RESOLUCIÓN 5402 DE 2015

(diciembre 17)

Diario Oficial No. 49.736 de 24 de diciembre de 2015

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Por la cual se expide el manual y el instrumento de verificación de las Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Biológicos.

Resumen de Notas de Vigencia

NOTAS DE VIGENCIA:

- Se establece la permanencia de este manual mediante la Resolución 5849 de 2018, 'por la cual se determina la permanencia de unos reglamentos técnicos en materia de medicamentos', 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 de las conferidas en los artículos 2o numeral 30 del Decreto-ley 4107 de 2011 y 12 del Decreto 1782 de 2014 y en desarrollo del Decreto 677 de 1995 y,

CONSIDERANDO:

Que el Decreto 1782 de 2014 estableció los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario.

Que el artículo 12 del precitado decreto establece que *"los laboratorios fabricantes de medicamentos biológicos que se comercialicen en el país, deben obtener la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura conforme a la reglamentación que para el efecto expida el Ministerio de Salud y Protección Social…"* para lo cual *"tendrá en cuenta los informes técnicos emitidos por la Organización Mundial de la Salud en su versión más actualizada"*.

Que el entonces Ministerio de Salud, adoptó mediante Resolución 3183 de 1995, el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), de la Organización Mundial de la Salud (OMS), documento WHO, serie informes técnicos número 823-Informe 32.

Que en relación con las BPM existen versiones más actualizadas que el informe técnico 32 de la OMS, como son las versiones de los Anexos 3 del Informe 33 y 6 del Informe 45 emitidos por el Comité de Expertos de la OMS.

Que los documentos anteriormente señalados fueron revisados por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, (Invima), y por este Ministerio y en virtud de dicho proceso, se considera necesario adaptar y adoptar contenidos técnicos con el fin de asegurar la calidad de los medicamentos biológicos.

Que se requiere establecer el manual y el instrumento de verificación con criterios de calificación y comprobación, que permita al Invima evaluar los elementos objeto de inspección para la certificación de BPM de medicamentos biológicos.

Que en cumplimiento del artículo 2.2.1.7.3.6 del Decreto 1074 de 2015, este Ministerio solicitó concepto previo al Ministerio de Comercio, Industria y Turismo, el cual se rindió a través de su Dirección de Regulación, mediante radicado 2-2014-006990 del 23 de abril de 2014, recibido por este Ministerio el 25 de abril del mismo año y radicado con el número 201442300564532, en el que manifestó: *"encontramos que el mismo se adecua a los lineamientos generales del Subsistema Nacional de la Calidad (…)"*.

Que las Buenas Prácticas de Manufactura de medicamentos biológicos contenidas en el presente acto, fueron objeto de notificación a la Organización Mundial del Comercio (OMC), mediante la signatura G/TBT/N/COL/202 del 8 de mayo de 2014 y no se presentó ninguna observación.

Que frente al proyecto de resolución se emitió el concepto de abogacía de la competencia de que trata el artículo 7o de la Ley 1340 de 2009, reglamentada por el Decreto 2897 de 2010, en el que el Superintendente Delegado para la Protección de la Competencia de la Superintendencia de Industria y Comercio mediante radicado de esa Entidad 15-240743-4-0 del 23 de noviembre de 2015, concluyó que "(…) el proyecto de regulación no despierta preocupaciones desde la óptica de la libre competencia, a pesar de que exige una certificación para comercializar medicamentos biológicos".

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., el proyecto de que trata la presente resolución durante el período comprendido entre el 23 de abril y el 4 de mayo de 2015.

En mérito de lo expuesto,

RESUELVE:

ARTÍCULO 1o. OBJETO. La presente resolución tiene por objeto expedir el Manual y el instrumento de verificación de las Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Biológicos, contenido en los Anexos 1 y 2 que hacen parte integral del presente acto administrativo.

ARTÍCULO 2o. ÁMBITO DE APLICACIÓN. La presente resolución será de obligatorio cumplimiento por parte de los laboratorios fabricantes de medicamentos biológicos ubicados en el territorio nacional o fuera de él, para la planta fabricante del ingrediente farmacéutico activo, del producto a granel (si aplica), del envasador y del producto terminado.

ARTÍCULO 3o. REQUISITOS PARA LA OBTENCIÓN DEL CERTIFICADO. Para la obtención de la certificación de las Buenas Prácticas de Manufactura de medicamentos biológicos, los solicitantes, además de cumplir con los requisitos dispuestos en la presente resolución, deberán acatar lo señalado en las Resoluciones 3183 de 1995 y 1087 de 2001, o las normas que las modifiquen o sustituyan.

ARTÍCULO 4o. PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DEL CERTIFICADO DE CUMPLIMIENTO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS. Para la obtención de la certificación de las Buenas Prácticas de Manufactura de medicamentos biológicos los solicitantes deberán seguir el procedimiento establecido en el Decreto 549 de 2001, modificado por el Decreto 162 de 2004 o las normas que las modifiquen o sustituyan.

Concordancias

Decreto 335 de 2022

ARTÍCULO 5o. TRANSICIÓN. Las certificaciones de cumplimiento de BPM de medicamentos vigentes al momento de entrada en vigencia de la presente resolución, expedidas o aceptadas por el Invima a fabricantes de medicamentos biológicos, serán válidas hasta su expiración.

Una vez vencidas, dichos fabricantes deberán obtener la certificación de cumplimiento de BMP de medicamentos biológicos, conforme a lo establecido en la presente resolución y las Resoluciones 3183 de 1995 y 1087 de 2001.

PARÁGRAFO. Las certificaciones de cumplimiento de BPM de medicamentos vigentes al momento de entrada en vigencia de la presente resolución, expedidas o aceptadas por el Invima a fabricantes de medicamentos de síntesis química u otro tipo de medicamentos que deseen iniciar la fabricación de medicamentos biológicos, no serán válidas para este último proceso. Dichos fabricantes deberán tramitar la certificación de cumplimiento de BMP de medicamentos biológicos, conforme a lo establecido en la presente resolución y las Resoluciones 3183 de 1995 y 1087 de 2001.

ARTÍCULO 6o. NOTIFICACIÓN. La presente resolución se notificará a la Organización Mundial de Comercio (OMC), Comunidad Andina de Naciones (CAN) y al Tratado de Libre Comercio (TLC G3), a través del Sistema de Información sobre Medidas de Normalización y Procedimientos de Evaluación de conformidad con las normas

vigentes.

ARTÍCULO 7o. 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 Invima, de las medidas sanitarias de seguridad y sanciones contenidas en el Decreto 677 de 1995 o la norma que lo modifique o sustituya.

ARTÍCULO 8o. VIGENCIA. De conformidad con el numeral 5 del artículo 9o de la Decisión Andina 562, la presente resolución empezará a regir un (1) año contado a partir de la fecha de su publicación.

Publíquese, notifíquese y cúmplase.

Dada en Bogotá, D. C., a 17 de diciembre de 2015.

El Ministro de Salud y Protección Social,

ALEJANDRO GAVIRIA URIBE.

ANEXO 1.

MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.

Contenido

1. Alcance

2. Principios

3. Organización y Personal

4. Saneamiento e higiene

5. Instalaciones y sistemas de apoyo crítico

6. Equipos

7. Instalaciones para los animales y cuidado de estos

8. Insumos y materiales de partida

9. Producción

10. Preparaciones asépticas

11. Esterilización

12. Esterilización terminal

13. Manipulación aséptica y esterilización mediante filtración

14. Tecnología de aislamiento

15. Tecnología de soplado/llenado/sellado

16. Acabado de productos estériles

17. Rotulación

18. Registros de la producción de los lotes y registros de la distribución

19. Garantía y control de la calidad

1. **Alcance**

El propósito de este manual es complementar las directrices establecidas en el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura, de la Organización Mundial de la Salud (OMS), documento WHO. Serie de Informes Técnicos número 823, adoptados mediante Resolución 3183 de 1995 y la Guía de Inspección de Laboratorios o establecimientos de producción farmacéutica, expedida mediante Resolución 1087 de 2001 para la obtención de la certificación de las Buenas Prácticas de Manufactura de medicamentos biológicos. Asimismo, define los procedimientos necesarios para la fabricación de los medicamentos biológicos, los cuales son determinados en gran parte por el origen de los productos y los métodos de producción. Dado que se trata de una normatividad especial para BPM de medicamentos biológicos, en caso de conflicto con la normatividad de BPM contenida en las resoluciones señaladas anteriormente, primará siempre lo dispuesto en el presente reglamento.

Los procedimientos de fabricación incluyen, pero no se limitan a:

A. El crecimiento de cepas de microorganismos y células eucarióticas;

B. La extracción de sustancias de tejidos biológicos, incluidos los humanos y animales;

C. Las técnicas del ADN recombinante (ADNr);

D. Las técnicas de híbridomas y;

E. La propagación de microorganismos en embriones o animales.

Los productos biológicos fabricados con estos métodos incluyen antígenos, vacunas, hormonas, citoquinas, enzimas, derivados de sangre entera y plasma humanos, sueros inmunes, inmunoglobulinas (incluidos los anticuerpos monoclonales) y productos de la fermentación (incluidos productos derivados del ADNr).

2. Principios

La fabricación de productos biológicos debe efectuarse de acuerdo con los principios básicos de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). En consecuencia, los puntos cubiertos en el manual se consideran complementarios de las normas generales establecidas en BPM para la fabricación de productos farmacéuticos y se relacionan específicamente con la producción y el control de sustancias y productos biológicos.

La forma en que se producen, inspeccionan y administran los productos biológicos hacen necesarias ciertas precauciones particulares. A diferencia de los productos farmacéuticos tradicionales, que normalmente se fabrican y controlan mediante técnicas químicas y físicas reproducibles, los productos biológicos se fabrican con métodos que involucran procesos y materiales biológicos, como el cultivo de células o la extracción de material de organismos vivos, estos procesos pueden tener variabilidad intrínseca, por lo cual la gama y la naturaleza de los subproductos también podrían no ser constantes. Por esta razón, en la fabricación de productos biológicos es necesario ceñirse cabalmente a las BPM en todos los pasos de la producción, empezando por los encaminados a producir los ingredientes activos.

El control de los productos biológicos involucra el empleo de técnicas biológicas que tienen una variabilidad mayor que las determinaciones fisicoquímicas. El control durante el proceso reviste gran importancia en la fabricación de productos biológicos porque puede darse que ciertas deficiencias no lleguen a descubrirse en las pruebas del producto final.

Estas pautas son generales, por lo tanto no establecen normas detalladas para clases específicas de productos biológicos.

3. Organización y personal

3.1. El establecimiento debe disponer de un organigrama vigente donde se establezcan los niveles jerárquicos y los responsables de las áreas de: adquisición y cuidado de los animales, microorganismos y células eucarióticas y demás sistemas biológicos empleados en la producción, control de la calidad, servicio técnico/mantenimiento, garantía de la calidad, almacenamiento, entre otros.

3.2. Las funciones del personal deben estar claramente definidas de acuerdo con el área donde labora y así mismo deben definirse las suplencias del personal principal que incluye al jefe de producción, control de calidad, manejo y

cuidado de animales, microorganismos y células eucarióticas y demás sistemas biológicos empleados.

3.3. El establecimiento de fabricación y su personal deben estar a cargo de una persona que domine las técnicas de la fabricación de sustancias biológicas y que conozca los principios científicos en que se fundamentan esas técnicas.

3.4. El personal debe ser suficiente y con formación o experticia específica y demostrada en la fabricación de los productos.

3.5. Es preciso que al seleccionar el personal se garantice la observancia de las buenas prácticas de manufactura, de higiene y comportamiento y que no padecen ninguna enfermedad o trastorno que pueda comprometer la integridad microbiológica o de otro tipo del producto. Es esencial dar estricto cumplimiento a las normas de limpieza e higiene personal.

Deberá instruirse al personal para que informe sobre cualquier trastorno (por ejemplo, diarrea, tos, resfríos, piel o cabello infectado, heridas, fiebre de origen desconocido) que pueda provocar la diseminación de cantidades o tipos anormales de microorganismos en el ambiente de trabajo.

3.6. Se realizarán exámenes clínicos del personal para detectar cualquier trastorno del estado de salud antes de su contratación y periódicamente después de esta, así mismo se deben realizar exámenes periódicos de agudeza visual para el personal que labora en las áreas de revisión óptica. Cuando el estado de salud del trabajador pudiera afectar en forma adversa la calidad del producto deberá excluirse de laborar en las áreas de producción.

3.7. Cuando se está trabajando en las áreas limpias y asépticas, deberá estar presente solo la cantidad mínima de personal requerido. En la medida de lo posible, los procedimientos de inspección y control se efectuarán fuera de esas áreas.

3.8. Durante la jornada de trabajo, el personal no deberá pasar de áreas donde se manipulan microorganismos o animales vivos a instalaciones donde se trabaja con otros productos u organismos, a menos que se apliquen medidas de descontaminación claramente definidas, incluido el cambio de indumentaria y calzado. No deben penetrar en las áreas de producción personas ajenas a esta, excepto para propósitos esenciales y, en este último caso, deberán estar provistas de ropa protectora esterilizada.

3.9. El personal asignado a la fabricación debe ser distinto del personal encargado del cuidado de los animales.

3.10. Los laboratorios fabricantes deben registrar los nombres y títulos del personal principal encargado de aprobar los registros de elaboración de los lotes (protocolos), ante las Autoridades Regulatorias.

3.11. Para garantizar la calidad de los productos fabricados, el personal responsable de la producción y el control de calidad debe estar capacitado en el empleo de prácticas de laboratorio y fabricación adecuadas para los campos apropiados, como microbiología, biología, farmacia, farmacología, biotecnología, bacteriología, virología, biometría, química, medicina, inmunología, veterinaria y otros de acuerdo con los avances y requerimientos de la ciencia y la tecnología.

3.12. Se debe contar con programas especiales de capacitación para el personal que trabaja en áreas donde existe peligro de contaminación, como por ejemplo, las áreas que deben permanecer limpias y aquellas donde se manipulan materiales altamente activos, tóxicos y sensibles, así como disponer de los registros de dichas capacitaciones.

3.13. Se deberá contar con los registros de las capacitaciones y se deberán realizar evaluaciones periódicas de la eficacia de los programas de capacitación.

3.1.4. Todo el personal asignado a la producción, el mantenimiento, los ensayos y el cuidado de los animales (y los inspectores) deben ser inmunizados con las vacunas apropiadas y cuando sea pertinente, sometidos a pruebas periódicas para detectar signos de tuberculosis activa. Además del obvio problema de la exposición del personal a agentes infecciosos, toxinas activas o alérgenos, es necesario evitar el riesgo de contaminación de un lote de producción con esos agentes.

3.15. Cuando se fabrican vacunas tipo BCG, el acceso a las áreas de producción debe estar restringido a personal vigilado cuidadosamente mediante exámenes médicos periódicos.

En el caso de la fabricación de productos derivados de sangre o plasma humanos, se recomienda inmunizar a los trabajadores contra la hepatitis B.

4. Saneamiento e higiene

4.1. Deben existir procedimientos escritos con responsabilidades asignadas sobre la forma, frecuencia y medios de limpieza o desinfección a emplear para cada una de las áreas de producción, control, almacenamiento y cuidado de animales.

4.2. Los implementos de limpieza usados en áreas asépticas no deben desprender partículas y debe realizarse la evaluación periódica de su estado.

4.3. Debe disponerse de los protocolos e informes de validación de la eficacia de la limpieza y sanitización que garanticen la eliminación de residuos de agentes de limpieza y/o desinfección de las áreas y equipos que lo requieran.

4.4. Se debe contar con procedimientos que describan el ingreso del personal a las diferentes áreas productivas incluyendo la de cuidado de los animales, así como las restricciones a tener en cuenta y el tipo de vestimenta a usar en cada una de ellas, adicionalmente se debe disponer de las áreas y procedimientos para el lavado de la vestimenta utilizada que garantice la no contaminación de los mismos.

4.5. La ropa exterior no debe ser ingresada a los vestieres que llevan hacia áreas Grado B y Grado C. Para cada operario de un área de Grado A/B, debe entregarse el uniforme limpio y estéril (esterilizado o sanitizado adecuadamente) en cada sesión de trabajo, los guantes deben desinfectarse regularmente durante las operaciones, máscaras y guantes deben ser cambiados al menos por cada sesión de trabajo. Los operarios que trabajen en áreas Grado A y B deben usar gafas sanitizadas.

4.6. La sanitización de las áreas limpias es particularmente importante, estas deben ser limpiadas frecuentemente y de acuerdo con un programa escrito. El monitoreo debe llevar a detectar las cepas de microorganismos resistentes. En vista de su limitada efectividad la luz ultravioleta no debe ser usada como un sustituto de la desinfección química. A continuación se presentan los límites de aceptación de recuento microbiológico:

Tabla 1. Límites de recuento microbiológico[a]

Grado	Muestro del aire (UFC/m3)	Cajas de Petri(diámetro 90 mm) (UFC /4 horas)[b]	Platos de contacto(diámetro de 55 mm) UFC/Plato	Impresión de Guantes (5 dedos) (UFC/guante)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

a Estos son valores promedio. Los grados están definidos en la tabla número 2.

b Las placas deben ser expuestas por no menos de cuatro horas.

4.7. Debe garantizarse la esterilidad de los detergentes y desinfectantes en áreas grado A o B antes de su uso.

4.8. A fin de mantener la limpieza microbiológica en los diferentes grados de operación, la limpieza de las áreas debe ser monitoreada. Donde se realizan operaciones asépticas, el monitoreo debe ser frecuente y deben usarse métodos tales como sedimentación en placa y muestreo de superficies y ambientes (p. ej. Hisopos y placas de contacto). Las zonas no deben ser contaminadas por los métodos de muestreo utilizados en las operaciones. Los resultados del monitoreo deben ser considerados en la documentación del batch récord para la liberación del lote de producto terminado. Tanto superficies como personal deben ser controlados después de las operaciones críticas.

4.9. Deben establecerse los límites de alerta y de acción de contaminación microbiológica y realizar el seguimiento de las tendencias en la calidad del aire de las instalaciones. Los límites expresados en unidades formadoras de colonia (UFC) para el monitoreo microbiológico de la limpieza de las áreas de operación se presentan en la Tabla 1.

4.10. Para la fabricación de productos estériles, las áreas limpias se clasifican de acuerdo con las características requeridas del ambiente. Cada operación de fabricación requiere un ambiente con un adecuado nivel de limpieza en el estado operativo con el fin de reducir al mínimo los riesgos de partículas o contaminación microbiológica del producto o de los materiales que se manejan.

4.11. Deben seguirse los lineamientos descritos en la norma ISO14644-1 para determinar la concentración de partículas en el ambiente, (determinación del número de locaciones a muestrear, cálculo del tamaño de la muestra y la evaluación de la clasificación a partir de los datos obtenidos). El volumen de la muestra debe ser determinado acorde con lo establecido en el numeral B.4.2. de la norma citada, sin embargo para grados más bajos (C en condiciones “de operación” y D en condiciones “de reposo”) el volumen de la muestra por locación debe ser al menos de dos litros y el tiempo de muestreo por locación no debe ser inferior a un minuto.

4.12. Para la manufactura de productos estériles, se definen los siguientes cuatro grados:

4.12.1. Grado A: Zona para operaciones de alto riesgo, por ejemplo, llenado y conexiones asépticas, normalmente, tales condiciones son proporcionadas por una estación de trabajo con flujo de aire laminar. Los sistemas de flujo laminar, deben proporcionar una velocidad de aire homogénea de aproximadamente 0,45 m / s ± 20% (valor de referencia) en la posición de trabajo.

4.12.2. Grado B: En preparación y llenado aséptico; ambiente circundante para las zonas de grado A.

4.12.3. Grados C y D: áreas limpias para la realización de las fases menos críticas en la fabricación de productos estériles.

4.12.4. La clasificación del conteo de partículas no viables, se relacionan en la Tabla 2.

4.13. Para obtener las características de aire requeridas, debe tenerse en cuenta que con el fin de llegar a la clasificación de aire B, C y D, la cantidad de cambios de aire debe ser apropiada para el tamaño del área, el equipo y el personal presentes en ella. Por lo menos 20 cambios de aire por hora suelen ser necesarios para un área con un buen patrón de flujo de aire y los filtros de aire de partículas de alta eficiencia (HEPA) adecuados.

4.14. A fin de cumplir con las condiciones “en operación”, estas áreas deben ser diseñadas para alcanzar ciertos niveles de limpieza del aire indicadas “en reposo”.

4.15. La clasificación de las áreas deben ser diferenciadas claramente de los procesos relacionados con los monitoreos ambientales. A continuación se describe la máxima concentración permitida de partículas acorde con la clasificación de las áreas:

Tabla 2. Concentración máxima de partículas no viables permitidas

Tamaño de partícula por M3				
En reposo a			**En operación b**	
Grado	**0.5 μm**	**5 μm**	**0.5 μm**	**5 μm**
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	No definido	No definido

[a] *Estado en reposo: Es la condición en la que la instalación y el equipo de producción se ha instalado y está funcionando, pero sin personal operario presente.*

[b] *El estado “en operación”: Es la condición en la cual la instalación está funcionando en la operación definida y el número especificado de personal está presente.*

4.16. Las condiciones de partículas dadas en la Tabla 2 para el estado de “reposo”, deben ser alcanzadas en ausencia del personal operativo después de un corto plazo de “limpieza” de unos 15 a 20 minutos, después de la finalización de las operaciones. Las condiciones de partículas dadas en la Tabla 2 para el grado A “en operación” deben mantenerse en el área circundante siempre que el producto o envase abierto esté expuesto al ambiente. Se acepta que no siempre es posible demostrar la conformidad con partículas estándares en el punto de llenado cuando el llenado está en proceso, debido a la generación de partículas o gotitas del producto en sí.

4.17. Con el fin de controlar la limpieza, las partículas de las áreas limpias en operación deben ser monitoreadas.

4.18. Deben establecerse los límites de alerta y de acción para los resultados del monitoreo de partículas viables y no

viables. Si se exceden estos límites, se deben tomar las medidas correctivas apropiadas, acorde con lo definido en los procedimientos de operación.

4.19. La clasificación de las áreas especificadas en la sección 4.15 deben ser seleccionadas por el fabricante sobre la base de la naturaleza de las operaciones del proceso que se realiza y la ejecución de una validación (por ejemplo, llenado de medios estériles). La determinación de un proceso en el ambiente adecuado y el tiempo límite debe basarse en la contaminación microbiológica encontrada (carga biológica).

5. Instalaciones y sistemas de apoyo crítico

5.1. Como principio general, las instalaciones deben estar situadas, diseñadas, construidas, adaptadas y mantenidas para adecuarse a las operaciones que se realizarán en ellas. Las instalaciones para las operaciones unitarias y todas las demás áreas y/o edificios, incluidos los destinados a los animales, microorganismos y células eucarióticas y demás sistemas biológicos, que se usan para la fabricación de productos biológicos deben proyectarse de manera que reúnan las mejores condiciones de higiene y protección contra el polvo, los insectos, los roedores, etc., y construirse con los materiales más apropiados para esos fines.

5.2. Las superficies interiores (paredes, pisos, techos) deben ser lisas y no presentar grietas y deben limpiarse y desinfectarse con facilidad. Se deben evitar las tuberías de desagüe y, a menos que sean esenciales, no se instalarán en las áreas asépticas. Si se instalan, deberán estar provistas de sifones eficaces y fáciles de limpiar, con interruptores para evitar la contracorriente. Los sifones pueden contener dispositivos eléctricos de calentamiento u otros medios para la desinfección. Todos los conductos en el piso deben ser abiertos, de poca profundidad y fáciles de limpiar, y estar conectados a los drenajes fuera del área de tal modo que se impida el ingreso de contaminantes microbianos.

5.3. El diseño de las instalaciones debe garantizar una circulación unidireccional de materiales, personal, productos y desechos a fin de evitar el contacto entre materiales limpios y sucios (infecciosos).

5.4. Se deben efectuar las correspondientes revalidaciones de las áreas después de que se realicen modificaciones estructurales de las mismas.

5.5. No se instalarán lavaderos en las áreas asépticas. Todo lavadero instalado en otra área limpia debe ser de un material adecuado, como acero inoxidable, sin rebosadero y estar provisto de agua potable y/o de grado farmacéutico que se requiera. Se tomarán las precauciones apropiadas para evitar la contaminación del sistema de desagüe con efluentes peligrosos. Es preciso evitar la diseminación en el aire de microorganismos patógenos y virus usados para la producción y la posibilidad de contaminación por otros tipos de virus y sustancias durante el proceso de producción, incluidos los provenientes del personal.

5.6. La iluminación, la calefacción, la ventilación y cuando sea necesario, el acondicionamiento de aire deben diseñarse de tal manera que se mantenga una temperatura y humedad relativa satisfactorias, reducir al mínimo la contaminación y tener en cuenta la comodidad del personal que trabaja con vestimenta protectora. Los edificios deben estar en buenas condiciones y ser examinados periódicamente para efectuar reparaciones cuando y donde sea necesario. Se tendrá especial cuidado en asegurar que las operaciones de reparación o mantenimiento de los edificios no afecten los productos. Las instalaciones deben proporcionar espacio suficiente para las operaciones que se han de realizar y permitir la continuidad eficiente del trabajo y la comunicación y la supervisión eficaces. Todos los edificios y áreas deben estar en buenas condiciones de limpieza e higiene en todo momento. Si las áreas destinadas a la fabricación de sustancias biológicas se usan para otros fines, se someterán a una rigurosa limpieza e higienización antes de reanudarse la fabricación de sustancias biológicas. Las áreas usadas para trabajar con materiales de tejidos animales, células eucarióticas y microorganismos no requeridos en el proceso de fabricación en curso y para efectuar pruebas con animales o microorganismos estarán separados de las instalaciones en que se fabrican productos biológicos estériles y tener sistemas de ventilación completamente independientes, así mismo debe contar con personal exclusivo.

5.7. Si se fabrican productos por campaña, la disposición y el diseño de las instalaciones y el equipo deben permitir la descontaminación eficaz mediante el empleo de gases esterilizantes cuando sea necesario, así como la limpieza y la higienización después de la producción.

5.8. Los lotes de siembra y los bancos celulares utilizados para la producción de sustancias biológicas deben almacenarse por separado de otro material. El acceso a esos materiales estará restringido al personal autorizado.

5.9. La manipulación de microorganismos vivos se realizará con aparatos que garanticen la conservación de la pureza y la no contaminación de los cultivos durante su tratamiento.

5.10. Productos tales como vacunas inactivadas, inclusive las preparadas con técnicas del ADNr, toxoides y extractos bacterianos, pueden, una vez inactivados, ser envasados en recipientes conservados en las mismas instalaciones empleadas para otros productos biológicos estériles siempre que se tomen medidas adecuadas de descontaminación después del envasado que incluyan, cuando proceda, la esterilización y el lavado.

5.11. Deben emplearse áreas dedicadas de producción para el manejo de células vivas capaces de persistir en el ambiente de manufactura y para organismos patógenos. Los microorganismos esporógenos se manipularán en instalaciones independientes para este grupo de productos hasta que se efectúe el proceso de inactivación. Cuando se trata de *Bacillus anthracis, Clostridium botulinum y Clostridium tetani*, se utilizarán instalaciones exclusivas para cada uno de estos productos. Cuando en una instalación o conjunto de instalaciones se realiza la fabricación en producción sucesiva de microorganismos esporógenos, se preparará solo un producto a la vez.

5.12. Para la fabricación de productos medicinales derivados de la sangre o el plasma humano, se utilizarán instalaciones y equipos independientes para ese fin.

5.13. Para las etapas de remoción e inactivación viral las áreas deben ser independientes y dedicadas cuando el proceso no sea cerrado.

5.14. Todos los recipientes con sustancias biológicas, cualquiera que sea la etapa de fabricación, se identificarán con etiquetas firmemente adheridas. Para evitar la contaminación cruzada se adoptarán todas o algunas de las medidas siguientes:

5.14.1. Se realizará la preparación y el envasado en lugares por separado;

5.14.2. Se evitará la fabricación de distintos productos al mismo tiempo, a menos que se preparen estrictamente por separado;

5.14.3. Se contendrá la transferencia de material por medio de esclusas neumáticas, la extracción de aire, el cambio de vestimenta y el lavado y la descontaminación cuidadosos del equipo;

5.14.4. Se tomarán precauciones contra los riesgos de contaminación causados por la recirculación de aire no tratado o por el reingreso accidental del aire extraído;

5.14.5. Se usarán sistemas cerrados de fabricación;

5.14.6. Se tratará de prevenir la formación de aerosoles (especialmente por centrifugación y mezcla);

5.14.7. Se excluirán las muestras patológicas recibidas para el diagnóstico de lugares en que se fabrican sustancias biológicas;

5.14.8. Se usarán recipientes esterilizados o con una comprobada “carga biológica” baja.

5.15. La preparación de productos estériles se realizará en áreas con presión positiva, pero la presión negativa es aceptable en ciertas áreas designadas para trabajar con agentes patógenos. En general, todos los organismos considerados patógenos deberán manipularse dentro de ciertas áreas específicamente designadas al efecto con presión negativa, de acuerdo con las normas de contención para el producto en cuestión.

5.16. No se recirculará el aire de las áreas donde se efectúan operaciones con agentes patógenos, se evacuará el aire a través de filtros esterilizadores cuyo funcionamiento se revisará periódicamente.

5.17. Se considerará la instalación de sistemas de descontaminación para los efluentes cuando se utilizan para la producción de materiales infecciosos o potencialmente infecciosos.

5.18. Las tuberías, las válvulas y los filtros de ventilación deben estar diseñados en forma adecuada para facilitar la limpieza y la esterilización. Las válvulas de los recipientes de fermentación deben ser completamente esterilizables con vapor. Los filtros para la ventilación deben ser hidrófobos y estar aprobados para el uso designado.

5.19. Se pueden conservar en el área de producción pequeñas cantidades de sustancias que tienen que ser medidas o pesadas durante el proceso de producción (por ejemplo, amortiguadores), siempre que no sean devueltas al almacén general. De lo contrario, los materiales secos que se utilicen en la preparación de amortiguadores, medios de cultivo, etc., deben ser pesados y puestos en solución en un área aislada, fuera de las áreas asépticas y de purificación, con el fin de reducir al mínimo la contaminación con partículas del producto.

5.20. Se debe disponer de los protocolos y reportes relacionados con la calificación de diseño, instalación, operación y desempeño y validación de los diferentes sistemas de apoyo críticos usados en la fabricación de productos biológicos tales como: sistema de ventilación, aire comprimido, agua grado farmacéutico, vapor limpio, nitrógeno, entre otros.

5.21. El establecimiento debe contar con especificaciones y procedimientos normalizados para la operación de los sistemas de apoyo crítico, en donde se defina el plan de muestreo con los lugares que deben supervisarse, los niveles de alerta y la adopción de las medidas correctivas a tomar en caso que se presenten resultados fuera de especificaciones.

5.22. Para las etapas de inactivación y remoción viral las unidades manejadoras de aire deben ser exclusivas cuando el proceso se encuentre expuesto al ambiente.

5.23. Se debe revisar periódicamente el desempeño de los filtros HEPA o ULPA del sistema de suministro y extracción de aire.

5.24. El ingreso a los diferentes cuartos debe contar con esclusas, ser usados para proveer separaciones físicas de las diferentes etapas de producción y de este modo minimizar la contaminación microbiológica y particular de la dotación (uniforme). Estas deben contar con suministro de aire filtrado. La esclusa debe estar clasificada “AT REST” con la misma clasificación a la del cuarto en la que se lleva a cabo la actividad.

5.25. El uso de vestieres separados de ingreso y salida de áreas limpias es recomendado.

En general las instalaciones de lavado de manos deben ser provistas solo en la primera etapa del vestier.

5.26. No debe haber una variación en más de un grado de clasificación entre las esclusas o los pasillos y los vestieres, por ejemplo un pasillo de Grado D puede llevar a una esclusa de Grado C, la cual lleva a un vestier de Grado B, el cual lleva a un área limpia Grado B.

Los vestieres deben ser de tamaño suficiente para permitir un cambio fácil. Los vestieres deben estar equipados con espejos de modo que el personal pueda confirmar la correcta puesta de indumentaria antes de pasar a la siguiente área.

5.27. Una batería de filtros de aire debe ser usada para mantener la presión positiva y un flujo de aire relativo que rodee las áreas de un grado menor, bajo todas las condiciones operacionales; este debe fluir en el área satisfactoriamente. Cuartos adyacentes de diferentes grados deben tener un diferencial de presión de aproximadamente 10-15 Pascales (valor guía). Se debe prestar atención especial a la protección de la zona de mayor riesgo, por ejemplo el ambiente inmediato en el cual el producto y los materiales limpios están expuestos.

5.28. Las recomendaciones relacionadas con la provisión de aire y los diferenciales de presión pueden necesitar ser modificados donde este se torna necesario para contener ciertos materiales, por ejemplo materiales o productos patogénicos, altamente tóxicos, radiactivos o virales vivos. La descontaminación de las instalaciones y el tratamiento de aire que de un área limpia puede ser necesario para algunas operaciones.

6. Equipos

6.1. Los equipos deben diseñarse, construirse y adaptarse de conformidad a cada una de las operaciones que se han de realizar, el diseño y la ubicación de los equipos deben ser tales que se reduzca al mínimo el riesgo de cometer errores y que se pueda efectuar eficientemente la limpieza y el mantenimiento de los mismos con el fin de evitar contaminación cruzada.

6.2. El equipo utilizado durante el manejo de los organismos vivos debe ser diseñado de forma que mantenga los cultivos en estado puro y libre de contaminación, lo cual deberá estar debidamente documentado.

6.3. Debe contarse con hojas de vida, registros y cronogramas de mantenimiento preventivo para cada uno de los equipos y sistemas de apoyo crítico empleados.

6.4. Debe disponerse de los procedimientos de manejo, mantenimiento, limpieza, sanitización y/o esterilización cuando se requiera para cada uno de los equipos.

6.5. Se debe disponer de los protocolos y reportes relacionados con la calificación de diseño, instalación, operación y desempeño de los diferentes equipos usados en la fabricación de productos biológicos tales como: lavadora de viales, túneles de despirogenización, autoclaves usados en la esterilización de materiales y productos, revisoras ópticas, hornos, entre otros.

6.6. Las autoclaves y los hornos de esterilización deben contar con filtros de aires eficaces y adecuados cuya integridad sea comprobada periódicamente.

6.7. Se deben realizar y registrar las calibraciones y calificaciones de los instrumentos y equipos usados en la fabricación y control de calidad de los productos biológicos.

6.8. La esterilización de los accesorios de tanques de fermentación y cultivo que lo requieran debe hacerse siguiendo un proceso validado. Dicha actividad debe considerarse en la calificación del equipo.

6.9. Los equipos cromatográficos para la purificación de los productos, deben ser limpiados y sanitizados de acuerdo a un procedimiento validado.

6.10. En caso de que los filtros de venteo se reutilicen, deben establecerse y justificarse los criterios para su reemplazo.

6.11. Los sistemas computarizados que sean utilizados en equipos, para controlar operaciones críticas de proceso, deben ser validados.

6.12. Para la cromatografía se utiliza una amplia variedad de equipos; los componentes del equipo tales como: columnas, precolumnas, membranas de filtración, deberán destinarse a la purificación de un solo producto y se esterilizarán o higienizarán entre uno y otro lote.

Pueden surgir problemas en la descontaminación y purificación causados por el uso repetido del mismo equipo en la misma o en distintas etapas de fabricación. Es preciso definir la duración de las columnas y el método de esterilización. Se prestará especial atención a la vigilancia de las cargas microbianas y las endotoxinas.

7. Instalaciones para los animales y cuidados de estos

7.1. En la fabricación e inspección de numerosos productos biológicos se utilizan animales.

Estos se alojarán en instalaciones independientes con sistemas autónomos de ventilación.

El diseño de las instalaciones y los materiales de construcción deberán facilitar el mantenimiento de las áreas en condiciones higiénicas y exentas de insectos, plagas y roedores.

Las instalaciones para el cuidado de los animales incluirán unidades de aislamiento para la cuarentena de los animales que ingresan y lugares para almacenar los alimentos a salvo de insectos, plagas y roedores. También se dispondrá de áreas para inocular a los animales, distintos de los destinados a las autopsias. Deberá haber instalaciones para desinfectar las jaulas, si es posible con vapor y un incinerador para eliminar los desechos y los cadáveres de los animales.

7.2. Es preciso vigilar y registrar el estado de salud de los animales de los cuales se obtienen los materiales iniciales y de los animales utilizados para el control de la calidad y las pruebas de inocuidad. El personal que trabaja en los bioterios debe estar provisto de vestimenta especial y tener instalaciones para mudarse de ropa y duchas. Cuando se usan monos en la producción o el control de la calidad de sustancias biológicas, se requieren precauciones especiales.

8. Insumos y materiales de partida

8.1. Las especificaciones para las materias primas empleadas en las etapas de creación de los Bancos Celulares Maestro y de Trabajo, purificación y formulación del producto biológico incluirán detalles sobre su fuente, origen y método de producción, y sobre los tipos de control aplicados, en particular los microbiológicos, para que sean adecuadas para el uso.

8.2. Debe documentarse el origen e historia de los Bancos Celulares Maestro y de Trabajo, la construcción del sistema vector-hospedero para la proteína de interés y debe contarse con la caracterización del genotipo y fenotipo.

8.3. Para el caso de los insumos de origen animal, se deberá contar además con los controles microbiológicos y de agentes adventicios para garantizar la seguridad en su uso.

8.4. Las líneas celulares deben caracterizarse, demostrar su estabilidad genética y contar con el certificado de origen. Dicha caracterización debe incluir la identificación en cuanto a especie, retención de plásmido y expresión de la proteína de interés, características de crecimiento y morfología (técnicas microscópicas), cariotipo para líneas de células diploides y nivel de pases en caso de que se utilicen líneas de células diploides.

8.5. Debe disponerse de un resumen con información sobre seguridad viral de los materiales de partida provenientes de fuentes biológicas.

8.6. Debe documentarse la información sobre estabilidad genética de los Bancos Celulares Maestro y de Trabajo, como retención del plásmido y otros marcadores utilizados durante la producción y almacenamiento, así mismo se debe demostrar su pureza mediante controles que demuestren que están libres de agentes microbianos adventicios y de contaminantes celulares.

8.7. Se deben conservar los registros de uso de los viales de los bancos celulares y de las condiciones de almacenamiento.

8.8. Los medios de cultivo empleados en la fabricación, no deben contener ingredientes que provoquen reacciones alérgicas o indeseables en humanos.

8.9. Los contenedores de almacenamiento de los Bancos Celulares deben estar cerrados herméticamente, etiquetados y mantenidos a la temperatura adecuada. La temperatura de almacenamiento de los congeladores debe ser registrada de forma continua. Se debe registrar cualquier desviación de los límites establecidos y toda medida correctiva que se tome. Así como contar con un plan de contingencia en caso de falla de los sistemas de criopreservación.

8.10. Se debe contar con procedimientos que garanticen el control de uso, manejo y mantenimiento de los Bancos Celulares Maestro y de Trabajo.

8.11. Los organismos vivos deben ser manejados y conservados de manera que se mantenga su viabilidad, pureza y estabilidad genética.

8.12. Los materiales de origen bovino para la producción deben adquirirse de proveedores certificados para garantizar que provienen de países libres de encefalopatías espongiformes, fiebre aftosa y leucosis bovina.

8.13. Los insumos de origen animal o los que se utilicen para la fabricación, derivados de origen animal, deben presentar el certificado en el que indique que están libres de riesgo de encefalopatías espongiformes transmisibles (TSE, BSE) y otros que su utilización represente un riesgo a la salud.

8.14. Cuando el tiempo requerido para ejecutar un análisis sea muy largo, se puede autorizar el uso de una materia prima de origen biológico, antes de obtener los resultados de las pruebas correspondientes para su liberación. En tales casos, la liberación del producto biológico debe estar condicionada a la obtención de resultados satisfactorios de todas las pruebas pendientes de todas sus materias primas.

9. Producción

9.1. Se dispondrá de procedimientos normales de operación, que se mantendrán actualizados para todas las operaciones de fabricación.

9.2. Se agregarán los medios y los cultivos a los recipientes de fermentación y otros receptáculos en condiciones cuidadosamente vigiladas para evitar la contaminación. Se cuidará que los recipientes estén correctamente conectados cuando se agregan cultivos.

9.3. Se deben establecer controles apropiados en todas las etapas de fabricación para garantizar la calidad del producto intermedio y/o del principio activo. Si bien estos requisitos adicionales inician en la etapa de cultivo celular/fermentación, las etapas anteriores deben ser realizadas bajo controles de proceso adecuados.

9.4. Se deben realizar los controles de proceso durante las etapas de:

9.4.1. La preparación del inóculo y la propagación del cultivo.

9.4.2. Mantenimiento de bancos celulares y lote semilla.

9.4.3. Control de los parámetros críticos.

9.4.4. Seguimiento del proceso de crecimiento celular, pureza microbiana y viabilidad celular.

9.4.5. Pasos de cosecha y purificación, filtración y concentración, en cada caso.

9.4.6. Control del crecimiento microbiano y cuando aplique, niveles de endotoxinas y/o pirógenos, en las diferentes etapas del proceso.

9.4.7. Cuando aplique, seguridad viral.

9.4.8. Control de impurezas, ya sea que deriven del proceso o sean contaminantes de los insumos empleados.

9.5. Se deben documentar los controles en proceso como: perfiles cromatográficos, electroforetogramas, espectrogramas, concentraciones y especies proteicas, bioactividad, biocarga y niveles de endotoxinas y/o pirógenos, entre otros. La selección de los criterios de aceptación debe justificarse durante el desarrollo y deben ser validados.

9.6. Debe contarse con los procedimientos adecuados para detectar contaminación y determinar las medidas a tomar, incluyendo aquellos que causen impacto en la contaminación del producto y los procedimientos que definan cómo descontaminar el equipo para que pueda ser utilizado en otros lotes. Todos los eventos de contaminación deben identificarse, investigarse, documentarse, determinar la(s) causa(s) y establecer las medidas correctivas y preventivas necesarias.

9.7. Cuando el proceso de fabricación no sea continuo, deben proporcionarse datos de estabilidad que fundamenten las condiciones y tiempo de almacenamiento de los productos intermedios almacenados durante el proceso.

9.8. Si es posible, los medios de cultivo se esterilizarán in situ. Se usarán filtros esterilizadores en línea para la adición ordinaria de gases, medios de cultivo, ácidos, álcalis, agentes antiespumantes, etc., a los recipientes de fermentación, siempre que sea posible.

9.9. Se debe dar seguimiento a los parámetros críticos de operación, para garantizar la consistencia del proceso establecido. Debe controlarse también el crecimiento celular, la pureza, rendimiento, así como la renovación del medio de cultivo.

9.10. Deben existir procedimientos y programas para el mantenimiento y uso de los filtros utilizados en la fabricación, así como efectuar la prueba de integridad antes y después de su uso.

9.11. Se debe garantizar que todos los métodos de esterilización empleados en los procesos de fabricación se encuentren validados.

9.12. Se debe contar con sistemas de inactivación biológica calificados, para el caso de efluentes que son potencialmente infecciosos, así como de los materiales utilizados en producción. Se debe contar con los procedimientos o instructivos de inactivación biológica cuando se manejen tejidos animales y cultivos celulares de microorganismos, particularmente cuando estos posean un alto riesgo de contaminación cruzada.

9.13. Los procesos de cosecha y purificación que remueven o inactivan al organismo productor, desechos celulares (minimizando la degradación, contaminación, y pérdida de calidad) deben asegurar que el producto intermedio o el principio activo se obtienen con una calidad consistente.

9.14. La remoción viral y los pasos para inactivación viral son pasos críticos para algunos procesos y deben llevarse a cabo de acuerdo a los procedimientos y dentro de sus parámetros validados.

9.15. Se deben tener precauciones adecuadas para prevenir una potencial contaminación viral desde los pasos preinactivación/eliminación viral y postinactivación/eliminación viral.

Por lo tanto, si se utilizan procesos abiertos de fabricación, estos se deben llevar a cabo en áreas que estén separadas de las otras actividades de procesamiento y que cuenten con manejadoras de aire separadas.

9.16. En caso de que los productos biológicos requieran el uso de transportes refrigerados, se debe validar el proceso y contar con registro de temperatura de la cámara desde la colocación de la carga hasta la entrega del producto cuando este proceso de transporte resulte crítico.

10. Preparaciones asépticas

10.1. Después de que son lavados, los componentes deben ser manejados al menos en un ambiente Grado D. El manejo de los materiales de partida y componentes estériles, a menos que estén sujetos a esterilización o filtración a través de un filtro de retención de microorganismos en el proceso, debe ser llevado a cabo en un ambiente Grado A con un área circundante Grado B.

10.2. La preparación de soluciones que serán esterilizadas por filtración durante el proceso debe llevarse a cabo en un ambiente Grado C (a menos que se use un sistema cerrado, por lo que en este caso un ambiente Grado D puede ser justificable). Si no son esterilizados por filtración (por lo tanto la manipulación debe ser aséptica) la preparación de materiales y productos debe ser hecha en un ambiente Grado A con un área circundante Grado B.

10.3. El manejo y llenado de productos preparados asépticamente, así como el manejo del equipo estéril expuesto, debe ser realizado en un ambiente Grado A con un área circundante Grado B.

10.4. La transferencia de contenedores parcialmente cerrados, como los usados en el secado por congelación, antes de que el cerrado se complete, debe ser llevado a cabo ya sea en un ambiente Grado A con un área circundante Grado B o en bandejas selladas transferidas en un ambiente Grado B.

10.5. La preparación y el llenado de ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones deben llevarse a cabo en un ambiente Grado A con área circundante Grado B cuando el producto esté expuesto y no es subsecuentemente filtrado.

10.6. Deben tomarse precauciones para minimizar la contaminación durante todas las etapas del proceso, incluyendo las etapas antes de la esterilización.

10.7. En general, las preparaciones que contienen microorganismos vivos no deben realizarse, ni los contenedores deben ser llenados en áreas usadas para el procesamiento de otros productos farmacéuticos. Sin embargo, previa evaluación del riesgo, puede justificarse el uso de instalaciones multiproducto, si el fabricante demuestra y valida la contención y descontaminación efectiva de los microorganismos vivos. A su vez, las vacunas que consisten de microorganismos inactivos o de fracciones de bacterias pueden ser dispensadas en los contenedores en los mismos sitios que otros productos farmacéuticos estériles, siempre que se cuente con procedimientos de inactivación y limpieza validados.

10.8. La validación de procesos asépticos debe incluir la prueba de simulación de un proceso usando un medio nutritivo (llenado de medios estériles, “llenado de caldos”). La selección de los medios nutritivos debe hacerse basándose en la forma de dosificación de los productos y la selectividad, claridad, concentración y adecuabilidad para la esterilización del mismo.

10.9. La prueba de simulación debe imitar lo más fielmente posible la rutina del proceso de manufactura aséptica incluyendo todas las etapas críticas subsecuentes a la manufactura excepto donde la actividad pueda llevar a cualquier contaminación microbiológica potencial.

10.10. Las pruebas de simulación de procesos deben realizarse como parte de la validación mediante la corrida de tres pruebas de simulación consecutivas satisfactorias. Estas pruebas deben ser realizadas después de cualquier modificación significativa del sistema de aire (HVAC), los equipos o los procesos. Las pruebas de simulación de procesos deben incorporar actividades e intervenciones de las que se conozca que ocurren durante la producción normal así como una situación del peor caso. Las pruebas de simulación de procesos deben ser representativas de cada turno y cambio de turno para atender cualquier característica relacionada con el tiempo y las operaciones. Adicionalmente, se deben realizar monitoreos periódicos como mínimo anualmente con una corrida satisfactoria por cada línea.

10.11. El número de contenedores usados para los llenados de medios deben ser suficientes para permitir una evaluación válida. Para pequeños lotes el número de contenedores a ser llenados con medios debe al menos igualar el tamaño de lote de producto. El objetivo debe ser cero crecimiento de microorganismos y debe aplicarse lo siguiente:

10.11.1. Cuando el llenado sea menos de 5000 unidades, no se debe detectar ninguna unidad contaminada.

10.11.2. Cuando el llenado sea de 5000 a 10000 unidades:

10.11.2.1 Una unidad contaminada debe resultar en una investigación, incluyendo consideración de un llenado repetido de medio.

10.11.2.2 Dos unidades contaminadas se consideran causa para una revalidación seguida de una investigación.

10.11.3. Cuando el llenado es mayor a 10000 unidades:

10.11.2.3 Una unidad contaminada debe resultar en una investigación;

10.11.2.4 Dos unidades contaminadas son consideradas como causa de revalidación después de una investigación.

10.12. Para cualquier tamaño de corrida, los incidentes intermitentes de contaminación microbiológica pueden ser indicadores de contaminación a bajo nivel que deben ser investigados.

La investigación de fallas significativas debe incluir el impacto potencial en el aseguramiento de la esterilidad de manufactura de lotes desde la última validación de llenado aséptico. Debe tenerse cuidado para asegurar que cualquier validación no comprometa el proceso.

10.13. La biocarga debe ser monitoreada antes de la esterilización. Deben existir límites de trabajo en cuanto a la contaminación inmediatamente antes de la esterilización, la cual está relacionada con la eficiencia del método a utilizar. El ensayo de biocarga debe ser realizado en cada lote tanto para los productos llenados asépticamente como para productos esterilizados terminalmente, la biocarga puede ser monitoreada solo en intervalos adecuadamente programados. Para sistemas de liberación paramétricos, los ensayos de biocarga deben ser realizados en cada lote y considerados como un control en proceso. Cuando sea apropiado, el nivel de endotoxinas debe ser monitoreado. Todas las soluciones, particularmente las infusiones de gran volumen, deben pasar a través de un filtro retenedor de microorganismos, si es posible debe instalarse inmediatamente antes del llenado.

11. Esterilización

11.1. Cada vez que sea posible, los productos a esterilizar deben ser terminalmente esterilizados por calor en su contenedor final. Cuando no sea posible realizar esterilización terminal mediante calor debido a la inestabilidad de una formulación o la incompatibilidad de un tipo de envase (necesariamente a la administración de los productos, por ejemplo frascos plásticos goteros), una decisión debe tomarse para usar un método alternativo de esterilización terminal que siga a la filtración y/o al procesamiento aséptico.

11.2. La contaminación microbiológica de materiales de partida debe ser mínima y su biocarga debe ser monitoreada antes de la esterilización. Las especificaciones deben incluir requerimientos de calidad microbiológica cuando esta necesidad ha sido indicada mediante monitoreo.

11.3. Los indicadores biológicos deben ser considerados solo como un método adicional de monitoreo del proceso de esterilización. Estos deben ser almacenados y usados de acuerdo a las instrucciones de manufactura, y su calidad debe ser verificada mediante controles positivos. Si estos son usados, se deben tomar precauciones estrictas para evitar cualquier transferencia de contaminación microbiológica desde estos.

11.4. Los patrones de validación de carga deben ser establecidos para todos los procesos de esterilización.

11.5. Los registros de esterilización deben estar disponibles para cada corrida. Estos deben ser aprobados como parte del proceso de liberación de lote.

12. Esterilización terminal

12.1. *Esterilización por calor: Tener en cuenta lo descrito en el Informe 32 de la OMS.*

12.2. *Esterilización mediante calor húmedo: Además de lo establecido en el Informe 32 de la OMS, es necesario tener en cuenta lo siguiente:*

12.2.1. Se deben monitorear en el proceso la temperatura y presión de los ciclos. Los instrumentos de control normalmente deben ser independientes de los instrumentos de monitoreo y las gráficas de control. Cuando se cuenta con sistemas de control y monitoreo automatizados, previamente deben ser validados para asegurar que los requerimientos para los procesos críticos se cumplan. Las fallas de los sistemas de control y monitoreo y de los ciclos deben ser registrados por el sistema y revisados por el operador. La lectura del indicador independiente de la temperatura debe ser rutinariamente revisada contra la lectura del registrador durante el periodo de esterilización. Para los esterilizadores ajustados con un drenaje en el fondo de la cámara, también es necesario registrar la temperatura en esta posición a lo largo del periodo de esterilización. Se deben realizar pruebas frecuentes de fugas en la cámara cuando una fase de vacío hace parte del ciclo.

12.2.2. Debe tenerse cuidado para asegurar que el vapor utilizado para la esterilización sea de calidad adecuada (análisis químico, microbiológico y de endotoxinas del condensado y análisis físico del vapor, tal como ocurre con gases secos, supercalientes y no condensables) y que no contenga aditivos en un nivel que pueda causar contaminación del producto o equipo. El vapor usado para la esterilización debe ser evaluado regularmente.

12.3. *Esterilización mediante calor seco: Tener en cuenta lo descrito en el Informe 32 de la OMS.*

12.4. *Esterilización por radiación: Tener en cuenta lo descrito en el Informe 32 de la OMS.*

12.5. *Esterilización por gases (óxido de etileno y vapor de peróxido de hidrógeno) y sustancias químicas: Además de lo establecido en el Informe 32 de la OMS, es necesario tener en cuenta lo siguiente:*

12.5.1. La esterilización por gases y sustancias químicas debe ser usada solamente para productos terminados cuando no hay otra alternativa.

12.5.2. Después de la esterilización, la carga debe ser almacenada de modo controlado en condiciones ventiladas para permitir que las concentraciones de gas residual y productos de reacción disminuyan a niveles establecidos. Este proceso debe ser validado.

13. **Manipulación aséptica y esterilización mediante filtración**

13.1. El objetivo de la manipulación aséptica es mantener la esterilidad de un producto que es manufacturado a partir de materiales que han sido esterilizados previamente por alguno de los métodos indicados arriba (ver secciones 11 y 12).

13.2. Las condiciones de operación deben ser tales que prevengan la contaminación microbiológica.

13.3. Para mantener la esterilidad de los componentes y el producto durante el procesamiento aséptico, se necesita prestar especial atención a:

13.3.1. El ambiente.

13.3.2. Personal.

13.3.3. Superficies críticas.

13.3.4. La esterilización de los contenedores o envases y los procedimientos de transferencia.

13.3.5. El periodo máximo de retención del producto antes del llenado en los contenedores finales; y 13.3.6. El filtro de esterilización.

14. Tecnología de aislamiento

14.1. El uso de tecnología de aislamiento para minimizar la intervención humana en las áreas de procesamiento puede resultar en un decrecimiento significativo en el riesgo de contaminación microbiológica proveniente del ambiente en productos manipulados asépticamente. Hay muchos diseños posibles de aisladores y dispositivos de transferencia. El aislante y el ambiente de trasfondo deben ser diseñados de modo que la calidad de aire requerida para cada zona pueda determinarse. Los aisladores son construidos de varios materiales tendientes a disminuir las fugas. Los dispositivos de transferencia pueden variar de diseños de una puerta a doble puerta hasta sistemas completamente sellados que incorporan mecanismos de esterilización.

14.2. La transferencia de materiales hacia y desde la unidad es una de las fuentes más grandes de contaminación. En general el área dentro del aislante es la zona local para manipulaciones de alto riesgo, aunque se reconoce que pueden no existir flujos de aire unidireccionales en la zona de trabajo de todos los aisladores y dispositivos de transferencia.

14.3. La clasificación de aire requerida para el ambiente circundante depende del diseño del aislador y de sus aplicaciones. Debe ser controlado, y para procesamiento aséptico este debe ser como mínimo Grado D.

14.4. Los aisladores deben ser introducidos solo después de un proceso de validación apropiado. En la validación debe tenerse en cuenta todos los factores críticos de la tecnología del aislador, por ejemplo, la calidad del aire dentro y fuera (área circundante) del mismo, su sanitización, los procesos de transferencia y su integridad.

14.5. El monitoreo del aislador debe ser realizado rutinariamente y debe incluir pruebas de fugas frecuentes y del sistema de guante/manga.

15. Tecnología de soplado/llenado/sellado

15.1. Las unidades de soplado, llenado, sellado son equipos construidos en los cuales, en una de las operaciones continuas, los envases son formados a partir de un granulado termoplástico, llenados y luego sellados, todo por un

equipo automático. El equipo de soplado/ llenado/sellado usado para la producción aséptica, debe estar adaptado a un ducto de suministro de aire Grado A que puede ser instalado en un ambiente Grado C, si se asegura que son utilizados uniformes para Grado A o B. El ambiente debe cumplir con los límites de partículas viables y no viables cuando no se está en uso (En reposo) y el límite de partículas viables solo cuando se está operando. El equipo de soplado/llenado/sellado usado para la manufactura de productos que son esterilizados de manera terminal deben ser instalados en un ambiente Grado D como mínimo.

15.2. Si esta tecnología será utilizada, se debe prestar atención especial a lo siguiente:

15.2.1. Diseño y calificación del equipo.

15.2.2. Validación y reproducibilidad de limpieza en el sitio y esterilización en el sitio.

15.2.3. Ambiente del área circundante al área limpia en el cual el equipo está instalado.

15.2.4. Capacitación y dotación (uniforme) del operador; e

15.2.5. Intervenciones mecánicas en la zona de trabajo del equipo incluyendo cualquier ensamblaje aséptico antes del inicio de la operación.

16. Acabado de productos estériles

16.1. Los envases finales se deben sellar mediante procesos validados. Los envases cerrados mediante fusión, por ejemplo ampollas plásticas o de vidrio, deben estar sujetas a una prueba de integridad al 100%. Las muestras de otros envases deben ser revisadas respecto a integridad de acuerdo a procedimientos apropiados.

16.2. El sistema de cierre de viales manufacturados por llenado aséptico no están completamente integrados hasta que la tapa de aluminio haya sido grafada en el vial tapado.

El ajuste de la tapa debe por lo tanto ser realizado tan pronto como sea posible después de la inserción del tapón.

16.3. Dado que el equipo de grafado de viales puede generar grandes cantidades de partículas no viables, el equipo debe estar ubicado en una estación separada equipada con una adecuada extracción de aire.

16.4. La inserción de tapones en los viales puede hacerse como parte de un proceso aséptico empleando tapones esterilizados o como un proceso limpio fuera del núcleo aséptico. Donde esta línea haya sido acoplada, los viales deben estar protegidos mediante condiciones Grado A hasta el punto de dejar el área aséptica de procesamiento, y por lo tanto los viales con tapón deben ser protegidos con una provisión de aire Grado A, hasta que hayan sido grafados.

16.5. Los viales que salgan sin tapón o lo tengan mal puesto deben ser rechazados antes del grafado. Donde se requiera intervención humana en la estación de tapado, debe ser usada una tecnología apropiada para prevenir el contacto directo con los viales y minimizar la contaminación microbiológica.

16.6. Las barreras de acceso restringidas y los aisladores pueden ser beneficiosos para asegurar las condiciones requeridas y minimizar la intervención humana directa hacia la operación de tapado.

16.7. Los contenedores sellados bajo vacío deben ser evaluados mediante mantenimiento de ese vacío después de un periodo apropiado y predeterminado.

16.8. Los envases de producto parenteral deben ser inspeccionados individualmente con el fin de detectar contaminación extraña u otros defectos. Cuando la inspección se lleva a cabo visualmente esta debe ser hecha bajo condiciones adecuadas y controladas de iluminación y fondo. Los inspectores deben someterse a controles regulares de vista, con anteojos y/o lentes de contacto puestos si los usan normalmente, y durante las inspecciones deben tener descansos frecuentes. Donde otros métodos de inspección sean usados, el proceso debe ser validado y el desempeño del equipo debe ser verificado a intervalos. Los resultados deben ser registrados.

16.9. Debe demostrarse que los patrones del flujo de aire no presentan un riesgo de contaminación; por ejemplo, debe tenerse cuidado de asegurar que las partículas de una persona, operación o equipo generador de estas, no sean transmitidas a una zona de mayor riesgo de producción.

16.10. Debe estar instalado un sistema de alerta para indicar fallas en la provisión de aire. Los indicadores de diferenciales de presión deben ser ajustados entre áreas donde esta diferencia es importante, y los diferenciales de

presión deben ser regularmente registrados si hay fallas y generar una alarma.

16.11. Se debe documentar las consideraciones para restringir el acceso innecesario a las áreas de llenado crítico; por ejemplo las zonas de llenado Grado A, por medio de barreras físicas.

17. Rotulación

17.1. Todos los productos se identificarán claramente con una etiqueta. Estas deben quedar permanentemente adheridas a los envases cualesquiera sean las condiciones de almacenamiento, y una parte del envase deberá dejarse sin cubrir para permitir inspeccionar el contenido.

17.2. La información que figura en la etiqueta del envase y del empaque deberá ser aprobada por la Entidad Regulatoria.

18. Registros de la producción de los lotes y registros de la distribución

18.1. Los registros de la producción de los lotes deben proporcionar los datos completos de la historia de fabricación de cada lote de la preparación biológica completos; para demostrar que esta ha sido fabricada, aprobada, envasada y distribuida de acuerdo con los procedimientos reglamentarios.

18.2. Habrá que preparar un registro por separado para cada lote del producto biológico que contenga la siguiente información:

18.2.1. El nombre y dosificación del producto.

18.2.2. La fecha de fabricación.

18.2.3. El número de identificación del lote.

18.2.4. La formulación completa del lote, inclusive la identificación del material de siembra o materias primas.

18.2.5. El número del lote de cada componente utilizado en la formulación.

18.2.6. El rendimiento obtenido en las distintas etapas de la fabricación del lote.

18.2.7. Un registro debidamente firmado de cada etapa seguida, las precauciones tomadas y las observaciones especiales efectuadas durante toda la fabricación del lote.

18.2.8. Un registro de todas las pruebas de control realizadas durante el proceso y de los resultados obtenidos.

18.2.9. Una nuestra de la etiqueta.

18.2.10. La identificación de los materiales de empaque, los envases y cierres usados.

18.2.11. La firma con fecha del experto encargado de aprobar las operaciones de fabricación.

18.2.12. Un informe analítico, fechado y firmado por el experto a cargo, que indique si el lote se ajusta a las especificaciones descritas en el procedimiento normal de operación registrado con el servicio nacional de control.

18.2.13. Un registro de la decisión concerniente a la autorización o rechazo del lote por el departamento de control de la calidad y, de haberse rechazado el lote, un registro de su eliminación o destino.

18.2.14. Los registros de producción se conservarán por un período mínimo de dos años después de la fecha de caducidad de cada lote del producto biológico y estarán siempre a disposición de la Entidad Regulatoria.

18.3. Los registros deben suministrar los datos que permitan seguir todas las fases de la fabricación y pruebas de un lote, inclusive los referentes a la esterilización de todos los equipos, utensilios y materiales empleados en su fabricación. Los registros de distribución deben llevarse de manera tal que, en caso necesario, sea posible retirar rápidamente del comercio cualquier lote en particular.

19. Garantía y control de la calidad

19.1. El departamento de garantía y control de la calidad tendrá las siguientes obligaciones principales:

19.1.1. Preparar instrucciones detalladas para cada prueba y análisis.

19.1.2. Velar por la identificación y separación adecuadas de las muestras para las pruebas a fin de evitar confusiones y la contaminación cruzada.

19.1.3. Asegurar que se efectúen la vigilancia del ambiente y la comprobación del equipo cuando sea pertinente para evaluar la suficiencia de las condiciones de fabricación.

19.1.4. Autorizar el uso o rechazar la materia prima y los productos intermedios cuando sea necesario.

19.1.5. Autorizar el uso o rechazar los materiales para el empaque y rotulación y los recipientes definitivos en que se colocarán los medicamentos.

19.1.6. Autorizar el uso o rechazar cada uno de los lotes de la preparación acabada.

19.1.7. Evaluar la suficiencia de las condiciones en que se almacenan la materia prima, los productos intermedios y las preparaciones biológicas manufacturadas.

19.1.8. Evaluar la calidad de los productos acabados, de la materia prima y, cuando aplique, de los productos intermedios.

19.1.9. Evaluar la estabilidad de los productos acabados y de la materia prima y, cuando aplique, de los productos intermedios. Lo anterior, sin perjuicio de la entrega de la información de la estabilidad de la materia y los productos intermedios, cuando el solicitante no sea el fabricante de los mismos.

19.1.10. Establecer fechas de caducidad de acuerdo con el periodo de vigencia relacionado con las condiciones de almacenamiento especificadas.

19.1.11. Establecer y, cuando sea necesario, revisar los procedimientos de control y las especificaciones.

19.1.12. Encargarse del examen de las preparaciones devueltas para determinar si esas preparaciones deben autorizarse, volver a prepararse o destruirse; habrá que llevar registros adecuados de la distribución de esas preparaciones.

19.2. El laboratorio de control de la calidad de un fabricante debe estar separado de las áreas de producción e, idealmente, en un edificio independiente. El laboratorio de control debe tener el diseño, tamaño y equipos necesarios para ser una unidad completa, con espacio adecuado para almacenar documentos y muestras, preparar los registros y realizar las pruebas necesarias.

19.3. Los procedimientos de control durante el proceso desempeñan una función especialmente importante para asegurar la calidad uniforme de los productos biológicos. Las pruebas que son esenciales para el control de la calidad pero no pueden efectuarse en el producto final deben realizarse en una etapa apropiada de la producción.

19.4. Se debe garantizar la realización de los análisis de calidad para materias primas y productos terminados acorde con lo establecido en las farmacopeas oficiales vigentes, para los casos en que no sean métodos farmacopéicos se debe realizar una descripción de los métodos analíticos: físicos, químicos y biológicos, así como los protocolos e informes de validación correspondientes, realizados por el fabricante. Los métodos analíticos modificados también requieren de validación.

19.5. Todas las pruebas cualitativas y cuantitativas mencionadas en las especificaciones para las materias primas pueden ser sustituidas por un sistema de certificados emitidos por el productor de la materia prima, siempre que haya antecedentes de una producción digna de confianza, se inspeccione periódicamente el establecimiento del productor, y el fabricante realice al menos una prueba específica de identificación de la materia prima.

19.6. Se retendrán muestras de los productos intermedios y finales en cantidad suficiente y en condiciones apropiadas de almacenamiento para poder repetir o confirmar el control de un lote. No es necesario, sin embargo, retener muestras de referencia de ciertas materia primas, como, por ejemplo, los componentes de los medios de cultivo.

19.7. Ciertas operaciones requieren la continua vigilancia de los datos durante el proceso de producción, por ejemplo, la vigilancia y el registro de los parámetros físicos durante la fermentación.

19.8. Se tendrán especialmente en cuenta los requisitos de control de la calidad y en la fabricación de productos

biológicos mediante cultivos continuos.

Referencias

1. Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos. En:

Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas.

32o informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992 (OMS, Serie de Informes Técnicos número 823), Anexo 1.

2. Prácticas adecuadas para la fabricación de productos biológicos. En:

Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas.

33o informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1993 (OMS, Serie de Informes Técnicos número 834), Anexo 3.

3. Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. 40o informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1990 (OMS, Serie de Informes Técnicos, número 800).

4. Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. 42o informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 1992 (OMS. Serie de Informes Técnicos, número 822).

5. Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Farmacéuticos Estériles. En:

Organización Mundial de la Salud, Serie de Informes Técnicos número 961 Informe 45o, Anexo 7., Suiza, 2011.

6. Laboratory biosafety manual, 2o ed. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1993.

7. Quality management for chemical safety testing. Ginebra. Organización Mundial de la Salud, 1992 (Criterios de Salud Ambiental, número 141).

8. Farmacopeas oficiales en Colombia en sus ediciones vigentes.

ANEXO 2.

INSTRUMENTO DE VERIFICACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS CRITERIOS DE CALIFICACIÓN.

C: Crítico:	El incumplimiento de este numeral tiene alto impacto en la calidad, seguridad y eficacia del producto Biológico.
M: Mayor:	El incumplimiento de este numeral tiene impacto en la calidad del producto Biológico o Biotecnológico.
I: Informativo:	No tiene impacto sobre la calidad del medicamento, sin embargo es importante para contextualizar el proceso a auditar.

Los elementos objeto de inspección de cada sección se presentan en forma de lista de preguntas referidas al ítem correspondiente de las Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica (BPM) como lista de comprobación. Las preguntas se refieren a los diversos aspectos del cumplimiento de las BPM específicamente relacionadas con la producción y el control de productos biológicos.

La presente guía se considera complementaria a las normas generales establecidas en el Informe 32 de la OMS y la Guía de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción Farmacéutica, para la obtención del certificado de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, el cual fue acogido mediante Resolución 1087 de 2001.

<TABLA NO INCLUIDA. VER ORIGINAL EN DIARIO OFICIAL No. 49.736 de 24 de diciembre de 2015, PUBLICADO EN LA PÁGINA WEB www.imprenta.gov.co>

□

Disposiciones analizadas por Avance Jurídico Casa Editorial Ltda.
Normograma del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA
n.d.
Última actualización: 30 de agosto de 2024 - (Diario Oficial No. 52.847 - 13 de agosto de 2024)