los diferentes patrones de carga para esterilización?	M
7.14	¿Los indicadores biológicos son utilizados como un método adicional de monitoreo de las condiciones de esterilización?	M
7.15	¿Los indicadores biológicos son almacenados acorde a las recomendaciones del fabricante?	M
7.16	¿La calidad de los indicadores biológicos son verificados mediante el uso de controles positivos?	M
7.17	¿Si se utilizan indicadores biológicos se toman precauciones para evitar que sean causa de contaminación microbiológica?	M
7.18	¿Está implementado un método para diferenciar los productos que han sido esterilizados de los que no han sido?	C
7.19	¿Está implementado un método para identificar cada canasta, bandeja u otro tipo de transportador con el nombre del material, número de lote y la indicación si ha sido o no esterilizado?	C
7.20	¿Utilizan otros tipos de indicadores (cinta de autoclave) para demostrar que un lote o sub lote ha sido esterilizado, sin embargo estos no son tenidos en cuenta como prueba de esterilidad real?	M
7.21	¿Los registros de cada ciclo de esterilización están disponibles?	C
7.22	¿Los registros de cada ciclo de esterilización se tienen en cuenta para la liberación del lote? ¿Está documentado el procedimiento de liberación de los lotes?	C
7.23	¿Se establece cada patrón de carga y se valida?	C

8.

## **ESTERILIZACIÓN TÉRMICA**

8.1	¿Disponen de registros para cada ciclo de esterilización térmica?	C
8.2	¿Los instrumentos de medición utilizados para el registro de cada ciclo de esterilización (Temperatura y tiempo u otros), tienen la precisión y exactitud adecuadas y cubren los rangos de trabajo rutinarios?	C
8.3	¿Se ha determinado el punto más frío de la cámara del equipo de esterilización?	C

8.4	¿Durante el ciclo de esterilización es colocado el sensor en el punto más frío de la cámara cargada? ¿Dicha medición es verificada contra la temperatura indicada por una segunda sonda en el mismo punto?	C
8.5	¿La carta del registro de tiempo y temperatura del ciclo de esterilización impresa del equipo forma parte del Batch record?	M
8.6	¿Se usan testigos de esterilización químicos o biológicos? Mas no son tomados como reemplazo de controles físicos	M
8.7	¿Se tiene definido para cada tipo de carga el tiempo que tarda toda la carga en alcanzar la temperatura requerida para empezar el ciclo de esterilización?	M
8.8	¿Si durante la etapa de enfriamiento del ciclo de esterilización se utiliza algún tipo de fluido o gases, se toman las precauciones para evitar que la carga se contamine por estos? ¿El fluido es esterilizado previamente para su uso?	

9.

## ESTERILIZACIÓN POR CALOR HÚMEDO

9.1	¿Qué tipo de materiales y productos son esterilizados por esta técnica?	I
9.2	¿Se monitorean las condiciones de la temperatura y la presión en los ciclos de esterilización?	C
9.3	¿Si se requiere el instrumento de registro de la temperatura es independiente del utilizado como control del equipo?	M
9.4	¿Se utilizan sistemas de control y monitoreo automatizados?	M
9.5	¿Estos sistemas se encuentran validados?	C
9.6	¿Se utiliza un indicador de temperatura independiente del equipo esterilizador?	M
9.7	¿Existe sistema de alertas sobre las fallas ocurridas durante el ciclo y estas son registradas por el operario?	C
9.8	¿Se comparan las cartas o registros de los instrumentos o diferentes sensores durante el proceso de esterilización?	M
9.9	¿Se registra la temperatura del punto cercano al drenaje durante todo el proceso de esterilización cuando existe drenaje en el fondo de la cámara?	M
9.10	¿Si el ciclo de esterilización tiene una fase de vacío se realiza periódicamente la prueba de fuga en la cámara?	M
9.11	¿Los materiales a esterilizar con excepción de los productos envasados en recipiente herméticamente sellados son envueltos en materiales que permitan la eliminación del aire y la penetración de vapor pero que impidan la recontaminación de estos	C

9.12	después de la esterilización? ¿Disponen de registros para demostrar que todas las partes de la carga que se encuentran en contacto con el agua o vapor saturado alcanzan las condiciones de temperatura y tiempo durante todo el ciclo de esterilización?	M
9.13	¿Se realizan pruebas periódicamente con el fin de verificar la calidad del vapor empleado en los ciclos de esterilización, y asegurar que este no contiene aditivos en un nivel que pueda causar contaminación a los productos o los equipos sometidos a esterilización?	M

10.

## ESTERILIZACIÓN POR CALOR SECO

10.1	¿Qué tipo de materiales y productos son esterilizados por esta técnica?	I
10.2	¿Este método de esterilización es utilizado principalmente para líquidos no acuosos y polvos secos?	C

Numeral	Requerimiento	Criticidad	Si	No	N/A
---------	---------------	------------	----	----	-----

10.3	¿Se monitorean las condiciones de la temperatura y el tiempo en los ciclos de esterilización?	C
10.4	¿La cámara del esterilizador por calor seco mantiene la presión positiva durante los ciclos y la circulación del aire dentro de la cámara?	C
10.5	¿El aire que ingresa a la cámara es filtrado a través de filtros que retienen microorganismos (filtros HEPA)? ¿Cumplen con los requerimientos de calificación para aire grado A?	C
10.6	¿Si el ciclo de esterilización es con el propósito de remover pirógenos, dentro de las pruebas de validación se dispone del test de endotoxinas bacterianas?	C

11.

## ESTERILIZACIÓN POR RADIACIÓN

11.1	¿Qué tipo de materiales y productos son esterilizados por esta técnica?	I
11.2	¿Esta técnica es segura para los materiales que se esterilizan?	C
11.3	¿Disponen de los registros donde se asegure que el método no causa efectos perjudiciales sobre el material esterilizado?	M
11.4	¿Disponen de los registros de validación por este método?	C
11.5	Si la esterilización por radiación es contratada por un proveedor tercero, ¿Se dispone de los registros de verificación de este capítulo? ¿El proceso de esterilización se encuentra validado?	C
11.6	¿Están especificadas las responsabilidades del operador de la planta de radiación en cuanto a la dosis correcta?	M

11.7	¿Se miden durante el ciclo de esterilización las dosis de radiación aplicadas?	C
11.8	¿Los dosímetros utilizados son independientes al dosímetro de control propio del equipo?	C
11.9	¿El dosímetro indica una medida cuantitativa de la dosis recibida por el producto?	C
11.10	¿Los dosímetros colocados en la carga aseguran el cubrimiento completo de la carga?	C
11.11	¿Los dosímetros son utilizados dentro de la vigencia de su calibración?	C
11.12	¿La absorbancia de los dosímetros es leída poco tiempo después de su exposición a la radiación?	C
11.13	¿Los registros de esterilización por radiación hacen parte del Batch Record del producto?	M
11.14	¿En la validación del proceso de esterilización se tuvo en cuenta la variación de la densidad de los paquetes y materiales?	C
11.15	¿Cuentan con procedimientos para prevenir la confusión entre materiales irradiados y no irradiados?	C
11.16	¿Cada paquete cuenta con un indicador sensible a la radiación que indique si ha sido o no tratado con radiación? Los mismos no deben ser usados como indicadores del proceso de esterilización.	C
11.17	¿Se tiene establecido el tiempo al que deben ser sometidas las diferentes cargas a la radiación, asegurando una esterilización efectiva?	C

12.

## ESTERILIZACIÓN POR GASES

12.1	¿Qué tipo de materiales y productos son esterilizados por esta técnica?	I
12.2	¿Esta técnica es segura para los materiales que se esterilizan?	C
12.3	¿Disponen de los registros donde se asegure que el método no causa efectos perjudiciales sobre el material y los productos esterilizados?	C
12.4	¿En la validación del ciclo de esterilización se tiene en cuenta que el gas no produce efectos nocivos para los materiales y está definido el tiempo designado para la desgasificación de los materiales esterilizados?	C
12.5	¿Dentro de la validación disponen de los registros para demostrar que el tiempo de aireación es suficiente para reducir el gas residual a los límites aceptables?	C
12.6	¿Dentro de las especificaciones de los materiales esterilizados por este método se encuentra incluidos los límites de gas residual?	C

12.7	¿Para la validación se consideraron factores que pueden afectar el proceso, como la naturaleza de los mismos, cantidad y materiales de los paquetes?	C
12.8	¿Está establecido el tiempo de equilibrio del proceso entre los materiales, humedad y la temperatura antes de la exposición al gas?	C
12.9	¿Cada ciclo de esterilización es monitoreado mediante el uso de indicadores biológicos, adecuadamente distribuidos y en número suficiente para cubrir toda la carga?	C
12.10	¿Se toman precauciones para evitar la presencia de microorganismos que se depositan en los materiales tales como formas cristalinas o proteínas deshidratadas?	C
12.11	¿Se anexan los registros de uso de indicadores en el Batch Record?	C
12.12	¿Los indicadores biológicos son usados y almacenados acorde a lo establecido por su fabricante?	M
12.13	¿El desempeño de los indicadores biológicos es verificado con controles positivos?	M
12.14	¿Cada ciclo de esterilización dispone de los registros de presión, temperatura, humedad y concentración de gas? ¿Los anteriores registros hacen parte del Batch Record?	C
12.15	¿Dentro del proceso de validación del ciclo de esterilización por este método, se tiene en cuenta las condiciones de almacenamiento de la carga esterilizada, el venteo para eliminación de los gases residuales y los productos de reacción con el fin de alcanzar los límites especificados?	C

13.

## PROCESAMIENTO ASÉPTICO Y ESTERILIZACIÓN POR FILTRACIÓN

13.1	¿El procesamiento aséptico asegura las condiciones de esterilidad de los diferentes componentes esterilizados?	C
13.2	¿Las condiciones de operación previene la contaminación microbiológica?	C
13.3	¿Las condiciones ambientales, el personal, superficies críticas, procedimientos de transferencia de producto, materiales de envase, implementos empleados, garantizan que se mantiene la esterilidad durante el proceso aséptico?	C
13.4	¿Qué tamaño nominal de poro tienen los filtros para asegurar la filtración esterilizante y como está conformado el sistema de filtración? ¿Como mínimo el tamaño de poro nominal del filtro final es 0.22 micras o menor? ¿Cualquier otro	C

tamaño de poro nominal para la filtración esterilizante de soluciones está validado acorde a todos los criterios definidos por las farmacopeas vigentes en Colombia?

Numeral	Requerimiento	Criticidad	Si	No	N/A
13.5	¿Los filtros y el sistema de filtración aseguran la retención de bacterias, hongos y cuando aplica como eliminan los virus y micoplasmas?	C			
13.6	¿La filtración final está cerca al proceso de llenado?	C			
13.7	¿Debido a la naturaleza del proceso se considera una segunda filtración antes del llenado? y ¿El segundo filtro se encuentra cerca al punto de llenado?	C			
13.8	¿El material de los filtros asegura que los mismos no sean fuentes de contaminación debido al desprendimiento de fibras? ¿Está prohibido el uso de filtros que contengan asbesto?	C			
13.9	¿En la validación del proceso se definió el tiempo de duración del proceso de filtración de un volumen determinado de solución y la diferencia de presión que debe ser mantenida durante la filtración y dichos valores son comparados en los procesos rutinarios?	C			
13.10	¿Los registros de las pruebas de integridad de los filtros y del tiempo de filtración, así como el diferencial de presión del proceso de llenado hacen parte de los registros de fabricación del lote del producto?	C			
13.11	¿Se realiza la prueba de integridad de los filtros antes de uso? ¿Qué método utiliza?	C			
13.12	¿Se realiza la prueba de integridad de los filtros después de uso? ¿Qué método utiliza?	C			
13.13	¿Está validada y documentada la frecuencia y criterios de cambio de filtros de esterilización?	C			
13.14	¿Los filtros se emplean por una sola vez?	C			
13.15	¿Si se usan más de una vez, está validada y documentada la frecuencia y criterios de cambio de filtros de esterilización?	C			
13.16	¿El material de construcción de los filtros al igual que los materiales de construcción de los sistemas de transferencia del producto asegura que no afectan el producto por adición o sustracción de sustancias?	C			

#### 14. PERSONAL

14.1	¿Está definido el número máximo de personas que pueden estar presentes en las áreas limpias durante los procesos asépticos?	M			
14.2	¿La inspección y controles son realizados desde fuera de las áreas donde se llevan a cabo los procesos asépticos?	M			

14.3	¿Existe programa de capacitación inicial y periódica para todo el personal incluyendo el que realiza las limpiezas, mantenimiento u otros, donde se incluyan temas de la correcta manufactura de productos estériles, higiene, conocimientos básicos de microbiología entre otros?	C
14.4	¿El personal visitante es instruido y supervisado en el caso de ingresar a las áreas limpias?	C
14.5	¿Está establecido un procedimiento de restricción para ingreso a las áreas de productos estériles del personal que trabaja en la manipulación de materiales de tejidos animales y cultivos de microorganismos? O ¿Está establecido un procedimiento para la limpieza y descontaminación que debe ser seguido por dicho personal para permitir su ingreso?	C
14.6	¿Están establecidas las normas de higiene y el personal esta instruido en las mismas?	C
14.7	¿Se tienen estándares altos de higiene personal y limpieza, y el personal que participa en la fabricación de preparaciones estériles esta instruido en reportar cualquier situación que pueda causar proliferación de agentes contaminantes?	C
14.8	¿Existe una persona responsable que tenga la competencia en la toma de acciones para prevenir los peligros de contaminación microbiológica a causa del personal involucrado en el proceso?	M
14.9	¿Se realizan exámenes médicos periódicos para evaluar la condición de salud a todo el personal involucrado en la fabricación de productos estériles?	M
14.10	¿En el cambio y lavado se sigue un procedimiento escrito diseñado para reducir al mínimo la contaminación del área de almacenamiento de la ropa limpia o la disminución de contaminantes a otras zonas limpias?	M
14.11	¿El tipo de ropa y la calidad de esta, es apropiada según el área de trabajo y el proceso a realizar? ¿El uso es adecuado de tal manera que proteja al producto contra la contaminación?	M
14.12	¿Se encuentra restringido el ingreso de ropa de calle a los vestuarios destinados a ropa usada en áreas grado (B) y (C)?	C
14.13	¿A los trabajadores de las áreas grado (A) y (B), son dotados de ropa limpia (Esterilizada o desinfectada adecuadamente) para cada sesión de trabajo?	C
14.14	¿Las máscaras y los guantes se cambian por lo menos cada sesión de trabajo?	M

14.15	¿Está definida la frecuencia de la sanitización de los guantes durante las operaciones?	M
14.16	¿El personal que trabaja en las áreas grado (A) y (B) usa gafas al menos sanitizadas o en su defecto previamente esterilizadas?	C
14.17	¿Está restringido el ingreso de relojes, pulseras, joyas, cosméticos a las áreas limpias?	C
14.18	¿La conformación del uniforme es acorde con grado de limpieza del área respectiva para impedir la contaminación del producto?	C
14.19	¿El uniforme para ser usado en áreas grado (D) incluye protectores para cabello, barba, o bigote, protectores de ropa, zapatos o cubre zapatos?	C
14.20	¿Se toman las medidas apropiadas para evitar cualquier contaminación del exterior hacia el área limpia?	C
14.21	¿El uniforme para ser usado en áreas grado (C) incluye protectores para cabello, barba, o bigote, uniforme de una sola pieza, el cual debe cubrir hasta la muñeca y la parte alta del cuello, zapatos o cubre zapatos apropiados?	C
14.22	¿El material del uniforme para áreas grado (C) evita el desprendimiento de fibras o partículas?	C
14.23	¿El uniforme para ser usado en áreas grado (A) o (B) cumple las siguientes características? protectores para cabeza que cubra totalmente la barba o bigote, los bordes de este cobertor son introducidos dentro del cuello del traje o uniforme estéril de una sola pieza, el cual debe cubrir hasta la muñeca y la parte alta del cuello, una máscara para proteger al producto por desprendimiento de gotas de sudor o partículas del rostro, guantes estériles de material apropiado libres de polvos, calzado estéril o desinfectado, las botas mangas de los pantalones se introducen dentro del calzado, y las mangas de la camisa son introducidas dentro de los guantes.	C
14.24	¿El material del uniforme para áreas grado (A) y (B) evita el desprendimiento de fibras o partículas y retiene partículas emitidas por el cuerpo del personal?	C
14.25	¿La limpieza, el lavado y preparación antes de esterilización de las ropas a ser usadas en áreas limpias, garantiza que no se les adicione partículas contaminantes durante este proceso?	M
14.26	¿La lavandería para este tipo de ropas se encuentra en instalaciones separadas?	M
14.27	¿Los uniformes que se deterioran por el proceso de lavado y esterilización son retirados de su uso?	M

14.28	¿Las operaciones de lavado y esterilización son realizadas de acuerdo a procedimientos estándares de operación?	M
-------	---	---

15.

## INSTALACIONES

15.1	¿Las áreas grado (A) y (B) están diseñadas para que todas las operaciones sean observadas desde afuera?	M
15.2	¿En las áreas limpias las superficies expuestas son lisas, impermeables y sin grietas y resistentes a las sustancias de limpieza y desinfección durante la aplicación repetida?	C
15.3	<p>¿Las instalaciones tienen un número mínimo de estantes, anaqueles, equipos y repisas para evitar la acumulación de polvo? y ¿Están libres de lugares donde no se puede acceder la limpieza?</p> <p>¿Las puertas abatibles abren hacia el lado de alta presión y se cierran automáticamente?</p> <p>Nota: Se permiten excepciones basadas en el riesgo al medio ambiente y seguridad industrial y salud ocupacional.</p>	M
15.4	¿El diseño de las puertas evita espacios que no puedan limpiarse?	C
15.5	¿En caso de existir cielos rasos los mismos son sellados herméticamente?	C
15.6	<p>¿Las instalaciones de tuberías y ductos están instaladas de tal manera que no generen espacios de difícil limpieza?</p> <p>¿Los accesorios y tuberías sanitarias se usan y se evitan las conexiones de tuberías tipo rosca?</p>	M
15.7	¿No existen sumideros y drenajes en las áreas (A) y (B) donde se desarrollan operaciones asépticas? ¿En caso de haberse instalado están diseñadas, ubicadas y son mantenidas para minimizar el riesgo de contaminación microbiológica y cuentan con trampas con cierre de aire para evitar el reflujó?	C
15.8	¿Los canales ubicados en el piso son de tipo abierto de fácil limpieza y están conectados con drenajes fuera del área?	C
15.9	¿Los vestieres destinados al cambio de ropa están diseñados como esclusa de aire y se usan para separar diferentes etapas del cambio?	C
15.10	<p>¿Los vestieres están dotados con sistema de ventilación de aire filtrado?</p> <p>¿No hay un cambio de más de un grado entre las cámaras de aire?</p> <p>¿Los Vestuarios son diseñados de un tamaño suficiente para permitir la facilidad de cambio de ropa?</p> <p>¿Los Vestuarios están equipados con espejos para</p>	C

	que el personal pueda confirmar el ajuste correcto de la ropa antes de abandonar el vestuario?	
15.11	¿Los productos fabricados requieren el uso de vestieres con entrada y salida independiente para las áreas limpias?	I
15.12	¿Está restringida la presencia de lavamanos en áreas donde se desarrollan procesos asépticos y estos se ubican en los vestieres solamente, en donde se hace la primera etapa de cambio de ropa?	C
15.13	¿Está establecido mecanismo (interbloqueo) para evitar la apertura de puertas de las esclusas simultáneamente? ¿Está dotado de un sistema de alarmas visuales y/o sonoras para prevenir la apertura de más de una puerta a la vez?	C
15.14	¿Las áreas de trabajo mantienen una presión positiva con relación a las áreas de trabajo de menor clasificación mediante el suministro de aire?	C
15.15	¿Las áreas adyacentes de diferente clasificación tienen un diferencial de presión entre 10 y 15 pascales aproximadamente?	C
15.16	¿Para el caso de productos patógenos altamente tóxicos, radiactivos, entre otros, existe un diseño especial de diferencial de presiones y de sistemas de suministro de aires?	C
15.17	¿Para algunas operaciones es necesaria la descontaminación de las instalaciones y el tratamiento del aire extraído de las áreas limpias?	C
15.18	¿Los patrones de corriente de aire no presentan riesgos de contaminación para los productos por partículas provenientes de personal y equipos?	C
15.19	¿Se encuentra instalado un sistema de alarma que indique que hay fallas en el sistema de suministro de aire?	C
15.20	¿Entre las áreas donde el diferencial de presión es importante están instalados medidores de diferenciales de presión y las lecturas son registradas regularmente?	C
15.21	¿Está restringido el acceso a las zonas grado (A) de llenado por medio de barreras físicas?	I

## 16. EQUIPOS

16.1	¿Está restringido el paso de las bandas transportadoras desde áreas limpias grado (B) o (A) hacia un área de proceso de menor grado de limpieza de aire o en su defecto dicha banda es sometida a esterilización continua?	M
16.2	¿Los equipos utilizados en el procesamiento de productos estériles son efectivamente esterilizados?	C

16.3	¿Los equipos de las áreas limpias cuentan con servicios que permiten realizar la operación, el mantenimiento y la reparación desde fuera del área?	I
16.4	¿El agua para inyección es producida, almacenada y distribuida de manera que se previene el crecimiento de microorganismos como por ejemplo circulación constante a temperatura superior a 70oC ("loop caliente") o a no más de 4oC ("loop frío") u otro método?	C
16.5	¿Cuando se realiza el mantenimiento de equipos en áreas limpias los instrumentos y las herramientas a ser usados son sometidos a limpieza y desinfección apropiada? y ¿El área es limpiada y desinfectada después de adelantar trabajos de mantenimiento y antes de reiniciar procesos?	C
16.6	¿Todos los equipos, incluyendo los esterilizadores, sistemas de filtración de aire, filtros de gases y de venteo, sistemas de tratamiento, generación, almacenamiento y distribución de agua están sujetos a mantenimiento planificado, validación y seguimiento documentado?	M

<b>Numeral</b>	<b>Requerimiento</b>	<b>Criticidad</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>N/A</b>
16.7	¿Disponen de la tecnología Soplado/Llenado/sellado (Blow/Fill/Seal, por su denominación en inglés)?	I			
16.7.1	¿El equipo cuenta con una ducha grado A (microambiente) donde se realiza el proceso de soplado, llenado y sellado? ¿Está calificada y monitoreada?	C			
16.7.2	¿El equipo es instalado al menos en un ambiente grado (C) cuando el proceso es aséptico o al menos en grado (D) cuando el producto lleva esterilización terminal?	C			
16.7.3	¿El equipo dispone de los protocolos de calificación de instalación, operación y desempeño?	C			
16.7.4	¿El equipo dispone de la validación de limpieza in situ (CIP, por sus siglas en inglés) y de esterilización in situ (SIP, por sus siglas en inglés) (cuando apliquen)?	C			
16.7.5	¿El ambiente donde se instaló el equipo cumple con los límites de partículas viables y no viables en reposo y de partículas viables en operación?	C			
16.8	¿El diseño del sistema de obtención de agua para inyección, en su proceso final es la destilación o cualquier otro proceso igual o superior que se encuentre validado y que tenga la capacidad efectiva para reducir endotoxinas bacterianas?	C			
16.9	¿El agua para inyección es producida, almacenada y distribuida de manera que se previene el crecimiento de microorganismos?	C			

## 17. ACABADO DE PRODUCTOS ESTERILES

17.1	¿El método de cierre de los envases se encuentra validado?	C
17.2	¿Existe un procedimiento para el muestro y chequeo de la integridad del cierre de los envases?	C
17.3	¿Los envases cerrados herméticamente al vacío son muestreados y analizados para determinar si el vacío se mantiene después de un tiempo predeterminado?	C
17.4	¿Los productos parenterales son inspeccionados individualmente?	C
17.5	¿Si la inspección es visual son adecuadas y controladas las condiciones de iluminación y fondo?	C
17.6	¿Los inspectores son sometidos a inspecciones regulares de medición de su capacidad visual?	M
17.7	¿Si a los inspectores les han formulados lentes los usan durante las actividades de inspección visual de producto?	M
17.8	¿Está establecido la duración y frecuencia de periodos de descanso para los inspectores de las actividades de inspección visual de producto? ¿Se registran?	C
17.9	¿Si la inspección del producto es realizada con un método diferente del manual el proceso se encuentra validado y se realizan verificaciones periódicas del desempeño del equipo? ¿Están disponibles los registros de la validación de proceso y los registros de las verificaciones periódicas del desempeño del equipo?	C
17.10	¿Los envases que son cerrados por fusión, ampollas de vidrio o ampoules, son sometidas 100% a la prueba de integridad?	M
17.11	¿Se verifica la integridad de los contenedores acorde con los procedimientos establecidos?	M
17.12	¿El grafado es realizado inmediatamente después de la inserción del tapón (bajo condiciones grado A)?	C
17.12	¿El equipo empleado para el grafado de viales se encuentra ubicado en una estación de trabajo grado A?	C
17.13	¿Se rechazan los viales sin tapón o cuando el mismo ha sido desplazado?	
	¿Se previene la contaminación microbiológica durante el proceso de colocación del tapón?	

17.14 ¿Si los procesos de taponado y grafado se realizan como procesos no secuenciales, los viales siempre se mantienen bajo condiciones grado A hasta que la operación de grafado haya sido correctamente finalizada?

**18. TECNOLOGÍA DE AISLAMIENTO – SEPARACIÓN (los siguientes numerales son aplicables para las empresas que cuenten con estos sistemas)**

18.1	¿Cuentan con tecnología de aislamiento y dispositivos de transferencia con el fin de disminuir el riesgo de contaminación biológica? ¿Se encuentra el aire circundante al aislador calificado?	C
18.2	¿Conocen el material del aislador? ¿El mecanismo de transferencia es de una o doble puerta y/o completamente sellado con un sistema incorporado con mecanismo de esterilización?	C
18.3	¿El aislador y los dispositivos de transferencia cuentan con flujo unidireccional que evite un alto riesgo de contaminación?	C
18.4	¿Se encuentra calificado y controlado el área circundante al aislador? ¿Al menos grado D en caso de aisladores que no permitan ingreso de aire diferente a grado A?	C
18.5	¿Se encuentran contemplados todos los factores críticos (calidad del aire dentro y fuera del aislador, sanitización, proceso de transferencia, esterilización in situ cuando aplique e integridad del aislador) en la validación del aislador?	C
18.6	¿Se lleva a cabo un monitoreo periódico en el cual se realice prueba de fugas al aislador y al sistema de guante o mangas del aislador?	C

\* \* \*

1. Buenas Prácticas de Manufactura para productos farmacéuticos. En: Comité de Expertos en la Preparación de Productos Farmacéuticos de la OMS. Vigésimo segundo reporte de Geneva, Organización Mundial de la Salud, 1992 Anexo 1 (OMS Serie de Reportes Técnicos, número 823).



