

Publica Resolución N° 339-2014 (COMIECO-LXVII) del 25/04/2014 y sus Anexos: "Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11/.03.42:07 Productos Farmacéuticos Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica  
N° 38732-S-COMEX-MEIC

EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA,

LA MINISTRA DE SALUD Y LOS MINISTROS DE COMERCIO EXTERIOR  
Y DE ECONOMÍA, INDUSTRIA Y COMERCIO

De conformidad con las facultades y atribuciones que les conceden los artículos 50, 140 incisos 3). 8). 10). 18) y 20); y 146 de la Constitución Política: los artículos 4. párrafo :2 de la Ley General de la Administración Pública, Ley N° 6227 del 02 de mayo de 1978; los artículos 1. 3. 5. 7, 15.26,30. 36. 37. 38. 39. 46. 52 y 55 del Protocolo Centroamericana. Ley de Aprobación N° 7629 del 26 de septiembre de 1996: y

CONSIDERANDO:

I.- Que el Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO). mediante la Resolución N° 339-2014 (COMIECO-LXVII) de fecha 25 de abril de 2014. en el marco de la Aduanera Centroamericana. aprobó el "Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42.07 Productos Farmacéuticos Medicamentos Para Uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica" (Anexo 1) y la "Guía de Verificación del Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42.07 Reglamento Técnico sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica" (Anexo 2), ambos en la forma que aparecen en los Anexos a la Resolución en mención,

II.- Que Costa Rica mediante el Decreto Ejecutivo N° 35994-S del 19 de abril de 2010: promulgó el "Reglamento Técnico sobre buenas prácticas de Manufactura Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano", publicado en el Diario Oficial La Gaceta N° 91 del 12 de mayo de 2010: por lo que al emitir el Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericano RTCA 11.03.42.07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos Para Uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica" (Anexo 1) y el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.12.07 Reglamento Técnico sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica. Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano" (Anexo 2) a la Resolución N° 339-2014 (COMIECO-LXVII) del 25 de abril de 2014, es necesario derogar y adecuar las referencias normativas en la reglamentación técnica centroamericana, de conformidad con la parte dispositiva de dicha Resolución.

III.- Que en cumplimiento de lo indicado en dicha Resolución, se procede a su publicación.

Por tanto;

DECRETAN:

Publicación de la Resolución N° 339-2014 (COMIECO-LXVII) de fecha 25 de abril

de 2014 Y sus Anexos: "Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11/.03.42:07

Productos Farmacéuticos. Medicamentos Para Uso Humano. Buenas Prácticas de

Manufactura para la Industria Farmacéutica" (Anexo 1) y "Guía de Verificación del

Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07 Reglamento Técnico sobre

Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica. Productos

Farmacéuticos y Medicamentos de uso Humano" (Anexo 2).

Artículo 1.- Publíquense la Resolución N° 339-2014 (COM I ECO-LXVII) del Consejo de Ministros de Integración Económica de fecha 25 de abril de 2014 y sus Anexos 1 y 2. "Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42.07 Productos Farmacéuticos Medicamentos para uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica" (Anexo 1) y la "Guía de Verificación del Reglamento Técnico sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica Productos Farmacéuticos y Medicamentos de uso Humano" (Anexo 2), y

RESOLUCIÓN No. 339-2014 (COMIECO-LXVII)

EL CONSEJO DE MINISTROS DE INTEGRACIÓN ECONÓMICA

CONSIDERANDO:

Que de conformidad con los artículos 38, 39 y 55 del Protocolo al Tratado General de Integración Económica Centroamericana -Protocolo de Guatemala-, modificado por el Consejo de Ministros de Integración Económica tiene bajo su competencia los asuntos de la Integración Económica Centroamericana y, como tal, le corresponde aprobar los actos

Que de acuerdo con el artículo 15 de ese mismo instrumento jurídico regional, los Estados Parte tienen el compromiso de constituir una Unión Aduanera entre sus territorios de manera progresiva, sobre la base de programas que se establezcan al efecto, aprobados por consenso;

Que en el marco del proceso de conformación de la Unión Aduanera, los Estados Parte han alcanzado importantes acuerdos en materia de Buenas Prácticas de Manufactura Humano, que requieren la aprobación del Consejo;

Que los Estados Parte, en su calidad de Miembros de la Organización Mundial del Comercio (OMC), notificaron al Comité de Obstáculos Técnicos al Comercio, de conformidad con el Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio, el Proyecto de Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica;

Que los Estados Parte, concedieron un plazo prudencial a los Estados Miembros de la OMC para hacer observaciones al proyecto de Reglamento notificado tal y como lo establece el Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio, observaciones que fueron debidamente analizadas y atendidas en lo pertinente;

Que de conformidad con el Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio, los Miembros preverán un plazo prudencial entre la aprobación de los reglamentos técnicos y la adaptación de sus productos o sus métodos de producción a lo establecido en los reglamentos;

Que de conformidad con el párrafo 3 del artículo 55 del Protocolo de Guatemala, se recabó la opinión del Comité Consultivo de Integración Económica,

POR TANTO:

Con fundamento en lo dispuesto en los artículos 1, 3, 5, 7, 15, 26, 30, 36, 37, 38, 39, 46, 52 y 55 del Protocolo al Tratado General de Integración Económica Centroamericana,

RESUELVE:

1. Aprobar el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA Y SU GUIA DE VERIFICACIÓN, en la forma que aparece en el Anexo de la presente Resolución y que forma parte integrante de la misma.

2. A partir de la vigencia del RTCA 11,03.42:07 Productos Farmacéuticos, Medicamentos de Uso Humano, Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, se establecerá un periodo transitorio de 2 años, durante el cual se deberá cumplir el 80% de cada uno de los puntos críticos, mayores y menores, de la Guía de Verificación anexa al Reglamento, y al menos el 90% de cada uno de los puntos críticos, mayores y menores de dicha Guía. En el caso de Panamá durante este periodo transitorio de 2 años solicitará los puntos críticos mayores y menores.

Para el caso de El Salvador, Guatemala, Nicaragua y Panamá se exigirá el cumplimiento del 100% de los puntos críticos, así como los mayores y menores incluidos en la Guía de Verificación en vigencia del Reglamento.

Sin perjuicio de lo dispuesto en los párrafos anteriores, los Estados Parte podrán adelantarse en el cumplimiento de los plazos establecidos en esta Resolución.

No obstante lo anterior, los plazos transitorios no aplicarán en el caso de Costa Rica, país en el que se deberá cumplir el 100% de los puntos críticos, así como los mayores y menores en vigencia de la entrada en vigor de este Reglamento.

En el caso de Honduras, para la evaluación del cumplimiento del Reglamento se aplicará la Guía de Verificación en base a Gestión de Riesgo, al mismo tiempo se solicitará a los titulares de los certificados emitidos y enviar los informes de las inspecciones de Buenas Prácticas de Manufactura a solicitud de las Autoridades Reguladoras Nacionales de los Estados Partes.

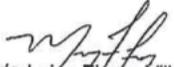
Para efectos del registro y procedimiento de reconocimiento de registro, Honduras aceptará los certificados de Buenas Prácticas de Manufactura emitidos por las autoridades competentes de los Estados Partes que se cumpla con los porcentajes en los plazos establecidos en los párrafos anteriores, Asimismo, para efectos del registro y procedimiento de reconocimiento de registro de Buenas Prácticas de manufactura emitido por la autoridad competente de Honduras, deberá cumplir con los porcentajes en los plazos establecidos en los párrafos anteriores,

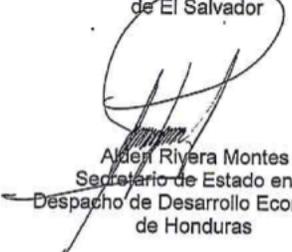
3. Los laboratorios que demuestren en cualquier momento el cumplimiento del 100% de los puntos críticos, mayores y menores, establecidos en la Guía de Verificación de Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica. Medicamentos de Uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, se les aplicará el procedimiento de reconocimiento del registro sanitario de Buenas Prácticas de Manufactura que entró en vigencia dicho Reglamento o no hayan transcurrido los plazos de implementación indicados en el párrafo 2 de la presente resolución. Esto no afectará lo establecido en el artículo 3 y 7 de la Resolución 99-2002 (COMIECO-XXV) (procedimiento ágil entre El Salvador, Guatemala, Honduras y Nicaragua) ni dará derecho a que laboratorios que no cumplan con el 100% de los puntos críticos en los países cuya legislación interna así lo exija. Al entrar en vigencia el RTCA 11.03.42:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura, los artículos 3 y 7 de la Resolución 93-2002 (COMIECO-XXIV) quedarán sin efecto.

4. La presente Resolución entrará en vigencia el 25 de abril de 2016 y será publicada por los Estados Parte, sin embargo, el párrafo 3 de la misma entrará en vigor a partir del 1 de mayo de 2016.

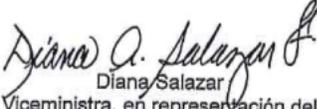
  
Fernando Ocampo Sánchez  
Viceministro en representación de la  
Ministra de Comercio Exterior  
de Costa Rica

  
José Armando Flores Alemán  
Ministro de Economía  
de El Salvador

  
María Luisa Flores Villagrán  
Viceministra, en representación del  
Ministro de Economía  
de Guatemala

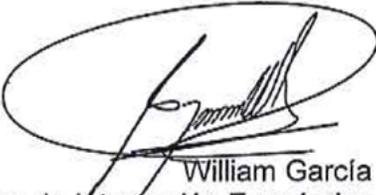
  
Alder Rivera Montes  
Secretario de Estado en el  
Despacho de Desarrollo Económico  
de Honduras

  
Orlando Solórzano Delgadillo  
Ministro de Fomento, Industria  
y Comercio  
de Nicaragua

  
Diana Salazar  
Viceministra, en representación del  
Ministro de Comercio e Industrias  
de Panamá

infrascrito Director de Integración Económica de la Secretaría de Integración Económica Centroamericana (SIECA) CERTIFICA: Que las tres (3) fotocopias que anteceden únicamente en su anverso, así como las ciento sesenta y ocho (168) del anexo adjunto, impresas únicamente en su anverso, rubricadas y selladas con el sello de la Resolución No. 339-2014 (COMIECO-LXVII), adoptada por el Consejo de Ministros de Integración Económica, el veinticinco de abril de dos mil catorce, de cuyos originales se reprodujo la presente publicación, extendiendo la presente copia certificada en la ciudad de Guatemala, el treinta de abril de dos mil catorce. -----



  
William García  
Director de Integración Económica  
a cargo de la Secretaría General

ANEXO DE LA RESOLUCIÓN No. 339-2014 (COMIECO-LXVII)

REGLAMENTO

TÉCNICO

CENTROAMERICANO

PRODUCTOS FARMACEUTICOS

MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LA INDUSTRIA

FARMACEUTICA

Correspondencia: Este reglamento tiene correspondencia con el informe 32 elaborado por el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud.

Reglamento Técnico Centroamericano editada por:

RTCA 11.03.42:07

- . Ministerio de Economía, MINECO
- . Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica, OSARTEC
- . Ministerio de Fomento, Industria y Comercio, MIFIC
- . Secretaria de Industria y Comercio, SIC
- . Ministerio de Economía, Industria y Comercio, MEIC

Los respectivos Comités Técnicos de Normalización a través de los Entes de Normalización de los Estados Miembros que Integran la Región Centroamericana, y sus representantes, realizaron el estudio o la adopción de los Reglamentos Técnicos. Están integrados por representantes de la Empresa Privada, Gobierno, Organismos de Protección al Consumidor y

Este documento fue aprobado como Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07 PRODUCTOS FARMACEUTICOS. MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LA INDUSTRIA FARMACEUTICA, por los Subgrupos de Medidas de Normalización y Medicamentos y Productos Afines de la Región Centroamericana. La oficialización de este Reglamento Técnico fue aprobada por el Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO).

## **MIEMBROS PARTICIPANTES DEL COMITÉ**

### **Por Guatemala:**

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

### **Por El Salvador:**

Dirección Nacional de Medicamentos

### **Por Nicaragua:**

Ministerio de Salud

### **Por Honduras:**

Secretaría de Salud Pública

### **Por Costa Rica**

Ministerio de Salud

## **1. OBJETO**

El presente reglamento técnico establece los principios y directrices de las Buenas Prácticas de Manufactura que regulan todos los procedimientos involucrados en la fabricación de medicamentos para asegurar la eficacia, seguridad y calidad de los mismos.

## **2. AMBITO DE APLICACION**

Es de aplicación a los laboratorios fabricantes de productos farmacéuticos en los países centroamericanos.

### 3. DOCUMENTOS A CONSULTAR

Para la adecuada interpretación y aplicación del presente reglamento se podrá consultar los siguientes documentos:

-Informe 32. Serie de informes técnicos 823, Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones Farmacéuticas Ginebra 1992

-Guía de inspección y auto inspección de Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica de los países centroamericanos.

### 4. RELACIÓN ENTRE OPERACIONES DE FABRICACIÓN Y LICENCIA SANITARIA/PERMISO SANITARIO DE FUNCIONAMIENTO.

El laboratorio fabricante velará porque todas las operaciones de fabricación se lleven a cabo de conformidad con la información aprobada en la Licencia Sanitaria o Permiso Sanitario emitido por la Autoridad Reguladora del país.

### 5. DEFINICIONES

Para los efectos de este reglamento se establecen las siguientes definiciones:

**5.1 Acondicionamiento:** todas las operaciones, incluidos el llenado y el etiquetado, necesarias para convertir un producto a granel en producto terminado.

**5.2 Agua calidad farmacéutica o purificada:** es el agua tratada que se emplea como excipiente en la producción de preparaciones no parenterales y en otras aplicaciones farmacéuticas en determinados equipos y componentes que entran en contacto con el producto no parenteral.

**5.3 Agua para inyección:** es el agua que se emplea como excipiente en las preparaciones parenterales y en otras preparaciones donde se debe controlar el contenido de microorganismos y partículas farmacéuticas tal como para la limpieza de determinados equipos y componentes que entran en contacto con el producto parenteral,

**5.4 Aprobado:** condición que se establece cuando los resultados de las pruebas cumplen con las especificaciones establecidas, para que los componentes de la formulación de productos semielaborados y productos terminados puedan ser usados o distribuidos.

**5.5 Aseguramiento de la calidad:** es el conjunto de medidas y procedimientos definidos con el fin de asegurar que los productos elaborados sean de la calidad necesaria.

**5.6 Área limpia:** área que cuenta con un control definido del medio ambiente respecto a la contaminación con partículas, microorganismos, con instalaciones construidas para evitar la introducción, generación y retención de contaminantes dentro del área.

**5.7 Área aséptica:** es el área limpia que cumple con los requisitos de aire grado A, establecido en el anexo A de este reglamento.

**5.8 Área segregada:** espacio separado físicamente y autónomo de otras áreas, destinadas a la producción de productos específicos. Debe tener una esclusa, un sistema de ventilación y personal que evite la contaminación y la contaminación cruzada.

**5.9 Autoridad reguladora:** es la autoridad sanitaria de cada uno de los países centroamericanos.

**5.10 Autoinspección:** inspección efectuada por personal técnico calificado propio de la Empresa; que evalúa periódicamente el cumplimiento de las buenas prácticas de

**5.11 Auditoría:** revisión de actividades específicas efectuada con la finalidad de establecer el cumplimiento de los procedimientos establecidos según buenas prácticas de

**5.12 Auditoría de la calidad:** consiste en un examen y evaluación parcial o total del sistema de calidad con el propósito de cumplir y mejorarlo.

**5.13 Buenas prácticas de laboratorio:** conjunto de normas, procedimientos operativos y prácticas, para garantizar que los datos generados por un laboratorio o reproducibles y de calidad.

**5.14 Buenas prácticas de manufactura:** conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de los lotes de productos farmacéuticos

**5.15 Calibración:** proceso mediante el cual se establece si el desempeño de un instrumento satisface las especificaciones establecidas.

**5.16 Calidad:** naturaleza esencial de un producto y la totalidad de sus atributos y propiedades, las cuales determinan su idoneidad para los propósitos a los cuales se de

**5.17 Calificación de equipo:** acción de demostrar y documentar que el equipo o los sistemas auxiliares están correctamente instalados, trabajan y conducen realmente

**5.18 Certificado de análisis o informe de análisis:** documento que especifica el resultado de las pruebas, de una muestra representativa del material evaluado,

**5.19 Código o número de lote:** combinación de letras, número o símbolos que sirven para la identificación de un lote y bajo el cual se amparan todos los documentos r

**5.20 Contaminación:** es la presencia de entidades físicas, químicas y biológicas indeseables,

**5.21 Contaminación cruzada:** contaminación de un material o de un producto semielaborado o de un producto terminado con otro material o producto durante el proce

**5.22 Contrato a terceros:** instrumento público debidamente autorizado en el que se acuerda la realización de la producción, el análisis o ambos en los productos farma

**5.23 Control de calidad:** sistema planificado de actividades cuyo propósito es verificar la calidad del producto.

**5.24 Control de cambios:** programa destinado a documentar cualquier cambio o variación, planeada o temporal, a un proceso validado de manufactura.

**5.25 Control de proceso:** pruebas, ensayos y mediciones efectuadas durante la elaboración de un producto, incluyendo su acondicionamiento destinado para asegurar especificaciones,

**5.26 Cuarentena:** situación de aislamiento de materiales tales como materias primas, material de acondicionamiento, productos semielaborados, a granel o terminados, control de calidad para su aprobación o rechazo.

**5.27 Concentración:** es la cantidad de principio activo presente en el medicamento reportada en el sistema de unidades de medición definidas internacionalmente, (SI)

**5.28 Devolución:** retorno de un medicamento al fabricante o distribuidor.

**5.29 Eficacia:** capacidad de un medicamento para producir los efectos terapéuticos propuestos,

**5.30 Envase primario o empaque primario:** es todo recipiente que tiene contacto directo con el producto, con la misión específica de protegerlo de su deterioro durante la manipulación.

**5.31 Envase secundario o empaque secundario:** envase definitivo de distribución y comercialización o material de empaque dentro del cual se coloca el envase primario.

**5.32 Esclusa:** un lugar cerrado, con dos puertas, que se interpone entre dos o más ambientes con diferentes requerimientos de limpieza.

**5.33 Especificaciones:** Descripción de los requisitos que debe satisfacer el material inicial, el material de empaque y los productos intermedios, a granel y terminados, físicas, químicas y de ser posible biológicas.

**5.34 Estabilidad:** capacidad que tiene un producto, de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales, dentro de las especificaciones establecidas.

**5.35 Estándar de referencia primario:** aquella sustancia que ha demostrado, va través de una serie de análisis, ser un material de alta pureza obtenido de una fuente primaria.

**5.36 Estándar de referencia secundario:** sustancia de calidad y pureza establecida, comparada con un estándar de referencia primario, usado como estándar de referencia.

**5.37 Experto:** persona que debe poseer educación científica y experiencia práctica que le permitan tener criterio profesional independiente, basado en la aplicación de conocimientos que se presenten en la fabricación y control de la calidad de los productos farmacéuticos.

**5.38 Fabricación o manufactura:** todas las operaciones involucradas en la compra de materiales y productos, producción, control de calidad, aprobación, almacenamiento y distribución, y otros controles relacionados.

**5.39 Fórmula maestra:** documento en el cual se establecen los materiales de inicio y las cantidades respectivas que serán usadas en la fabricación de un medicamento, las operaciones de producción y los detalles de los controles específicos que se emplearán durante el proceso.

**5.40 Fecha de fabricación o fecha de manufactura:** fecha de cada lote de producto, la cual se refiere al mes y año en que se llevó a cabo la fabricación del producto.

**5.41 Fecha de expiración o fecha de vencimiento:** fecha colocada en el material de empaque primario y secundario de un producto por lote fabricado, para que el producto satisfaga las especificaciones de calidad.

**5.42 Forma farmacéutica:** es la forma física que se le da a un medicamento, la cual facilita la dosificación del o de los principios activos para que puedan ejercer su acción.

**5.43 Garantía de calidad:** ver aseguramiento de calidad.

**5.44 Identidad:** presencia del ingrediente activo en un producto farmacéutico, según lo indique su especificación.

**5.45 Laboratorio fabricante:** entidad autorizada con instalaciones diseñadas, para realizar todas las operaciones que involucran la fabricación de productos farmacéuticos.

**5.46 Libros oficiales:** aquellos reconocidos por los países centroamericanos mediante disposiciones reglamentarias vigentes,

**5.47 Licencia sanitaria o permiso sanitario de funcionamiento:** documento emitido por la autoridad reguladora que autoriza al laboratorio fabricante para la manipulación de los requisitos establecidos.

**5.48 Limpieza:** es un procedimiento que se aplica para remover la suciedad y residuos,

**5.49 Lote:** cantidad de producto que se fabrica en un ciclo de producción. La característica esencial del lote es su homogeneidad.

**5.50 Materia prima:** toda sustancia de calidad definida empleada en la producción de un medicamento, con exclusión de los materiales de acondicionamiento.

**5.51 Materiales:** toda materia prima, material de empaque o acondicionamiento que es empleado en la fabricación de un producto.

**5.52 Material de empaque o de acondicionamiento:** cualquier material empleado en el acondicionamiento de medicamentos, El material de acondicionamiento se clasifica en primario o secundario, dependiendo de si está en contacto directo con el producto.

**5.53 Medicamento:** sustancia simple o compuesta, natural, sintética o mezcla de ellas, con forma farmacéutica definida empleada para diagnosticar, tratar, prevenir o curar enfermedades de los seres humanos.

**5.54 Muestra:** parte o porción finita representativa de un material, un lote de producción, o de medicamentos almacenados, transportados o en uso que se someten a análisis de calidad o su adecuación para el uso.

**5.55 Muestra de retención:** cantidad de unidades representativa de cada lote de producto terminado, materia prima o material de envase, almacenada por un período para repetir el análisis completo.

**5.56 Muestreo:** procedimiento establecido para realizar la toma de una muestra homogénea.

**5.57 Orden de producción:** documento en el cual se registra la fórmula farmacéutica, las cantidades de cada uno de los ingredientes y autoriza su dispensación por las cantidades contenidas en la fórmula maestra.

**5.58 Orden de envasado y empaque:** documento que especifica las cantidades de material de envase y empaque que son utilizadas en el acondicionamiento, los procedimientos y precauciones, así como los controles durante el proceso.

**5.59 Política de calidad:** conjunto de directrices y objetivos de una organización con respecto a la calidad, expresados de manera formal por la alta gerencia.

**5.60 Potencia:** contenido de principio activo o fármaco presente en un producto farmacéutico o en una unidad de dosificación.

**5.61 Principio activo:** sustancia dotada de un efecto farmacológico específico o que sin poseer actividad, al ser administrado en el organismo la adquiere luego que sufre un cambio.

**5.62 Procedimiento:** descripción de las operaciones que deben realizarse, las precauciones que deben tomarse y las medidas que deben aplicarse relacionadas directamente con el medicamento.

**5.63 Procedimiento operativo estándar:** procedimiento escrito autorizado que contiene instrucciones para realizar operaciones que son específicas para un producto o proceso.

**5.64 Proceso aséptico:** aquel según el cual se extreman las medidas para evitar la contaminación microbiana de los productos, equipos y componentes que han sido producidos.

**5.65 Producción:** todas las operaciones involucradas en la elaboración de un producto farmacéutico, desde la recepción de los materiales, hasta la obtención del producto terminado.

**5.66 Producto a granel:** producto que ha pasado por todas las fases de producción excepto el acondicionamiento final.

**5.67 Producto intermedio o semielaborado:** es aquel que se encuentra en alguna de las fases intermedias de su proceso que antecede a la forma farmacéutica definitiva.

**5.68 Producto terminado:** producto que ha pasado por todas las fases de producción.

**5.69 Protocolo de validación:** documento en el que se describe las actividades que se realizan en una validación, incluidos en los criterios de aceptación para la aprobación del mismo.

**5.70 Prueba de identidad:** prueba diseñada para mostrar de manera inequívoca que las muestras examinadas contienen el principio o principios activos rotulados.

**5.71 Pureza:** grado en que una entidad química o biológica está presente en otra.

**5.72 Registro de producción:** documento que recopila la historia de cada lote de producto y todas las demás circunstancias importantes que pueden afectar a la calidad.

**5.73 Reanálisis:** análisis requerido para verificar que la materia prima, material de acondicionamiento o producto terminado, cumple las especificaciones con las que fue aceptado.

**5.74 Reproceso:** procedimiento que se aplica a un producto intermedio o producto terminado que no haya salido de la planta farmacéutica, para lograr que alcance los requisitos de calidad.

**5.75 Rendimiento:** comparación, con un margen de tolerancia por las variaciones normales entre la cantidad del producto o materiales teóricamente producidos o empleados y la cantidad realmente empleada.

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

**5.77 Validación:** acción documentada que demuestra que un procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema conducen a los resultados previstos.

## **6. DE LOS REQUISITOS**

### **6.1 De In autorización de funcionamiento.**

Los laboratorios fabricantes de productos farmacéuticos deben tener permiso sanitario de funcionamiento o licencia sanitaria correspondiente, de acuerdo u los requisitos establecidos por la Autoridad Reguladora de cada país centroamericano.

## **7. ORGANIZACIÓN y PERSONAL**

### **7.1 Organización**

#### **7.1.1 De los organigramas.**

La organización de la empresa debe estar documentada en un organigrama general que indique claramente la estructura jerárquica y en organigramas específicos de los departamentos y firmados por las personas responsables.

### **7.1.2 Descripción de puestos.**

Debe existir una descripción escrita de las funciones y responsabilidades de cada puesto incluido en el organigrama y se especificará el grado académico y las habilidades

### **7.1.3 Del Director Técnico o Regente Farmacéutico.**

El laboratorio fabricante de productos farmacéuticos debe tener una Dirección Técnica o Regencia Farmacéutica la cual estará a cargo de un profesional farmacéutico, puesto estará incluido dentro del organigrama general. Esta dirección es responsable de cuanto afecte la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos que se formulen, así como el cumplimiento de las disposiciones legales y reglamentarias que demande la operación del establecimiento que regenta. Es solidario en esta responsabilidad, el representante continuo o extraordinario el regente debe garantizar los mecanismos de supervisión de acuerdo a la legislación nacional de cada Estado Parte.

## **7.2 Personal**

### **7.2.1 Del personal.**

El laboratorio fabricante debe disponer de personal con la calificación y/o experiencia práctica necesaria. Las responsabilidades encargadas a cada persona no deben ser para la calidad.

### **7.2.2 De los responsables de las áreas técnicas.**

Los profesionales farmacéuticos o profesionales calificados, responsables de las unidades de investigación y desarrollo, producción, control y garantía de la calidad deben ocupar.

### **7.2.3 De la calificación del personal.**

Toda persona que labore en la industria farmacéutica, debe tener preparación académica, capacitación y experiencia o una combinación de esas condiciones, para ocupar

## **7.3 Responsabilidades del personal**

### **7.3.1 De las responsabilidades de la dirección de producción.**

Las responsabilidades de la dirección de producción son:

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

- b. Aprobar los documentos maestros relacionados con las operaciones de producción, incluyendo los controles durante el proceso y asegurar su estricto cumplimiento.
- c. Garantizar que la orden de producción esté completa y firmada por las personas designadas, antes de que se pongan a disposición del Departamento asignado.
- d. Vigilar el mantenimiento del Departamento en general, Instalaciones y equipo.
- e. Garantizar que los procesos de producción, se realizan bajo los parámetros definidos.
- f. Autorizar los procedimientos del Departamento de Producción y verificar que se cumplan.
- g. Asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de producción y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.
- h. Otras funciones inherentes al puesto.

### **7.3.2 De las responsabilidades de la dirección de control de calidad.**

Las responsabilidades de la Dirección de Control de Calidad son:

- a. Aprobar o rechazar, según proceda, las materias primas, materiales de envase y empaque, producto intermedio, a granel y terminado.
- b. Revisar que toda la documentación de un lote de producto que se ha finalizado, esté completa, la cual también puede ser responsabilidad de garantía de calidad.
- c. Aprobar las instrucciones de muestreo, métodos de análisis y otros procedimientos de Control de Calidad y verificar las especificaciones.
- d. Aprobar y controlar los análisis llevados a cabo por contrato a terceros.
- e. Vigilar el mantenimiento del Departamento, las instalaciones y los equipos.
- f. Verificar que se efectúen las validaciones correspondientes a los procedimientos analíticos y de los equipos de control.
- g. Asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de Control de Calidad y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.
- h. Otras funciones propias del departamento de control de calidad.

### **7.3.3 De las responsabilidades compartidas de la dirección de producción y de control de calidad.**

Los responsables de Producción y Control de Calidad deben compartir o ejercer responsabilidades relativas a la calidad, las cuales son las siguientes:

- a. Autorizar los procedimientos escritos y otros documentos, incluyendo sus modificaciones.
- b. Vigilar y controlar las áreas de producción.
- c. Vigilar la higiene de las instalaciones de las áreas productivas.
- d. Validar los procesos, calificación y calibración de los equipos e instrumentos.
- e. Capacitar.
- f. Participar en la selección, evaluación (aprobación) y control los proveedores de materiales, de equipo y otros, involucrados en el proceso de producción.

- g. Aprobar y controlar la fabricación por terceros.
- h. Establecer y controlar las condiciones de almacenamiento de materiales y productos.
- i. Conservar la documentación.
- J. Vigilar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.
- k. Inspeccionar, investigar y muestrear con el fin de controlar los factores que puedan afectar a la calidad.

## **7.4 Capacitación**

### **7.4.1 De la inducción.**

Todo empleado de nuevo ingreso, debe recibir capacitación inductiva. La asistencia a esta capacitación debe quedar documentada. La capacitación debe ser general en la de acuerdo a las funciones y atribuciones asignadas, antes de ingresar a su puesto de trabajo. El personal administrativo debe recibir inducción general en Buenas prácticas de m

### **7.4.2 De In capacitación continua.**

La capacitación debe ser continua y acorde con las funciones propias del puesto, de igual manera con las regulaciones y procedimientos escritos de las Buenas Prácticas de el puesto que ocupa y debe quedar documentada.

### **7.4.3 De la planificación.**

La capacitación en Buenas Prácticas de Manufactura, debe realizarse, de acuerdo a una planificación establecida y aprobada, por las personas responsables en la empresa prácticas. Esta debe efectuarse como mínimo dos veces al año

### **7.4.4 De las evaluaciones.**

Se debe realizar una evaluación del programa de capacitación, su ejecución y resultados de acuerdo a una planificación establecida, quedando debidamente documentada

### **7.4.5 De la capacitación específica,**

El personal que labore en áreas estériles o áreas donde se manejen sustancias activas, tóxicas, infecciosas o sensibilizantes (  $\beta$ -lactámicos, citostáticos y hormonales), d evaluarse en forma periódica. Se deben mantener los registros.

### **7.4.6 De los visitantes.**

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

## **7.5 Salud e higiene del personal)**

### **7.5.1 De la salud del personal**

Todo el personal al ser contratado y durante el tiempo de empleo debe someterse a exámenes médicos, de acuerdo a las áreas de desempeño, para asegurar que sus condiciones de salud no afecten la calidad del producto que se está fabricando. El laboratorio fabricante será el responsable que el personal presente anualmente o de acuerdo a la legislación de cada país la certificación de que no padece de enfermedades infectocontagiosas,

### **7.5.2 Del control de la salud del personal que labora en áreas especiales.**

El personal que labora en áreas de producción de  $\beta$ -lactámicos, sustancias tóxicas, organismos sumamente activos, citostáticos y hormonales, deben poseer un control de salud física de los mismos.

### **7.5.3 De los aspectos relacionados con las condiciones de salud.**

No debe intervenir en la producción de medicamentos ninguna persona afectada por una enfermedad infecciosa o que tenga heridas abiertas en la superficie del cuerpo. El personal debe informar acerca de todos los estados de salud que puedan influir negativamente en los productos.

### **7.5.4 De los procedimientos de higiene personal.**

Los procedimientos relacionados con la higiene personal incluyendo el uso de ropas protectoras, se aplican a todas las personas que ingresan a las áreas de producción, almacenamiento y visitantes.

### **7.5.5 De la protección del personal.**

El personal dedicado a la producción, que esté en contacto directo con los productos debe usar uniforme de manga larga, limpio, sin bolsos en la parte superior de la cabeza, y material que no desprenda partículas, botones escondidos; y protección como gorros que cubran la totalidad del cabello, mascarillas, guantes y zapatos especiales (cerrados). La indumentaria para cada tipo de área, se deben definir por escrito.

### **7.5.6 De las prohibiciones en las áreas de producción, almacenamiento, y Control de Calidad.**

Se prohíbe comer, beber, fumar, masticar, así como guardar comida, bebida, cigarrillos, medicamentos personales en las áreas de producción y cualquier otra área donde se manejen los productos. El personal no debe usar maquillaje, joyas, relojes, teléfonos celulares, radio-localizadores, ni ningún instrumento ajeno al uniforme, en áreas de producción. El bigote al descubierto, durante la jornada de trabajo en los procesos de dispensado, producción y subdivisión. El uniforme de trabajo debe ser usado exclusivamente en las áreas de producción y almacenamiento de acuerdo a los procedimientos escritos que lo definen. Esta prohibición debe indicarse por medio de rótulos visibles colocados previo al ingreso al área de producción.

### **7.5.7 De los hábitos higiénicos del personal.**

Todas las personas involucradas en el proceso de fabricación deben tener buenos hábitos higiénicos. Será obligación del personal lavarse las manos antes de ingresar a la planta y de utilizar los servicios sanitarios y después de comer.

Se deben colocar rótulos visibles referentes a esta obligación.

### **7.5.8 De los controles microbiológicos.**

El laboratorio debe realizarle al personal los controles microbiológicos de manos y otros, de acuerdo a las áreas de desempeño, a un programa y procedimiento establecido.

### **7.5.9 De los primeros auxilios.**

La empresa debe contar con un botiquín y área destinada a primeros auxilios.

## **8. EDIFICIOS E INSTALACIONES**

### **8.1 Ubicación, diseño y características de la construcción**

#### **8.1.1 De las generalidades.**

Las instalaciones deben diseñarse, construirse, remodelarse y mantenerse de forma conveniente a las operaciones que deben realizarse. Su disposición y diseño deben permitir limpieza y mantenimiento efectivo para evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo o suciedad y, en general, cualquier efecto negativo sobre la calidad de los productos.

#### **8.1.2 De los planos y diagramas**

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

Planos de construcción y remodelaciones.

Plano de distribución de áreas.

Diagrama de flujo de personal.

Diagrama de flujo de materiales.

Diagrama de flujo de procesos.

Plano de servicios (aire acondicionado, aire comprimido, aguas, desagües, aguas servidas, aguas negras, electricidad, vapor, vapor puro y gases).

Plano de evacuación del personal en caso de emergencia y plano de ubicación de salidas de emergencia.

Diagrama del sistema de tratamiento de aguas para la producción,

### **8.1.3 De la ubicación.**

Las instalaciones deben estar ubicadas en un ambiente tal, que consideradas en conjunto con las medidas destinadas a proteger las operaciones de fabricación, ofrezcan los mejores productos.

### **8.1.4 Del mantenimiento.**

El laboratorio fabricante debe ser mantenido en excelentes condiciones de uso. Deben existir procedimientos y registros de los mantenimientos realizados periódicamente que ofrezcan la máxima ~

### **8.1.5 De la protección.**

Las instalaciones deben diseñarse y equiparse protección contra el ingreso de animales.

### **8.1.6 Del flujo.**

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

### **8.1.7 De las áreas de paso.**

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

### **8.1.8 De las instalaciones especiales.**

Las operaciones para la fabricación de  $\beta$ -lactámicos, citostáticos, productos biológicos y productos no farmacéuticos, deben realizarse en edificios separados y autónomos. En ambos casos deben demostrar que no hay contaminación cruzada y contaminación al exterior.

Los productos tales como hormonas, homeopáticos y productos naturales con indicación terapéutica deben fabricarse en áreas segregadas, pudiéndose trabajar por o producción.

## **Nota**

**Edificios separados y autónomas o instalaciones independientes y autónomas** son aquellas con las siguientes características: entradas y salidas independientes, áreas de vestidores, servicios sanitarios, almacenamiento de materias primas, dispensado, elaboración, envasado y empaque, equipo y lavado de equipos, documentación, personal, control de calidad en proceso, comedor, lavandería.

### **8.1.9 De las condiciones ambientales.**

Las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación no deben influir negativamente, directa o indirectamente en los productos durante su producción y a

### **8.1.10 De la ubicación de equipos y materiales.**

Las áreas de trabajo y almacenamiento deben permitir la ubicación lógica de los equipos y materiales de tal forma que se reduzca al mínimo el riesgo de confusión entre ellos. Evite la contaminación cruzada, se reduzca el riesgo de omisión y aplicación errónea de cualquiera de las operaciones de producción o control.

### **8.1.11 Exclusividad de las áreas.**

Las áreas deben ser exclusivas para el uso previsto y no estar invadidas por materiales extraños.

### **8.1.12 De la ubicación de los servicios.**

Las tuberías, artefactos lumínicos, puntos de ventilación y otros servicios deben ser diseñados y ubicados de tal forma que no causen dificultades en la limpieza.

### **8.1.13 De la seguridad industrial.**

Se deben de disponer de equipamiento para el cumplimiento de la seguridad industrial, según la normativa de cada estado parte.

### **8.1.14 De los drenajes o desagües.**

Los drenajes deben ser diseñados y ubicados de manera que no permita la contracorriente. Deben tener tapas tipo sanitario.

## **8.2 Almacenes**

### **8.2.1 De los almacenes.**

Las áreas de almacenamiento deben tener suficiente capacidad para permitir el almacenamiento ordenado de diversas categorías de materiales y productos: materiales, productos intermedios, a granel, terminados, productos en cuarentena, aprobados, rechazados, devueltos o retirados.

### **8.2.2 De las características de pisos, paredes y techos.**

Los pisos, paredes, techos, no deben afectar la calidad de los materiales y productos que se almacenan y estos deben ser de fácil limpieza

### **8.2.3 De las condiciones ambientales.**

Las áreas de almacenamiento deben diseñarse o adaptarse para asegurar las buenas condiciones de almacenamiento. Deben mantenerse limpias, ordenadas, y cumplir con las especificaciones de los materiales y productos. En los casos que se requiera condiciones especiales de temperatura y humedad estas deben establecerse, controlarse y vigilarse.

### **8.2.4 De las características del área de recepción y despacho.**

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

### **8.2.5 Del área de cuarentena.**

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

### **8.2.6 Del área de muestreo.**

Debe existir área de muestreo para las materias primas que esté separada de [as demás. Debe hacerse de tal forma que se impida la contaminación cruzada. El muestreo debe ser independiente del material dispensado.

### **8.2.7 Del almacenamiento de productos rechazados, retirados y devueltos.**

El almacenamiento de materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos debe efectuarse en áreas separadas, identificadas, de acceso restringido, bajo supervisión.

### **8.2.8 De la rotación de los materiales.**

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

#### **8.2.9 Del uso de tarimas o estanterías.**

Los materiales y productos deben identificarse y colocarse sobre tarimas o estanterías que permitan la limpieza e inspección.

#### **8.2.10 Del almacenamiento de estupefacientes y psicotrópicos.**

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

#### **8.2.11 Del almacenamiento de Sustancias Inflamables.**

Debe existir un área destinada al almacenamiento de sustancias inflamables, la cual debe ser ventilada y con equipo de seguridad contra incendios o explosiones, ubicada

#### **8.2.12 Del almacenamiento de material impreso.**

Debe existir un área separada, identificada y de acceso restringido para almacenar dichos materiales (etiquetas, estuches, insertos y envases impresos).

### **8.3 Área de dispensado de materias primas.**

#### **8.3.1 De las condiciones.**

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

#### **8.3.2 De la ubicación de los equipos sensibles.**

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

#### **8.3.3 Del equipo.**

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

#### **8.3.4 Del área en tránsito.**

Debe ubicarse adyacente al área de dispensado, una área delimitada e identificada en la que se colocarán -las materias primas que serán pesadas y las materias producción.

### **8.4 Área de producción**

#### **8.4.1 Del diseño de las áreas.**

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

#### **8.4.2 De las condiciones de las áreas.**

Las áreas deben tener las siguientes condiciones:

- a. Estar identificadas y separadas para la producción de sólidos, líquidos y semisólidos, tener paredes, pisos y techos lisos, con curvas sanitarias, sin grietas partículas y deben permitir su limpieza y sanitización.
- b. Las tuberías y puntos de ventilación deben ser de materiales que permitan su fácil limpieza y estar correctamente ubicados,
- c. Toma de gases y fluidos identificados.
- d. Ventanas de vidrio fijo, lámparas y difusores, lisos y empotrados que sean de fácil limpieza y evite la acumulación de polvo,
- e. Tener inyección y extracción de aire, con equipo para el control de temperatura, humedad y presión de acuerdo a los requerimientos o especificaciones de cada á
- f. Las áreas de producción no deben utilizarse como áreas de paso,
- g. Estar libre de materiales y equipo que no estén involucrados en el proceso,

#### **8.4.3 Área de acondicionamiento para empaque primario**

Deben existir áreas de acondicionamiento para empaque primario que cumplan con las condiciones establecidas en el artículo 8.4.2 para este fin.

#### **8.4.4 Del área de lavado.**

Debe existir un área exclusiva destinada al lavado de equipos móviles, recipientes y utensilios. Esta área debe mantenerse en buenas condiciones de orden, limpieza, trabajo que allí se ejecuta,

#### **8.4.5 Área de equipo limpio.**

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

### **8.5 Áreas de acondicionamiento para empaque secundario**

#### **8.5.1 Del área de acondicionamiento para empaque secundario.**

Las áreas de empaque o acondicionamiento para empaque secundario, deben tener un tamaño de acuerdo a su capacidad y línea de producción, con el fin de evitar confu

#### **8.5.2 De las condiciones del área.**

El área debe tener las siguientes condiciones:

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

### **8.6 Área de control de calidad**

#### **8.6.1 Del área de control de calidad.**

El área de control de calidad debe estar identificada y separada de las áreas de producción.

#### **8.6.2 Del diseño del área de control de calidad.**

Los laboratorios de control de calidad deben:

- a. Diseñarse de acuerdo a las operaciones que se realicen, contando con las siguientes áreas, tales como: fisicoquímica, instrumental, microbiológica, lavado de cristalería.
- b. Tener paredes lisas que faciliten su limpieza.
- c. Disponer de suficiente espacio para evitar confusiones y contaminación cruzada.
- d. Disponer de áreas de almacenamiento en condiciones para las muestras, reactivos, patrones de referencia, archivos, bibliografía y documentación.
- e. Contar con los requerimientos de seguridad ocupacional (tales como: duchas, campana extractoras, lava ojos y cualquier otro que se requiera).

### **8.6.3 Del área para instrumentos sensibles.**

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

### **8.6.4 Del área de microbiología.**

El área de microbiología debe estar separada de las otras áreas, contando con un área exclusiva para el proceso de siembra de productos estériles y no estériles, con sistemas de aire independiente o flujo laminar, paredes, techos, pisos lisos, lámparas con difusor liso, mesa de trabajo lisa y ventanas de vidrio fijo.

## **8.7 Áreas auxiliares**

### **8.7.1 De los vestidores y servicios sanitarios.**

Los vestidores y servicios sanitarios deben tener las siguientes condiciones:

- a. Identificados correctamente.
- b. Un número de servicios sanitarios para hombres y para mujeres de acuerdo número de trabajadores.
- c. Mantenerse limpios y ordenados.
- d. Deben existir procedimientos y registros para la limpieza y sanitización.
- e. Los servicios sanitarios deben estar accesibles a las áreas de trabajo y no deben comunicarse directamente con las áreas de producción.
- f. Deben contar con lavamanos y duchas provistas de agua fría y caliente donde se requiera.
- g. Disponer de espejos, toallas de papel o secador eléctrico de manos, jaboneras con jabón líquido desinfectante y papel higiénico.
- h. Los vestidores deben estar separados de los servicios sanitarios por una pared.
- i. Casilleros, zapateras y las bancas necesarias, y no utilizar madera.
- j. Rótulos o letreros que enfatizan la higiene personal.
- k. Se prohíbe mantener, guardar, preparar y consumir alimentos en esta área.

### **8.7.2 Del área de comedor.**

Deben contar con un área para el comedor, debidamente acondicionada e identificada, en buenas condiciones de orden y limpieza para prevenir la proliferación de insectos en las demás áreas.

### **8.7.3 Del área de lavandería.**

Debe contar con áreas separadas y exclusivas para el lavado y preparación de los uniformes utilizados por el personal. Se deben establecer procedimientos escritos para

### **8.7.4 Del área de mantenimiento y equipo sin uso.**

Deben existir áreas separadas a las áreas de producción destinadas al mantenimiento de equipo y almacenamiento de herramientas y repuestos; otra destinada para el almacenamiento de equipo que no interviene en los procesos.

### **8.7.5 Del área de investigación y desarrollo**

Todo laboratorio fabricante debe contar con un área destinada para investigación y desarrollo de sus productos. Debe de contar con paredes lisas que faciliten su limpieza y donde se realizan.

## **9. EQUIPO**

### **9.1 De las Generalidades**

#### **9.1.1 De las condiciones/Generalidades**

Los equipos deben diseñarse, construirse y ubicarse de forma tal que facilite las operaciones relacionadas con su limpieza, mantenimiento y uso, con el fin de evitar la contaminación y no influir negativamente en la calidad de los productos. Debe contar con un código de identificación único.

#### **9.1.2 De las instrucciones de operación.**

Todo equipo empleado en la producción, control de calidad) empaque y almacenaje) debe contar con un procedimiento en el cual se especifiquen en forma clara las instrucciones de uso.

#### **9.1.3 Reparación del equipo.**

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

#### **9.1.4 De la limpieza y mantenimiento de equipo.**

La limpieza y mantenimiento del equipo incluyendo utensilios debe realizarse de acuerdo a procedimientos escritos según programa establecido, conservando el registro o

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

#### **9.1.5 De la identificación del equipo limpio.**

La limpieza debe registrarse con una etiqueta que indique lo siguiente:

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

#### **9.1.6 De los registros de mantenimiento del equipo.**

Debe mantenerse registros escritos del mantenimiento preventivo y correctivo,

#### **9.1.7 De la superficie de los equipos.**

Las superficies de los equipos que tienen contacto directo con las materias primas o productos en proceso, deben ser de acero inoxidable de acuerdo a su uso, o si se requieren ser reactivos, aditivos o absorbentes para asegurar que no se alterará la calidad y seguridad de los productos. Se debe evitar el contacto entre el producto y las sustancias requeridas.

#### **9.1.8 De los soportes.**

Los equipos que requieran una base para su soporte, ésta debe de ser de acero inoxidable u otro material que no contamine.

### **9.2 Calibración**

### **9.2.1 Generalidades.**

Se debe realizar la calibración de instrumentos de medición, y dispositivos de registro o cualquier otro, que garantice la calidad de los productos. Esta calibración debe estar de acuerdo con un programa escrito que contenga como mínimo: frecuencias, límites de exactitud, precisión y previsiones para acciones preventivas y correctivas. Los instrumentos y equipos establecidos no deben usarse. Deben mantenerse registros escritos de esas inspecciones, verificaciones y calibraciones.

### **9.2.2 De los patrones.**

Las calibraciones para cada equipo y dispositivos de seguimiento y medición deben realizarse usando patrones de referencia certificados, Se debe contar con un sistema de control de los equipos.

## **9.3 Sistema de agua**

### **9.3.1 Suministro.**

Debe tener un suministro de agua potable que le permita satisfacer sus necesidades.

### **9.3.2 De la calidad del agua.**

Todo laboratorio de productos farmacéuticos debe contar con un sistema de tratamiento de agua que le permita obtener agua de calidad que cumpla con las especificaciones de los productos.

### **9.3.3 Del monitoreo de los sistemas de suministro de agua.**

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

### **9.3.4 Del mantenimiento del sistema.**

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

### **9.3.5 De las especificaciones.**

Para la producción de los productos y el enjuague final en la limpieza de los recipientes y equipos, se debe usar agua que cumpla con las especificaciones de los Libros Oficiales de Farmacopea.

### **9.3.6 Del almacenamiento y sus condiciones**

Los tanques o cisternas para almacenamiento de agua potable y de agua calidad farmacéutica deben cumplir con condiciones que aseguren su calidad. Para los mismos, se debe garantizar la limpieza, sanitización y control; debe registrarse la frecuencia, las acciones llevadas a cabo (rutinarias o correctivas) y los puntos de muestreo. El almacenamiento del agua debe ser por horas o mantenerla en recirculación.

### **9.3.7 De los controles.**

Deben realizarse y registrarse los controles fisicoquímicos y microbiológicos del agua potable y agua calidad farmacéutica, con la frecuencia necesaria.

## **9.4 Sistemas de aire**

### **9.4.1 Generalidades.**

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

### **9.4.2 De la contaminación.**

Los sistemas de aire para las áreas de producción deben evitar el riesgo de la contaminación cruzada entre los diferentes productos y procesos, para lo cual se debe contar con el equipo necesario para garantizar el grado de aire en un área de producción, (las rejillas de inyección y extracción, deben estar ubicadas de forma tal que el flujo del aire garantice la separación de los productos).

### **9.4.3 Del manejo del equipo.**

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

### **9.4.4 De las operaciones de reparación y mantenimiento.**

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

Debe establecerse la periodicidad para el cambio de filtros y prefiltros, con el fin de mantener su eficacia. Las operaciones de mantenimiento y reparación no deben afectar a los productos.

### **9.4.5 De los registros de mantenimiento del equipo.**

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

#### **9.4.6 De la destrucción de residuos y filtros del sistema de aire.**

Deben existir procedimientos y registro para la destrucción de los residuos y filtros que se utilizaron en el sistema de inyección-extracción de aire,

#### **9.4.7 De los controles microbiológicos.**

Deben realizarse controles microbiológicos de acuerdo al programa y procedimientos establecidos, para garantizar la calidad de aire de las áreas de producción y se debe

### **10. MATERIALES Y PRODUCTOS**

#### **10.1 Generalidades**

##### **10.1.1 De los procedimientos.**

Deben existir procedimientos escritos que describan en forma detallada la recepción, identificación, almacenamiento, manejo, muestreo, análisis y aprobación o rechazo y especificación de cada uno de ellos.

##### **10.1.2 Del manejo y almacenamiento.**

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

##### **10.1.3 De la ubicación.**

Los recipientes o contenedores de materiales, deben mantenerse cerrados y ubicarse en tarimas o estantes, rotularse y separarse de las paredes, dejando el espacio suficiente.

##### **10.1.4 Del número de control.**

Cada partida de materiales que ingrese a la empresa debe ser identificada con su correspondiente número de control, de acuerdo a la codificación establecida.

##### **10.1.5 De los proveedores.**

Los materiales deben proceder solamente de proveedores aprobados, mencionados en la especificación correspondiente y cuando sea posible, directamente del productor. Para los materiales se deben discutir con los proveedores.

#### **10.1.6 De la integridad de los recipientes.**

En cada entrega de material se comprobará la integridad de los recipientes y sus cierres, así como la correspondencia entre la nota de entrega y las etiquetas del proveedor.

#### **10.1.7 De la cuarentena.**

Cada lote de los materiales y productos debe permanecer en cuarentena mientras no sea muestreado, examinado y analizado por Control de Calidad, quien debe emitir su informe.

#### **10.1.8 Del muestreo,**

Se deben tomar muestras, estadísticamente representativas, de cada ingreso de materiales. Las muestras de materia prima deben ser retenidas, por lo menos durante el tiempo necesario para el análisis del último lote del producto fabricado, que contenga el ingrediente.

#### **10.1.9 Del muestreo de diferentes lotes.**

Si una entrega de material está compuesta por diferentes lotes, cada lote debe considerarse por separado para efectos de muestreo, análisis y aprobación.

#### **10.1.10 De la identificación de materiales**

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

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

#### **10.2 Materias primas**

### **10.2.1 De la integridad de los recipientes.**

Cada lote de materia prima debe ser inspeccionado visualmente, para verificar su estado físico, al momento de recibirla. El sistema de cierre debe garantizar la integridad

### **10.2.2 De la identificación y estado.**

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

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

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

### **10.2.3 Del trasvasado de la materia prima.**

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

### **10.2.4 De la autorización para su uso.**

Cada materia prima debe ser muestreada, examinada y analizada de acuerdo a procedimientos escritos. Si cumple con las especificaciones será aprobada y autorizada y si no, será rechazada.

#### **10.2.5 Casos especiales**

Cuando la materia prima ha estado expuesta al aire, temperatura extrema, humedad o cualquier otra condición que pudiera afectar negativamente, debe seguir los procedimientos de manejo de materias primas. Control de calidad debe proceder a la aprobación o rechazo, de acuerdo con los resultados obtenidos de análisis.

#### **10.2.6 De la utilización.**

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

#### **10.2.7 Del dispensado.**

Las materias primas deben ser fraccionadas por personal designado a tal fin, de acuerdo a un procedimiento escrito que garantice que se pesen o midan de forma precisa y estén correctamente identificados,

#### **10.2.8 De la identificación de la materia prima dispensada.**

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

- a. Nombre de la materia prima.
- b. Código o número de lote o número de ingreso.
- c. Nombre del producto a fabricar.
- d. Código de lote del producto a fabricar.
- e. Contenido neto (SI sistema internacional de unidades de medida).
- f. Fecha de dispensado.
- g. Nombre y firma de la persona que dispense.
- h. Nombre y firma de la persona que revise.

#### **10.2.9 De la verificación de pesado o medida.**

La materia prima pesada o medida, debe ser verificada por otra persona autorizada y debe quedar registrada.

#### **10.2.10 De las materias primas dispensadas.**

Las materias primas para ser utilizadas en cada lote de producción deben mantenerse agrupadas e identificadas de forma visible, para evitar riesgos de confusión y contaminación.

### **10.3 Materiales de acondicionamiento**

#### **10.3.1 De los envases y cierres primarios.**

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

#### **10.3.2 De la manipulación.**

Los envases, cierres y medidas clasificadoras, deben estar limpios y manipularse de acuerdo a procedimiento escrito.

#### **10.3.3 De la dispensación.**

Todos los materiales de acondicionamiento deben ser examinados respecto a su cantidad, identidad, y conformidad con las respectivas instrucciones de la orden de envasado.

#### **10.3.4 De los materiales impresos.**

Estos materiales se conservarán bajo llave y acceso restringido de forma que evite el ingreso de personas no autorizadas al mismo. Las etiquetas y material impresos deben estar protegidos de cualquier confusión.

### **10.4 Productos intermedio ya granel**

#### **10.4.1 De la manipulación.**

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

### **10.5 Productos terminados**

#### **10.5.1 De la cuarentena.**

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

#### **10.5.2 Del producto terminado aprobado.**

Los productos terminados pueden ser comercializados solamente después de su aprobación.

### **10.6 Materiales y productos rechazados**

#### **10.6.1 De la manipulación.**

Deben existir procedimientos escritos para la manipulación de materiales, productos intermedios a granel y productos terminados que han sido rechazados. Los cuales deben tener una etiqueta roja justificando la causa del rechazo.

#### **10.6.2 Del destino de los materiales.**

Los materiales rechazados serán devueltos a los proveedores o destruidos, de acuerdo al procedimiento establecido por el laboratorio fabricante y debe cumplir con la parte.

#### **10.6.3 De la disposición del material obsoleto o desactualizado.**

Debe ser identificado, manipulado y destruido según procedimiento, dejando registros.

### **10.7 Productos devueltos**

#### **10.7.1 Del procedimiento.**

Debe existir un procedimiento escrito para la devolución de producto.

#### **10.7.2 Del almacenamiento.**

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

### **10.7.3 Del manejo.**

Los productos devueltos serán manejados de acuerdo a un procedimiento escrito establecido para este fin. En dicho procedimiento se definirá quien es el responsable Calidad o Control de Calidad.

### **10.7.4 De las condiciones extremas.**

Los productos farmacéuticos devueltos por envejecimiento que hayan sido sometidos a condiciones inadecuadas de manejo o almacenamiento, incluyendo temperatura, radiación o cualquiera otra situación perjudicial, deben ser destruidos, según procedimiento escrito.

### **10.7.5 De los registros.**

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

### **10.7.6 De la investigación.**

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

## **11. DOCUMENTACION**

### **11.1 Generalidades**

#### **11.1.1 De las generalidades.**

La documentación es parte esencial del Sistema de Garantía de Calidad, debe considerarse en todos los aspectos de las Buenas Prácticas de Manufactura. La documentación debe permitir la comunicación oral y permite seguir la historia de los lotes. Las especificaciones, fórmulas, métodos e instrucciones de fabricación, procedimientos y registros deben estar aprobados. La legibilidad de los documentos es de importancia primordial.

#### **11.1.2 Del diseño.**

Todos los documentos deben de ser diseñados, revisados, y distribuidos cuidadosamente de acuerdo al procedimiento.

#### **11.1.3 De la aprobación.**

Los documentos deben ser aprobados, firmados y fechados por las personas autorizadas. Ningún documento debe modificarse sin autorización.

#### **11.1.10 De la ubicación.**

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

#### **11.1.4 De las características de los documentos.**

Los documentos deben:

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

#### **11.1.5 Del registro de datos en documentos.**

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

#### **11.1.6 De otras forma de registro de los datos.**

Los documentos y los datos pueden estar registrados en forma impresa, por medios electrónicos o por medio de otro sistema. En el caso de almacenar la información en medios especiales. Si la documentación es realizada por el método de procesamiento electrónico de datos, solo las personas autorizadas deben acceder o modificar los datos en la forma de cambios y las eliminaciones; el acceso debe de estar restringido por contraseñas u otros medios y la entrada de los datos críticos debe ser verificada.

#### **11.1.7 De las correcciones de datos en documentos.**

Cualquier corrección realizada en un dato escrito de un documento debe firmarse y echarse; la corrección no debe impedir la lectura del dato inicial. Cuando sea necesario

#### **11.1.8 De la trazabilidad.**

Debe mantenerse registro de todas las acciones efectuadas o completadas de tal forma que haya trazabilidad de las actividades significativas relativas a la fabricación incluyendo lo referente a los procedimientos de operación, deben mantenerse por un año, como mínimo, después de la fecha de expiración del producto terminado.

#### **11.1.9 Del listado.**

Se debe establecer un listado maestro de documentos fácilmente disponible, que identifique el estado de los mismos.

#### **11.1.11 De los documentos obsoletos.**

Se debe evitar la utilización de documentos invalidados u objetos. Éstos se deben retirar de todos los puntos de uso. El original del documento obsoleto se debe mantenerse.

### **11.2 Documentos exigidos**

#### **11.2.1 De las especificaciones.**

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

#### **11.2.2 Del contenido de las especificaciones de materiales y producto terminado.**

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

- a. Nombre del material o producto, (Denominación Común Internacional, cuando corresponda),
- b. Código de referencia interna,
- c. Referencia, si la hubiere, de los libros oficiales,
- d. Fórmula química (cuando aplique).
- e. Requisitos cuali y cuantitativos con límites de aceptación (cuando aplique),
- f. Las técnicas analíticas o procedimiento.
- g. Procedimiento de muestreo,
- h. Muestra del material impreso (cuando aplique).
- i. Cantidad requerida para la muestra de retención.
- j. Condiciones de almacenamiento y precauciones,
- k. Proveedores aprobados y marcas comerciales (cuando aplique)
- l. Descripción de la forma farmacéutica y detalles de empaque (cuando aplique).

m. Vida en anaquel (cuando aplique).

### **11.2.3 De la actualización.**

Debe haber una revisión periódica de las especificaciones analíticas, usando de referencia los libros oficiales,

### **11.2.4 De la fórmula maestra.**

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

### **11.2.5 Del contenido de la fórmula maestra**

La Fórmula Maestra debe incluir:

- a) El nombre y código del producto correspondiente a su especificación,
- b) Una descripción de la forma farmacéutica, concentración del principio activo y tamaño del lote.
- c) Fórmula cuali-cuantitativa expresada en unidades del sistema internacional, de las materias primas a emplearse, (debe hacer mención de cualquier sustancia usando el nombre y código que es exclusivo para cada material.
- d) Una lista de material de empaque primario y secundario a emplearse, indicando la cantidad de cada uno, usando el nombre y código que es exclusivo para cada uno.
- e) Una indicación del rendimiento esperado con los límites de aceptabilidad y de los rendimientos intermedios pertinentes, en los casos que corresponda.
- f) Indicación del área y de los principales equipos a ser empleados.
- g) Instrucciones detalladas de los pasos a seguir en el proceso de producción.
- h) Instrucciones referentes a los controles durante el proceso, con sus límites.
- i) Cuando fuere necesario, instrucciones para el almacenamiento de los productos, incluyendo el contenedor, el etiquetado y cualesquiera otras condiciones de almacenamiento.
- j) Precauciones especiales que deben tomarse en cuenta.
- k) Nombre, firma y fecha de las personas responsables de aprobar la fórmula maestra.

### **11.2.6 De la relación entre Fórmula Maestra y el Protocolo de Registro Sanitario.**

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

### **11.2.7 De la emisión de la orden de producción.**

La orden de producción correspondiente a un lote debe ser emitida por el departamento de producción o cualquier otra instancia superior, según la organización de la planta para la producción, la cual debe ser una copia exacta del registro de la fórmula maestra (que al asignarle un código de lote se convierte en orden de producción). Deben involucrarse los departamentos involucrados .

#### **11.2.8 Del contenido de la orden y del registro de producción.**

Además de lo indicado en la formula maestra debe contener lo siguiente:

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

#### **11.2.9 Del contenido de la orden de envasado y empaque**

Además de lo indicado en la formula maestra, la orden de envasado y empaque debe incluir lo siguiente: .

- a. Código o número de lote.
- b. Cantidad del producto a envasar o empacar.
- c. Fecha de inicio y finalización de las operaciones de acondicionamiento.
- d. Fecha de expiración del producto.
- e. Firma de las personas que autorizan la orden de envase y empaque.
- f. Número de lote de cada material de envase y empaque utilizado.
- g. Firma de la persona que despacha, recibe y verifica los insumos.

- h. Firma de las personas que intervienen y supervisan los procesos.
- i. Hojas para el registro de controles durante el proceso y espacio para anotar observaciones.
- J. Muestras del material de acondicionamiento impreso que se haya utilizado, incluyendo muestras con el número de lote, fecha de expiración y cualquier impresión
- k. Cantidades de los materiales impresos de acondicionamiento que han sido devueltos al almacén o destruidos y las cantidades de producto obtenido, con el fin de
- l. Número de registro sanitario.

### **11.3 Procedimientos y registros**

#### **11.3.1 De los procedimientos.**

Se debe contar con procedimientos escritos para el control de la producción y demás actividades relacionadas. Estos documentos deben ser registrados durante la ejecución y quedar escritos y firmados de conformidad con el registro de firmas, inmediatamente después de su realización. Cualquier desviación de los procedimientos que pueda afectar debe quedar registrada y justificada.

#### **11.3.2 De los registros de los lotes.**

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

#### **11.3.3 De la revisión de los registros de los lotes.**

Control de calidad o garantía de calidad debe revisar y aprobar todos los registros de producción y control de cada lote terminado, para verificar el cumplimiento de los procedimientos. Cualquier desviación no justificada debe ser ampliamente investigada, la cual debe extenderse a otros lotes afectados y a otros productos que puedan estar asociados con la discrepancia.

#### **11.3.4 Del archivo y conservación**

Debe existir un procedimiento escrito para el archivo y conservación de la documentación de un lote cerrado de producción,

#### **11.3.5 De los procedimientos.**

Debe disponerse de procedimientos escritos y registros correspondientes de las actividades realizadas sobre:

- a. Mantenimiento, limpieza y sanitización de edificios e instalaciones.
- b. Uso, mantenimiento, limpieza y sanitización de equipos y utensilios.

- c. Sanitización y mantenimiento de tuberías y de las tomas de fluidos.
- d. Calibración de equipo.
- e. Asignación de número de lote
- f. Capacitación del personal,
- g. Uso y lavado de uniformes,
- h. Control de las condiciones ambientales,
- i. Prevención y exterminio de plagas (contemplando la no contaminación de equipos, materias primas, material de acondicionamiento y producto terminado, con i de saneamiento).
- J. Recolección, clasificación y manejo de basuras y desechos.
- k. Muestreo.
- l. Validaciones,
- m. Cualquier otro que sea necesario.

## **12. PRODUCCION**

### **12.1 Generalidades**

#### **12.1.1 De las generalidades**

De conformidad con las autorizaciones de fabricación, en las operaciones de producción se debe cumplir procedimientos claramente definidos con el objeto de obtener p exigidas.

#### **12.1.2 De las operaciones.**

Todas las operaciones de manejo de materiales y productos, tales como cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, despacho, elaboración, envasado y dist procedimientos o instrucciones escritas y debidamente registradas.

#### **12.1.3 De las desviaciones.**

Debe evitarse cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos) cuando haya que efectuar alguna desviación, está debe ser aprobada por escrito por la persona de Control de Calidad.

#### **12.1.4 Del reproceso.**

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

#### **12.1.5 De los registros.**

Deben mantenerse registros de los controles efectuados durante el proceso, los cuales formaran parte de los registros de los lotes

#### **12.1.6 Del uso del área.**

No deben llevarse a cabo operaciones simultáneas con diferentes productos en la misma área, a excepción del área de empaque secundario con sus líneas definidas y señalizadas.

#### **12.1.7 De la identificación.**

Durante todo el proceso, todos los materiales, producto a granel, equipos y áreas utilizadas, deberán identificarse como mínimo con: nombre del producto que se esté procesando.

#### **12.1.8 Del muestreo.**

La toma de la muestra de los productos intermedios y de los productos terminados, debe basarse en criterios estadísticos relacionados con la variabilidad del proceso, los cuales se establezcan y se requiera. Realizándose en la misma área de producción.

#### **12.1.9 Del uso exclusivo de las áreas y equipo de producción.**

No se debe utilizar las áreas y el equipo destinado a la producción de medicamentos para producir otro tipo de productos.

### **12.2 Prevención de In contaminación cruzada y microbiana en la producción**

#### **12.2.1 De la contaminación.**

Se debe evitar la contaminación en todas las fases de producción, los productos y materiales deberán protegerse de la contaminación microbiana o de otro tipo de contaminación.

#### **12.2.2 De la contaminación cruzada.**

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

- a. Existencia de esclusas. (cuando aplique)
- b. Áreas con diferenciales de presión
- c. Sistemas de inyección-extracción que garanticen la calidad de aire.
- d. Uso de ropa protectora dentro de las áreas en las que se elaboren productos con riesgo especial de contaminación cruzada.
- e. Uso de procedimientos de limpieza y sanitización,
- f. Pruebas para detectar residuos (trazas), en los productos altamente activos,
- g. Utilización de etiquetas con la situación del estado de limpieza del equipo y áreas

### **12.2.3 De la verificación de las medidas adoptadas.**

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

### **12.2.4 De la contaminación microbiológica.**

Para productos no estériles, se deben establecer y cumplir procedimientos escritos y validados, para evitar la contaminación con microorganismos patógenos y no patógenos, de acuerdo con las especificaciones.

## **12.3 Controles en proceso**

### **12.3.1 Del despeje de línea.**

Antes de iniciar las operaciones de producción se debe verificar, registrar y documentar todas las acciones requeridas para asegurar que el equipo y el área estén limpios y libres de productos, documentos y materiales no necesarios para las operaciones previstas.

### **12.3.2 De los controles durante el proceso.**

Los controles durante el proceso deben realizarse dentro de las áreas de producción siempre que no pongan en riesgo la producción.

### **12.3.3 De los controles en línea.**

El control del producto en línea, durante el envasado y empaque debe incluir al menos los siguientes:

- a. Aspecto general de los envases;
- b. La cantidad de material de acondicionamiento este completo y correcto.
- c. El lote y la fecha de expiración están correctos y legibles,
- d. Funcionamiento adecuado de los controles de línea.
- e. Verificar la integridad de los sellos.

#### **12.3.4 De los controles microbiológicos.**

Deben realizarse controles microbiológicos de superficie de acuerdo a un programa y procedimiento establecido. Se deben mantener los registros apropiados.

#### **12.3.5 De los controles ambientales.**

Se deben llevar a cabo y registrarse los controles ambientales.

#### **12.3.6 Del material impreso.**

El material impreso para la rotulación de cada lote, debe ser cuidadosamente inspeccionado para verificar y documentar, que su identidad corresponde con la rotulación e

#### **12.3.7 Del tiempo de etiquetado.**

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

#### **12.3.8 De las muestras tomadas.**

Las muestras tomadas de la línea de envasado y empaque no deben volver a la misma.

#### **12.3.9 De las desviaciones de rendimiento.**

Cualquier desviación significativa del rendimiento esperado debe ser registrada investigada.

#### **12.3.10 De la conciliación.**

Se deben establecer procedimientos escritos, para conciliar las cantidades de etiquetas entregadas, usadas, devueltas en buen estado y destruidas. Se debe realizar u investigar sus causas. Los resultados, conclusiones y acciones correctivas deben registrarse.

### **13 GARANTIA DE CALIDAD.**

#### **13.1 Generalidades**

##### **13.1.1 De las generalidades.**

Garantía de calidad es responsabilidad de la dirección de la empresa y exige la participación y el compromiso del personal de los diferentes departamentos y a todos los calidad es necesaria la existencia de una política de calidad definida y documentada en un sistema de garantía de calidad

##### **13.1.2 Garantía de calidad.**

El sistema de Garantía de Calidad debe asegurar que:

- a. Los medicamentos se diseñan y desarrollan de forma que se tenga en cuenta lo requerido por las Buenas Prácticas de Manufactura y las Buenas Prácticas de registros correspondientes.
- b. Las operaciones de producción y control deben estar claramente especificadas de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura.
- c. Las responsabilidades del personal directivo estén claramente especificadas y divulgadas.
- d. Se tengan requisitos establecidos para el abastecimiento y utilización de la materia prima, materiales de envase y empaque y en la preparación de los productos.
- e. Se realiza una evaluación y aprobación de los diferentes proveedores.
- f. Se realizan todos los controles necesarios de los productos intermedios y cualquier otro tipo de controles durante el proceso.
- g. El producto terminado se ha elaborado y controlado de forma correcta, según procedimientos definidos.
- h. Exista un procedimiento para la recopilación de la documentación del producto que se ha elaborado.
- i. Los medicamentos no se venden o suministran antes de que una persona calificada haya aprobado que cada lote de producción se ha fabricado y controlado d comercialización.
- J. Se tomen medidas adecuadas para asegurar, que los medicamentos sean almacenados y distribuidos de manera que la calidad se mantenga durante todo el período.
- k. Existe un procedimiento de auto inspección y auditoría de la calidad que evalúa periódicamente la efectividad y aplicabilidad del sistema de Garantía de Calidad.
- l. Existan procedimientos, programas y registros de los Estudios de Estabilidad de los productos, los cuales garanticen las condiciones apropiadas de manejo almacenamiento.
- m. Exista un plan maestro de validación y su cumplimiento

### **14. CONTROL DE CALIDAD.**

## **14.1 Generalidades.**

### **14.1.1 De las generalidades.**

Control de calidad como parte de Buenas Prácticas de Manufactura, debe de contar con la documentación necesaria que asegure que el suministro de materiales y la calidad haya sido aprobada.

### **14.1.2 De control de calidad.**

El laboratorio fabricante debe contar con una unidad de Control de Calidad la cual no debe limitarse a operaciones de laboratorio, sino que debe intervenir en todas las de

### **14.1.3 De la independencia.**

La unidad de Control de Calidad debe ser independiente de producción y estar bajo la responsabilidad de un profesional calificado. Contará con los recursos adecuados para que los controles se realicen de forma confiable.

### **14.1.4 De las obligaciones.**

La unidad de control de calidad tendrá, entre otras obligaciones las siguientes: establecer, validar, verificar y aplicar todos los procedimientos de control de calidad, conservar los productos, garantizar el etiquetado correcto de los envases, de materiales y productos, realizar la estabilidad de los productos, participar en la investigación de reclamos relacionados con la actividad pertinente a las operaciones de control de calidad, estas se realizarán de acuerdo a procedimientos escritos y deben quedar registradas.

### **14.1.5 De la aprobación de los productos terminados.**

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

### **14.1.6 De las desviaciones.**

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

### **14.1.7 Del acceso del personal de control de calidad.**

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

#### **14.1.8 De los equipos de control de calidad.**

La unidad de control de calidad debe contar con el equipo necesario para realizar los análisis requeridos. En caso de no contar con equipo requerido para efectuar análisis analíticos de un laboratorio de Control de Calidad debidamente autorizado.

#### **14.1.9 Del mantenimiento y calibración del equipo.**

El equipo de la unidad de control de calidad debe tener programas y registros escritos de mantenimiento, verificación y calibración, para asegurar su funcionamiento correcto.

### **14.2 Documentación**

#### **14.2.1 De los documentos de control de calidad.**

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

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

- q. Cualquier otro procedimiento que sea necesario en la unidad de Control de Calidad.

#### **14.2.2 Del archivo de control de calidad.**

Cualquier documentación de control de calidad relativa a un lote debe conservarse según la legislación de cada país.

#### **14.3 Muestreo.**

##### **14.3.1 Del procedimiento de muestreo**

El procedimiento debe contener como mínimo lo siguiente:

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

##### **14.3.2 De la representatividad de las muestras.**

La cantidad de muestra debe ser estadísticamente representativa del lote de materiales, productos intermedios y productos terminados.

##### **14.3.3 De la identificación de las muestras.**

Las etiquetas deben indicar:

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

#### **14.3.4 De las muestras de referencia.**

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

### **14.4 Metodología analítica**

#### **14.4.1 De los métodos**

Los métodos analíticos deben estar escritos, aprobados y validados.

#### **14.4.2 Del registro de datos de los análisis.**

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

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

#### **14.4.3 De los controles.**

Todos los controles durante el proceso de producción, deben ser llevados a cabo por personal asignado en dicho proceso, de acuerdo a los métodos aprobados por los registros.

#### **14.4.4 De los reactivos químicos, medios de cultivo, patrones y cepas de referencia.**

Los reactivos químicos, medios de cultivos, patrones y cepas de referencia deben ser preparados, identificados, trazables, conservados y utilizados de acuerdo con instrucciones de control sobre las fechas de expiración.

#### **14.4.5 De la rotulación de reactivos.**

Los reactivos de laboratorio se rotularán con la fecha de preparación, fecha de vencimiento y la firma de la persona que los preparo, detallando las condiciones específicas. En las soluciones volumétricas, se indicará la última fecha de valoración y concentración.

### **14.5 Estabilidad**

#### **14.5.1 De las generalidades.**

La unidad de control de calidad debe realizar evaluación de los productos farmacéuticos terminados, con el fin de garantizar que el producto cumpla con las especificaciones. La estabilidad debe determinarse antes de la comercialización y también después de cualquier modificación significativa en la fabricación de los productos, aplicando los métodos de largo plazo según la normativa vigente.

#### **14.5.2 Del programa y protocolo.**

La unidad de control de calidad debe contar con un programa permanente y protocolos, para la determinación de la estabilidad de los productos, que incluya:

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

### **14.5.3 De la vida útil**

Se deben establecer fechas de caducidad y condiciones de almacenamiento basado en el estudio de estabilidad.

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

### **15.1 Generalidades.**

#### **15.1.1 De las generalidades**

La producción y análisis por contrato debe definirse, aprobarse y controlarse correctamente. Existiendo un contrato por escrito entre el contratante y el contratista (contando con las obligaciones de cada parte.

#### **15.1.2 De contratos a terceros.**

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

#### **15.1.3 De las obligaciones del contrato.**

El contrato debe estipular claramente las obligaciones de cada una de las partes, con relación a la fabricación, manejo, almacenamiento, control y liberación del producto.

#### **15.1.4 Del responsable.**

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

#### **15.1.5 Del contenido del contrato.**

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

- a. Debe ser redactado por personas competentes y autorizadas.
- b. Aceptación de los términos del contrato por las partes.
- c. Aceptación del cumplimiento del Reglamento Centroamericano en Buenas Prácticas de Manufactura.

- d. Abarcar la producción y el análisis o cualquier otra gestión técnica relacionada con estos.
- e. Debe describir el manejo de materias primas, material de acondicionamiento, gráneles y producto terminado, en caso sean rechazados.
- f. Permitir el ingreso del contratante a las instalaciones del contratista (contratado), para auditorias.
- g. Permitir el ingreso del contratista (contratado) a las instalaciones del contratante.
- h. Listar cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato.

#### **15.1.6 De la inspección a las instalaciones del contratista.**

En caso de análisis por contrato, el contratista (contratado) debe aceptar que puede ser inspeccionado por la Autoridad Reguladora.

### **15.2 Del contratante.**

#### **15.2.1 De las responsabilidades del contratante.**

El contratante debe asegurarse que el contratista (contratado):

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

### **15.3 Del contratista.**

#### **15.3.1 De las responsabilidades del contratista (contratado).**

El contratista (contratado) debe asegurarse que el contratante:

- a. Cumpla con los requisitos legales para su funcionamiento.
- b. Trámite y obtenga el registro sanitario del producto a fabricar.

- c. Proporcione toda la información necesaria para que las operaciones se realicen de acuerdo al registro sanitario y otros requisitos legales.

### **15.3.2 De las limitaciones.**

El contratista no podrá ceder a un tercero en todo o en parte el trabajo que se le ha asignado por contrato. Además debe abstenerse de llevar a cabo cualquier actividad fabricada o analizado,

## **16. VALIDACION**

### **16.1 Generalidades**

#### **16.1.1 De las generalidades.**

Los estudios de validación constituyen una parte esencial de las buenas prácticas de manufactura y deben efectuarse de acuerdo a un plan maestro y su programa queda

#### **16.1.2 De la organización.**

Debe existir un comité multidisciplinario responsable de coordinar e implementar el plan maestro y todas las actividades de validación,

### **16.2 De la conformación de equipos.**

Deben existir equipos conformados por expertos en los diferentes aspectos a validar.

### **16.3 De los protocolos e informes.**

Deben existir-protocolos de validación que describan el procedimiento a seguir para la realización de la validación y un informe final o dictamen que resuma los resultados estar debidamente autorizados y archivados.

### **16.4 De la calificación y validación.**

Se deben realizar y documentar las calificaciones y validaciones de:

- a. Equipos de producción y control de calidad.

- b. Métodos analíticos.
- c. Procesos de producción de no estériles.
- d. Procesos de producción de estériles.
- e. Procedimientos de limpieza.
- f. Sistemas de agua.
- g. Sistemas de aire.
- h. Sistemas de vapor (calderas, marmitas y otros)
- i. Instalaciones
- j. Sistemas informáticos, cuando aplique.

#### **16.5 De nueva fórmula.**

Cuando se adopte una nueva fórmula o método de preparación, se deben tomar medidas para demostrar que las modificaciones realizadas dan como resultado un producto que cumple con los requisitos exigidos.

#### **16.6 De la validación de modificaciones.**

Debe validarse las modificaciones importantes del proceso de producción incluyendo cualquier cambio en el equipo, condiciones de las áreas de producción o en los productos o en la reproducibilidad del proceso.

#### **16.7 De la revalidación.**

Deben establecerse procesos y procedimientos sobre la base de un estudio de validación y deben ser objeto de revalidación periódica de forma crítica para garantizar los resultados previstos.

### **17. QUEJAS, RECLAMOS Y RETIRO DE PRODUCTOS.**

#### **17.1 Generalidades**

##### **17.1.1 De las generalidades.**

Todo reclamo, queja, retiro o cualquier información relativa a productos posiblemente defectuosos deben ser objeto de una investigación de acuerdo a procedimientos establecidos en el mercado en forma rápida y efectiva un producto cuando éste tenga un defecto o exista sospecha de ello.

##### **17.2 Reclamos.**

#### **17.2.1 De la persona responsable del seguimiento de la queja o reclamo.**

Los procedimientos deben indicar la persona responsable de atender las quejas y reclamos, y decidir que medidas deben adoptarse en conjunto con personal de otros departamentos.

#### **17.2.2 De los procedimientos de quejas y reclamos.**

El fabricante debe contar con procedimientos escritos para el manejo de productos devueltos por quejas o reclamos, que debe incluir, como mínimo, lo siguiente:

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

#### **17.2.3 De la investigación en otros lotes**

Si se descubre o sospecha un defecto en un lote deben evaluarse otros lotes que pudieran haber sido afectados.

#### **17.2.4 Del registro de acciones y medidas adoptadas**

Se debe tomar nota de todas las acciones y medidas adoptadas como resultado de una queja

Y referirlas a los registros correspondientes al lote en cuestión,

#### **17.2.5 De la revisión periódica.**

Los registros de reclamos deberán revisarse periódicamente para buscar cualquier indicación de problemas específicos o repetitivos que requieran acción especial y el evento

#### **17.2.6 De la información a las autoridades competentes.**

Se deberá informar a la Autoridad Reguladora cuando un fabricante considere necesario tomar alguna medida en relación con una fabricación defectuosa, deterioro o producto,

### **17.3 Retiros**

#### **17.3.1 De la orden.**

La orden de retiro de un producto del mercado, debe ser emitida por la Autoridad Reguladora o por el fabricante.

#### **17.3.2 Del responsable.**

Debe asignarse un responsable de ventas, y la ejecución del retiro procedimiento escrito, la coordinación independiente del departamento de de productos se debe realizar

#### **17.3.3 De los procedimientos.**

Debe haber procedimientos establecidos por escrito, comprobados y actualizados periódicamente, con el fin de organizar las actividades de retiro en forma ágil y rápida. autoridades correspondientes de los diferentes países,

#### **17.3.4 Del acceso.**

El responsable del retiro debe tener fácil acceso a los registros de distribución

#### **17.3.5 Del informe.**

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

#### **17.3.6 De la identificación y almacenamiento de productos retirados.**

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

## **18 AUTOINSPECCION Y AUDITORIAS DE CALIDAD**

### **18.1 Autoinspección**

#### **18.1.1 De las generalidades**

El laboratorio fabricante debe realizar autoinspecciones y auditorias periódicas,

#### **18.1.2 Del procedimiento y programa de autoinspección.**

Se debe definir un procedimiento y un programa de autoinspección para verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura y emitir un informe que incluya medidas correctivas recomendadas.

#### **18.1.3 Del seguimiento.**

Todas las recomendaciones, referentes a medidas correctivas, deben ponerse en práctica. El procedimiento de auto inspección debe documentarse y debe instituirse el cumplimiento de las acciones correctivas

#### **18.1.4 De la frecuencia.**

La autoinspección debe efectuarse en forma regular por lo menos una vez al año. Se podrán hacer en forma parcial, garantizando que a lo largo de un año, todos los departamentos sean auditados

#### **18.1.5 Del personal que ejecuta la autoinspección.**

El personal asignado para realizar la autoinspección debe ser un grupo de expertos en sus respectivos campos y tener conocimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura en todos los sistemas.

#### **18.1.6 De la guía para realizar autoinspección.**

Para realizar autoinspecciones se podrá utilizar la "Guía de Verificación de Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica" armonizada por los países centroamericanos.

### **18.2 Auditorías**

### **18.2.1 Generalidades.**

Como complemento de las autoinspecciones se deben realizar auditorías de calidad, las cuales deben extenderse a los proveedores y contratistas locales y a los externos.

### **18.2.2 Del personal que ejecuta la auditoria.**

La auditoría de la calidad puede ser realizada por expertos independientes al Laboratorio fabricante o bien por un equipo designado por la administración del laboratorio,

### **18.2.3 Del procedimiento.**

Se debe definir un procedimiento para la realización de auditorías para detectar cualquier deficiencia en la garantía de calidad y emitir un informe que incluya los resultados.

### **18.2.4 De las Auditorías o Inspección del Autoridad Reguladora.**

Todo laboratorio fabricante queda sujeto a auditorias o inspecciones periódicas por parte de la Autoridad Reguladora.

## **19. VIGILANCIA Y VERIFICACION**

La vigilancia y verificación del cumplimiento del presente Reglamento le corresponde a la autoridad reguladora de cada país centroamericano.

En casos justificados, las autoridades sanitarias podrán verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura de los laboratorios fabricantes establecidos fue el presente reglamento técnico.

### **19.1 De las Auditorías o Inspección de la Autoridad Reguladora.**

19.1.1 Las inspecciones para la verificación del cumplimiento del presente reglamento se harán utilizando la "Guía de verificación de buenas prácticas de manufactura para laboratorios farmacéuticos".

## **20 ELEMENTOS COMPLEMENTARIOS**

### **20.1 Concordancia y Correspondencia**

-Informe 32. Series de informes técnicos 823, Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones Farmacéuticas Ginebra 1992

## **21 Bibliografía**

Arias, Tomas D. Glosario de Medicamentos: desarrollo, evaluación y uso.

Organización Panamericana de la Salud.

Washington, D.C.: OPS. c1999, 333p

Reglamento de Buenas Prácticas de Manufactura en las Plantas Farmacéuticas. Ministerio de Salud, Costa Rica, Agosto 2003.

Reglamento de Buenas Prácticas de Manufactura para Laboratorios de Productos

Farmacéuticos de Uso Humano. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Guatemala, Marzo 2004.

Normas de Correcta Fabricación. Volumen 4. Normas sobre Medicamentos de la Unión Europea. Comisión Europea. Edición 1999.

### **Anexo A**

#### **(Normativo)**

#### **A. Fabricación de Productos Farmacéuticos Estériles.**

##### **A.1 Generalidades**

###### **A.1.1 De los requisitos.**

El Laboratorio fabricante de estos productos deben tener permiso o licencia sanitaria de funcionamiento correspondiente y cumplir con el Reglamento de Buenas Prácticas lo indicado en este anexo.

#### **A.1.2 De los requisitos especiales.**

La producción de productos farmacéuticos estériles debe estar sujeta a requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de p

#### **A.1.3 De las áreas de producción.**

La producción de productos farmacéuticos estériles debe realizarse en áreas limpias en las que el ingreso debe ser a través de esclusas para el personal, equipos y mater

#### **A.1.4 De las operaciones.**

Las operaciones de preparación de materiales, producción y esterilización deben llevarse a cabo en áreas separadas dentro del área limpia.

#### **A.1.5 De las categorías de producción.**

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

- A) Producción aséptica
- B) Producción con esterilización final
- C) Producción con esterilización por filtración

#### **A.1.6 De las Condiciones.**

El diseño de las áreas debe garantizar que se alcancen los niveles de calidad del aire en funcionamiento o en reposo.

#### **A.1.7 De la clasificación de las áreas.**

Las áreas limpias destinadas a la fabricación de preparaciones estériles deben de cumplir con la clasificación en grados A, B, e, D.

NOTA No. 1.

Grado A

Es el área específica de operaciones de alto riesgo. Estas condiciones se consiguen normalmente en cabina de flujo laminar. Los sistemas de flujo laminar deben proporcionar m/s + /- 20% en el punto de trabajo.

Grado B

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

Grado C y D

Áreas limpias para realizar fases menos críticas de la fabricación de medicamentos estériles.

**TABLA A1-CLASIFICACION DE PARTICULAS DE AIRE**

**CORRESPONDIENTE A LOS**

**DIFERENTES GRADOS.**

|       | EN REPOSO<br>(b)                                       |       | EN FUNCIONAMIENTO |                  |
|-------|--|-------|-------------------|------------------|
| GRADO | Número máximo permitido de partículas/m <sup>3</sup> : |       |                   |                  |
|       | 0.5-5µm  | >5 µm | 0.5-5 µm          | >5 µm            |
| A     | 3 500  | 0     | 3500              | 0                |
| B(a)  | 3500   | 0     | 350000            | 2000             |
| C(a)  | 350000   | 2000  | 3 500000          | 20000            |
| D(a)  | 3 500000   | 20000 | Sin definir (c )  | Sin definir (c ) |

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

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

- (e) El requisito y límite de ésta área dependerá de la naturaleza de las operaciones que se realicen en ella.

**TABLA A2 OPERACIONES QUE DEBEN REALIZARSE EN LOS DIVERSOS**

**GRADOS.**

| GRADO | OPERACIONES  |
|-------|--|
| A     | Llenado de productos con alto riesgo de contaminación.<br><br>Preparación y llenado de productos asépticos,                |
| B     | Entorno del Grado A para productos asépticos.  |
| C     | Preparación y llenado de productos con esterilización final o por filtración y proceso de filtración con sistemas cenados. |
| D     | Preparación de materiales no estériles.  |

**A.1.8 Del control de partículas.**

A fin de controlar el nivel de partículas de los distintos grados se debe monitorear las áreas "en funcionamiento" y documentarlo

**A.1.9 Del monitoreo microbiológico de las áreas.**

Se deben realizar controles microbiológicos de las distintas áreas en funcionamiento y documentarlos. Los resultados deben incluirse en la documentación del lote para producto terminado.

NOTA No. 2

**TABLA A3 Límites permitidos para el monitoreo microbiológico**

|  |                                  |  |  |  |
|--|----------------------------------|--|--|--|
|  | Máximo número de microorganismos |  |  |  |
|--|----------------------------------|--|--|--|

|     | viales permitidos                    |  |  |  |
|-----|--------------------------------------|--|--|--|
| CRA | Muestra de<br>air<br>e<br>ufc<br>/m3 | Placas de sedimentación<br><br>(diámetro 90mm) ufc/4 horas (a) | Placas de<br>Cont<br>Acto<br>(diá<br>Metr<br>o 55<br>mm)<br>ufc/<br>plac | Impresión de<br>guante<br>s 5<br>dedos<br>ufc/gua<br>nte |
| A   | <3                                   | <3   | <3   | <3   |
| B   | 10                                   | 5  | 5  | 5  |
| C   | 100                                  | 50   | 25   | -  |
| D   | 200                                  | 100  | 50   | -  |

(a) Las placas de sedimentación individuales deben exponerse no menos de cuatro horas.

#### **A.1.10 De los límites de alerta.**

Debe establecerse límites de alerta, si estos se superan se deben adoptar medidas correctivas según los resultados del monitoreo.

#### **A.2 Producción Aséptica.**

##### **A.2.1 Generalidades.**

La producción aséptica se debe realizar con materiales estériles y en ambiente grado A con entorno de grado B.

### **A.2.2 De la elaboración y llenado.**

La elaboración y llenado de formas farmacéuticas líquidas, sólidas y sernisólidas estériles deben realizarse en un ambiente de grado A con un entorno de grado E, cuando

### **A.2.3 Del traslado de recipientes parcialmente cerrados.**

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

## **A.3 Producción con esterilización final.**

### **A.3.1 Generalidades.**

Las soluciones deben elaborarse en un ambiente de grado e, con el objeto de obtener con teas microbianos y particuIados bajos, aptos para filtración y esterilización inm

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

El llenado de preparaciones parenterales, debe efectuarse en un área de trabajo con flujo de aire laminar Grado A, en un ambiente de grado e y las no parenterales se lle

La elaboración y el llenado de productos estériles semisólidos deben realizarse en un ambiente de grado e antes de la esterilización final.

### **A.3.2 De las condiciones de riesgo.**

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

## **A.4 Producción con esterilización por filtración**

### **A.4.1 Generalidades.**

La manipulación de la materia prima y la preparación de soluciones deben realizarse en un ambiente grado C. Estas actividades pueden efectuarse también en un ambt adicionales para reducir al mínimo la contaminación, con el uso de reactores herméticos antes de la filtración. Luego de la filtración estéril, el producto debe manipularse y llenar un área de grado A o B con ambiente de grado B o e respectivamente.

## **A.5 Personal.**

### **A.5.1 Del número de personas en áreas limpias**

En las áreas limpias sólo debe estar presente el número mínimo de personas necesarias; esto es especialmente importante durante la producción aséptica. Las inspecciones de las áreas limpias.

#### **A.5.2 De la capacitación específica del personal**

El personal (incluyendo el personal de limpieza y mantenimiento), que trabajan en dichas áreas deben someterse regularmente a programas de capacitación relacionados con productos estériles, incluyendo la higiene y conocimientos básicos de microbiología. El ingreso de personas extrañas a las áreas estériles, que no hayan recibido dicha capacitación.

#### **A.5.3 De [as condiciones de higiene y salud del personal)**

El personal involucrado en la fabricación de preparaciones estériles debe mantener altos niveles de higiene y limpieza. Tienen la obligación de informar sobre cualquier condición ambiental. Deben efectuarse exámenes periódicos al personal para determinar si existen dichas condiciones.

#### **A.5.1 Del ingreso a las áreas limpias**

A las áreas limpias no deben ingresar personas que visten ropa de calle y el personal que ingresa a los vestidores debe usar uniforme o vestimenta de uso en el laboratorio. El aseo personal se deben seguir procedimientos escritos.

#### **A.5.2 De las restricciones.**

Las personas que ingresan en las áreas limpias no deben usar reloj de pulsera, joyas, celulares, radio localizador, cosméticos y ningún instrumento ajeno al uniforme de laboratorio.

#### **A.5.6 Del uniforme o vestimenta.**

El tipo y material de ropa debe ser de acuerdo al proceso de producción y al grado del área; -el uniforme o vestimenta debe usarse de tal forma que los productos estén protegidos.

NOTA No. 3 Del tipo de uniforme o vestimenta de acuerdo al grado del área Uniforme o vestimenta necesaria para cada grado de área:

a. Grado D

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

b. Grado C

Debe quedar cubierto totalmente el cabello, la barba y el bigote. Debe llevarse un uniforme o vestimenta de una o dos piezas, ajustado en las muñecas, con cuello alto, liberar ninguna fibra ni partícula.

c. Grado A/ B

Un cobertor de cabeza o escafandra que debe cubrirla totalmente; los bordes inferiores de dicho cobertor deben introducirse dentro del cuello del traje; debe llevarse ajustado en las muñecas, con cuello alto. Debe usarse mascarilla) guantes estériles de látex que no contengan talco, calzado esterilizado o desinfectado; la parte inferior del calzado y los extremos de las mangas del uniforme deben introducirse dentro de los guantes. El uniforme o vestimenta no debe liberar ninguna fibra ni partícula y debe retener

#### **A.5.7 De las precauciones del uso de uniforme o vestimenta**

El uniforme del área no estéril no debe introducirse al vestidor que conduce directamente a las áreas de grado B y C. El personal de las áreas de grado A, B o C debe usarlo escrito. El uniforme, las mascarillas y los guantes se deben cambiar en cada sesión de trabajo.

#### **A.5.8 Del lavado de uniformes o vestimentas.**

La limpieza y el lavado del uniforme utilizado en el área limpia deben efectuarse de tal forma que no se adhieran partículas contaminantes que posteriormente puedan ser liberadas dentro de las instalaciones de lavandería con un área dedicada para este tipo de uniformes. Las operaciones de lavado deben efectuarse de conformidad con procedimientos.

#### **A.5.9 De la esterilización de uniformes.**

Las operaciones de esterilización de uniformes o vestimentas deben efectuarse de conformidad con procedimientos.

### **A.6 Instalaciones.**

#### **A.6.1 De diseño de las instalaciones.**

Las instalaciones deben estar diseñadas para reducir el ingreso de personal de supervisión o control y debe permitir que todas las operaciones puedan ser observadas desde el exterior.

#### **A.6.2 De las características de las áreas.**

En las áreas limpias, todas las superficies expuestas deben ser lisas, impermeables, sin fisuras, con curvas sanitarias, que permitan la aplicación repetida de agentes de limpieza y desinfección.

#### **A.6.3 De los cielos rasos o cielos falsos.**

Los cielos falsos o cielos rasos, deben ser lisos y sellarse herméticamente para prevenir la contaminación proveniente del espacio libre.

#### **A.6.4 De las tuberías, ductos y otros servicios.**

Las tuberías, ductos y otros servicios deben estar empotrados e instalados de manera que faciliten su limpieza, para evitar contaminación o acumulación de polvo.

#### **A.6.5 De las instalaciones de lavado.**

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

#### **A.6.6 De los vestidores.**

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

#### **A.6.7 De las esclusas.**

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

#### **A.6.8 Del paso a través de esclusas.**

Las puertas de una esclusa no deben abrirse simultáneamente, Debe disponerse de un sistema de cierre ínter bloqueado o un sistema de alarma visual I auditivo para pr

#### **A.6.9 De la clasificación del aire en las esclusas.**

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

Debe controlarse y en caso de elaboración aséptica, debe ser al menos de grado D.

#### **A.6.10 De la efectividad de las esclusas**

Las esclusas deben utilizarse sólo después de verificar su efectividad. Esta verificación debe tener en cuenta todos los factores críticos de la tecnología de las esclusas, como el entorno de la esclusa, sanitización, proceso de transferencia e integridad de la esclusa.

## **A.7 Sistemas de aire**

### **A.7.1 De los diferenciales de presión.**

La entrada de aire filtrado debe mantener una presión positiva y un flujo de aire respecto a las áreas adyacentes de grado menor en todas las condiciones de trabajo. Las áreas adyacentes de grados diferentes deben tener un gradiente de presión.

### **A.7.2 De las medidas de control**

Debe instalarse un sistema de alarma para detectar las fallas en el suministro de aire. Las áreas entre las cuales es importante que haya diferenciales de presión deben tener un sistema de alarma.

Los diferenciales de presión se registrarán periódicamente quedando documentados,

### **A.7.3 Del mantenimiento.**

Cuando sea posible las operaciones de mantenimiento y reparaciones deben realizarse fuera del área estéril, de lo contrario debe llevarse a cabo de acuerdo a un procedimiento específico.

## **A.8 Sistemas de agua**

### **A.8.1 Del agua para productos farmacéuticos estériles**

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

### **A.8.2 De la obtención del agua.**

La obtención de agua para productos farmacéuticos estériles debe ser a partir de agua previamente tratada por diferentes mecanismos de purificación.

### **A.8.3 Del muestreo.**

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

#### **A.8.4 Del monitoreo.**

El agua para la producción de productos farmacéuticos estériles debe monitorearse periódicamente en diferentes puntos de muestreo para detectar contaminación. Se conservarán registros de los resultados del monitoreo y de cualquier medida adoptada.

#### **A.8.5 De la conservación.**

En la producción, almacenamiento y distribución de agua, se debe impedir el crecimiento microbiano, recurriendo a una circulación constante con una temperatura adecuada y almacenar para ser utilizada en la producción.

#### **A.8.6 Del uso.**

Cada lote de producción de agua para inyectable debe ser aprobado por Control de Calidad previa realización de los controles analíticos físico químicos, microbiológicos y se debe asegurar que existan sistemas validados.

### **A.9 Equipo**

#### **A.9.1 De la esterilización.**

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

#### **A.9.2 Del mantenimiento.**

Siempre que sea posible los equipos, accesorios y servicios deben diseñarse e instalarse de forma que las operaciones, el mantenimiento y las reparaciones se realicen fuera del área de producción. Cuando se ingresa a un área limpia se sanitizará y esterilizarán las partes del equipo, cuando sea posible.

#### **A.9.3 Del mantenimiento dentro del área**

Cuando el mantenimiento de los equipos se efectúa dentro del área limpia, deben emplearse instrumentos y herramientas esterilizados, y el área debe ser sanitizada antes de comenzar.

#### **A.9.4 Del mantenimiento preventivo.**

Todo el equipo, los sistemas de esterilización, sistema de aire, sistemas de tratamiento y almacenamiento de agua, deben ser objeto de mantenimiento planificado; y su

## **A.10 Sanitización,**

### **A.10.1 Del área**

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

### **A.10.2 De los sanitizantes y detergentes**

Los sanitizantes y detergentes que se utilicen, deben someterse a control en cuanto a su contaminación microbiana; las diluciones se deben mantener en recipientes limpios por un periodo definido, Si un recipiente está parcialmente vacío no debe completarse a volumen.

### **A.10.3 Del monitoreo microbiológico de las áreas**

Durante las operaciones, las áreas limpias deben monitorearse mediante el conteo o microbiano de aire y superficie a intervalos programados. Cuando se llevan a cabo operaciones más frecuentes, el monitoreo debe ser más frecuente para asegurar que el ambiente esté dentro de las especificaciones. Debe tenerse en cuenta los resultados del monitoreo, para la posterior autorización de los lotes. La calidad de aire respecto a la cantidad de partículas. Después de la validación de sistemas, sanitización o limpieza es conveniente efectuar controles, aun cuando no se efectúen operaciones.

## **A.11 Producción**

### **A.11.1 Generalidades.**

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

### **A.11.2 De la actividad.**

Las actividades efectuadas en las áreas limpias deben reducirse al mínimo, especialmente cuando se están efectuando operaciones asépticas, y el movimiento de personal debe ser limitado para evitar la liberación excesiva de partículas y microorganismos.

La temperatura y humedad del ambiente deben controlarse teniendo en cuenta la naturaleza de la vestimenta utilizada.

### **A.11.3 De la presencia de envases y materiales.**

Debe reducirse al mínimo la presencia de envases y materiales que puedan desprender fibras en áreas limpias y evitarse completamente cuando se está efectuando un

#### **A.11.4 Del manejo e identificación de componentes, envases y equipos.**

Los componentes, envases y equipos deben manipularse de forma que no se contaminen después de su sanitización, Deben identificarse adecuadamente de acuerdo a la

#### **A.11.5 Del tiempo de utilización de componentes, envases y equipo.**

El intervalo entre el lavado, secado y esterilización de los componentes, recipientes de productos a granel y equipos, como también el intervalo entre la esterilización y e someterse a un límite de tiempo según procedimiento escrito.

#### **A.11.6 Del intervalo de preparación y filtración.**

Debe definirse un tiempo máximo autorizado entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de un filtro de retención microbia composición y el método de almacenamiento previsto.

#### **A.11. 7 De los límites de contaminación.**

La contaminación microbiológica debe ser mínima antes de la esterilización.

Todas las soluciones, especialmente las destinadas a parenterales de gran volumen, deben pasar a través de un filtro de esterilización inmediatamente antes del proceso

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

#### **A.11.8 Del ingreso de materiales, equipo.**

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

#### **A.11.9 Del suministro de gases.**

Los gases no combustibles deben suministrarse filtrado a través de filtros de retención microbiana (filtros esterilizantes).

#### **A.11.10 De la comprobación de [as operaciones asépticas.**

El empleo de medios de cultivo que estimulan el crecimiento bacteriano en ensayos destinados a simular las operaciones asépticas (llenado de medios estériles, "llenado la comprobación general de un proceso aséptico.

#### **Nota No. 4**

Tales ensayos deben reunir las siguientes características:

- a. Debe simular lo más fielmente posible operaciones reales teniendo en cuenta factores tales como: complejidad de las operaciones, número de empleados que está trabajando, etc.
- b. Debe ser posible que en el (los) medio(s) seleccionado(s) se pueda cultivar un amplio espectro de microorganismos incluyendo aquellos que se esperaría encontrar en el medio.
- c. Debe incluir número suficiente de unidades de producción para que se tenga alto grado de seguridad de que al existir, podrían ser detectados aún niveles bajos de contaminación.

Se recomienda la inclusión de un mínimo de 3,000 unidades de producción en cada llenado de caldo. Se debe procurar llegar al nivel o de crecimiento debiendo ser con un mínimo de 0.1 % de unidades contaminadas, Toda contaminación debe ser investigada. Los llenados de caldo deben repetirse a intervalos regulares, y siempre que tenga que efectuarse una alteración significativa en la producción, instalaciones, equipos u operaciones de procesado.

#### **A.12 Esterilización**

##### **A.12.1 Generalidades.**

Se puede efectuar la esterilización por medio de: calor húmedo o seco, óxido de etileno (u otro agente esterilizador apropiado), por filtración o por radiación ionizante. Consulte las especificaciones particulares.

##### **A.12.2 De la validación de los procesos de esterilización.**

Deben validarse y documentarse todos los procesos de esterilización.

##### **A.12.3 De la validez del proceso.**

Debe demostrarse que el proceso de esterilización es eficaz para alcanzar los niveles de esterilización deseados, según procedimiento escrito. La validez del proceso debe verificarse al menos un mínimo una vez al año, y siempre que se ha introducido modificaciones significativas al equipo. Deben conservarse registros de los resultados.

##### **A.12.4 De los indicadores biológicos.**

En caso que se utilicen indicadores biológicos, deben adaptarse precauciones estrictas para evitar la transferencia de contaminación microbiana a partir de los mismos. Consulte las instrucciones del fabricante y su calidad se comprobará mediante controles positivos.

##### **A.12.5 De la identificación de las cargas.**

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

#### **Nota No. 5**

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

#### **A.12.6 De los registros**

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

#### **A.13 Esterilización por calor**

##### **A.13.1 Del control y registro de temperatura.**

Cada ciclo de esterilización por calor debe registrarse mediante equipo apropiado, y con la debida precisión. La temperatura debe registrarse en el punto más frío determinado durante la validación; ésta debe ser verificada. Los controles deben formar parte del registro del lote. Pueden emplearse indicadores químicos o biológicos, pero los controles efectuados por medios físicos.

##### **A.13.2 Del tiempo.**

Debe dejarse tiempo suficiente para que toda la carga alcance la temperatura necesaria antes de iniciar el cómputo de tiempo de esterilización. Dicho tiempo tendrá que ser suficiente para que la carga vaya a tratar.

#### **A.14 Esterilización por calor húmedo.**

##### **A.14.1 Del control y registro de temperatura y presión.**

La esterilización por calor húmedo es apropiada solamente para materiales que pueden humedecerse y para soluciones acuosas. Para controlar éste proceso debe utilizarse un instrumento independiente del utilizado para el control y se debe utilizar un indicador de temperatura también independiente. Normalmente el instrumento que registra la temperatura debe ser independiente del utilizado para el control y se debe utilizar un indicador de temperatura también independiente. Si se trata de esterilizadores que tienen drenaje en el fondo de la cámara es necesario registrar también la temperatura durante la esterilización. Debe comprobarse frecuentemente la ausencia de fugas en la cámara cuando forme parte del ciclo una fase de vacío.

##### **A.14.2 De los materiales a esterilizar.**

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

#### **A.14.3 Del vapor.**

Debe asegurarse que el vapor utilizado en la esterilización tiene la calidad necesaria y que no contenga aditivos en un grado que pudiera provocar la contaminación del producto.

#### **A.15 Esterilización por calor seco.**

##### **A.15.1 Del proceso de esterilización por calor seco.**

En el proceso de esterilización con calor seco, el aire debe circular dentro de la cámara, manteniéndose una presión positiva para impedir la entrada de aire no estéril. Se debe utilizar un filtro HEPA. Cuando este proceso tenga también el objetivo de eliminar los pirógenos, debe utilizarse como parte de la validación pruebas con carga de endotoxinas,

#### **A.16 Esterilización por radiación.**

##### **A.16.1 Del proceso de esterilización por radiación.**

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

##### **Nota No. 6:**

Muchos medicamentos y algunos materiales de acondicionamiento son sensibles a las radiaciones, por lo que éste método sólo podrá permitirse cuando se haya confirmado que no hay efectos nocivos sobre el producto.

##### **A.16.2 De la dosis de radiación**

Durante el proceso de esterilización debe medirse la dosis de radiación empleando dosímetros independientes de la tasa de radiación, que indique una medida cuantitativa. Los dosímetros deben insertarse en la carga en número adecuado y suficientemente cercano entre ellos para asegurar que haya un dosímetro en la cámara en todo momento. Debe emplearse dentro del tiempo límite según su calibración. Debe verificarse la absorbancia del dosímetro poco después de su exposición a la radiación. Los indicadores biológicos deben ser adicionales. Los discos de colores sensibles a la radiación pueden usarse para distinguir entre los envases sometidos a la radiación y aquellos que no; dichos discos no son una información obtenida debe formar parte del registro del lote.

##### **A.16.3 De los envases.**

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

#### **A.16.4 De la identificación de las cargas.**

Los procedimientos de manipulación de materiales deben evitar la confusión entre materiales irradiados y no irradiados. Cada paquete debe llevar discos de color sensible que se ha sometido a la radiación y los que no.

#### **A.16.5 Del tiempo de radiación**

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

#### **A.17 Esterilización con óxido de etileno.**

##### **A.17.1 Del proceso de esterilización.**

Este método solo debe utilizarse cuando no pueda aplicarse ningún otro. Durante la validación del proceso, debe demostrarse que no se produce ningún efecto nocivo. El tiempo permitidos para la liberación del gas son suficientes para reducir el gas residual y los productos de reacción a límites aceptables definidos según el tipo de producto o material.

##### **A.17.2 De las precauciones.**

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

##### **A.17.3 De las condiciones.**

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

##### **A.17.4 De los indicadores biológicos.**

Cada ciclo de esterilización debe controlarse con indicadores biológicos apropiados, utilizando el número de unidades de indicadores de acuerdo al tamaño de la carga y el nivel de esterilidad obtenida deberá incluirse en la documentación del lote.

##### **A.17.5 Del manejo de los indicadores biológicos.**

Los indicadores biológicos deben ser almacenados y utilizados de conformidad con las instrucciones del fabricante y su desempeño debe ser verificado mediante controles

#### **A.17.6 Del control y registro.**

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

#### **A.17.7 De la eliminación del gas residual.**

Después de la esterilización, la carga debe conservarse de forma controlada en condiciones de ventilación que permitan que el gas residual y los productos de reacción se eliminen y debe ser validado.

#### **A.18 Filtración de productos que no pueden esterilizarse en su envase final.**

##### **A.18.1 Del proceso de filtración.**

Los productos que no pueden ser esterilizados en el recipiente final, pueden ser filtrados a través de un filtro estéril con poros de 0.22 micras (o menos), o de uno con poros de 0.45 micras (o menos) para retener los microorganismos, en recipientes previamente esterilizados.

##### **A.18.2 Del uso de prefiltro o doble filtración.**

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

##### **A.18.3 De los filtros.**

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

##### **A.18.4 De la integridad del filtro.**

La integridad del filtro esterilizado debe comprobarse antes de su utilización e inmediatamente después de su utilización por un método aprobado, como la prueba de burbujas o el mantenimiento de la presión. El tiempo empleado en filtrar un volumen conocido de solución a granel y la diferencia de presión que debe aplicarse en el filtro debe determinarse y investigarse cualquier diferencia importante que se de en estos parámetros durante la fabricación normal. Los resultados de estos controles deben quedar registrados en la documentación.

##### **A.18.5 Del uso del filtro.**

No debe utilizarse el mismo filtro durante más de un día de trabajo a menos que las especificaciones del filtro permitan la reutilización previa esterilización, según proceda.

#### **A.18.6 De la composición de los filtros.**

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

#### **A.19 Acabado de productos estériles.**

##### **A.19.1 De sellado o cerrado de envases.**

El cierre y sellado de los envases debe ser efectuado mediante métodos debidamente comprobados, verificando la integridad por medio de muestras representativas según proceda.

##### **A.19.2 De los envases cenados al vado.**

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

##### **A.19.3 De la inspección visual.**

Los envases de productos parenterales llenos deben inspeccionarse al 100 por ciento, Si la inspección es visual, debe efectuarse bajo condiciones controladas de iluminación, éstos también deben validarse y los aparatos empleados deben ser controlados a intervalos regulares. Los resultados quedarán registrados.

#### **Nota No. 7**

Los inspectores deben someterse a controles regulares de vista con anteojos puestos; sí los usan normalmente y durante las inspecciones deben tener descansos frecuentes.

#### **A.20 Control de Calidad.**

##### **A.20.1 De la prueba de esterilidad.**

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 la cual se garantiza como parte de un conjunto, que incluya los registros de las condiciones ambientales y el proceso de los lotes.

#### **A.20.2 De las muestras.**

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

#### **Nota No. 8**

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

- a. En el caso de productos que se hayan llenado asépticamente, las muestras incluirán envases llenados al principio y al final del lote y después de cualquier interrupción.
- b. En el caso de productos que se hayan sometido a esterilización por calor en su envase final, debe procurarse tomar muestras procedentes de la parte potencialmente más caliente.

#### **A.20.3 De la aprobación de los lotes.**

Los lotes que no cumplen la prueba inicial de esterilidad no pueden ser aprobados sobre la base de una segunda prueba, a menos que se lleve a cabo una investigación y se registren sobre las condiciones ambientales y el procesado de los lotes, y como resultado de las mismas se demuestre que la prueba original no era válida.

#### **A.20.4 Del monitoreo.**

Cuando se trata de productos inyectables se debe monitorear el control del agua, los productos intermedios y productos terminados para verificar si contienen endotoxinas, según la farmacopea o que hayan sido validados en casos de no ser oficiales, para cada tipo de producto. Para parenterales de gran volumen el control del agua o de los productos intermedios debe ser además de las pruebas del producto terminado. Cuando una muestra no pasa la prueba debe investigarse la causa y adaptarse las medidas correctivas necesarias.

## **ANEXO B**

### **(NORMATIVO)**

#### **B. Fabricación de Productos Farmacéuticos $\beta$ -lactámicos**

##### **(Derivados penicilínicos y cefalosporinas)**

#### **B.1 De los requisitos.**

El Laboratorio fabricante debe tener Permiso sanitario de funcionamiento o licencia sanitaria correspondiente, cumplir con el Reglamento de Buenas Prácticas de Manufactura, además de lo indicado en este anexo.

#### **B.2 PERSONAL**

### **B.2.1 Del personal.**

El laboratorio fabricante debe disponer de personal exclusivo para la fabricación de  $\beta$ -lactámicos y en caso de rotación, se debe pasar por un periodo de cuarentena no un procedimiento validado para disminuir ese período.

### **B.2.2 De la prueba de sensibilidad.**

A todo el personal que labora en el laboratorio fabricante, se le debe realizar la prueba de sensibilidad para este tipo de producto, como mínimo una vez al año. A las personas debe realizarse esta prueba previamente.

### **B.2.3 De la capacitación.**

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

### **B.2.4 De la salida de personas.**

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

### **B.2.5 De los uniformes.**

Los uniformes que usa el personal que está en contacto con los productos debe cubrir en su totalidad el cuerpo y ser de uso exclusivo. Antes de lavarse o desecharse debe seguir un procedimiento escrito.

### **B.2.6 Del equipo de protección.**

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

## **B.3 Instalaciones**

### **B.3.1 Generalidades.**

Debe contar con edificios separados y autónomos o instalaciones independientes y autónomas para la fabricación de  $\beta$ -lactámicos.

### **B.3.2 Del acceso.**

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

### **B.3.3 De las esclusas.**

Debe existir esclusas independientes para el ingreso de operarios y materiales, para todas las áreas de producción (a excepción de empaque secundario) dichas esclusas eviten la salida de contaminantes a las áreas adyacentes.

### **B.3.4 De la sanitización de las áreas.**

Se debe contar con Un procedimiento escrito para la desactivación y sanitización de las áreas.

### **B.3.5 De las trazas en las áreas.**

Se debe realizar análisis de (razas después de la desactivación y sanitización de las áreas, dejando registros de los mismos.

### **B.3.6 Tratamiento de aguas residuales.**

Los laboratorios fabricantes deben de contar con un sistema para el tratamiento de aguas residuales, cumpliendo con los parámetros ambientales, establecido en el estándar centroamericano.

## **B.4 Sistema de aire**

### **B4.1 De las características.**

El sistema de aire debe garantizar que el aire recirculado carece de contaminación y la fracción que sale al exterior esté libre de producto y contaminantes, utilizando filtros

### **B.4.2 De los diferenciales de presión.**

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

#### **B.4.3 De la desactivación, limpieza y destrucción**

Debe existir un procedimiento escrito y registro para la desactivación, limpieza de duetos, destrucción de residuos y filtros usados en las instalaciones.

#### **B.5 Equipos.**

##### **B.5.1 Generalidades.**

Deben existir equipos exclusivos para estas áreas.

##### **B.5.2 De la sanitización.**

Se debe contar con un procedimiento escrito para la desactivación y sanitización del equipo.

##### **B.5.3 De las trazas.**

Se debe realizar análisis de trazas después de la desactivación y sanitización de los equipos, dejando registros de estos,

##### **B.5.A Del mantenimiento.**

El mantenimiento preventivo de los equipos debe realizarse de acuerdo a un programa y procedimiento escrito, el cual se debe ejecutar dentro de las instalaciones, dejando

#### **B.6 Control de calidad**

##### **B.6.1 Del traslado de las muestras para control de calidad.**

Previo al traslado de las muestras para verificación de la calidad a otras instalaciones de la misma empresa se debe desactivar el recipiente de acuerdo a un procedimiento

## **C. Fabricación de Productos con Hormonas y Productos Citostáticos.**

### **C.1 De los requisitos.**

El Laboratorio fabricante de estos productos deben tener Permiso sanitario de funcionamiento o Licencia sanitaria correspondiente y cumplir con el Reglamento de Biotecnología y Productos Estériles cuando aplique; además de lo indicado en este anexo.

### **C.2 Generalidades.**

Para la fabricación de productos citostáticos se debe realizar en edificios separados y autónomos o instalaciones independientes y autónomas.

En el caso de la fabricación de productos con hormonas se debe realizar en áreas segregadas, pudiéndose trabajar por campaña y validando sus procesos de limpieza y p

### **C.3 Personal.**

#### **C.3.1 De la protección.**

Se debe proporcionar indumentarias protectoras con las siguientes características:

- a) Uniformes protectores desechables confeccionados con materiales de baja permeabilidad para la producción de éstos productos.
- b) En el caso de producción de productos estériles, la tela del uniforme no debe desprender partículas.
- e) El uniforme debe ser manga larga, puños y tobillos ajustados.
- e) Guantes de látex desechables, libre de talco.
- f) Mascarilla o respirador de vapores y partículas con filtros HEP A.
- g) Lentes protectores.
- h) Cofia y escafandra

#### **C.3.2 De la capacitación.**

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

#### **C.3.3 De la salida de personas.**

El personal y toda persona autorizada que ingrese a las instalaciones, deben ducharse antes de salir del laboratorio fabricante.

#### **C.3.4 De los controles clínicos.**

A todo el personal que labora en estas áreas, se le debe determinar las niveles hormonales y citostáticos, de acuerdo a procedimientos escritos.

#### **C.3.5 Del acceso del personal.**

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

### **C.4 Instalaciones**

#### **C.4.1 De las esclusas.**

Deben existir esclusas independientes para el ingreso de operarios y materiales, para todas las áreas de producción (a excepción de empaque secundario), dichas esclusas que impidan la salida de contaminantes a las áreas adyacentes.

#### **C.4.2 Sanitización de las áreas.**

Debe de contar con un procedimiento escrito para la desactivación y sanitización de las áreas.

#### **C.4.3 De las trazas en las áreas**

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

#### **C.4.4 Tratamiento de aguas residuales.**

Los laboratorios fabricantes deben de contar con un sistema para el tratamiento de aguas . residuales, cumpliendo con los parámetros ambientales, establecidos por el organismo regulador centroamericano.

### **C.5 Sistema de aire.**

### **C.5.1 De las características**

El sistema de aire utilizando filtro HEPA terminales, debe garantizar que el aire recirculado carece de contaminación y la fracción que sale al exterior esté libre de productos

### **C.5.2 De los diferenciales de presión.**

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

### **C.5.3 De la desactivación, limpieza y destrucción.**

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

## **C.6 Equipos**

### **C.6.1 Generalidades.**

Deben existir equipos exclusivos para estas áreas.

### **C.6.2 De la sanitización,**

Se debe contar con un procedimiento escrito para la desactivación y sanitización del equipo.

### **C.6.3 De las trazas.**

Se debe realizar análisis de trazas después de la desactivación y sanitización de los equipos, dejando registro de los mismos.

### **C.6.4 Del mantenimiento.**

El mantenimiento preventivo de los equipos debe realizarse de acuerdo a un programa y procedimiento escrito, el cual se debe ejecutar dentro de las instalaciones, dejando

### **C.6.5 De la eliminación de los residuos y materiales.**

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

## **C.7 Control de calidad**

### **C.7.1 Del traslado de las muestras para control de calidad.**

Previo al traslado de la muestras para verificación de la calidad a otras instalaciones de la misma empresa se debe desactivar el recipiente de acuerdo a un procedimiento

-Fin del Reglamento Técnico-

**GUÍA DE VERIFICACIÓN DEL REGLAMENTO TECNICO  
CENTROAMERICANO RTCA 11.03.42:07 REGLAMENTO TÉCNICO  
SOBRE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LA  
INDUSTRIA FARMACÉUTICA. PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y  
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO.**

Editada por:

- . Ministerio de Economía, MINECO
- . Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica, OSARTEC
- . Ministerio de Fomento, Industria y Comercio, MIFIC
- . Secretaría de Industria y Comercio, SIC
- . Ministerio de Economía, Industria y Comercio, MEIC

El RTCA 11.03.42:07 Reglamento Técnico sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica. Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano. El cumplimiento le corresponde a la Autoridad Reguladora de cada Estado Parte, lo que implica la revisión de todos los elementos relacionados con las BPM implementados en la industria de lotes uniformes de productos farmacéuticos con el fin de asegurar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos.

El presente documento consiste en el instrumento oficial para verificar el cumplimiento de las BPM en la industria farmacéutica, por parte de la Autoridad Reguladora de cada Estado Parte, homologar y armonizar los criterios de inspección y establecer una lista de puntos a verificar de todas las operaciones y procesos de la industria. Puede ser también de utilidad para la auto inspección.

Cada ítem tiene asignada una calificación con la finalidad de que las inspecciones a realizar, respondan a criterios uniformes de evaluación, dichos criterios se definen en el presente documento.

## II. OBJETIVO

Establecer los criterios de evaluación a seguir por parte de la Autoridad Reguladora, para verificar el cumplimiento del RTCA 11.03.42:07 Reglamento Técnico sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica. Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano.

## III. ALCANCE

Esta guía es de aplicación a todos los laboratorios farmacéuticos establecidos en el territorio de los Estados Parte.

## IV. DOCUMENTOS A CONSULTAR

El RTCA 11.03.42:07 Reglamento Técnico sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica. Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano.

## V. RESPONSABLE

Autoridad Reguladora de cada Estado Parte.

## VI. GLOSARIO

**CRITERIO CRÍTICO:** aquel que en atención a las recomendaciones de las Buenas Prácticas de Manufactura, afecta en forma grave e inadmisibles la calidad, seguridad de los productos y procesos, en su interacción con los productos y procesos,

**CRITERIO MAYOR:** aquel que en atención a las recomendaciones de las Buenas Prácticas de Manufactura, puede afectar en forma grave la calidad, seguridad de los productos y procesos, en su interacción con los productos y procesos,

**CRITERIO MENOR:** aquel que en atención a las recomendaciones de las Buenas Prácticas de Manufactura, puede afectar en forma leve la calidad, seguridad de los productos y procesos, en su interacción con los productos y procesos.

DATOS GENERALES

FECHA

I. PARTICIPANTES EN LA INSPECCION: (Informativo)

Autoridad Sanitaria:

---

Representante Legal: \_\_\_\_\_

Regente farmacéutico/Director técnico y número de colegiado:

---

Otros funcionarios de la empresa:

---

---

II. Generalidades (Informativo)

Nombre de la empresa: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Ciudad: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Correo electrónico: \_\_\_\_\_

RESPONSABLE DE PRODUCCION:

Nombre: \_\_\_\_\_

Profesión: \_\_\_\_\_

RESPONSABLE CONTROL DE CALIDAD

Nombre: \_\_\_\_\_

Profesión: \_\_\_\_\_

REQUISITOS LEGALES

| 6.1 |       | De la autorización de funcionamiento  |         | SI | NO | NA |
|-----|-------|---|---------|----|----|----|
|     | 6.1.1 | El laboratorio fabricante posee permiso sanitario<br><br>de funcionamiento o licencia sanitaria, autorizada por la autoridad reguladora del país. | CRITICO |    |    |    |
|     |       | El permiso sanitario de funcionamiento o licencia sanitaria se encuentra vigente.   | CRITICO |    |    |    |
|     |       | El permiso sanitario de funcionamiento o licencia sanitaria se encuentra colocado en lugar visible al público.                                    | MENOR   |    |    |    |

OBSERVACIÓN: \_\_\_\_\_

¿Está el establecimiento sometido a un proceso periódico de vigilancia y control sanitario por la autoridad competente?

SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Fecha de la última visita \_\_\_\_\_ (Anexar copia de la hoja de la última inspección)

CLASIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL (Informativo)

| Adquisición de materia prima                             | SI | NO | NA |
|--|----|----|----|
| ¿Compra local?   |    |    |    |
| ¿Es importador?  |    |    |    |
| ¿Exigen certificado de análisis del fabricante?          |    |    |    |
| ¿Se encuentran disponibles los certificados de análisis? |    |    |    |
| Es importador de:  |    |    |    |
| ¿Producto terminado?                                     |    |    |    |
| ¿Producto semielaborado?                                 |    |    |    |
| ¿Producto a granel?                                      |    |    |    |
| ¿Exigen certificado de análisis del fabricante?          |    |    |    |
| ¿Se encuentran disponibles los certificados de análisis? |    |    |    |

CLASIFICACIÓN DEL ESTABLECIMIENTO (Informativo)

| LABORATORIO FABRICANTE    | SI | NO | NA |
|---------------------------|----|----|----|
| Medicamentos Humanos      |    |    |    |
| Medicamentos Veterinarios |    |    |    |
| Cosméticos                |    |    |    |
| Productos Naturales       |    |    |    |
| Productos Homeopáticos    |    |    |    |
| Otros indique: _____      |    |    |    |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  |  |  |  |
|--|--|--|--|

|  |    |    |    |
|--|----|----|----|
| ¿PRODUCEN, ENVASAN, EMPACAN Y ANALIZAN PRODUCTOS A TERCEROS? Informativo | SI | NO | NA |
| ¿Cuáles?   |    |    |    |
| ¿De qué empresa (s)?   |    |    |    |

|  |    |    |    |
|--|----|----|----|
| ¿PRODUCEN, ENVASAN, EMPACAN Y ANALIZAN PRODUCTOS A TERCEROS? Informativo | SI | NO | NA |
|  |    |    |    |

|   |    |    |    |
|---|----|----|----|
| ¿SE CUENTA CON CONTRATOS PARA LA PRODUCCION, ENVASE, EMPAQUE Y CONTROL ANALITICO DE SUS PRODUCTOS CON TERCEROS? (CRITICO) | SI | NO | NA |
| ¿Con qué empresa(s)? (Informativo) _____  |    |    |    |

|  |    |    |    |
|--|----|----|----|
| TIENEN APROBADOS POR PARTE DE LA AUTORIDAD REGULADORA LAS CONDICIONES PARA LAS SIGUIENTES ÁREAS DE PRODUCCION: (Informativo) | SI | NO | NA |
| ÁREA DE SOLIDOS NO ESTÉRILES   |    |    |    |
| ÁREAS DE LIQUIDOS NO ESTÉRILES   |    |    |    |
| SEMISOLIDOS NO ESTÉRILES   |    |    |    |
| ÁREAS DE PRODUCTOS ESTÉRILES   |    |    |    |
| ÁREAS ESPECIALES DE FABRICACIÓN  |    |    |    |

|              |  |  |  |
|--------------|--|--|--|
| β lactámicos |  |  |  |
| Biológicos   |  |  |  |
| Citostáticos |  |  |  |
| Hormonales   |  |  |  |

| Capítulo | Artículo | Título   | Criterio | SI | NO | NA | Observaciones |
|----------|----------|--|----------|----|----|----|---------------|
| 7        |          | ORGANIZACIÓN Y PERSONAL  |          |    |    |    |               |
| 7.1      |          | ORGANIZACIÓN   |          |    |    |    |               |
|          | 7.1.1    | ¿Tiene el laboratorio fabricante organigramas generales y específicos de cada uno de los departamentos, se encuentran actualizados y aprobados?                        | MAYOR    |    |    |    |               |
|          |          | ¿Existe independencia de responsabilidades entre producción y control de la calidad?   | CRITICO  |    |    |    |               |
|          | 7.1.2    | ¿Cuenta con descripciones escritas de las funciones y responsabilidades de cada puesto incluido en el organigrama?   | MAYOR    |    |    |    |               |
|          | 7.1.3    | ¿Dispone de un Director técnico/Regente Farmacéutico?  | CRITICO  |    |    |    |               |
|          |          | ¿El director técnico del establecimiento cumple con el horario de funcionamiento del laboratorio fabricante?   | MENOR    |    |    |    |               |
|          |          | ¿En caso de jornadas continuas o extraordinarias el Director Técnico/Regente garantiza los mecanismos de supervisión de acuerdo a la Legislación de cada Estado Parte? | MAYOR    |    |    |    |               |
|          |          | ¿Participa en las inspecciones   | MENOR    |    |    |    |               |

|     |                |  |         |  |  |  |
|-----|----------------|--|---------|--|--|--|
|     |                | realizadas?  |         |  |  |  |
|     |                | ¿Existe registro?  | MENOR   |  |  |  |
| 7.2 |                | PERSONAL   |         |  |  |  |
|     | 7.2.1<br>7.2.3 | ¿Dispone el laboratorio fabricante de personal con la calificación y experiencia práctica según el puesto asignado?  | MAYOR   |  |  |  |
|     |                | ¿Las funciones asignadas a cada persona deben ser congruentes con el nivel de responsabilidad que asuma y que no constituyan un riesgo a la calidad del producto?            | MAYOR   |  |  |  |
|     |                | ¿Las unidades de producción, control de calidad, garantía de calidad e investigación y desarrollo, están a cargo de profesionales farmacéuticos o profesionales calificados? | CRITICO |  |  |  |
| 7.3 |                | RESPONSABILIDADES DEL PÉRSONAL   |         |  |  |  |
|     | 7.3.1          | Cumple el responsable de la Dirección de Producción con las siguientes responsabilidades:  |         |  |  |  |
|     |                | a) Asegura que los productos se elaboren y almacenen en concordancia con la documentación aprobada   | MAYOR   |  |  |  |
|     |                | b) Aprueba los documentos maestros relacionados con las operaciones de producción incluyendo los controles durante el proceso y asegurar su estricto cumplimiento.           | MAYOR   |  |  |  |
|     |                | c) Garantía que la orden de producción esté completa y firmada por las personas designadas antes de que pongan a disposición del   | MAYOR   |  |  |  |

|  |       |  |       |  |  |  |
|--|-------|--|-------|--|--|--|
|  |       | Depto. De Control de Calidad.  |       |  |  |  |
|  |       | d) Vigila el mantenimiento del departamento en general, instalaciones y equipo.  | MAYOR |  |  |  |
|  |       | e) Asegura que se lleve a cabo los procesos de producción de acuerdo a los parámetros establecidos.  | MAYOR |  |  |  |
|  |       | f) Autoriza los procedimientos del Departamento de producción, y verifica que se cumpla dejando constancia escrita   | MAYOR |  |  |  |
|  |       | g) Asegura que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de producción y que dicha capacitación se adapte a las necesidades del departamento | MAYOR |  |  |  |
|  | 7.3.2 | Cumple el responsable de la Dirección de Control de Calidad con las siguientes responsabilidades:  |       |  |  |  |
|  |       | a) Aprueba o rechaza, según proceda las materias primas, productos intermedios, a granel, terminado y material de acondicionamiento                                | MAYOR |  |  |  |
|  |       | b) Verifica que toda la documentación de un lote de producto terminado esté completa   | MAYOR |  |  |  |
|  |       | c) Aprueba las especificaciones, instrucciones de muestreo, métodos de análisis y otros procedimientos de control de calidad.                                      | MAYOR |  |  |  |
|  |       | d) Aprueba los análisis levados a cabo por contrato a terceros   | MAYOR |  |  |  |

|  |       |   |       |  |  |  |  |
|--|-------|---|-------|--|--|--|--|
|  |       | ¿Lleva registros?   | MAYOR |  |  |  |  |
|  |       | e) Vigila el mantenimiento del departamento, las instalaciones y equipos  | MAYOR |  |  |  |  |
|  |       | f) Verifica que se efectúen las validaciones correspondientes a los procedimientos analíticos y de los equipos de control                                 | MAYOR |  |  |  |  |
|  |       | g) Asegura que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de control de calidad y que dicha capacitación se adapte a las necesidades | MAYOR |  |  |  |  |
|  |       | ¿Se llevan registros?   | MAYOR |  |  |  |  |
|  | 7.3.3 | Cumplen los responsables de producción y control de calidad con las responsabilidades compartidas, las cuales son las siguientes:                         |       |  |  |  |  |
|  |       | a) Autorizan los procedimientos escritos y otros documentos, incluyendo sus modificaciones  | MAYOR |  |  |  |  |
|  |       | b) Vigilan y controlan las áreas de producción  | MAYOR |  |  |  |  |
|  |       | c) Vigilan la higiene de las instalaciones de las áreas productivas.  | MAYOR |  |  |  |  |
|  |       | d) Validan los procesos, califican y calibran los equipos e instrumentos.   | MAYOR |  |  |  |  |
|  |       | e) Aseguran la capacitación del personal  | MAYOR |  |  |  |  |
|  |       | f) Participan en la selección, evaluación (aprobación) y control de los proveedores de materiales, de equipo y otros involucrados en el                   | MAYOR |  |  |  |  |

|     |       |  |       |  |  |  |
|-----|-------|--|-------|--|--|--|
|     |       | proceso de producción  |       |  |  |  |
|     |       | g) Aprueban y controlan la fabricación por terceros  | MAYOR |  |  |  |
|     |       | h) Establecen y controlan las condiciones de almacenamiento de materiales y productos  | MAYOR |  |  |  |
|     |       | i) Conservan la documentación  | MAYOR |  |  |  |
|     |       | j) Vigilan el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.   | MAYOR |  |  |  |
|     |       | k) Inspeccionan, investigan y muestrean con el fin de controlar los factores que puedan afectar a la calidad   | MAYOR |  |  |  |
| 7.4 |       | <b>CAPACITACION</b>  |       |  |  |  |
|     | 7.4.1 | ¿Cuentan con un procedimiento escrito de inducción general de buenas prácticas de manufactura para el personal de nuevo ingreso y es específica de acuerdo a sus funciones y atribuciones asignadas? | MAYOR |  |  |  |
|     |       | ¿Se mantienen los registros?   | MAYOR |  |  |  |
|     | 7.4.2 | ¿Existe un programa escrito de capacitación continua en buenas prácticas de manufactura, para todo el personal operativo?  | MAYOR |  |  |  |
|     |       | ¿Está la capacitación acorde a las funciones propias de cada puesto?   | MAYOR |  |  |  |
|     | 7.4.3 | ¿Las capacitaciones se efectúan como mínimo dos veces al año?  | MAYOR |  |  |  |
|     | 7.4.4 | ¿Se realiza evaluación del programa de capacitación tomando en cuenta su ejecución y los resultados?   | MAYOR |  |  |  |

|     |       |  |       |  |  |  |  |
|-----|-------|--|-------|--|--|--|--|
|     |       | ¿Existen registros?  | MAYOR |  |  |  |  |
|     | 7.4.6 | ¿Existe un procedimiento escrito para el ingreso de personas ajenas a las áreas de producción y control de calidad?  | MAYOR |  |  |  |  |
| 7.5 |       | <b>SALUD E HIGIENE DEL PERSONAL</b>  |       |  |  |  |  |
|     | 7.5.1 | ¿Todo el personal previo a ser contratado se somete a examen médico?   | MAYOR |  |  |  |  |
|     |       | ¿El laboratorio fabricante garantiza que el personal presente anualmente la certificación médica o su equivalente de acuerdo a la legislación del país?  | MENOR |  |  |  |  |
|     |       | ¿De acuerdo a las áreas de desempeño, el personal es sometido a exámenes médicos, al menos una vez al año?   | MAYOR |  |  |  |  |
|     | 7.5.3 | ¿Existe un procedimiento escrito en donde el personal enfermo comunique de inmediato a su superior, cualquier estado de salud que influya negativamente en la producción?  | MAYOR |  |  |  |  |
|     |       | ¿Existe registro?  | MAYOR |  |  |  |  |
|     | 7.5.4 | ¿Existen procedimientos relacionados con la higiene del personal incluyendo el uso de ropas protectoras, que incluyan a todas las personas que ingresan a las áreas de producción?   | MAYOR |  |  |  |  |
|     |       | ¿Se garantiza que al ingresar a las áreas de producción, los empleados permanentes, temporales o visitantes, utilizan vestimenta/uniforme acorde a las tareas que se realizan, los cuales están limpios y en buenas condiciones? | MAYOR |  |  |  |  |
|     |       |  |       |  |  |  |  |

|  |       |  |         |  |  |  |  |
|--|-------|--|---------|--|--|--|--|
|  | 7.5.5 | Utiliza diariamente el personal dedicado a la producción, que este en contacto directo con el producto, uniforme completo:   | CRITICO |  |  |  |  |
|  |       | -de manga larga  |         |  |  |  |  |
|  |       | -sin bolsas en la parte superior   |         |  |  |  |  |
|  |       | -cierre oculto   |         |  |  |  |  |
|  |       | -gorro que cubra la totalidad del cabello  |         |  |  |  |  |
|  |       | -mascarilla  |         |  |  |  |  |
|  |       | -guantes desechables   |         |  |  |  |  |
|  |       | -zapatos de superficie lisa, cerrados y suela antideslizante   |         |  |  |  |  |
|  |       | -¿El personal utiliza el uniforme de acuerdo al trabajo?   | CRITICO |  |  |  |  |
|  | 7.5.6 | En las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad existe la prohibición de:                                    |         |  |  |  |  |
|  |       | -Comer, beber, fumar, masticar, así como guardar comida, bebida, cigarrillos, medicamentos personales                        | CRITICO |  |  |  |  |
|  |       | -Utilizar maquillaje, joyas, relojes, teléfonos celulares, radio localizadores u otro elemento ajeno al área.                | CRITICO |  |  |  |  |
|  |       | -Llevar barba o bigote al descubierto durante la jornada de trabajo en los procesos de dispensado, producción y subdivisión. | CRITICO |  |  |  |  |
|  |       | -Salir fuera del área de producción con el uniforme de trabajo   | CRITICO |  |  |  |  |
|  |       | ¿Existen rótulos que indiquen tales prohibiciones?   | MENOR   |  |  |  |  |
|  | 7.5.7 | ¿Existe un procedimiento que instruya al personal a  | MAYOR   |  |  |  |  |

|            |       |   |                 |  |  |  |
|------------|-------|---|-----------------|--|--|--|
|            |       | lavarse las manos antes de ingresar a las áreas de producción?  |                 |  |  |  |
|            |       | ¿Existen carteles, rótulos alusivos que indiquen al personal la obligación de lavarse las manos después de utilizar los servicios sanitarios y después de comer?        | MENOR           |  |  |  |
|            | 7.5.8 | ¿Realiza el laboratorio controles microbiológicos de las manos del personal de acuerdo a un programa y procedimiento establecido?                                       | MAYOR           |  |  |  |
|            |       | ¿De acuerdo a los resultados se realizan las medidas correctivas?   | CRITICO         |  |  |  |
|            |       | ¿Cuentan con registros?   | MAYOR           |  |  |  |
|            | 7.5.9 | ¿Cuenta el laboratorio con botiquín y área destinada a primeros auxilios?   | MENOR           |  |  |  |
|            |       | <b>8.EDIFICIOS E INSTALACIONES</b>  |                 |  |  |  |
| <b>8.1</b> |       | <b>GENERALIDADES</b>  |                 |  |  |  |
|            | 8.1.1 | ¿Está diseñado el edificio de tal manera que facilite la limpieza, mantenimiento y ejecución apropiada de las operaciones?  | INFORMA<br>TIVO |  |  |  |
|            |       | Los espacios libres (exteriores) y no productivos pertenecientes a la empresa ¿se encuentran en condiciones de orden y limpieza?  | MENOR           |  |  |  |
|            |       | Las vías de acceso interno a las instalaciones ¿están pavimentadas o construidas de manera tal que el polvo no sea fuente de contaminación en el interior de la planta? | MAYOR           |  |  |  |
|            | 8.1.2 | ¿Se encuentran actualizados los planos y diagramas de las instalaciones y edificio?   | INFORMA<br>TIVO |  |  |  |

|  |        |  |         |  |  |  |
|--|--------|--|---------|--|--|--|
|  |        |  |         |  |  |  |
|  | 8.1.3  | ¿Existen fuentes de contaminación ambiental en el área circundante al edificio? En caso afirmativo, ¿se adoptan medidas de resguardo?                        | MAYOR   |  |  |  |
|  | 8.1.4  | ¿Existen procedimientos, programa y registros del mantenimiento realizado a las instalaciones y edificios?   | MAYOR   |  |  |  |
|  | 8.1.5  | ¿Está diseñado y equipado el edificio de tal forma que ofrezca la máxima protección contra el ingreso de insectos y animales?                                | MAYOR   |  |  |  |
|  | 8.1.6  | ¿Está diseñado el edificio, de tal manera que permita el flujo de materiales, procesos y personal evitando la confusión, contaminación y errores?            | CRITICO |  |  |  |
|  |        | ¿Se supervisa el ingreso de personas ajenas a estas áreas?   | MAYOR   |  |  |  |
|  |        | Están las áreas de acceso restringido debidamente delimitadas e identificadas?   | MAYOR   |  |  |  |
|  | 8.1.7  | ¿Las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad no se utilizan como áreas de paso?   | CRITICO |  |  |  |
|  |        | ¿Los pasillos de circulación se encuentran libres de materiales, productos y equipo?   | MAYOR   |  |  |  |
|  | 8.1.9  | ¿Las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación, para la producción y almacenamiento, están acordes con los requerimientos del producto? | CRITICO |  |  |  |
|  | 8.1.10 | Los equipos y materiales están ubicados de forma que eviten el riesgo de   | CRITICO |  |  |  |











|  |                  |  |         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|------------------|--|---------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |                  | explosiones, según legislación nacional?   | la      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | 8.2.12<br>10.3.4 | ¿Existe un área separada y de acceso restringido para almacenar material impreso (etiquetas, estuches, insertos y envases impresos)? | CRITICO |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                  | ¿Esta identificado?  | MENOR   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

| Capítulo | Artículo | Título  | Criterio | SI | NO | NA | Observaciones |
|----------|----------|---|----------|----|----|----|---------------|
| 8.3      |          | AREA DE DISPENSADO DE MATERIA PRIMA   |          |    |    |    |               |
|          | 8.3.1    | ¿Existe un área separada e identificada, para llevar a cabo las operaciones de dispensación?                                  | CRITICO  |    |    |    |               |
|          |          | ¿Tiene paredes, pisos, techos lisos y curvas sanitarias?  | CRITICO  |    |    |    |               |
|          |          | ¿Cuenta con un sistema de inyección y extracción de aire que garanticen la no contaminación cruzada y seguridad del operario? | CRITICO  |    |    |    |               |
|          |          | ¿Se mide la presión diferencial periódicamente?   | MAYOR    |    |    |    |               |
|          |          | ¿Existen registro?  | MAYOR    |    |    |    |               |
|          |          | ¿Dispone de vestidor propio en caso de no estar ubicada en el área productiva?  | MAYOR    |    |    |    |               |
|          |          | ¿Dispone de un sector fuera del área para el lavado de utensilios usados en las pesadas y medidas?                            | MAYOR    |    |    |    |               |
|          |          | ¿Se llevan registros de temperatura y   | CRITICO  |    |    |    |               |

|  |       |  |         |  |  |  |  |
|--|-------|--|---------|--|--|--|--|
|  |       | humedad, cuando se requiera?   |         |  |  |  |  |
|  |       | ¿El operario dispone de uniforme completo y elementos de protección?   | CRITICO |  |  |  |  |
|  |       | ¿Existe un procedimiento escrito de limpieza del área?   | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |       | ¿Existen registros?  | CRITICO |  |  |  |  |
|  |       | ¿Se toman las precauciones necesarias cuando se trabaja con materias primas fotosensibles?   | CRITICO |  |  |  |  |
|  |       | ¿Se cuenta con sistemas para la extracción localizada de polvo, cuando aplique?  | CRITICO |  |  |  |  |
|  | 8.3.2 | ¿El soporte donde se colocan las balanzas y otros equipos sensibles es capaz de contrarrestar las vibraciones que afectan su buen funcionamiento?  | CRITICO |  |  |  |  |
|  | 8.3.3 | ¿Está el área equipada con balanzas y material volumétrico calibrados de acuerdo al rango de medida de los materiales a dispensar?   | CRITICO |  |  |  |  |
|  |       | ¿Los equipos utilizados están dentro de un programa de calibración de acuerdo a su uso?  | CRITICO |  |  |  |  |
|  |       | ¿Son verificados con frecuencia definida?  | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |       | ¿Existen registros?  | CRITICO |  |  |  |  |
|  | 8.3.4 | ¿Existe un área adyacente al área de dispensado, que se encuentre delimitada e identificada en donde se coloquen las materias primas que serán pasadas o medidas y las materias primas dispensadas que se utilizarán en la producción? | MAYOR   |  |  |  |  |

| Capítulo | Art | Título | Criterio | Líquidos | Semisólidos | Sólidos | Observaciones |
|----------|-----|--------|----------|----------|-------------|---------|---------------|
|----------|-----|--------|----------|----------|-------------|---------|---------------|







|  |       |  |         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|-------|--|---------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |       | necesarias cuando se trabaja con materias primas fotosensibles?  |         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | 8.4.4 | ¿Existe un área exclusiva para el lavado de equipos móviles, recipientes y utensilios?                         | MAYOR   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |       | ¿Las instalaciones tienen curvas sanitarias y servicios para el trabajo que allí se ejecuta?                   | MAYOR   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |       | ¿Se encuentra en buenas condiciones de orden y limpieza?   | CRITICO |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |       | ¿El piso de esta área cuenta con desnivel hacia el desagüe, para evitar que se acumule el agua?                | MAYOR   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | 8.4.5 | ¿Existe un área separada, identificada limpia y ordenada para colocar equipo limpio que no se esté utilizando? | MAYOR   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |       | a) ¿Tienen paredes, pisos y techos lisos que permitan la fácil limpieza y sanitización?                        | MAYOR   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |       | b) ¿No son utilizadas como áreas de paso?  | MAYOR   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

| Capítulo   | Artículo | Título   | Criterio | SI | NO | NA | Observaciones |
|------------|----------|--|----------|----|----|----|---------------|
| <b>8.5</b> |          | <b>AREAS DE ACONDICIONAMIENTO PARA EMPAQUE SECUNDARIO</b>    |          |    |    |    |               |
|            | 8.5.1    | ¿Está el área de empaque secundario separada e identificada? | MAYOR    |    |    |    |               |
|            |          | ¿El área tiene el tamaño de acuerdo a su                     | MAYOR    |    |    |    |               |

|     |       |  |         |  |  |  |  |
|-----|-------|--|---------|--|--|--|--|
|     |       | capacidad y línea de producción, con el fin de evitar confusiones?   |         |  |  |  |  |
|     |       | ¿El área se encuentra ordenada y limpia?   | MAYOR   |  |  |  |  |
|     | 8.5.2 | El área de empaque:  | MAYOR   |  |  |  |  |
|     |       | a) Tienen paredes, pisos y techos lisos de tal forma que permitan la fácil limpieza y sanitización?                                      |         |  |  |  |  |
|     |       | b) ¿Están las tomas de gases y fluidos identificados?  |         |  |  |  |  |
|     |       | c) ¿Las ventanas y las lámparas con difusores lisos están empotrados?  |         |  |  |  |  |
|     |       | d) ¿Tiene ventilación e iluminación que asegure condiciones confortables al personal y no afecten negativamente la calidad del producto? |         |  |  |  |  |
|     |       | e) ¿No son utilizadas como áreas de paso, ni cuarentena?   |         |  |  |  |  |
|     |       | f) ¿Están libres de materiales y equipo que no estén involucrados en el proceso?   |         |  |  |  |  |
|     |       | g) ¿No se utiliza madera en esta área?   |         |  |  |  |  |
| 8.6 |       | AREA DE CONTROL DE CALIDAD   |         |  |  |  |  |
|     | 8.6.1 | ¿Existe un área destinada para el laboratorio de control de calidad que se encuentra identificada y separada del área de producción?     | CRITICO |  |  |  |  |
|     | 8.6.2 | El laboratorio de control de calidad tiene las siguientes condiciones:   |         |  |  |  |  |
|     |       | ¿Está diseñado de acuerdo a las operaciones que se realizan?   | MAYOR   |  |  |  |  |

|  |       |  |         |  |  |  |  |
|--|-------|--|---------|--|--|--|--|
|  |       | ¿Tiene paredes lisas que faciliten su limpieza?  | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |       | ¿Tiene una campana de extracción para los vapores nocivos?   | CRITICO |  |  |  |  |
|  |       | ¿Tiene suficiente iluminación y ventilación?   | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |       | ¿Dispone de suficiente espacio para evitar confusiones y contaminación cruzada?  | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |       | ¿Dispone de áreas de almacenamiento para las muestras, reactivos, archivos y patrones referencia, de acuerdo a las especificaciones correspondientes?    | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |       | Según las operaciones que se realizan se dispone de las siguientes áreas:  | CRITICO |  |  |  |  |
|  |       | -físicoquímicas  |         |  |  |  |  |
|  |       | -instrumental  |         |  |  |  |  |
|  |       | -microbiología   |         |  |  |  |  |
|  |       | -lavado de cristalería y utensilios  |         |  |  |  |  |
|  |       | Existe equipo de seguridad como:   | CRITICO |  |  |  |  |
|  |       | -ducha   |         |  |  |  |  |
|  |       | -lava ojos   |         |  |  |  |  |
|  |       | -extintores  |         |  |  |  |  |
|  |       | -elementos de protección   |         |  |  |  |  |
|  | 8.6.3 | ¿El área está diseñada para proteger el equipo e instrumentos sensibles del efecto de las vibraciones, interferencias eléctricas, humedad y temperatura? | MAYOR   |  |  |  |  |
|  | 8.6.4 | ¿El área de microbiología es exclusiva para el proceso de la siembra de productos estériles y no estériles que lo requieran?                             | CRITICO |  |  |  |  |
|  |       | ¿Existe un área de   | CRITICO |  |  |  |  |

|     |       |   |         |  |  |  |
|-----|-------|---|---------|--|--|--|
|     |       | microbiología separada de las otras áreas, para la siembra de productos estériles?  |         |  |  |  |
|     |       | El área de microbiología para productos estériles cuenta con:   | CRITICO |  |  |  |
|     |       | a) Paredes, techos y pisos lisos de fácil limpieza y curvas sanitarias:   |         |  |  |  |
|     |       | b) Un sistema de aire independiente con filtros HEPA ubicados a nivel del techo o campana de flujo laminar                    |         |  |  |  |
|     |       | c) Lámparas con difusor liso  |         |  |  |  |
|     |       | e) Mesa de trabajo lisa de acero inoxidable u otro material que garantice la no contaminación.                                |         |  |  |  |
|     |       | f) Ventanas con vidrio fijo la ras de la pared  |         |  |  |  |
|     |       | g) Vestidor exclusivo con filtros HEPA o manejo de diferenciales de presión.  |         |  |  |  |
|     |       | ¿Se verifica periódicamente el estado de los filtros del flujo laminar?   | CRITICO |  |  |  |
| 8.7 |       | AREAS AUXILIARES  |         |  |  |  |
|     | 8.7.1 | ¿Están los servicios sanitarios accesibles a las áreas de trabajo y no se comunican directamente con las áreas de producción? | CRITICO |  |  |  |
|     |       | ¿Los vestidores están comunicados directamente con las áreas de producción?   | CRITICO |  |  |  |
|     |       | Los vestidores y servicios sanitarios tienen las siguientes condiciones:  |         |  |  |  |
|     |       | -Identificados correctamente  | MAYOR   |  |  |  |

|  |       |   |         |  |  |  |  |
|--|-------|---|---------|--|--|--|--|
|  |       | -La cantidad de servicios sanitarios para hombres y mujeres está de acuerdo al número de trabajadores.                          | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |       | -Se mantienen limpios y ordenados   | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |       | -Existen procedimientos para la limpieza y sanitización   | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |       | -Existen registros de la ejecución de la limpieza y sanitización  | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |       | -Cuentan con lavamanos y duchas provistas de agua   | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |       | -Dispone de espejos, toallas de papel o secador eléctrico de manos, jaboneras con jabón líquido desinfectante y papel higiénico | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |       | -Están separados los vestidores de los servicios sanitarios, manteniendo un flujo adecuado                                      | CRITICO |  |  |  |  |
|  |       | -Casilleros, zapateras y las bancas necesarias (no de madera)   | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |       | -Rótulos o letreros que enfatizan la higiene personal (lavarse las manos antes de salir de este lugar)                          | MENOR   |  |  |  |  |
|  |       | -Se prohíbe mantener, guardar, preparar y consumir alimentos en esta área, manteniendo rótulos que indiquen esta disposición    | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |       | -Se prohíbe fumar en estas áreas (rótulo).  | MENOR   |  |  |  |  |
|  | 8.7.2 | ¿Cuentan con un comedor separado de las demás áreas productivas e identificadas, en buenas condiciones de orden y limpieza?     | MAYOR   |  |  |  |  |
|  | 8.7.3 | ¿Cuentan con un área de lavandería separada y exclusiva para el lavado y secado de los uniformes utilizados por el personal?    | CRITICO |  |  |  |  |





|  |       |   |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|-------|---|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |       | ¿Existen detectores de metales en las tableteadoras?  | MAYOR |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | 9.1.3 | ¿La reparación y mantenimiento de los equipos se efectúa de tal forma que no presente ningún riesgo para la calidad de los productos?     | MAYOR |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | 9.1.6 | ¿Existe un programa de mantenimiento preventivo de los equipos?   | MAYOR |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |       | ¿Los equipos en reparación se identifican como tales?   | MAYOR |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |       | ¿Existen registros del mantenimiento preventivo y correctivo?   | MAYOR |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |       | ¿Los equipos declarados fuera de servicio son identificados como tales y retirados de las áreas productivas, según procedimiento escrito? | MAYOR |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |       |   |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |       |   |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

| Capítulo | Artículo | Título   | Criterio | SI | NO | NA | Observaciones |
|----------|----------|--|----------|----|----|----|---------------|
|          | 9.1.4    | ¿Existe un programa de mantenimiento de equipos?                                 | MAYOR    |    |    |    |               |
|          |          | ¿Existen procedimiento de limpieza del equipo incluyendo utensilios?             | MAYOR    |    |    |    |               |
|          |          | ¿Existen registros?  | MAYOR    |    |    |    |               |
|          |          | ¿Se establece un período de vigencia de la limpieza de los equipos y utensilios? | MAYOR    |    |    |    |               |
|          |          | ¿Todas las mangueras,  | MAYOR    |    |    |    |               |

|  |       |   |         |  |  |  |
|--|-------|---|---------|--|--|--|
|  |       | tubos y tuberías empleadas en la transferencia de fluidos deben almacenarse identificadas?  |         |  |  |  |
|  |       | ¿Es validada su limpieza?   | CRITICO |  |  |  |
|  |       | ¿Existen registros?   | MAYOR   |  |  |  |
|  | 9.1.5 | ¿Si el equipo es muy pesado, está diseñado para que se pueda ejecutar su limpieza, sanitización o esterilización en el área de producción?<br><br>Se identifican todos los equipos limpios con una etiqueta que indique la siguiente información: | MAYOR   |  |  |  |
|  |       | -Nombre del equipo  | MAYOR   |  |  |  |
|  |       | -Fecha cuando fue realizada la limpieza   | MAYOR   |  |  |  |
|  |       | -Nombre u número de lote del último producto fabricado  | MAYOR   |  |  |  |
|  |       | -Nombre y número de lote del producto a fabricar, cuando aplique  | MAYOR   |  |  |  |
|  |       | -Nombre o firma del operario que realizó la limpieza y de quién la verifico.  | MAYOR   |  |  |  |
|  | 9.1.7 | ¿Son las superficies de los equipos que tienen contacto directo con las materias prima, productos en proceso, de acero inoxidable de acuerdo a su uso u otro material que no sea reactivo, aditivo y absorbente?                                  | CRITICO |  |  |  |
|  |       | ¿Se evita el contacto entre el producto y las sustancias lubricantes requeridas para el buen funcionamiento del equipo?   | CRITICO |  |  |  |
|  |       | ¿Está libre de impurezas el aire inyectado en los equipos de recubrimiento?   | CRITICO |  |  |  |
|  |       | ¿Existen registros?   | CRITICO |  |  |  |

|            |       |   |             |  |  |  |
|------------|-------|---|-------------|--|--|--|
|            |       | ¿Los filtros empleados en los equipos son descartables?   | INFORMATIVO |  |  |  |
|            |       | ¿Si los filtros no son descartables, se les da el debido mantenimiento?   | CRITICO     |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros?   | CRITICO     |  |  |  |
|            |       | ¿Se registran los cambios de los filtros?   | MAYOR       |  |  |  |
|            | 9.1.8 | ¿Los soportes de los equipos que lo requieran son de acero inoxidable u otro material que no contamine?   | MENOR       |  |  |  |
| <b>9.2</b> |       | <b>CALIBRACION</b>  |             |  |  |  |
|            | 9.2.1 | ¿Se realiza calibración de los instrumentos de medición y dispositivos de registros o cualquier otro que lo requiera?   | CRITICO     |  |  |  |
|            |       | ¿La calibración se realiza a intervalos convenientes y establecidos de acuerdo con un programa escrito que contenga como mínimo frecuencias, límites de exactitud, precisión y previsiones para acciones preventivas y correctivas? | MAYOR       |  |  |  |
|            |       | ¿Tienen registros escritos de las inspecciones?   | MAYOR       |  |  |  |
|            |       | ¿Tienen registros escritos de las verificaciones?   | MAYOR       |  |  |  |
|            |       | ¿Tienen registros escritos de las calibraciones?  | MAYOR       |  |  |  |
|            |       | ¿Los instrumentos están correctamente rotulados indicando la fecha de calibración?  | MAYOR       |  |  |  |
|            | 9.2.2 | ¿Se realiza la calibración de cada equipo y dispositivos usando patrones de referencia certificados?  | CRITICO     |  |  |  |
| <b>9.3</b> |       | <b>SISTEMA DE AGUA</b>  |             |  |  |  |

|  |       |  |             |  |  |  |
|--|-------|--|-------------|--|--|--|
|  |       |  |             |  |  |  |
|  | 9.3.1 | ¿Existe suministro de agua potable que le permita satisfacer sus necesidades?  | INFORMATIVO |  |  |  |
|  |       | ¿El agua que abastece el sistema de tratamiento de agua es clorada, existe un sistema para retirar el cloro residual?                              | MAYOR       |  |  |  |
|  |       | ¿Existen registros?  | CRITICO     |  |  |  |
|  | 9.3.2 | ¿Posee un sistema de tratamiento de agua que le permita abstenerla cumpliendo con las especificaciones de los libros oficiales para la producción? | CRITICO     |  |  |  |
|  |       | ¿Cuál es el sistema utilizado para obtener agua?   |             |  |  |  |
|  |       | -Resinas de intercambio iónico   | INFORMATIVO |  |  |  |
|  |       | -Osmosis inversa   | INFORMATIVO |  |  |  |
|  |       | -Destilación   | INFORMATIVO |  |  |  |
|  |       | -Otros, especificar cuáles?  | INFORMATIVO |  |  |  |
|  |       | ¿Tiene diagrama del sistema de tratamiento, planos de la red de distribución del agua y sus puntos de muestreo?                                    | MAYOR       |  |  |  |
|  |       | ¿El sistema de agua está construido en material de tipo sanitario?   | CRITICO     |  |  |  |
|  |       | ¿La distribución del agua, se hace por tuberías y válvulas de material sanitario?  | CRITICO     |  |  |  |
|  |       | ¿El sistema de producción de agua es no continuo?  | INFORMATIVO |  |  |  |
|  |       | ¿El sistema de producción de agua es no continuo?  | INFORMATIVO |  |  |  |
|  |       | ¿Existe procedimiento escrito para la regeneración de las  | MAYOR       |  |  |  |

|  |       |  |             |  |  |  |
|--|-------|--|-------------|--|--|--|
|  |       | resinas y la frecuencia de la misma?   |             |  |  |  |
|  |       | ¿Hay registros?  | MAYOR       |  |  |  |
|  | 9.3.3 | ¿Son monitoreados regularmente los sistemas de suministro, tratamiento de agua y el agua tratada?  | CRITICO     |  |  |  |
|  |       | ¿Se mantienen registros del monitoreo y de las acciones realizadas?  | CRITICO     |  |  |  |
|  |       | ¿Existe un procedimiento escrito del muestreo del agua?  | MAYOR       |  |  |  |
|  |       | ¿Hay rotación de los puntos de muestreo del sistema de tratamiento de agua y de su red de distribución, cuando aplique?                  | CRITICO     |  |  |  |
|  |       | ¿Existen registros?  | CRITICO     |  |  |  |
|  | 9.3.4 | ¿Se proporciona mantenimiento planificado al sistema de tratamiento de agua y su red de distribución?                                    | CRITICO     |  |  |  |
|  |       | ¿Hay registros?  | CRITICO     |  |  |  |
|  |       | ¿Existen procedimientos escritos para operar y sanitizar el sistema de tratamiento de agua, su red de distribución y puntos de muestreo? | MAYOR       |  |  |  |
|  |       | ¿Cuenta con un programa de sanitización del sistema de tratamiento de agua y su red de distribución?                                     | INFORMATIVO |  |  |  |
|  |       | ¿Hay registros de su ejecución?  | CRITICO     |  |  |  |
|  |       | ¿Se investiga la existencia de residuos de los agentes químicos utilizados en la sanitización?   | MAYOR       |  |  |  |
|  |       | ¿Hay registros?  | CRITICO     |  |  |  |
|  |       | Los filtros utilizados en el sistema de distribución   |             |  |  |  |

|  |       |  |             |  |  |  |
|--|-------|--|-------------|--|--|--|
|  |       | ¿Se sanitizan?   | MAYOR       |  |  |  |
|  |       | ¿Existen registros?  | CRITICO     |  |  |  |
|  |       | ¿Hay registro del reemplazo de los filtros?  | CRITICO     |  |  |  |
|  | 9.3.5 | ¿Para la producción de los productos y el enjuague final en la limpieza de los recipientes y equipos, se utiliza agua que cumpla las especificaciones de los libros oficiales? | CRITICO     |  |  |  |
|  | 9.3.6 | ¿Cumplen los tanques o cisternas para almacenamiento de agua (potable y agua calidad farmacéutica) con condiciones que aseguren la calidad del agua almacenada?                | CRITICO     |  |  |  |
|  |       | ¿Existen procedimientos escritos para llevar a cabo la limpieza, sanitización y control de los tanques o cisternas?  | MAYOR       |  |  |  |
|  |       | Se registra la frecuencia de las acciones llevadas a cabo (rutinarias y correctivas) y puntos de muestreo de:  |             |  |  |  |
|  |       | -¿La ejecución de limpieza?  | CRITICO     |  |  |  |
|  |       | -¿La sanitización?   | CRITICO     |  |  |  |
|  |       | ¿Cuál es el tiempo de almacenamiento del agua de calidad farmacéutica?   | INFORMATIVO |  |  |  |
|  |       | ¿En caso de que se almacene por más de 24 horas, esta permanece sin recirculación?   | CRITICO     |  |  |  |
|  | 9.3.7 | ¿Se realizan controles fisicoquímicos y microbiológicos del agua potable y calidad farmacéutica indicando la frecuencia?   | CRITICO     |  |  |  |
|  |       | ¿Existen registros?  | CRITICO     |  |  |  |

|            |       |   |             |  |  |  |
|------------|-------|---|-------------|--|--|--|
|            |       | ¿Se realizan controles fisicoquímicos del agua de calidad farmacéutica de acuerdo a farmacopeas oficiales o según métodos alternativos validados, de cada lote o día de producción? | CRITICO     |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros?   | CRITICO     |  |  |  |
|            |       | ¿Se realizan controles microbiológicos en los días de uso del agua en la producción, o con una frecuencia establecida debidamente validada?   | CRITICO     |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros?   | CRITICO     |  |  |  |
|            |       | ¿Cada vez que se exceda el límite de alerta en los controles microbiológicos, se lleva a cabo una investigación?  | MAYOR       |  |  |  |
|            |       | ¿Hay registros de dicha investigación y medidas correctivas?  |             |  |  |  |
| <b>9.4</b> |       | <b>SISTEMA DE AIRE</b>  |             |  |  |  |
|            | 9.41  | ¿Existe un sistema de tratamiento de aire que evite el riesgo de la contaminación de los productos y de las personas?   | CRITICO     |  |  |  |
|            |       | ¿Tiene un sistema de aire central?  | INFORMATIVO |  |  |  |
|            |       | ¿Tiene un sistema de aire individual?   | INFORMATIVO |  |  |  |
|            |       | El sistema del aire es:   |             |  |  |  |
|            |       | Abierto----- Cerrado----<br>-----   | INFORMATIVO |  |  |  |
|            |       | ¿El sistema de aire está ubicado de manera que facilite su limpieza y mantenimiento?  | CRITICO     |  |  |  |
|            | 9.4.2 | ¿Existen prefiltros, filtros y todo equipo necesario para garantizar el grado de aire que se requiere en las diferentes áreas de producción?  | CRITICO     |  |  |  |
|            |       | ¿Están  | CRITICO     |  |  |  |

|  |       |   |         |  |  |  |
|--|-------|---|---------|--|--|--|
|  |       | convenientemente ubicadas las rejillas de inyección y extracción de aire?   |         |  |  |  |
|  |       | ¿Se manejan diferenciales de presión?   | CRITICO |  |  |  |
|  |       | ¿Se tienen instrumentos de medición para verificar los diferenciales de presión?  | CRITICO |  |  |  |
|  |       | ¿Existen procedimientos escritos para el mantenimiento y calibración de estos instrumentos?   | MAYOR   |  |  |  |
|  |       | ¿Hay registros del mantenimiento y calibración de estos instrumentos?   | CRITICO |  |  |  |
|  |       | ¿Se llevan registros de temperatura, humedad relativa y diferenciales de presión en las áreas de acuerdo a los productos que fabriquen? | CRITICO |  |  |  |
|  |       | Tiene un sistema de inyección y extracción de aire en las áreas de:   |         |  |  |  |
|  |       | ¿Dispensado?  | CRITICO |  |  |  |
|  |       | Producción  |         |  |  |  |
|  |       | Estériles (ver Anexo A)   | CRITICO |  |  |  |
|  |       | No estériles  | CRITICO |  |  |  |
|  |       | Empaque primario  | CRITICO |  |  |  |
|  |       | Almacenes, cuando aplique   | CRITICO |  |  |  |
|  |       | Laboratorios de control   | CRITICO |  |  |  |
|  |       | Pasillo de circulación, cuando aplique  | CRITICO |  |  |  |
|  | 9.4.3 | ¿Existen procedimientos escritos para el sistema de aire que abarquen las instrucciones y precauciones para su manejo?                  | MAYOR   |  |  |  |
|  | 9.4.4 | ¿Existe un programa de  | CRITICO |  |  |  |

|  |       |  |         |  |  |  |
|--|-------|--|---------|--|--|--|
|  |       | mantenimiento preventivo que abarque los controles periódicos del sistema de aire?   |         |  |  |  |
|  |       | ¿Hay registros?  | CRITICO |  |  |  |
|  |       | ¿Se llevan registros escritos de los cambios de los filtros y prefiltros?  | CRITICO |  |  |  |
|  |       | ¿Las operaciones de mantenimiento y reparación se llevan a cabo tomando en cuenta que no presenten riesgo a la calidad de los productos?       | CRITICO |  |  |  |
|  | 9.4.5 | ¿ Se llevan registros escritos del mantenimiento preventivo y correctivo de los equipos del sistema de aire y donde se realizó?                | CRITICO |  |  |  |
|  | 9.4.6 | ¿Existe procedimiento escrito para la destrucción de los residuos y filtros que se utilizaron en el sistema de inyección y extracción de aire? | MAYOR   |  |  |  |
|  |       | ¿Hay registros de estas destrucciones?   | MAYOR   |  |  |  |
|  | 9.4.7 | ¿Existe programa y procedimiento escrito para realizar los controles microbiológicos ambientales que garanticen la calidad del aire?           | CRITICO |  |  |  |
|  |       | ¿Se llevan los registros respectivos?  | CRITICO |  |  |  |
|  |       | ¿En caso de que estos controles microbiológicos se salgan de los límites específicos, se investiga y se toman medidas correctivas?             | CRITICO |  |  |  |
|  |       | ¿Luego de realizar la medida correctiva se verifican nuevamente los controles microbiológicos en forma inmediata?                              | CRITICO |  |  |  |
|  |       | ¿Existen registrados de todo lo que se efectuó y de los nuevos   | CRITICO |  |  |  |

|             |        |  |             |  |  |  |
|-------------|--------|--|-------------|--|--|--|
|             |        | controles microbiológicos?   |             |  |  |  |
|             |        | 10. MATERIALES Y PRODUCTOS   |             |  |  |  |
| <b>10.1</b> |        | GENERALIDADES  |             |  |  |  |
|             | 10.1.1 | ¿Se documenta y registra el ingreso y egreso de los materiales, según procedimiento?   | INFORMATIVO |  |  |  |
|             |        | ¿El material que se recibe es debidamente etiquetado?  | INFORMATIVO |  |  |  |
|             |        | Existen procedimientos escritos que describan las operaciones de:  |             |  |  |  |
|             |        | -Recepción e identificación de materiales y productos  | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | -Almacenamiento de materiales y productos  | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | -Manejo de materiales y productos  | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | -Muestreo, análisis y aprobación o rechazo de materiales y productos conforme a las especificaciones de cada uno de ellos                          | MAYOR       |  |  |  |
|             | 10.1.2 | ¿Los materiales y productos se manejan y almacenan de tal manera que se evite cualquier contaminación o situación que pongan en riesgo su calidad? | MAYOR       |  |  |  |
|             | 10.1.3 | ¿Los recipientes o contenedores de materiales se encuentran cerrados o identificados?  | CRITICO     |  |  |  |
|             |        | ¿Los materiales están ubicados en tarimas o estantes?  | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Existe espacio suficiente para realizar la limpieza e inspección y se encuentran las tarimas o estantes separados de las paredes?                 | MAYOR       |  |  |  |
|             | 10.1.4 | ¿Están identificados los   | MAYOR       |  |  |  |

|  |        |   |         |  |  |  |
|--|--------|---|---------|--|--|--|
|  |        | materiales con su correspondiente número de control de acuerdo a la codificación establecida?   |         |  |  |  |
|  | 10.1.5 | ¿Proceden los materiales solamente de proveedores aprobados?  | MAYOR   |  |  |  |
|  |        | ¿Los materiales son suministrados según especificaciones proporcionadas por control de calidad, producción e investigación y desarrollo?              | MAYOR   |  |  |  |
|  | 10.1.6 | ¿Se verifica en cada entrega la integridad y cierres de los recipientes?  | MAYOR   |  |  |  |
|  |        | ¿Se comprueba la correspondencia entre la nota de entrega y la etiqueta colocada en el recipiente de materiales que entrega el proveedor?             | MENOR   |  |  |  |
|  | 10.1.7 | ¿Permanece cada lote de materiales en cuarentena mientras no sea muestreado, examinado y analizado por control de calidad?                            | CRITICO |  |  |  |
|  |        | ¿Control de calidad emite la aprobación o rechazo de los materiales y productos?  | CRITICO |  |  |  |
|  |        |   | MAYOR   |  |  |  |
|  | 10.1.8 | ¿Se realizan muestreos estadísticamente representativos en cada ingreso de materiales?  | MAYOR   |  |  |  |
|  |        | ¿Son retenidas las muestras de materia prima, por lo menos durante un año después de la fecha de expiración del último lote del producto fabricado?   | MAYOR   |  |  |  |
|  | 10.1.9 | ¿Si una entrega de material está compuesta por diferentes lotes, se considera cada lote por separado para efectos de muestreo, análisis y aprobación? | MAYOR   |  |  |  |

|             |         |   |         |  |  |  |
|-------------|---------|---|---------|--|--|--|
|             |         |   |         |  |  |  |
|             | 10.1.10 | ¿La etiqueta de identificación de materiales contiene la siguiente información?   | MAYOR   |  |  |  |
|             |         | a)Nombre y código de material   |         |  |  |  |
|             |         | b)Número de ingreso   |         |  |  |  |
|             |         | c)Situación del material  |         |  |  |  |
|             |         | d)Nombre del proveedor  |         |  |  |  |
|             |         | e)Fecha de vencimiento, cuando aplique  |         |  |  |  |
|             |         | f) Número de análisis/lote interno  |         |  |  |  |
|             |         | ¿El rótulo está adherido al cuerpo del contenedor y no a su pare removible?   | MENOR   |  |  |  |
| <b>10.2</b> |         | <b>MATERIAS PRIMAS</b>  |         |  |  |  |
|             | 10.2.1  | ¿Los recipientes o contenedores de materias primas son inspeccionados visualmente, para verificar su estado físico en el momento de su ingreso? | MAYOR   |  |  |  |
|             |         | ¿El sistema de cierre de estos recipientes o contenedores garantiza su integridad e inviolabilidad?   | CRITICO |  |  |  |
|             | 10.2.2  | Cada lote de materia prima está identificado con una etiqueta que contenga lo siguiente:  | MAYOR   |  |  |  |
|             |         | -Nombre de la materia prima   |         |  |  |  |
|             |         | -Código interno   |         |  |  |  |
|             |         | -Nombre del fabricante  |         |  |  |  |
|             |         | -Nombre del proveedor   |         |  |  |  |
|             |         | -Cantidad de material ingresado   |         |  |  |  |
|             |         | -Código o número de   |         |  |  |  |

|  |        |  |             |  |  |  |
|--|--------|--|-------------|--|--|--|
|  |        | lote del fabricante  |             |  |  |  |
|  |        | -Fecha de expiración   |             |  |  |  |
|  |        | -Condiciones de almacenamiento   |             |  |  |  |
|  |        | -Advertencia y precauciones, cuando aplique  |             |  |  |  |
|  |        | -Fecha de análisis   |             |  |  |  |
|  |        | -Fecha de re-análisis  |             |  |  |  |
|  |        | -Estado o situación (cuarentena, muestreado, aprobado o rechazado)   |             |  |  |  |
|  |        | -Observaciones   | INFORMATIVO |  |  |  |
|  |        | ¿Si utiliza un sistema de identificación electrónica debe contener la información anterior?  | MAYOR       |  |  |  |
|  | 10.2.3 | ¿Si una materia prima es removida del envase original y trasvasado a otro envase el nuevo recipiente cumple con los requisitos de identidad establecidos en el anterior? | CRITICO     |  |  |  |
|  |        | ¿El recipiente utilizado para el transversado ha sido usado para el mismo tipo de materia prima o es otro recipiente que garantice su integridad?                        | CRITICO     |  |  |  |
|  |        | Se deja registro de la sustancia contenida anteriormente en el envase?   | MAYOR       |  |  |  |
|  | 10.2.4 | ¿Es toda la materia prima muestreada, examinada y analizada de acuerdo a procedimientos escritos?  | CRITICO     |  |  |  |
|  |        | ¿Es toda la materia prima aprobada de acuerdo a sus especificaciones?  | CRITICO     |  |  |  |
|  |        | ¿De no cumplir con especificaciones se rechaza?  | CRITICO     |  |  |  |

|  |        |  |             |  |  |  |  |
|--|--------|--|-------------|--|--|--|--|
|  |        | ¿Existen registros?  | CRITICO     |  |  |  |  |
|  | 10.2.5 | ¿La materia prima que ha estado expuesto a condiciones extremas (aire, temperatura, humedad o cualquier otra condición que pudiera afectarla negativamente), es separada e identificada según procedimiento escrito? | CRITICO     |  |  |  |  |
|  |        | ¿Existen registros de todo lo anterior?  | CRITICO     |  |  |  |  |
|  | 10.2.6 | ¿Se utilizan únicamente las materias primas aprobadas?   | INFORMATIVO |  |  |  |  |
|  |        | ¿Existen registros?  | CRITICO     |  |  |  |  |
|  | 10.2.7 | ¿Las materias primas son fraccionadas por el personal designado para tal fin?  | MAYOR       |  |  |  |  |
|  |        | ¿Existe procedimiento escrito que garantice que se pesan o midan de forma precisa y exacta?  | MAYOR       |  |  |  |  |
|  |        | ¿Los recipientes están limpios e identificados?  | MAYOR       |  |  |  |  |
|  |        | ¿Son identificadas y agrupadas para evitar riesgo de confusión?  | CRITICO     |  |  |  |  |
|  |        | Las materias primas de un lote, ya pesadas o medidas ¿son separadas físicamente de las de otro lote ya pesados?  | CRITICO     |  |  |  |  |
|  |        | Si las órdenes ya fraccionadas no son dispensadas a planta en forma inmediata. ¿cuenta con un área de acceso restringido y bajo llave o sistema electrónico que evite confusiones?                                   | MAYOR       |  |  |  |  |
|  | 10.2.8 | ¿La materia prima después de ser pesada o medida es etiquetada inmediatamente a fi de evitar confusiones?  | CRITICO     |  |  |  |  |
|  | 10.2.9 | En esa etiqueta, consta:   | MAYOR       |  |  |  |  |

|  |         |   |         |  |  |  |
|--|---------|---|---------|--|--|--|
|  |         | a)Nombre de la materia prima  |         |  |  |  |
|  |         | b)Código o número de lote o número de ingreso   |         |  |  |  |
|  |         | c)Nombre del producto a fabricar  |         |  |  |  |
|  |         | d)Código de lote del producto a fabricar  |         |  |  |  |
|  |         | e)Contenido neto (sistema internacional de unidades de medida, SI)  |         |  |  |  |
|  |         | f) Fecha de dispensado  |         |  |  |  |
|  |         | g)Nombre y firma de la persona que dispense   |         |  |  |  |
|  |         | h)Nombre y firma de la persona que revisó   |         |  |  |  |
|  | 10.2.10 | ¿Son identificadas y agrupadas para evitar riesgo de confusión?   | CRITICO |  |  |  |
|  |         | Las materias primas de un lote, ya pesadas o medidas ¿son separadas físicamente de las de otro lote ya pesado?  | CRITICO |  |  |  |
|  |         | Si las ordenes ya fraccionadas no son dispensadas a planta en forma inmediata ¿cuenta con un área de acceso restringido y bajo llave o sistema electrónico que evite confusiones? | MAYOR   |  |  |  |
|  |         | Los recipientes que contienen una materia prima ya pesada ¿son transferidos con seguridad al área de producción?  | MAYOR   |  |  |  |
|  |         | ¿Dispone de área para la limpieza y sanitización de los contenedores con materia primas antes de fraccionar?  | MAYOR   |  |  |  |
|  |         | Los contenedores de las materia primas ya pesadas o medidas ¿están bien cerrados e identificados?   | MAYOR   |  |  |  |

|             |        |   |         |  |  |  |
|-------------|--------|---|---------|--|--|--|
| <b>10.3</b> |        | MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO   |         |  |  |  |
|             | 10.3.1 | ¿Los envases y cierres son hechos de material que no sea reactivo, aditivo y absorbente al producto   | CRITICO |  |  |  |
|             |        | ¿Los requerimientos de los envases y cierres están sustentados en los estudios de formulación y pruebas de estabilidad?   | CRITICO |  |  |  |
|             |        | ¿Los envases y cierres son adquiridos de proveedores aprobados?   | CRITICO |  |  |  |
|             | 10.3.2 | ¿Se manipulan y limpian los envases, cierres y medidas dosificadoras según procedimiento escrito, cuando aplique?   | MAYOR   |  |  |  |
|             |        | ¿Se llevan registros de su ejecución?   | MAYOR   |  |  |  |
|             | 10.3.3 | ¿Son todos los materiales de acondicionamiento examinados respecto a su cantidad, identidad y conformidad con las respectivas instrucciones de la orden de envasado, antes de ser enviados al área? | MAYOR   |  |  |  |
|             | 10.3.4 | ¿Todos los materiales impresos se manipulan por personal autorizado de forma tal que se evite cualquier confusión?  | MAYOR   |  |  |  |
| <b>10.4</b> |        | PRODUCTOS INTERMEDIOS Y A GRANEL  |         |  |  |  |
|             | 10.4.1 | ¿Se manipulan y almacenan los productos intermedios y a granel de tal manera que se evite cualquier contaminación o ponga en riesgo la calidad de los productos?                                    | MAYOR   |  |  |  |
|             |        | ¿Existe un área de almacenamiento de productos intermedios y a granel?  | MAYOR   |  |  |  |

|             |        |  |             |  |  |  |  |
|-------------|--------|--|-------------|--|--|--|--|
|             |        | ¿En dónde están ubicados?  | INFORMATIVO |  |  |  |  |
|             |        | ¿Se identifican todos los productos intermedios o a granel?  | MAYOR       |  |  |  |  |
| <b>10.5</b> |        | PRODUCTOS TERMINADOS   |             |  |  |  |  |
|             | 10.5.1 | ¿Los productos terminados se encuentran en cuarentena hasta su aprobación final?   | CRITICO     |  |  |  |  |
|             | 8.2.3  | ¿Los productos terminados se mantienen almacenados en las condiciones requeridas?  | MAYOR       |  |  |  |  |
|             | 10.5.2 | ¿Los productos terminados son comercializados solamente después de su aprobación?  | CRITICO     |  |  |  |  |
|             |        | ¿Existen registros de la distribución de productos terminados?   | MAYOR       |  |  |  |  |
| <b>10.6</b> |        | MATERIALES Y PRODUCTOS RECHAZADOS  |             |  |  |  |  |
|             | 10.6.1 | ¿Existen procedimientos escritos para el manejo de materiales, productos intermedios, a granel y productos terminados que han sido rechazados? | MAYOR       |  |  |  |  |
|             |        | ¿Son identificados mediante el uso de una etiqueta roja justificando la causa del rechazo?   | MAYOR       |  |  |  |  |
|             | 10.6.2 | ¿Son devueltos o destruidos los materiales rechazados de acuerdo a procedimiento establecido cumpliendo con la normativa ambiental existente?  | MAYOR       |  |  |  |  |
|             |        | ¿Existen registros de su ejecución?  | MAYOR       |  |  |  |  |
|             | 10.6.3 | ¿El material obsoleto o desactualizado esta identificado?  | MAYOR       |  |  |  |  |

|             |        |   |             |  |  |  |  |
|-------------|--------|---|-------------|--|--|--|--|
|             |        | ¿Es manejado y destruido según procedimiento escrito?   | MAYOR       |  |  |  |  |
|             |        | ¿Existen registros?   | MENOR       |  |  |  |  |
| <b>10.7</b> |        | PRODUCTOS DEVUELTOS   |             |  |  |  |  |
|             | 10.7.1 | ¿Existe un procedimiento escrito para la devolución de producto?  | MAYOR       |  |  |  |  |
|             |        | ¿Define este procedimiento las personas responsables y los criterios de tratamiento de los productos devueltos?                   | MAYOR       |  |  |  |  |
|             |        | ¿Existen registros?   | MAYOR       |  |  |  |  |
|             | 10.7.2 | ¿Son almacenados los productos devueltos en un área separada y con acceso restringido?  | MAYOR       |  |  |  |  |
|             |        | ¿Se encuentran identificados como tales?  | MAYOR       |  |  |  |  |
|             | 10.7.3 | ¿Quiénes son los responsables de decidir el tratamiento de las devoluciones?  | INFORMATIVO |  |  |  |  |
|             |        | ¿Actúan conjuntamente con garantía de calidad o control de calidad?   | MAYOR       |  |  |  |  |
|             |        | ¿Existen registros?   | MAYOR       |  |  |  |  |
|             | 10.7.4 | ¿Son destruidos los productos farmacéuticos devueltos que hayan sido sometidos a condiciones extremas de manejo o almacenamiento? | MAYOR       |  |  |  |  |
|             |        | ¿Existe procedimiento escrito para la destrucción de estos productos?   | MAYOR       |  |  |  |  |
|             |        | ¿Existen registros?   | MAYOR       |  |  |  |  |
|             | 10.7.5 | Todas las acciones efectuadas y las decisiones tomadas son registradas detallando:  | MAYOR       |  |  |  |  |

|             |        |  |         |  |  |  |
|-------------|--------|--|---------|--|--|--|
|             |        | a)Nombre del producto  |         |  |  |  |
|             |        | b)Forma farmacéutica   |         |  |  |  |
|             |        | c)Número de lote   |         |  |  |  |
|             |        | d)Motivo de devolución   |         |  |  |  |
|             |        | e)Cantidad devuelta  |         |  |  |  |
|             |        | f)Fecha de la devolución   |         |  |  |  |
|             | 10.7.6 | ¿Se investiga la causa de la devolución y se determina si afecta cualquier otro lote?  | MAYOR   |  |  |  |
|             |        | ¿Existe registro de las acciones correctivas?  | MAYOR   |  |  |  |
|             |        | 11. DOCUMENTACION  |         |  |  |  |
| <b>11.1</b> |        | GENERALIDADES  |         |  |  |  |
|             | 11.1.1 | Están las especificaciones, fórmulas, métodos e instrucciones de fabricación y procedimientos en forma impresa, debidamente revisadas y aprobadas? | CRITICO |  |  |  |
|             | 11.1.2 | ¿Están los documentos diseñados, revisados y distribuidos de acuerdo a un procedimiento escrito?   | MAYOR   |  |  |  |
|             | 11.1.3 | ¿Están los documentos aprobados, firmados y fechados por las personas autorizadas?   | MAYOR   |  |  |  |
|             |        | ¿Las modificaciones están autorizadas?   | CRITICO |  |  |  |
|             | 11.1.4 | Tienen los documentos las siguientes características:  |         |  |  |  |
|             |        | a)¿Están redactados en forma clara, ordenada y libre de expresiones ambiguas, permitiendo su fácil comprensión?                                    | MAYOR   |  |  |  |
|             |        | b)¿Son fácilmente verificables?  | MAYOR   |  |  |  |
|             |        | c)¿Se revisan periódicamente y se  | MAYOR   |  |  |  |

|  |        |  |             |  |  |  |
|--|--------|--|-------------|--|--|--|
|  |        | mantienen actualizados?  |             |  |  |  |
|  |        | d)¿Son reproducidos en forma clara e indeleble?  | MENOR       |  |  |  |
|  | 11.1.5 | ¿La introducción de datos se realiza con la letra clara legible y con tinta indeleble?   | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | ¿Hay en los documentos que lo requieran, espacio para permitir la realización del registro de datos?   | MENOR       |  |  |  |
|  | 11.1.6 | ¿Los documentos y datos registrados se encuentran en medio electrónicos?   | INFORMATIVO |  |  |  |
|  |        | ¿Existen controles especiales?   | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | ¿Sólo las personas autorizadas acceden o modifican los datos en la computadora?  | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | ¿Existe registro de los cambios y las eliminaciones?   | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | ¿Está el acceso restringido por contraseña u otros medios?   | MAYOR       |  |  |  |
|  | 11.1.7 | ¿Cualquier corrección realizada en un documento de un dato escrito está firmada y fechada?   | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | ¿La corrección no impide la lectura del dato inicial?  | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | ¿Indica la causa de la corrección, cuando sea necesario?   | MENOR       |  |  |  |
|  | 11.1.8 | ¿Existe registro de todas las acciones efectuadas o completadas de tal forma que haya trazabilidad de todas las operaciones de los procesos de fabricación de los productos farmacéuticos? | MAYOR       |  |  |  |
|  |        |  | MAYOR       |  |  |  |
|  | 11.1.9 | ¿Existe un listado   | MENOR       |  |  |  |

|             |         |   |         |  |  |  |
|-------------|---------|---|---------|--|--|--|
|             |         | maestro de documentos disponible?   |         |  |  |  |
|             |         | ¿Se identifica el estado de los mismos?   | MENOR   |  |  |  |
|             | 11.1.10 | ¿Están los documentos actualizados en los sitios relacionados a las operaciones esenciales para cada proceso?                                       | MAYOR   |  |  |  |
|             | 11.1.11 | ¿Son retirados los documentos invalidados u obsoletos de todos los puntos de uso?   | MAYOR   |  |  |  |
|             |         | ¿Existe un archivo histórico identificado para almacenar los originales de los documentos obsoletos?  | MENOR   |  |  |  |
| <b>11.2</b> |         | DOCUMENTOS EXIGIDOS   |         |  |  |  |
|             | 11.2.1  | Existen especificaciones autorizadas y fechadas por control de calidad para:  |         |  |  |  |
|             |         | a)Materia prima   | CRITICO |  |  |  |
|             |         | b)Material de acondicionamiento   | CRITICO |  |  |  |
|             |         | c)Productos intermedio o granel   | CRITICO |  |  |  |
|             |         | d)Producto terminado  | CRITICO |  |  |  |
|             | 11.2.2  | Incluyen las especificaciones de la materia prima, material de acondicionamiento, productos intermedios o granel y producto terminado lo siguiente: | MAYOR   |  |  |  |
|             |         | a)Nombre del material (denominación común internacional, cuando corresponda)  |         |  |  |  |
|             |         | b)Código de referencia interna  |         |  |  |  |
|             |         | c)Referencia, si la hubiere de los libros oficiales   |         |  |  |  |
|             |         | d)Formula química(cuando aplique)   |         |  |  |  |

|  |        |  |             |  |  |  |
|--|--------|--|-------------|--|--|--|
|  |        | e)Requisitos cuali y cuantitativos con límites de aceptación (cuando aplique)  |             |  |  |  |
|  |        | f)Las técnicas analíticas o procedimiento                                      |             |  |  |  |
|  |        | g)Procedimiento de muestreo  |             |  |  |  |
|  |        | h)Muestra del material impreso (cuando aplique)                                |             |  |  |  |
|  |        | i)Cantidad requerida para la muestra de retención                              |             |  |  |  |
|  |        | j)Condiciones de almacenamiento y precauciones                                 |             |  |  |  |
|  |        | k)Proveedores aprobados y marcas comerciales (cuando aplique)                  |             |  |  |  |
|  |        | l)Descripción de la forma farmacéutica y detalle del empaque (cuando aplique). |             |  |  |  |
|  |        | m)Vida en anaquel (cuando aplique)   |             |  |  |  |
|  | 11.2.3 | ¿Realizan revisión periódica de las especificaciones analíticas?               | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | ¿Están de acuerdo a los libros oficiales?                                      | MAYOR       |  |  |  |
|  | 11.2.4 | ¿Disponen de una fórmula maestra para cada producto?                           | CRITICO     |  |  |  |
|  |        | ¿Está la fórmula maestra actualizada y autorizada?                             | CRITICO     |  |  |  |
|  |        | ¿Quién la actualiza y autoriza?  | INFORMATIVO |  |  |  |
|  | 11.2.5 | Contiene la fórmula maestra los datos siguientes:                              | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | a)Nombre y código del producto correspondiente a su especificación             |             |  |  |  |
|  |        | b)Descripción de la  |             |  |  |  |

|  |  |   |  |  |  |  |
|--|--|---|--|--|--|--|
|  |  | forma farmacéutica, potencia o concentración del principio activo y tamaño de lote  |  |  |  |  |
|  |  | c)Fórmula cuali-cuantitativa expresada en el sistema métrico decimal, de las materias primas a emplearse, haciendo mención de cualquier sustancia que pueda desaparecer durante el proceso, usando el nombre y código que es exclusivo para cada material |  |  |  |  |
|  |  | d)Lista de material de empaque primario y secundario a emplearse, indicando la cantidad de cada uno y el código que es exclusivo para cada material.  |  |  |  |  |
|  |  | e)Indicación del rendimiento teórico con los límites de aceptabilidad   |  |  |  |  |
|  |  | f)Indicación de las áreas en las que deben ser realizadas cada una de las etapas del proceso y de los principales equipos a ser empleados.  |  |  |  |  |
|  |  | g)Instrucciones detalladas de los pasos a seguir en el proceso de producción, mencionando los distintos procedimientos relacionados con las etapas de producción y operación de equipos.  |  |  |  |  |
|  |  | h)Instrucciones referentes a los controles a realizar durante el proceso de producción  |  |  |  |  |
|  |  | i)Indicaciones para el almacenamiento de los productos semielaborados o graneles y terminado), incluyendo el contenedor, el etiquetado y cualquier otra condición de almacenamiento cuando las características del producto lo requieran                  |  |  |  |  |

|  |        |   |             |  |  |  |  |
|--|--------|---|-------------|--|--|--|--|
|  |        | j) ¿Precauciones especiales que deben tomarse en cuenta en las distintas etapas del proceso?  |             |  |  |  |  |
|  |        | k) Nombres y firmas de las personas responsables en la emisión, revisión y aprobación de la fórmula maestra y fecha de la aprobación              |             |  |  |  |  |
|  |        | l) Exceso de principios activos (si procede)  |             |  |  |  |  |
|  | 11.2.6 | ¿Coinciden las fórmulas muestras de todos los productos fabricados con las presentadas en la documentación para obtención del registro sanitario? | CRITICO     |  |  |  |  |
|  |        | ¿Si se hace cambio de la fórmula cuali-cuantitativa, estos cambios son comunicados y aprobados por la Autoridad Reguladora competente?            | CRITICO     |  |  |  |  |
|  | 11.2.7 | ¿La orden de producción correspondiente a un lote, ¿es emitida por el departamento asignado para este fin?  | MAYOR       |  |  |  |  |
|  |        | ¿Quién la emite?  | INFORMATIVO |  |  |  |  |
|  |        | ¿Es una reproducción del registro de la fórmula maestra, que al asignarle un número de lote se convierte en orden de producción?                  | MAYOR       |  |  |  |  |
|  |        | ¿La orden de producción está autorizada por las personas asignadas?   | MAYOR       |  |  |  |  |
|  | 11.2.8 | Tiene la orden de producción además de lo indicado en la fórmula maestra la información siguiente:  | MAYOR       |  |  |  |  |
|  |        | a) Código o número de lote  |             |  |  |  |  |
|  |        | b) Fecha de inicio y finalización de la producción  |             |  |  |  |  |

|  |  |   |       |  |  |  |
|--|--|---|-------|--|--|--|
|  |  |   |       |  |  |  |
|  |  | c)Fecha de expiración del producto  |       |  |  |  |
|  |  | d)Firma de las personas que autorizan la orden de producción  |       |  |  |  |
|  |  | e)Número de lote de la materia prima y cantidades reales utilizadas de cada uno de ellos                                |       |  |  |  |
|  |  | f)Firma de la persona que despacha, recibe y verifica los insumos   |       |  |  |  |
|  |  | g)Firma de las personas que intervienen y supervisan la ejecución de cada etapa de los procesos.                        |       |  |  |  |
|  |  | h)Resultados de los análisis del producto en proceso  |       |  |  |  |
|  |  | i)Hojas para el registro de controles durante el proceso y espacio para anotar observaciones                            |       |  |  |  |
|  |  | j)Espacios para anotar rendimientos intermedios y reales.   |       |  |  |  |
|  |  | k)Instrucciones para la toma de muestras en las etapas que sean necesarias.   |       |  |  |  |
|  |  | l)De no ser necesario un ajuste de concentración del principio activo, la modificación está firmada por el responsable. |       |  |  |  |
|  |  | ¿Se adjuntan las etiquetas de fraccionamiento de las materia primas?  | MAYOR |  |  |  |
|  |  | ¿Se adjuntan las etiquetas de identificación de áreas y equipos?  | MAYOR |  |  |  |
|  |  | Se registra en la orden de producción lo siguiente:   |       |  |  |  |
|  |  | a)La liberación de áreas y equipos  | MAYOR |  |  |  |

|  |        |   |         |  |  |  |  |
|--|--------|---|---------|--|--|--|--|
|  |        | b)La fecha, hora de inicio y finalización para cada etapa   | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |        | c)Los valores de las variables operacionales a controlar durante el proceso   | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |        | d)Fecha de emisión  | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |        | e)Los rendimientos  | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |        | f)Los resultados de los análisis del proceso  | CRITICO |  |  |  |  |
|  |        | g)El personal responsable realiza la verificación de peso de las materias primas empleadas en la elaboración de cada lote | MAYOR   |  |  |  |  |
|  | 11.2.9 | Además de lo indicado en la fórmula maestra, incluye la orden de envasado y empaque lo siguiente                          | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |        | a)Código o número de lote   |         |  |  |  |  |
|  |        | b)Cantidad del producto a envasar o empacar.  |         |  |  |  |  |
|  |        | c)Fecha de inicio y finalización de las operaciones de acondicionamiento  |         |  |  |  |  |
|  |        | d)Fecha de expiración para cada lote y vida útil del producto.  |         |  |  |  |  |
|  |        | e)Firma de las personas que autorizan la orden de envase y empaque  |         |  |  |  |  |
|  |        | f)Número de lote, cantidades, tipos y tamaños de cada material de envase y empaque utilizado.                             |         |  |  |  |  |
|  |        | g)Firma de las personas que despacha, recibe y verifica los insumos   |         |  |  |  |  |
|  |        | h)Firma de las personas que intervienen y supervisan los procesos   |         |  |  |  |  |

|             |        |   |       |  |  |  |
|-------------|--------|---|-------|--|--|--|
|             |        | de envasado y empaque   |       |  |  |  |
|             |        | i)Hojas para el registro de controles durante el proceso de empaque y espacio para anotar observaciones hechas por el personal de empaque y control de calidad                                  |       |  |  |  |
|             |        | j)Muestras del material de acondicionamiento impreso que se haya utilizado, incluyendo muestras con el número de lote, fecha de expiración y cualquier impresión suplementaria                  |       |  |  |  |
|             |        | k)Cantidades de los materiales impresos de acondicionamiento que han sido devueltos al almacén o destruidos y las cantidades de producto obtenido, con el fin de obtener el balance.            |       |  |  |  |
|             |        | l)Número de registro sanitario  |       |  |  |  |
|             |        | Rendimiento de la operación de empaque (cantidad real obtenida y conciliación)  | MAYOR |  |  |  |
|             |        | ¿Se registran la(s) fecha(s) y hora(s) de las operaciones de envasado y empaque?  | MAYOR |  |  |  |
|             |        | ¿Se registran notas acerca de cualquier problema especial, incluyendo detalles de cualquier desviación de las instrucciones de envasado, con la autorización escrita de la persona responsable? | MAYOR |  |  |  |
| <b>11.3</b> |        | <b>PROCEDIMIENTOS Y REGISTROS</b>   |       |  |  |  |
|             | 11.3.1 | ¿Se dispone de procedimientos escritos para el control de la producción y demás actividades relacionadas?   | MAYOR |  |  |  |
|             |        | ¿Se registra la ejecución de las actividades respectivas firmándolas de   | MAYOR |  |  |  |

|  |        |   |         |  |  |  |
|--|--------|---|---------|--|--|--|
|  |        | conformidad con el registro de firmas, inmediatamente después de su realización?  |         |  |  |  |
|  |        | ¿Queda registrada y justificada cualquier desviación de los procedimientos, por un evento atípico que afecta la calidad del producto?   | CRITICO |  |  |  |
|  | 11.3.2 | ¿Cada lote de producto cuenta con los registros generados en producción y control que garantizan el cumplimiento de los procedimientos escritos y aprobados?                        | MAYOR   |  |  |  |
|  | 11.3.3 | ¿Control de calidad o garantía de calidad revisan, aprueban y verifican todos los registros de producción y control de cada lote terminado, así como procedimientos escritos?       | MAYOR   |  |  |  |
|  |        | ¿Existe un procedimiento escrito para el manejo de la desviación en la producción?  | MAYOR   |  |  |  |
|  |        | ¿Se investiga ampliamente cualquier desviación no justificada?  | MAYOR   |  |  |  |
|  |        | ¿Se extiende la investigación a otros lotes producidos y a otros productos que puedan estar asociados con la discrepancia encontrada?   | CRITICO |  |  |  |
|  | 11.3.4 | ¿Existe un procedimiento escrito para el archivo y conservación de la documentación de un lote cerrado de producción incluyendo el certificado de análisis del producto terminado?  | MAYOR   |  |  |  |
|  |        | Se recopila toda la documentación involucrada en la producción de un lote de producto terminado (orden de producción, orden de envasado y empaque, etiquetas, muestras del material | MAYOR   |  |  |  |

|  |        |   |         |  |  |  |
|--|--------|---|---------|--|--|--|
|  |        | de empaque codificado)?   |         |  |  |  |
|  |        | ¿Se conserva esta documentación archivada por lo menos hasta un año después de la fecha de vencimiento del lote?              | MAYOR   |  |  |  |
|  |        | ¿Se lleva registro correlativo / secuencial y rastreable de cada producción?  | CRITICO |  |  |  |
|  | 11.3.5 | Existen procedimientos y registros correspondientes a las actividades realizadas sobre:                                       |         |  |  |  |
|  | 12.1.1 |   |         |  |  |  |
|  | 12.1.1 | a)Mantenimiento, limpieza y sanitización de instalaciones, áreas y servicios  | MAYOR   |  |  |  |
|  |        | b)Uso, mantenimiento, limpieza y sanitización de equipos y utensilios   | MAYOR   |  |  |  |
|  |        | c)Sanitización y mantenimiento de tuberías y de las tomas de fluidos  | MAYOR   |  |  |  |
|  |        | d)Calibración de equipo   | MAYOR   |  |  |  |
|  |        | e)Asignación de número de lote  | MAYOR   |  |  |  |
|  |        | f)Capacidad del personal (inducción, específica, continua)  | MAYOR   |  |  |  |
|  |        | g)Uso, lavado y secado de uniformes   | MAYOR   |  |  |  |
|  |        | h)Control de las condiciones ambientales (controles microbiológicos de ambiente y superficies)                                | MAYOR   |  |  |  |
|  |        | i)Prevención y exterminio de plagas con insecticidas y agentes de fumigación, aprobados por la Autoridad Sanitaria respectiva | MAYOR   |  |  |  |
|  |        | j)Recolección, clasificación y manejo de basuras y desechos   | MAYOR   |  |  |  |

















|  |         |   |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|---------|---|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  | 12.3.10 | ¿Existen procedimientos escritos establecidos para la conciliación de las etiquetas o material de acondicionamiento impreso, entregadas, usadas, devueltas en buen estado y destruidas? | MAYOR |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |         | ¿Se realiza una evaluación de las diferencias encontradas?  | MAYOR |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |         | ¿Se investiga las causas de estas diferencias?  | MAYOR |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |         | ¿Existen registros de estos resultados, conclusiones y de las acciones correctivas?   | MAYOR |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |         | ¿El material impreso y codificado sobrante se destruye?   | MAYOR |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |         | ¿Existen registros de esta destrucción?   | MAYOR |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |         | ¿El material impreso no codificado sobrante, se devuelve al almacén de material de acondicionamiento?   | MAYOR |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |         | ¿Existen registros de este material devuelto?   | MAYOR |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

| Capítulo    | Artículo | Título   | Criterio | SI | NO | NA | Observaciones |
|-------------|----------|--|----------|----|----|----|---------------|
|             |          | <b>13.GARANTIA DE CALIDAD</b>                                |          |    |    |    |               |
| <b>13.1</b> |          | <b>GENERALIDADES</b>   |          |    |    |    |               |
|             | 13.1.1   | ¿Existe una política de calidad definida y está documentada? | CRITICO  |    |    |    |               |
|             |          | ¿Garantía de calidad   | MAYOR    |    |    |    |               |

|  |        |   |         |  |  |  |
|--|--------|---|---------|--|--|--|
|  |        | cuenta con el respaldo y compromiso de la dirección de la empresa?  |         |  |  |  |
|  |        | ¿Hay evidencia de este respaldo y compromiso?   | MAYOR   |  |  |  |
|  |        | ¿Garantía de calidad exige la participación y el compromiso del personal de los diferentes departamentos y a todos los niveles dentro de la empresa?  | MAYOR   |  |  |  |
|  |        | ¿Existe en la empresa el personal competente que coordine el sistema de garantía de la calidad?   | MAYOR   |  |  |  |
|  |        | ¿La política de calidad es divulgada en todos los niveles?  | MAYOR   |  |  |  |
|  |        | ¿Existen procedimientos escritos para esta divulgación?   | MAYOR   |  |  |  |
|  | 13.1.2 | El sistema de garantía de calidad asegura que:  |         |  |  |  |
|  |        | a)¿Los medicamentos se diseñan y desarrollan de forma que se tenga en cuenta lo requerido por las buenas prácticas de manufactura?  | CRITICO |  |  |  |
|  |        | ¿Se disponen de protocolos y registros de todos los productos de manera que se verifica, que cada lote de producto es fabricado y controlado correctamente de acuerdo con los procedimientos definidos?                               | MAYOR   |  |  |  |
|  |        | Si en la revisión de los registros de producción se detectan desvíos de los procedimientos establecidos, ¿garantía de calidad es responsable de asegurar su completa investigación y que las conclusiones finales estén justificadas? | MAYOR   |  |  |  |
|  |        | ¿Se mantienen documentos originales de todos los procedimientos y registros de distribución de las copias autorizadas?  | MAYOR   |  |  |  |
|  |        | b)Estén claras las especificaciones de las  | MAYOR   |  |  |  |

|  |  |  |       |  |  |  |
|--|--|--|-------|--|--|--|
|  |  | operaciones de producción y control?   |       |  |  |  |
|  |  | c)¿El personal directivo tenga las responsabilidades claramente especificadas y divulgadas?  | MAYOR |  |  |  |
|  |  | d)¿Se tengan los requisitos establecidos para la adquisición y utilización de los materiales?  | MAYOR |  |  |  |
|  |  | e)¿Se realice la evaluación y aprobación de los diferentes proveedores?  | MAYOR |  |  |  |
|  |  | f)¿Todos los controles durante el proceso sean llevados acabo de acuerdo a procedimientos establecidos?  | MAYOR |  |  |  |
|  |  | g)¿El producto terminado se ha elaborado y controlado de forma correcta, según procedimientos definidos?   | MAYOR |  |  |  |
|  |  | h)Exista un procedimiento para la recopilación de toda la documentación del producto que se ha elaborado?  | MAYOR |  |  |  |
|  |  | i)¿Los medicamentos sean liberados para la venta o suministro con la autorización de la persona calificada y asignada para hacerlo?  | MAYOR |  |  |  |
|  |  | j)¿Los medicamentos sean almacenados y distribuidos de manera que la calidad se mantenga durante todo el período de vida útil?   | MAYOR |  |  |  |
|  |  | k)¿Verifica que se realizan periódicamente la autoinspección y auditoría de calidad mediante el cual se evalúe la eficacia y aplicabilidad del sistema de garantía de calidad? | MAYOR |  |  |  |
|  |  | l)¿Verifica que existan y ejecuten los procedimientos, programas y registros de los Estudios de Estabilidad de los productos?  | MAYOR |  |  |  |

|             |        |  |         |  |  |  |  |
|-------------|--------|--|---------|--|--|--|--|
|             |        | m) ¿Verifica que exista, se ejecute y se cumpla el plan maestro de validación?   | MAYOR   |  |  |  |  |
|             |        | ¿Da seguimiento a las actividades de validación?   | MAYOR   |  |  |  |  |
|             |        | ¿Garantía de Calidad verifica el cumplimiento de los planes de capacitación del personal?  | MAYOR   |  |  |  |  |
|             |        | ¿Se archiva la documentación de cada lote de producido?  | MAYOR   |  |  |  |  |
|             |        | <b>13.GARANTIA DE CALIDAD</b>  |         |  |  |  |  |
| <b>13.1</b> |        | <b>GENERALIDADES</b>   |         |  |  |  |  |
|             | 13.1.1 | ¿Existe una política de calidad definida y está documentada?   | CRTICO  |  |  |  |  |
|             |        | ¿Garantía de calidad cuenta con el respaldo y compromiso de la Dirección de la empresa?  | MAYOR   |  |  |  |  |
|             |        | ¿Hay evidencia de este respaldo y compromiso?  | MAYOR   |  |  |  |  |
|             |        | ¿Garantía de calidad exige la participación y el compromiso del personal de los diferentes departamentos y a todos los niveles dentro de la empresa? | MAYOR   |  |  |  |  |
|             |        | ¿Existe en la empresa el personal competente que coordine el sistema de garantía de la calidad?  | MAYOR   |  |  |  |  |
|             |        | ¿La política de calidad es divulgada en todos los niveles?   | MAYOR   |  |  |  |  |
|             |        | ¿Existen procedimientos escritos para esta divulgación?  | MAYOR   |  |  |  |  |
|             | 13.1.2 | El sistema de garantía de calidad asegura que:   |         |  |  |  |  |
|             |        | a)¿Los medicamentos se diseñan y desarrollan de forma que se tenga en cuenta lo requerido por  | CRITICO |  |  |  |  |

|  |  |   |       |  |  |  |
|--|--|---|-------|--|--|--|
|  |  | las buenas prácticas de manufactura?  |       |  |  |  |
|  |  | ¿Se disponen de protocolos y registros de todos los productos de manera que se verifica, que cada lote de producto es fabricado y controlado correctamente de acuerdo con los procedimientos definidos?                               | MAYOR |  |  |  |
|  |  | Si en la revisión de los registros de producción se detectan desvíos de los procedimientos establecidos, ¿garantía de calidad es responsable de asegurar su completa investigación y que las conclusiones finales estén justificadas? | MAYOR |  |  |  |
|  |  | ¿Se mantienen documentos originales de todos los procedimientos y registros de distribución de las copias autorizadas?  | MAYOR |  |  |  |
|  |  | b)¿Estén claras las especificaciones de las operaciones producción y control?   | MAYOR |  |  |  |
|  |  | c)¿El personal directivo tenga las responsabilidades claramente especificadas y divulgadas?   | MAYOR |  |  |  |
|  |  | d)¿Se tengan los requisitos establecidos para la adquisición y utilización de los materiales?   | MAYOR |  |  |  |
|  |  | e) ¿Se realice la evaluación y aprobación de los diferentes proveedores?  | MAYOR |  |  |  |
|  |  | f)¿Todos los controles durante el proceso sean llevados acabo de acuerdo a procedimientos establecidos?   | MAYOR |  |  |  |
|  |  | g)¿El producto terminado se ha elaborado y controlado de forma correcta, según procedimientos definidos?  | MAYOR |  |  |  |
|  |  | h)Exista un procedimiento para la recopilación de toda la   | MAYOR |  |  |  |

|             |        |   |         |  |  |  |
|-------------|--------|---|---------|--|--|--|
|             |        | documentación del producto que se ha elaborado?   |         |  |  |  |
|             |        | i)¿Los medicamentos sean liberados para la venta o suministro con la autorización de la persona calificada y asignada para hacerlo?   | MAYOR   |  |  |  |
|             |        | j)¿Los medicamentos sean almacenados y distribuidos de manera que la calidad se mantenga durante todo el período de vida útil?  | MAYOR   |  |  |  |
|             |        | k)¿Verifica que se realizan periódicamente la autoinspección y auditoria de calidad mediante el cual se evalúe la eficacia y aplicabilidad del sistema de garantía de la calidad? | MAYOR   |  |  |  |
|             |        | l)¿Verifica que existan y ejecuten los procedimientos, programas y registros de los Estudios de Estabilidad de los productos?   | MAYOR   |  |  |  |
|             |        | m)¿Verifica que exista, se ejecute y se cumpla el plan maestro de validación?   | MAYOR   |  |  |  |
|             |        | ¿Da seguimiento a las actividades de validación?  | MAYOR   |  |  |  |
|             |        | ¿Garantía de calidad verifica el cumplimiento de los planes de capacitación del personal?   | MAYOR   |  |  |  |
|             |        | ¿Se archiva la documentación de cada lote producido?  | MAYOR   |  |  |  |
|             |        | <b>14.CONTROL DE CALIDAD</b>  |         |  |  |  |
| <b>14.1</b> |        | <b>GENERALIDADES</b>  |         |  |  |  |
|             | 14.1.1 | ¿Tiene control de calidad para asegurar la calidad de los materiales y los productos?   | CRITICO |  |  |  |
|             |        | Control de calidad realiza controles:   |         |  |  |  |
|             |        | -Fisicoquímicos   | CRITICO |  |  |  |

|  |        |   |             |  |  |  |  |
|--|--------|---|-------------|--|--|--|--|
|  |        | -Microbiológicos  | CRITICO     |  |  |  |  |
|  |        | ¿Está establecido un flujo claramente definido de muestras y documentación?                               | MAYOR       |  |  |  |  |
|  | 14.1.2 | ¿El laboratorio fabricante cuenta con una unidad de control de calidad?                                   | CRITICO     |  |  |  |  |
|  |        | ¿Control de calidad interviene en todas las operaciones y decisiones que afectan la calidad del producto? | MAYOR       |  |  |  |  |
|  | 14.1.3 | ¿La unidad de control de calidad es independientemente de producción?                                     | CRITICO     |  |  |  |  |
|  |        | ¿A quién reporta?   | INFORMATIVO |  |  |  |  |
|  |        | ¿Esta unidad está bajo el cargo de un profesional farmacéutico o un profesional calificado?               | CRITICO     |  |  |  |  |
|  |        | ¿Qué profesión tiene?   | INFORMATIVO |  |  |  |  |
|  |        | ¿Control de calidad cuenta con los recursos que garanticen la confiabilidad en la toma de decisiones?     | MAYOR       |  |  |  |  |
|  | 14.1.4 | La unidad de control de calidad tiene las siguientes obligaciones:  |             |  |  |  |  |
|  |        | a) Valida y aplica todos sus procedimientos.  | MAYOR       |  |  |  |  |
|  |        | b) Conserva las muestras de referencia o retención de materiales y productos.                             | MAYOR       |  |  |  |  |
|  |        | c) Garantiza el etiquetado correcto de los materiales y productos.  | MAYOR       |  |  |  |  |
|  |        | d) Realiza la estabilidad de los productos  | MAYOR       |  |  |  |  |
|  |        | e) Participa en la investigación de reclamos relativos a la calidad del producto.                         | MAYOR       |  |  |  |  |

|  |        |   |             |  |  |  |  |
|--|--------|---|-------------|--|--|--|--|
|  |        | f)Aprueba o rechaza los materiales y productos.   | MAYOR       |  |  |  |  |
|  |        | ¿Existen procedimientos escritos de estas actividades?  | MAYOR       |  |  |  |  |
|  |        | ¿Existen registro de la ejecución de todas estas actividades?   | MAYOR       |  |  |  |  |
|  |        | ¿Cada lote de producto terminado es aprobado por la persona responsable, previa evaluación de las especificaciones establecidas, incluyendo las condiciones de producción, análisis en proceso y la documentación para su aprobación final? | CRITICO     |  |  |  |  |
|  |        | ¿Hay personal con responsabilidad asignada y destinado a inspeccionar los procesos de producción (propios y de terceros)?   | MAYOR       |  |  |  |  |
|  | 14.1.6 | ¿Se investigan y documentan las desviaciones de los parámetros establecidos?  | MAYOR       |  |  |  |  |
|  |        | ¿Se da seguimiento de las acciones correctivas?   | MAYOR       |  |  |  |  |
|  |        | ¿Se documentan?   | MAYOR       |  |  |  |  |
|  | 14.1.7 | ¿Tiene acceso el personal de control de calidad a las áreas de producción con fines de muestreo, inspección e investigación?  | MAYOR       |  |  |  |  |
|  | 14.1.8 | ¿Tiene la unidad de control de calidad el equipo necesario para realizar los análisis?  | CRITICO     |  |  |  |  |
|  |        | Adjuntar listado de equipos   | MENOR       |  |  |  |  |
|  |        | ¿En caso de no tener el equipo especializado para realizar un análisis específico, ¿Contrata los servicios de un Laboratorio de Control de Calidad externo, que está debidamente autorizado por la Autoridad Reguladora?                    | CRITICO     |  |  |  |  |
|  |        | ¿Qué análisis se realizan en el Laboratorio de  | INFORMATIVO |  |  |  |  |

|             |        |  |             |  |  |  |
|-------------|--------|--|-------------|--|--|--|
|             |        | Control de Calidad externo?  |             |  |  |  |
|             |        | ¿El laboratorio contratado, ¿posee toda la información técnica necesaria para que pueda realizar los controles en total concordancia con las técnicas de control de la empresa titular?        | CRITICO     |  |  |  |
|             |        | ¿El laboratorio de control de calidad de la empresa titular, recibe del laboratorio contratado los resultados de los ensayos y tiene acceso a todos los datos para verificar estos resultados? | CRITICO     |  |  |  |
|             | 14.1.9 | ¿Hay un programa de mantenimiento preventivo para todos los equipos?   | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Existen registros que acrediten el cumplimiento del programa?   | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Hay un programa de calibración para los equipos?  | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Se indica en el mismo cuales operaciones son realizadas en forma interna y cuales por servicios contratados?  | INFORMATIVO |  |  |  |
|             |        | ¿Los equipos están correctamente rotulados indicando la vigencia de la calibración?  | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | Fecha de su última calibración.  | INFORMATIVO |  |  |  |
|             |        | En el caso de calibraciones internas ¿el laboratorio cuenta con patrones certificados?   | CRITICO     |  |  |  |
|             |        | ¿Existen los certificados correspondientes?  | MAYOR       |  |  |  |
| <b>14.2</b> |        | <b>DOCUMENTACION</b>   |             |  |  |  |
|             | 14.2.1 | La unidad de control de calidad tiene a su disposición la documentación siguiente:   |             |  |  |  |
|             |        | a)¿Especificaciones escritas de los materiales, producto semielaborado y producto terminado?   | CRITICO     |  |  |  |

|  |  |   |             |  |  |  |
|--|--|---|-------------|--|--|--|
|  |  |   |             |  |  |  |
|  |  | b)¿Procedimiento escrito para manejo de muestra de retención?   | MAYOR       |  |  |  |
|  |  | c)¿Metodología analítica escrita de cada materia prima y producto terminado, con su referencia?                             | CRITICO     |  |  |  |
|  |  | d)¿Procedimientos escritos de control de calidad y resultado de las pruebas de materiales, productos, áreas y personal?     | CRITICO     |  |  |  |
|  |  | ¿Existen registros de los informes o certificados analíticos de las pruebas de materiales, productos, áreas y personal?     | CRITICO     |  |  |  |
|  |  | ¿Los analistas disponen de registro de laboratorio foliado en el que se registran los resultados de laboratorio?            | INFORMATIVO |  |  |  |
|  |  | ¿Están los cálculos fechados y firmados por el analista?  | MAYOR       |  |  |  |
|  |  | Si se observan modificaciones de datos, la enmienda realizada ¿está fechada, firmada y permite visualizar el dato original? | MAYOR       |  |  |  |
|  |  | e)¿Los formatos para los informes o certificados analíticos?  | MAYOR       |  |  |  |
|  |  | En caso de contar con sistemas computarizados para la obtención de datos, los mismos ¿permiten ser verificados?             | MAYOR       |  |  |  |
|  |  | ¿Están los resultados y graficas impresos y archivados?   | MAYOR       |  |  |  |
|  |  | f)¿Existen registro de los resultados de las condiciones ambientales de las áreas de producción? Cuando aplique             | MAYOR       |  |  |  |
|  |  | g)¿Procedimientos escritos de validación de todos los métodos de ensayo?  | CRITICO     |  |  |  |

|  |  |         |  |  |  |  |
|--|--|---------|--|--|--|--|
|  | ¿Existen registros de validación de cada uno de los métodos de ensayo?                             | CRITICO |  |  |  |  |
|  | h)¿Procedimientos escritos para la calibración de instrumentos y equipos?                          | MAYOR   |  |  |  |  |
|  | ¿Existen registros de la calibración de instrumentos y equipos?                                    | MAYOR   |  |  |  |  |
|  | ¿Los certificados o informes de calibración indican la trazabilidad a patrones?                    | MAYOR   |  |  |  |  |
|  | ¿Los certificados o informes de calibración indican la incertidumbre de la medida correspondiente? | MAYOR   |  |  |  |  |
|  | i)Procedimientos escritos del mantenimiento del equipo?  | MAYOR   |  |  |  |  |
|  | ¿Existen registros del mantenimiento del equipo?   | MAYOR   |  |  |  |  |
|  | j)¿Procedimientos escritos de selección y calificación de proveedores?                             | MAYOR   |  |  |  |  |
|  | ¿Existe un registro de proveedores aprobados?  | MAYOR   |  |  |  |  |
|  | ¿Existe un programa de evaluación y auditorías a proveedores?                                      | MAYOR   |  |  |  |  |
|  | ¿Existen registros de estas evaluaciones y auditorías?   | MAYOR   |  |  |  |  |
|  | ¿Se realiza una evaluación de los resultados?  | MAYOR   |  |  |  |  |
|  | ¿Se adoptan medidas cuando los resultados no son favorables?                                       | MAYOR   |  |  |  |  |
|  | k)¿Procedimientos escritos y programa de sanitización de áreas?                                    | CRITICO |  |  |  |  |
|  | ¿Existen registros?  | CRITICO |  |  |  |  |
|  | l)¿Procedimientos escritos para el uso de todo el instrumental?                                    | MAYOR   |  |  |  |  |

|             |        |   |       |  |  |  |  |
|-------------|--------|---|-------|--|--|--|--|
|             |        | m)¿Procedimiento escrito para la aprobación y rechazo de materiales y producto terminado?                                     | MAYOR |  |  |  |  |
|             |        | n)¿Procedimiento escrito para el mantenimiento de instalaciones de control de calidad?  | MAYOR |  |  |  |  |
|             |        | ¿Existen registros?   | MAYOR |  |  |  |  |
|             |        | ñ)¿Procedimiento escrito para el manejo y desecho de solventes?   | MAYOR |  |  |  |  |
|             |        | o)¿Procedimiento escrito para el lavado de cristalería?   | MAYOR |  |  |  |  |
|             |        | p)¿Procedimientos escritos para la recepción, identificación, preparación, manejo y almacenamiento de reactivos y estándares? | MAYOR |  |  |  |  |
|             | 14.2.2 | ¿Control de calidad conserva toda la documentación relativa a un lote según la legislación de cada país?                      | MAYOR |  |  |  |  |
| <b>14.3</b> |        | <b>MUESTREO</b>   |       |  |  |  |  |
|             | 14.3.1 | Existen procedimientos escritos para el muestreo de:  |       |  |  |  |  |
|             |        | -materias primas  | MAYOR |  |  |  |  |
|             |        | -materiales de envase y empaque   | MAYOR |  |  |  |  |
|             |        | -producto intermedio o semielaborado  | MAYOR |  |  |  |  |
|             |        | -producto terminado   | MAYOR |  |  |  |  |
|             |        | Estos procedimientos contemplan la siguiente información:   |       |  |  |  |  |
|             |        | a)El método de muestreo   | MAYOR |  |  |  |  |
|             |        | b)El equipo que debe utilizarse.  | MAYOR |  |  |  |  |
|             |        | ¿Tienen el equipo necesario para el muestreo?   | MAYOR |  |  |  |  |

|  |        |  |       |  |  |  |  |
|--|--------|--|-------|--|--|--|--|
|  |        | ¿El equipo se conserva en buen estado y está debidamente almacenado e identificado?  | MAYOR |  |  |  |  |
|  |        | c)La cantidad de muestra que debe recolectarse   | MAYOR |  |  |  |  |
|  |        | d)Instrucciones para la eventual subdivisión de la muestra   | MAYOR |  |  |  |  |
|  |        | e)Tipo y condiciones del envase que debe utilizarse para la muestra.   | MAYOR |  |  |  |  |
|  |        | f)Identificación de los recipientes muestreados  | MAYOR |  |  |  |  |
|  |        | g)Precauciones especiales que deben observarse, especialmente en relación con el muestreo de material estéril o de uso delicado. | MAYOR |  |  |  |  |
|  |        | h)Condiciones de almacenamiento  | MAYOR |  |  |  |  |
|  |        | i)Instrucciones de limpieza y almacenamiento del equipo de muestreo?   | MAYOR |  |  |  |  |
|  |        | ¿Existe registro que garantice el cumplimiento de los procedimientos de muestreo?  | MAYOR |  |  |  |  |
|  | 14.3.2 | La cantidad de muestra que se recolecta es estadísticamente representativa del lote de:  |       |  |  |  |  |
|  |        | -materias primas   | MAYOR |  |  |  |  |
|  |        | -materiales de envase y empaque  | MAYOR |  |  |  |  |
|  |        | -producto intermedio o semielaborado   | MAYOR |  |  |  |  |
|  |        | -producto terminado  | MAYOR |  |  |  |  |
|  |        | ¿El número de envases muestreados coincide con el procedimiento de muestreo?   | MAYOR |  |  |  |  |
|  |        | ¿Se realiza muestreo y análisis de identidad del contenido de cada   | MAYOR |  |  |  |  |

|  |        |  |             |  |  |  |
|--|--------|--|-------------|--|--|--|
|  |        | recipiente de materia prima?   |             |  |  |  |
|  | 14.3.3 | Las muestras están identificadas con una etiqueta que tiene la siguiente información:  |             |  |  |  |
|  |        | a)Nombre del material o producto.  | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | b)Cantidad.  | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | c)Número de lote.  | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | d)Fecha de muestreo.   | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | e)Recipientes de los que se han tomado las muestras.   | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | f)Nombre y firma de la persona que realiza el muestreo.  | MAYOR       |  |  |  |
|  | 14.3.4 | Se conservan muestras de referencia de cada lote de:   |             |  |  |  |
|  |        | a)Ingredientes activos   | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | b)Producto terminado   | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | ¿Las muestras de referencia de cada lote, se almacenan hasta un año después de la fecha de expiración?                                 | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | ¿La cantidad de las muestras de referencia es suficiente para permitir al menos un análisis completo de acuerdo al procedimiento?      | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | ¿Las muestras de referencia de producto terminado se conservan en su empaque final?  | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | ¿Las muestras de referencia de producto terminado se mantienen en las condiciones de almacenamiento según especificación del producto? | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | ¿Se realizan exámenes visuales de las muestras de referencia por lo menos una vez al año?  | INFORMATIVO |  |  |  |

|             |        |  |             |  |  |  |  |
|-------------|--------|--|-------------|--|--|--|--|
|             |        | ¿Se mantienen registro de estas inspecciones, en caso de encontrar desviaciones se documenta las acciones correctivas? | INFORMATIVO |  |  |  |  |
| <b>14.4</b> |        | <b>METODOLOGIA ANALITICA</b>   |             |  |  |  |  |
|             | 14.4.1 | ¿Tienen todos los métodos analíticos por escrito?  | MAYOR       |  |  |  |  |
|             |        | ¿Los métodos analíticos empleados están aprobados y validados?   | CRITICO     |  |  |  |  |
|             |        | ¿Existe un programa de validación de los métodos analíticos utilizados?  | MAYOR       |  |  |  |  |
|             |        | ¿Existe registro de cumplimiento de este programa?   | CRITICO     |  |  |  |  |
|             | 14.4.2 | Los formatos de informes o certificados analíticos tienen la siguiente información registrada:                         |             |  |  |  |  |
|             |        | a)Nombre del material o producto   |             |  |  |  |  |
|             |        | b)Forma farmacéutica (cuando aplique)  |             |  |  |  |  |
|             |        | c)Presentación farmacéutica(cuando aplique)  |             |  |  |  |  |
|             |        | d)Número de lote   |             |  |  |  |  |
|             |        | e)Nombre del fabricante y proveedor, cuando se declare   | MAYOR       |  |  |  |  |
|             |        | f)Referencias de las especificaciones y procedimientos analíticos pertinentes.   |             |  |  |  |  |
|             |        | g)Resultados de los análisis, con observaciones, cálculos, gráficas, cromatogramas y referencias                       |             |  |  |  |  |
|             |        | h)Fechas de los análisis.  |             |  |  |  |  |
|             |        | i)Firma registrada de las personas que verifican los análisis  |             |  |  |  |  |
|             |        | j)Firma registrada de las  |             |  |  |  |  |

|  |        |  |             |  |  |  |
|--|--------|--|-------------|--|--|--|
|  |        | personas que verifican los análisis y los cálculos.  |             |  |  |  |
|  |        | k)Registro de aprobación o rechazo (u otra decisión sobre la consideración del producto), fecha y firma del responsable designado.                             |             |  |  |  |
|  |        | ¿Los informes se encuentran accesibles y tienen la información indicada anteriormente?   | MAYOR       |  |  |  |
|  | 14.4.3 | ¿Existen procedimientos escritos para realizar todos los controles durante el proceso de producción de acuerdo a los métodos aprobados por control de calidad? | CRITICO     |  |  |  |
|  |        | ¿Hay personal asignado para realizar los controles en proceso, durante el proceso de producción?   | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | ¿Se ha capacitado el personal para esta función?   | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | ¿Existen registros de los resultados de los controles en proceso?  | CRITICO     |  |  |  |
|  | 14.4.4 | De acuerdo a condiciones definidas y escritas se prepara y se conserva los:  | INFORMATIVO |  |  |  |
|  |        | <b>a)Reactivos químicos.</b>   |             |  |  |  |
|  |        | ¿Dispone de los reactivos necesarios para la realización de los análisis físicos químicos de rutina?   | INFORMATIVO |  |  |  |
|  |        | ¿Existen procedimientos escritos para la preparación, uso y conservación de cada una de las soluciones valoradas?  | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | ¿A los reactivos recibidos se les rotula con fecha de recepción, de apertura y vencimiento?  | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | ¿Se mantiene un control de las fechas de expiración de estos reactivos?  | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | <b>b)Medios de cultivo</b>   |             |  |  |  |

|  |  |   |             |  |  |  |
|--|--|---|-------------|--|--|--|
|  |  | Dispone de los medios de cultivo necesarios para realizar los controles microbiológicos de rutina?                      | INFORMATIVO |  |  |  |
|  |  | ¿Se encuentran dentro del periodo de validez?   | MAYOR       |  |  |  |
|  |  | ¿Existen procedimientos escritos para la preparación de cada uno de los medios de cultivo?                              | MAYOR       |  |  |  |
|  |  | ¿Existen registros?   | MAYOR       |  |  |  |
|  |  | ¿Los medios de cultivo deshidratados ¿se almacenan en condiciones de humedad y temperatura indicadas por el fabricante? | MAYOR       |  |  |  |
|  |  | ¿Se registran los parámetros de cada ciclo de esterilización de medios de cultivo                                       | MAYOR       |  |  |  |
|  |  | ¿Se realiza el test de promoción de crecimiento cada vez que se utilizan nuevos lotes de medios de cultivos?            | MAYOR       |  |  |  |
|  |  | <b>c)Cepas de referencia.</b>   |             |  |  |  |
|  |  | ¿Existen cepas microbianas de referencia?   | INFORMATIVO |  |  |  |
|  |  | En caso de existir ¿Son certificadas por un organismo reconocido internacionalmente?                                    | CRITICO     |  |  |  |
|  |  | ¿Existe registro de identificación y uso de cepas?  | MAYOR       |  |  |  |
|  |  | ¿Está establecida la frecuencia de los repiques/resiembras?   | MAYOR       |  |  |  |
|  |  | ¿Se registran los repiques/resiembras?  | MAYOR       |  |  |  |
|  |  | ¿Se llevan a cabo controles periódicos para verificar la identidad morfológica y bioquímica de estas?                   | MAYOR       |  |  |  |
|  |  | ¿Se mantiene un control de la fecha de expiración de estas cepas?   | MAYOR       |  |  |  |

|  |  |   |             |  |  |  |  |
|--|--|---|-------------|--|--|--|--|
|  |  | ¿Se realizan ensayos de determinación de potencia de antibióticos, cuando aplique?  | CRITICO     |  |  |  |  |
|  |  | ¿Se efectúa la verificación estadística de la determinación de potencia y validez del ensayo, cuando aplique?   | MAYOR       |  |  |  |  |
|  |  | ¿Cuentan con áreas o sectores asignados para la preparación de muestras, lavado y acondicionamiento de materiales y preparación de medios de cultivo? | CRITICO     |  |  |  |  |
|  |  | ¿El sector de microbiología, cuenta con un sistema para descontaminación bacteriana?  | CRITICO     |  |  |  |  |
|  |  | ¿Existe procedimiento escrito para el manejo y eliminación de desechos químicos y microbiológicos?  | MAYOR       |  |  |  |  |
|  |  | ¿Son eliminados en forma sanitaria a intervalos regulares y frecuentes evitando la contaminación?   | CRITICO     |  |  |  |  |
|  |  | <b>d)Patrones de referencia</b>   |             |  |  |  |  |
|  |  | ¿Existen patrones y materiales de referencia?   | INFORMATIVO |  |  |  |  |
|  |  | ¿Se llevan los registros de los patrones primarios?   | MAYOR       |  |  |  |  |
|  |  | ¿Se llevan los registros de los patrones secundarios?   | MAYOR       |  |  |  |  |
|  |  | ¿Se llevan los registros de los materiales de referencia?   | MAYOR       |  |  |  |  |
|  |  | ¿Todos los patrones secundarios y materiales de referencia tienen certificado analítico vigente?  | MAYOR       |  |  |  |  |
|  |  | ¿Se mantiene un control de las fechas de expiración de estos patrones?  | MAYOR       |  |  |  |  |

|             |        |   |         |  |  |  |  |
|-------------|--------|---|---------|--|--|--|--|
|             |        | ¿Existen procedimientos escritos para la preparación, uso y conservación de cada uno de los patrones secundarios y materiales de referencia?  | MAYOR   |  |  |  |  |
|             |        | ¿Existen registros?   | MAYOR   |  |  |  |  |
|             | 14.4.5 | Cada envase de reactivos químicos, medios de cultivo, cepas y patrones de referencia, preparados en el laboratorio lleva una etiqueta de identificación con la siguiente información:                   | MAYOR   |  |  |  |  |
|             |        | a)Nombre.   |         |  |  |  |  |
|             |        | b)Concentración-factor de normalización (cuando aplique)  |         |  |  |  |  |
|             |        | c)Fecha de preparación y valoración (cuando aplique)  |         |  |  |  |  |
|             |        | d)Nombre y firma de la persona que realizo la preparación (cuando aplique)  |         |  |  |  |  |
|             |        | e)Fecha de revaloración (cuando aplique)  |         |  |  |  |  |
|             |        | f)Fecha de vencimiento  |         |  |  |  |  |
|             |        | g)Condiciones de almacenamiento   |         |  |  |  |  |
|             |        | h)Categoría de seguridad  |         |  |  |  |  |
|             |        | i)Referencia al procedimiento   |         |  |  |  |  |
| <b>14.5</b> |        | ESTABILIDAD   |         |  |  |  |  |
|             | 14.5.1 | ¿La unidad de control de calidad realiza estudios de estabilidad de los productos terminados, con el fin de garantizar que el producto cumpla con las especificaciones de calidad durante su vida útil? | CRITICO |  |  |  |  |
|             |        | ¿Dichos estudios de estabilidad se determinan antes de la comercialización?   | CRITICO |  |  |  |  |

|  |        |  |         |  |  |  |  |
|--|--------|--|---------|--|--|--|--|
|  |        | ¿Se realizan estudios de estabilidad después de cualquier modificación significativa en la fabricación de los productos?                           | CRITICO |  |  |  |  |
|  |        | ¿Existen los estudios de estabilidad acelerada?  | CRITICO |  |  |  |  |
|  |        | ¿Existen los estudios de estabilidad en estante o de largo plazo?  | CRITICO |  |  |  |  |
|  | 14.5.2 | ¿Existe un programa permanente para la determinación de la estabilidad de los productos?   | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |        | ¿Se cumple el programa?  | CRITICO |  |  |  |  |
|  |        | ¿Existen protocolos de estudios de estabilidad de los productos?   | CRITICO |  |  |  |  |
|  |        | El protocolo incluye:  | CRITICO |  |  |  |  |
|  |        | a)¿Descripción completa del producto objeto de estudio?  |         |  |  |  |  |
|  |        | b)Parámetros controlados y métodos analíticos validados que demuestren la estabilidad del producto de acuerdo a las especificaciones establecidas? |         |  |  |  |  |
|  |        | c)¿Cantidad suficiente de muestras para cumplir con el programa?   |         |  |  |  |  |
|  |        | d)¿Cronograma de los ensayos analíticos a realizar para cada producto?   |         |  |  |  |  |
|  |        | e)¿Condiciones especiales de almacenamiento?   |         |  |  |  |  |
|  |        | f)¿Un resumen y datos obtenidos incluyendo las evaluaciones y conclusiones del estudio?  |         |  |  |  |  |
|  |        | ¿Un número eficiente de lotes?   | CRITICO |  |  |  |  |
|  | 14.5.3 | ¿Las fechas de caducidad y las condiciones de almacenamiento de los productos son establecidos basándose   | CRITICO |  |  |  |  |

|             |        |  |             |  |  |  |
|-------------|--------|--|-------------|--|--|--|
|             |        | en los estudios de estabilidad?  |             |  |  |  |
|             |        | ¿Existe un sistema de seguimiento de los productos comercializados que permita verificar el plazo de validez establecido?                                    | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | 15.PRODUCCION Y ANALISI POR CONTRATO   |             |  |  |  |
| <b>15.1</b> |        | GENERALIDADES  |             |  |  |  |
|             | 15.1.1 | ¿El laboratorio fabricante realiza actividades de producción o análisis a terceros?  | INFORMATIVO |  |  |  |
|             |        | Especifique:   | INFORMATIVO |  |  |  |
|             |        | ¿Existe contrato?  | MAYOR       |  |  |  |
|             | 15.1.2 | ¿El contrato a terceros para la producción o análisis está debidamente legalizado, definido y de mutuo consentimiento?                                       | MAYOR       |  |  |  |
|             | 15.1.3 | El contrato estipula las obligaciones de cada una de las partes con relación a:  |             |  |  |  |
|             |        | a)Fabricación  | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | b)Manejo   | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | c)Almacenamiento   | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | d)Control de calidad   | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | e)Análisis   | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | f)Liberación del producto  | MAYOR       |  |  |  |
|             | 15.1.4 | ¿Se establece en el contrato la persona responsable de autorizar la liberación de cada lote para su comercialización y de emitir el certificado de análisis? | MAYOR       |  |  |  |
|             | 15.1.5 | El contrato a terceros tiene la siguiente información:   | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | a)¿Es redactado por personas competentes y autorizadas?  |             |  |  |  |

|             |        |  |         |  |  |  |  |
|-------------|--------|--|---------|--|--|--|--|
|             |        | b)¿Aceptación de los términos del contrato por las partes?   |         |  |  |  |  |
|             |        | c)¿Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura?  |         |  |  |  |  |
|             |        | d)¿Abarca la producción y el análisis o cualquier otra gestión técnica relacionada con estos?  |         |  |  |  |  |
|             |        | e)¿Describe el manejo de materias primas, material de acondicionamiento, graneles y producto terminado, en caso sean rechazados?   |         |  |  |  |  |
|             |        | f)¿Permite el ingreso del contratante a las instalaciones del contratista(contratado), para auditorías?  |         |  |  |  |  |
|             |        | g)¿Permite el ingreso del contratista(contratado) a las instalaciones del contratante?   |         |  |  |  |  |
|             |        | h)¿Existe una lista de los productos o servicios de análisis objeto del contrato?  |         |  |  |  |  |
|             | 15.1.6 | ¿En caso de análisis por contrario, el contratista (contratado) acepta que puede ser inspeccionado por la Autoridad Reguladora?  | CRITICO |  |  |  |  |
|             |        | ¿Se contempla dentro del contrato?   | MAYOR   |  |  |  |  |
| <b>15.2</b> |        | <b>DEL CONTRATANTE</b>   |         |  |  |  |  |
|             | 15.2.1 | Ha verificado el contratante que el contratista (contratado):  |         |  |  |  |  |
|             |        | a)Cumple con los requisitos legales, para su funcionamiento.   | MAYOR   |  |  |  |  |
|             |        | b)Cumple con las buenas prácticas de manufactura y de laboratorio, con instalaciones, equipo, conocimientos y experiencia para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo contratado. | MAYOR   |  |  |  |  |
|             |        | c)Posee certificado  | MAYOR   |  |  |  |  |

|             |        |   |         |  |  |  |  |
|-------------|--------|---|---------|--|--|--|--|
|             |        | vigente de buenas prácticas de manufactura.   |         |  |  |  |  |
|             |        | d)Entrega los productos elaborados cumpliendo con las especificaciones correspondientes y que han sido aprobados por una persona calificada.      | MAYOR   |  |  |  |  |
|             |        | e)Entrega los certificados de análisis con su documentación de soporte, cuando aplique según contrato.  | MAYOR   |  |  |  |  |
| <b>15.3</b> |        | <b>DEL CONTRATISTA</b>  |         |  |  |  |  |
|             | 15.3.1 | Ha verificado el contratista(contratado) que el contratante:  |         |  |  |  |  |
|             |        | a)Cumple con los requisitos legales de funcionamiento.  | MAYOR   |  |  |  |  |
|             |        | b)Tramita y obtiene el registro sanitario del producto(s) a fabricar.   | MAYOR   |  |  |  |  |
|             |        | c)Proporciona toda la información necesaria para que las operaciones se realicen de acuerdo al registro sanitario y con otros requisitos legales. | MAYOR   |  |  |  |  |
|             | 15.3.2 | ¿Se indica en el contrato que el contratista (contratado) no puede ceder a terceros todo o parte del trabajo que se le asigne por contrato?       | MAYOR   |  |  |  |  |
|             |        | <b>16. VALIDACION</b>   |         |  |  |  |  |
| <b>16.1</b> |        | <b>GENERALIDADES</b>  |         |  |  |  |  |
|             | 16.1.1 | ¿Existe un plan maestro de validación?  | CRITICO |  |  |  |  |
|             |        | El plan maestro de validación contempla lo siguiente:   |         |  |  |  |  |
|             |        | a)Recursos y responsables de su ejecución.  | MAYOR   |  |  |  |  |
|             |        | b)Identificación de los sistemas y procesos a validarse.  | MAYOR   |  |  |  |  |
|             |        | c)Documentación y procedimientos escritos,  | MAYOR   |  |  |  |  |

|  |        |   |             |  |  |  |
|--|--------|---|-------------|--|--|--|
|  |        | instrucciones de trabajo y estándares (normas nacionales e internacionales que apliquen).   |             |  |  |  |
|  |        | d)Lista de validación: instalaciones físicas, procesos, productos.  | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | e)Criterios de aceptación claves.   | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | f)Formato de los protocolos   | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | g)Cada actividad de la validación incluida la revalidación.(Programa de validación y revalidación)                                  | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | ¿Está incluido en el Plan maestro de validación, control de calidad?  | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | ¿Garantía de calidad da seguimiento a las actividades del programa?   |             |  |  |  |
|  |        | El programa de validación incluye:  |             |  |  |  |
|  |        | a)Cronograma  | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | b)Ubicación de cada actividad.  | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | c)Responsables de la ejecución.   | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | d)Los procesos de importancia crítica se validan.   | INFORMATIVO |  |  |  |
|  |        | ¿Prospectivamente?  |             |  |  |  |
|  |        | ¿Retrospectivamente?  |             |  |  |  |
|  |        | ¿Concurrentemente?  |             |  |  |  |
|  |        | ¿Se cumplen los plazos establecidos en los programas de validación y revalidación?  | MAYOR       |  |  |  |
|  | 16.1.2 | ¿Existe un control multidisciplinario responsable de coordinar e implementar el plan maestro y todas las actividades de validación? | MAYOR       |  |  |  |

|             |      |  |         |  |  |  |
|-------------|------|--|---------|--|--|--|
| <b>16.2</b> |      | <b>CONFORMACION DE EQUIPOS</b>   |         |  |  |  |
|             | 16.2 | ¿Existen equipos conformados por personal calificado en los diferentes aspectos a validar?       | CRITICO |  |  |  |
|             |      | ¿El personal que participa en las actividades ha recibido capacitación en el tema de validación? | MAYOR   |  |  |  |
| <b>16.3</b> |      | <b>PROTOCOLOS E INFORMES</b>   |         |  |  |  |
|             | 16.3 | ¿Los protocolos de validación están aprobados?   | CRITICO |  |  |  |
|             |      | Los protocolos de validación incluyen lo siguiente:  |         |  |  |  |
|             |      | a)Procedimiento para la realización de la validación.  | MAYOR   |  |  |  |
|             |      | b)Criterios de aceptación.   | MAYOR   |  |  |  |
|             |      | c)Informe final aprobado de resultados y conclusiones.   | CRITICO |  |  |  |
|             |      | ¿La documentación de validación esta resguardada y se localiza fácilmente?                       | MAYOR   |  |  |  |
| <b>16.4</b> |      | <b>CALIFICACION Y VALIDACION</b>   |         |  |  |  |
|             |      | Se realizan y documentan las calificaciones y validaciones de:                                   |         |  |  |  |
|             |      | a)Equipos de producción y control de calidad   | CRITICO |  |  |  |
|             |      | b)Métodos analíticos.  | CRITICO |  |  |  |
|             |      | c)Procesos de producción de no estériles.  | CRITICO |  |  |  |
|             |      | d)Procesos de producción de estériles (ver Anexo A Productos Estériles)                          | CRITICO |  |  |  |
|             |      | e)Procedimientos de limpieza   | CRITICO |  |  |  |

|  |          |  |         |  |  |  |  |
|--|----------|--|---------|--|--|--|--|
|  |          | f)Sistema de agua(ver desglose)  | CRITICO |  |  |  |  |
|  |          | g)Sistema de aire(ver desglose)  | CRITICO |  |  |  |  |
|  |          | h)Sistema de vapor(calderas y otros), cuando aplique.  | CRITICO |  |  |  |  |
|  |          | i)Instalaciones  | CRITICO |  |  |  |  |
|  |          | j)Sistemas informáticos (cuando aplique).  | CRITICO |  |  |  |  |
|  | <b>F</b> | <b>SE REALIZA Y DOCUMENTA LA CALIFICACION Y VALIDACION DE SISTEMA DE AGUA</b>                      |         |  |  |  |  |
|  |          | ¿Se ha realizado la calificación de la instalación del sistema de agua (CI o IQ)?                  |         |  |  |  |  |
|  |          | Existe protocolo e informe de la calificación de la instalación del sistema de agua?               |         |  |  |  |  |
|  |          | El protocolo e informe de la calificación de la instalación del sistema de agua?                   |         |  |  |  |  |
|  |          | El protocolo incluye lo siguiente:   |         |  |  |  |  |
|  |          | -Revisión de las instalaciones.  |         |  |  |  |  |
|  |          | -Especificaciones de equipos versus diseño.  |         |  |  |  |  |
|  |          | -Pruebas de rigurosidad de soldaduras en tuberías.   |         |  |  |  |  |
|  |          | -Pasivación de tuberías y tanques  |         |  |  |  |  |
|  |          | -Revisión de los planos del sistema como fue construido (as built)?                                |         |  |  |  |  |
|  |          | -Revisión de procedimientos de operación, de limpieza y sanitización, de mantenimiento preventivo? |         |  |  |  |  |

|  |  |   |  |  |  |  |  |
|--|--|---|--|--|--|--|--|
|  |  | Calibración de instrumentos de medición.  |  |  |  |  |  |
|  |  | El informe incluye lo siguiente:  |  |  |  |  |  |
|  |  | -Conclusión/resumen.  |  |  |  |  |  |
|  |  | -Descripción del ensayo realizado   |  |  |  |  |  |
|  |  | -Tablas de datos  |  |  |  |  |  |
|  |  | -Resultados   |  |  |  |  |  |
|  |  | -Conclusiones   |  |  |  |  |  |
|  |  | -Referencias del protocolo  |  |  |  |  |  |
|  |  | -Firmas de revisión y aprobación  |  |  |  |  |  |
|  |  | ¿Se ha realizado la calificación de la operación del sistema de agua )CO u OQ)?     |  |  |  |  |  |
|  |  | ¿Existe protocolo e informe de la calificación de la operación del sistema de agua? |  |  |  |  |  |
|  |  | El protocolo incluye lo siguiente:  |  |  |  |  |  |
|  |  | -Capacidad de producción del sistema de agua (L/min)                                |  |  |  |  |  |
|  |  | -Tipo de flujo y velocidad del agua   |  |  |  |  |  |
|  |  | -Operación de válvulas  |  |  |  |  |  |
|  |  | -Operación del sistema de alarma  |  |  |  |  |  |
|  |  | -Operación de controles   |  |  |  |  |  |
|  |  | El informe incluye:   |  |  |  |  |  |
|  |  | -Conclusión /resumen  |  |  |  |  |  |
|  |  | -Descripción del ensayo realizado.  |  |  |  |  |  |
|  |  | -Tablas de datos  |  |  |  |  |  |

|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  | -Resultados  |  |  |  |  |
|  |  | -Conclusiones  |  |  |  |  |
|  |  | -Referencias del protocolo.  |  |  |  |  |
|  |  | -Firmas de revisión y aprobación   |  |  |  |  |
|  |  | ¿Se ha realizado la calificación de desempeño (performance) del sistema de agua (CD o PQ): Fase 1, Fase 2 y Fase 3?  |  |  |  |  |
|  |  | <u>Validación Fase 1:</u>  |  |  |  |  |
|  |  | ¿Están definidos los parámetros operacionales?   |  |  |  |  |
|  |  | ¿Están definidos los procedimientos de limpieza y sanitización, incluyendo sus frecuencias?  |  |  |  |  |
|  |  | ¿Cuentan con los registros de muestreo diario de cada punto de <u>pre-tratamiento</u> y de cada punto de uso, efectuado durante un período de 2 a 4 semanas?   |  |  |  |  |
|  |  | ¿Tienen los procedimientos escritos del sistema de agua?   |  |  |  |  |
|  |  | <u>Validación de Fase 2:</u>   |  |  |  |  |
|  |  | ¿Cuentan con los registros de muestreo diario de cada punto de <u>pre-tratamiento</u> y de cada punto de uso, efectuado durante las siguientes 4 a 5 semanas <u>después de cumplida la Fase 1?</u>                         |  |  |  |  |
|  |  | ¿Los resultados de estos registros demuestran que el sistema está controlado (cumple con los parámetros definidos en las especificaciones respecto de la calidad de agua y cumple con los parámetros del sistema de agua)? |  |  |  |  |
|  |  | ¿Disponen de los informes que resumen  |  |  |  |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  | los resultados de las fases 1 y 2 de validación?   |  |  |  |  |  |
|  |  | <u>Validación de Fase 3:</u>   |  |  |  |  |  |
|  |  | ¿Cuentan con los registros de muestreo semanal de <u>todos los puntos de uso</u> correspondientes a un período de un año?  |  |  |  |  |  |
|  |  | ¿Los resultados de estos registros demuestran que el sistema está controlado?  |  |  |  |  |  |
|  |  | ¿Disponen del informe resumen de la validación?  |  |  |  |  |  |
|  |  | ¿Los componentes del sistema se encuentran en buen estado?   |  |  |  |  |  |
|  |  | ¿Existe el protocolo e informe de la calificación del desempeño (performance) del sistema: <u>Fase 1, Fase 2 y Fase 3?</u> |  |  |  |  |  |
|  |  | El protocolo incluye lo siguiente:   |  |  |  |  |  |
|  |  | -Plano del sistema con indicación de puntos de uso.  |  |  |  |  |  |
|  |  | -Programa de rotación de puntos de muestreo (en caso que no se muestreen siempre todos los puntos de uso).                 |  |  |  |  |  |
|  |  | -Protocolos de análisis fisicoquímicos y microbiológicos.  |  |  |  |  |  |
|  |  | -Programa de frecuencia de análisis para la liberación del sistema de agua.  |  |  |  |  |  |
|  |  | -Programa de frecuencia de análisis para el seguimiento del sistema de agua.   |  |  |  |  |  |
|  |  | El informe incluye lo siguiente:   |  |  |  |  |  |
|  |  | -Conclusión/resumen.   |  |  |  |  |  |
|  |  | -Descripción del ensayo realizado.   |  |  |  |  |  |

|  |          |   |  |  |  |  |  |
|--|----------|---|--|--|--|--|--|
|  |          | -Tablas de datos.   |  |  |  |  |  |
|  |          | -Resultados.  |  |  |  |  |  |
|  |          | -Conclusiones.  |  |  |  |  |  |
|  |          | -Referencias del protocolo.   |  |  |  |  |  |
|  |          | -Firmas de revisión y aprobación.   |  |  |  |  |  |
|  |          | ¿Están los instrumentos críticos de medición calibrados?  |  |  |  |  |  |
|  |          | ¿Existen los informes de calibración?   |  |  |  |  |  |
|  |          | ¿Poseen etiquetas donde figuren fecha de la última calibración?   |  |  |  |  |  |
|  |          | ¿El informe final de la validación del sistema de agua está avalado por la firma de todos los involucrados, la verificación y firma de garantía de calidad? |  |  |  |  |  |
|  | <b>g</b> | <b>SE REALIZA Y DOCUMENTA LA CALIFICACION Y VALIDACION DEL SISTEMA DE AIRE</b>  |  |  |  |  |  |
|  |          | ¿Se ha realizado la calificación de la instalación del sistema de aire(CI o IQ)?  |  |  |  |  |  |
|  |          | ¿Existe protocolo e informe de la calificación de la instalación del sistema de aire?   |  |  |  |  |  |
|  |          | El protocolo incluye lo siguiente:  |  |  |  |  |  |
|  |          | -Revisión de las instalaciones.   |  |  |  |  |  |
|  |          | -Especificaciones de equipos versus diseño.   |  |  |  |  |  |
|  |          | -Revisión de los planos del sistema como fue construido (as built)?   |  |  |  |  |  |
|  |          | -Revisión de procedimientos de operación, de limpieza y   |  |  |  |  |  |

|  |  |  |          |  |  |  |  |
|--|--|--|----------|--|--|--|--|
|  |  | desinfección,<br>mantenimiento<br>preventivo.  | de       |  |  |  |  |
|  |  | -Calibración<br>instrumentos<br>medición.  | de<br>de |  |  |  |  |
|  |  | -Evaluación del sistema<br>de inyección de aire.   |          |  |  |  |  |
|  |  | -Evaluación del sistema<br>de extracción de aire.  |          |  |  |  |  |
|  |  | El informe incluye lo<br>siguiente:  |          |  |  |  |  |
|  |  | -Resumen   |          |  |  |  |  |
|  |  | -Descripción del ensayo<br>realizado.  |          |  |  |  |  |
|  |  | -Tablas de datos.  |          |  |  |  |  |
|  |  | -Resultados  |          |  |  |  |  |
|  |  | -Conclusiones  |          |  |  |  |  |
|  |  | -Referencias<br>protocolo  | del      |  |  |  |  |
|  |  | -Firmas de revisión y<br>aprobación.   |          |  |  |  |  |
|  |  | ¿Se ha realizado la<br>calificación de la<br>operación del sistema de<br>aire(CO U OQ)?      |          |  |  |  |  |
|  |  | ¿Existe protocolo e<br>informe de la calificación<br>de la operación del<br>sistema de aire? |          |  |  |  |  |
|  |  | ¿Las pruebas son<br>realizadas en las áreas<br>en reposo?                                    |          |  |  |  |  |
|  |  | El protocolo incluye lo<br>siguiente:  |          |  |  |  |  |
|  |  | -Tipo de flujo.  |          |  |  |  |  |
|  |  | -Diferencial de presión<br>sobre el filtro.  |          |  |  |  |  |
|  |  | -Diferencial de presión<br>del área.   |          |  |  |  |  |
|  |  | -Velocidad /Uniformidad<br>del flujo del aire.   |          |  |  |  |  |

|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  | -Volumen/Velocidad del flujo del aire.   |  |  |  |  |
|  |  | -Paralelismo.  |  |  |  |  |
|  |  | -Patrón del flujo de aire.   |  |  |  |  |
|  |  | -Tiempo de recuperación.   |  |  |  |  |
|  |  | -Clasificación del área (partículas transportadas por el aire).  |  |  |  |  |
|  |  | -Temperatura y humedad.  |  |  |  |  |
|  |  | -Operación de sistemas de alarma.  |  |  |  |  |
|  |  | -Operación de controles.   |  |  |  |  |
|  |  | El informe incluye:  |  |  |  |  |
|  |  | -Resumen.  |  |  |  |  |
|  |  | -Descripción de los ensayos realizados.  |  |  |  |  |
|  |  | -Tablas de datos   |  |  |  |  |
|  |  | -Resultados  |  |  |  |  |
|  |  | -Conclusiones.   |  |  |  |  |
|  |  | -Referencias del protocolo   |  |  |  |  |
|  |  | -Firmas de revisión y aprobación.  |  |  |  |  |
|  |  | ¿Se ha realizado la calificación del desempeño (performance) del sistema de aire (CD o PQ)?              |  |  |  |  |
|  |  | ¿Existe protocolo e informe de la calificación del desempeño(performance) del sistema de aire (CD o PQ)? |  |  |  |  |
|  |  | ¿Las pruebas son realizadas en las áreas en funcionamiento (operacionalmente)?                           |  |  |  |  |
|  |  | El protocolo incluye lo  |  |  |  |  |

|  |  |   |  |  |  |  |
|--|--|---|--|--|--|--|
|  |  | siguiente:  |  |  |  |  |
|  |  | -Tipo de flujo  |  |  |  |  |
|  |  | -Diferencial de presión sobre el filtro.                        |  |  |  |  |
|  |  | -Diferencial de presión del área.                               |  |  |  |  |
|  |  | -Velocidad /Uniformidad del flujo del aire.                     |  |  |  |  |
|  |  | -Volumen/Velocidad del flujo del aire.                          |  |  |  |  |
|  |  | -Paralelismo.   |  |  |  |  |
|  |  | -Patrón del flujo de aire.                                      |  |  |  |  |
|  |  | -Tiempo de recuperación.  |  |  |  |  |
|  |  | -Clasificación del área (partículas transportadas por el aire). |  |  |  |  |
|  |  | -Temperatura y humedad.   |  |  |  |  |
|  |  | -Operación de sistemas de alarma.                               |  |  |  |  |
|  |  | -Operación de controles.  |  |  |  |  |
|  |  | El informe incluye:   |  |  |  |  |
|  |  | -Resumen.   |  |  |  |  |
|  |  | -Descripción de los ensayos realizados.                         |  |  |  |  |
|  |  | -Tablas de datos  |  |  |  |  |
|  |  | -Resultados   |  |  |  |  |
|  |  | -Conclusiones   |  |  |  |  |
|  |  | - Referencias del protocolo.                                    |  |  |  |  |
|  |  | -Firmas de revisión y aprobación.                               |  |  |  |  |
|  |  | <u>Validación Microbiológica del Sistema de Aire</u>            |  |  |  |  |
|  |  | Definición de límites de alerta de acción como                  |  |  |  |  |

|  |  |   |  |  |  |  |
|--|--|---|--|--|--|--|
|  |  | una función de la limpieza del área.  |  |  |  |  |
|  |  | Identificación y marcado de los puntos de muestreo  |  |  |  |  |
|  |  | Definición de las condiciones de transporte, almacenamiento e incubación de las muestras.             |  |  |  |  |
|  |  | ¿Cuáles son los límites de alerta?  |  |  |  |  |
|  |  | ¿Cuáles son los límites de acción?  |  |  |  |  |
|  |  | ¿Qué procedimientos se siguen si se exceden estos puntos?   |  |  |  |  |
|  |  | ¿Se encuentran documentados?  |  |  |  |  |
|  |  | ¿Las pruebas son realizadas en las áreas en reposo?   |  |  |  |  |
|  |  | ¿Las pruebas son realizadas en las áreas de funcionamiento (operacionalmente)?                        |  |  |  |  |
|  |  | Existen protocolos de calificación de operación (CO u OQ) en los que tengan la siguiente información: |  |  |  |  |
|  |  | -Introducción   |  |  |  |  |
|  |  | -Responsabilidades  |  |  |  |  |
|  |  | -Ensayos realizados   |  |  |  |  |
|  |  | -Criterios de aceptación de la calificación   |  |  |  |  |
|  |  | -Registro y reporte de datos.   |  |  |  |  |
|  |  | Existen los informes de la calificación de operación (CO u OQ) en los que tengan lo siguiente:        |  |  |  |  |
|  |  | -Resumen.   |  |  |  |  |
|  |  | -Descripción de ensayos realizados.   |  |  |  |  |

|             |  |  |  |  |  |  |
|-------------|--|--|--|--|--|--|
|             |  | -Tablas de datos obtenidos.  |  |  |  |  |
|             |  | -Resultados.   |  |  |  |  |
|             |  | -Conclusiones.   |  |  |  |  |
|             |  | -Firmas de revisión y aprobación.  |  |  |  |  |
|             |  | Existen protocolos de calificación del desempeño de equipos(CD o PQ) en los que tengan la siguiente información:   |  |  |  |  |
|             |  | -Introducción  |  |  |  |  |
|             |  | -Responsabilidades   |  |  |  |  |
|             |  | -Ensayos realizados  |  |  |  |  |
|             |  | -Criterios de aceptación de la calificación  |  |  |  |  |
|             |  | -Registro y reporte de datos   |  |  |  |  |
|             |  | Existen los informes de la calificación del desempeño de equipos (CD o PQ) en los que tengan lo siguiente:   |  |  |  |  |
|             |  | -Resumen   |  |  |  |  |
|             |  | -Descripción de ensayos realizados   |  |  |  |  |
|             |  | -Tablas de datos obtenidos   |  |  |  |  |
|             |  | -Resultados  |  |  |  |  |
|             |  | -Conclusiones  |  |  |  |  |
|             |  | -Firmas de revisión y aprobación   |  |  |  |  |
|             |  | ¿El informe final de la validación del sistema de aire está avalado por la firma de todos los involucrado, la verificación y firma de garantía de calidad? |  |  |  |  |
| <b>16.5</b> |  | <b>DE NUEVA FOMULA</b>   |  |  |  |  |

|             |        |   |         |  |  |  |  |
|-------------|--------|---|---------|--|--|--|--|
|             | 16.5   | Quando se realiza cambios en la formulación o en el método de preparación, ¿se toman las medidas para demostrar que las modificaciones realizadas aseguran un producto con la cantidad exigida? | CRITICO |  |  |  |  |
|             |        | ¿Tiene el laboratorio procedimientos escritos para documentar el control de cambios?  | CRITICO |  |  |  |  |
| <b>16.6</b> |        | <b>DE LA VALIDACION DE MODIFICACIONES</b>   |         |  |  |  |  |
|             | 16.6   | ¿Se valida toda modificación importante del proceso de fabricación, incluyendo cualquier cambio en equipo, áreas de fabricación y materiales?   | MAYOR   |  |  |  |  |
|             |        | ¿Todos los cambios son requeridos formalmente, documentados y aprobados por el comité multidisciplinario?   | MAYOR   |  |  |  |  |
|             |        | ¿Se evalúan estos cambios para determinar si es necesario una revalidación?   | MAYOR   |  |  |  |  |
| <b>16.7</b> |        | <b>REVALIDACION</b>   |         |  |  |  |  |
|             | 16.7   | ¿Se establecen los criterios para evaluar los cambios que dan origen a una revalidación?  | CRITICO |  |  |  |  |
|             |        | ¿Se realizan análisis de tendencia para evaluar la necesidad de revalidar a efectos de asegurar que los procesos y procedimientos sigan obteniendo los resultados deseados?                     | MAYOR   |  |  |  |  |
|             |        | ¿Se han definido tiempos para revalidar los procesos, equipos, métodos y sistemas críticos?   | MAYOR   |  |  |  |  |
|             |        | <b>17. QUEJAS, RECLAMOS Y RETIRO DE PRODUCTOS</b>   |         |  |  |  |  |
| <b>17.1</b> |        | <b>GENERALIDADES</b>  |         |  |  |  |  |
|             | 17.1.1 | Existen procedimientos escritos sobre el manejo de:   |         |  |  |  |  |

|             |        |  |             |  |  |  |
|-------------|--------|--|-------------|--|--|--|
|             |        | a)Quejas o reclamos.   | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | b)Retiro de productos del mercado.   | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Existe un sistema para retirar del mercado en forma rápida y efectiva un producto cuando tenga un defecto o exista sospecha de ello, según procedimiento? | CRITICO     |  |  |  |
| <b>17.2</b> |        | <b>QUEJAS O RECLAMOS</b>   |             |  |  |  |
|             | 17.2.1 | ¿El procedimiento indica quien es la persona responsable de atender las quejas o reclamos?   | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿El procedimiento indica que medida deben de adoptarse en conjunto con el personal de otros departamentos involucrados?                                    | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Quién coordina la recepción y seguimiento de las quejas o reclamos?   | INFORMATIVO |  |  |  |
|             | 17.2.2 | El procedimiento sobre el manejo de quejas o reclamos de productos tiene la siguiente información:   |             |  |  |  |
|             |        | a)Nombre del producto.   | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | b)Forma y presentación farmacéutica.   | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | c)Código o número de lote del producto.  | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | d)Fecha de expiración  | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | e)Nombre y datos generales de la persona que realizo el reclamo.   | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | f)Fecha del reclamo.   | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | g)Motivo del reclamo.  | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | h)Revisión de las condiciones del producto cuando se recibe.   | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | i)Investigación que se realiza   | MAYOR       |  |  |  |

|             |        |   |         |  |  |  |  |
|-------------|--------|---|---------|--|--|--|--|
|             |        | j)Determinación de las acciones correctivas y medidas adoptadas.  | MAYOR   |  |  |  |  |
|             | 17.2.3 | ¿Se evalúan otros lotes relacionados con el producto al cual se refiere la queja o reclamo, se indica en el procedimiento escrito?  | MAYOR   |  |  |  |  |
|             |        | ¿Se documenta esta evaluación?  | MAYOR   |  |  |  |  |
|             | 17.2.4 | ¿Se registran todas las acciones y medidas generadas como resultado de la investigación de una queja, se indica en el procedimiento escrito?                                      | MAYOR   |  |  |  |  |
|             |        | ¿El registro es claro e identifica el lote o lotes investigados?  | MAYOR   |  |  |  |  |
|             | 17.2.5 | ¿Se realizan revisiones periódicas para evaluar las tendencias de las quejas de manera que se puedan tomar acciones preventivas, se indica en el procedimiento escrito?           | MAYOR   |  |  |  |  |
|             |        | ¿Se documenta esta revisión periódica?  | MAYOR   |  |  |  |  |
|             | 17.2.6 | ¿Informa el fabricante a la Autoridad Reguladora sobre acciones o medidas específicas tomadas como resultado de una queja o reclamo grave, se indica en el procedimiento escrito? | MAYOR   |  |  |  |  |
| <b>17.3</b> |        | <b>RETIROS</b>  |         |  |  |  |  |
|             | 17.3.1 | ¿Está definido en sus procedimientos que la orden de retiro de un producto del mercado es una decisión del mismo laboratorio o de la Autoridad Reguladora?                        | MAYOR   |  |  |  |  |
|             | 17.3.2 | ¿Existe un responsable de la coordinación del proceso de retiro de un producto del mercado y es totalmente independiente del departamento de ventas?                              | CRITICO |  |  |  |  |
|             |        | ¿Se indica en el procedimiento escrito quién es el responsable del proceso?   | MAYOR   |  |  |  |  |

|             |        |   |             |  |  |  |  |
|-------------|--------|---|-------------|--|--|--|--|
|             | 17.3.3 | ¿Existe un procedimiento escrito, actualizado para retirar productos del mercado?   | MAYOR       |  |  |  |  |
|             |        | ¿El procedimiento contempla que se debe elaborar un registro y un informe final?  | MAYOR       |  |  |  |  |
|             |        | ¿Se registran las verificaciones del procedimiento?   | MAYOR       |  |  |  |  |
|             | 17.3.4 | ¿Los registros de distribución están disponibles y son de fácil acceso en el caso que se tuviera que recuperar un producto del mercado?                   | MAYOR       |  |  |  |  |
|             |        | ¿El responsable del proceso tiene acceso a estos registros?   | MAYOR       |  |  |  |  |
|             | 17.3.5 | ¿Existen registros del retiro y un informe final del retiro de productos del mercado?   | MAYOR       |  |  |  |  |
|             |        | ¿Quién recibe copia del informe final?  | INFORMATIVO |  |  |  |  |
|             | 17.3.6 | ¿Los productos retirados se identifican y almacenan independientemente, en un área segura mientras se espera la decisión de su destino final?             | MAYOR       |  |  |  |  |
|             |        | 18.AUTOINSPECCION Y AUDITORIAS DE CALIDAD   |             |  |  |  |  |
| <b>18.1</b> |        | <b>AUTOINSPECCIONES</b>   |             |  |  |  |  |
|             | 18.1.1 | ¿Realiza el laboratorio fabricante autoinspecciones y auditorías periódicas?  | CRITICO     |  |  |  |  |
|             | 18.1.2 | ¿Tiene el laboratorio fabricante un procedimiento y programa de autoinspecciones que contempla todos los aspectos de las buenas prácticas de manufactura? | CRITICO     |  |  |  |  |
|             |        | El informe de estas autoinspecciones incluye:   | MAYOR       |  |  |  |  |
|             |        | a)Las evaluaciones que se realizaron  | MAYOR       |  |  |  |  |

|             |        |  |             |  |  |  |  |
|-------------|--------|--|-------------|--|--|--|--|
|             |        | b)Los resultados   | MAYOR       |  |  |  |  |
|             |        | c)Conclusiones   | CRITICO     |  |  |  |  |
|             |        | d)Acciones correctivas y preventivas   | CRITICO     |  |  |  |  |
|             | 18.1.3 | ¿Las autoinspecciones se documentan?   | MAYOR       |  |  |  |  |
|             |        | ¿Existe un programa de seguimiento a las acciones correctivas y preventivas?                                   | CRITICO     |  |  |  |  |
|             |        | Se determina el grado de cumplimiento de las acciones correctivas y preventivas?                               | MAYOR       |  |  |  |  |
|             | 18.1.4 | ¿En el procedimiento escrito de autoinspecciones se indica la frecuencia?                                      | MAYOR       |  |  |  |  |
|             |        | ¿Cada aspecto se inspecciona al menos una vez al año?  | MAYOR       |  |  |  |  |
|             | 18.1.5 | ¿El personal que realiza las autoinspecciones esta calificado y capacitado en buenas prácticas de manufactura? | CRITICO     |  |  |  |  |
|             |        | ¿Se ha documentado esa capacitación?   | CRITICO     |  |  |  |  |
|             | 18.1.6 | ¿Se utiliza alguna guía para realizar las autoinspecciones?  | INFORMATIVO |  |  |  |  |
|             |        | ¿Cuál?   | INFORMATIVO |  |  |  |  |
| <b>18.2</b> |        | AUDITORIAS   |             |  |  |  |  |
|             | 18.2.1 | ¿Se realizan auditorias de calidad internas?   | MAYOR       |  |  |  |  |
|             |        | ¿Existen registros de las auditorias?  | CRITICO     |  |  |  |  |
|             |        | ¿Se realizan evaluaciones de calidad a los proveedores y contratistas?   | MAYOR       |  |  |  |  |
|             |        | ¿Existen registros?  | MAYOR       |  |  |  |  |
|             | 18.2.2 | ¿Las auditorías de calidad son realizadas por  | INFORMATIVO |  |  |  |  |

|  |        |   |             |  |  |  |  |
|--|--------|---|-------------|--|--|--|--|
|  |        | personal de la misma compañía?  |             |  |  |  |  |
|  |        | ¿Las auditorías de calidad son realizadas por personal externo?   | INFORMATIVO |  |  |  |  |
|  | 18.2.3 | ¿Tiene el laboratorio un procedimiento escrito para realizar las auditorías de calidad?                     | MAYOR       |  |  |  |  |
|  |        | Se genera un informe que incluye:   |             |  |  |  |  |
|  |        | a)Resultados  | MAYOR       |  |  |  |  |
|  |        | b)Conclusiones  | MAYOR       |  |  |  |  |
|  |        | ¿Se da seguimiento a las acciones correctivas y preventivas de las auditorias de calidad?                   | MAYOR       |  |  |  |  |
|  | 18.2.4 | Se mantienen registros de las inspecciones efectuadas por parte de la Auditoria Reguladora?                 | MAYOR       |  |  |  |  |
|  |        | ¿Se da seguimiento a las acciones correctivas y preventivas de las inspecciones de la Auditoría Reguladora? | CRITICO     |  |  |  |  |

| Capítulo | Artículo | Título   | Criterio    | SI                      |    |    | NO                       |    |    | NA               |    |    | Observaciones |
|----------|----------|--|-------------|-------------------------|----|----|--------------------------|----|----|------------------|----|----|---------------|
|          |          | <b>Anexo A</b>   |             |                         |    |    |                          |    |    |                  |    |    |               |
|          |          | <b>A. FABRICACION DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS ESTERILES</b> |             |                         |    |    |                          |    |    |                  |    |    |               |
|          |          | Que tipo de producto fábrica                               |             | Esterilización terminal |    |    | Filtración esterilizante |    |    | Llenado aséptico |    |    |               |
|          |          |  |             | SI                      | NO | NA | SI                       | NO | NA | SI               | NO | NA |               |
|          |          | Sólidos estériles  | INFORMATIVO |                         |    |    |                          |    |    |                  |    |    |               |
|          |          | Líquidos estériles   | INFORMATIVO |                         |    |    |                          |    |    |                  |    |    |               |
|          |          | Pequeño volumen  | INFORMATIVO |                         |    |    |                          |    |    |                  |    |    |               |
|          |          | Gran volumen   | INFORMATIVO |                         |    |    |                          |    |    |                  |    |    |               |

| Capítulo | Artículo | Título | Criterio | SI | NO | NA | Observaciones |
|----------|----------|--------|----------|----|----|----|---------------|
|----------|----------|--------|----------|----|----|----|---------------|

|            |                    |   |             |  |  |  |
|------------|--------------------|---|-------------|--|--|--|
| <b>A.1</b> |                    | <b>GENERALIDADES</b>  |             |  |  |  |
|            | A.1.2              | ¿La producción de productos farmacéuticos estériles se realiza en instalaciones especiales para minimizar el riesgo de contaminación? | CRITICO     |  |  |  |
|            | A.1.3<br><br>A.6.7 | ¿El ingreso de materiales, equipo y personal, a las áreas estériles se realiza por medio de esclusas?                                 | CRITICO     |  |  |  |
|            | A.1.4              | ¿Las siguientes operaciones se llevan a cabo en áreas separadas dentro del área limpia?   |             |  |  |  |
|            |                    | a-Preparación de materiales   | CRITICO     |  |  |  |
|            |                    | b-Producción  | CRITICO     |  |  |  |
|            |                    | c-Esterilización  | CRITICO     |  |  |  |
|            | A.1.5              | ¿Cuál es la metodología de esterilización de los productos fabricados?  |             |  |  |  |
|            |                    | a-Producción aséptica   | INFORMATIVO |  |  |  |
|            |                    | b-Con esterilización final  | INFORMATIVO |  |  |  |
|            |                    | c-Esterilización con filtración   | INFORMATIVO |  |  |  |
|            | A.1.6              | ¿El diseño de las áreas garantiza la calidad del aire en reposo y en funcionamiento?  | CRITICO     |  |  |  |
|            | A.1.7              | ¿Cumplen las áreas de fabricación de estériles con las características exigidas del aire, en grados?                                  | CRITICO     |  |  |  |
|            |                    | a-A   |             |  |  |  |
|            |                    | b-B   |             |  |  |  |
|            |                    | c-C   |             |  |  |  |
|            |                    | d-D   |             |  |  |  |



|            |       |  |         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|------------|-------|--|---------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|            |       | con un entorno grado B?  |         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|            |       | ¿La operación de lavado de frascos y de ampollas vacías, se efectúa en un área clase D como mínimo?  | MENOR   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|            |       |  |         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>A.3</b> |       | PRODUCCION CON ESTERILIZACION FINAL  |         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|            | A.3.1 | ¿Las soluciones se elaboran como mínimo en un ambiente de grado C?                                   | MAYOR   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|            |       | ¿El llenado de preparaciones parenterales se efectúa en un área de trabajo con flujolaminar grado A? | CRITICO |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|            |       | ¿El llenado de preparaciones no parenterales se efectúa en un ambiente grado C?                      | MAYOR   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|            |       | ¿La elaboración y llenado de productos estériles semisólidos se realizan en un ambiente grado C?     | MAYOR   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>A.4</b> |       | PRODUCCION CON ESTERILIZACION POR FILTRACION   |         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|            | A.4.1 | Se realiza el llenado en un área de trabajo bajo alguna de las siguientes condiciones:               |         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|            |       | Grado A con ambiente grado B   | MAYOR   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|            |       | Grado B con ambiente grado C   | MAYOR   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

| Capítulo   | Artículo | Título   | Criterio    | SI | NO | NA | Observaciones |
|------------|----------|--|-------------|----|----|----|---------------|
| <b>A.5</b> |          | <b>PERSONAL</b>  |             |    |    |    |               |
|            | A.5.1    | ¿Se cuenta con el número mínimo de personas en las áreas de producción aséptica? | INFORMATIVO |    |    |    |               |
|            |          | ¿Se realizan las   | MAYOR       |    |    |    |               |

|       |  |   |         |  |  |  |
|-------|--|---|---------|--|--|--|
|       |  | inspecciones y controles de las áreas limpias, demuestran que el número mínimo de personas no produce contaminación?        |         |  |  |  |
| A.5.2 |  | ¿El personal (incluido el de limpieza y mantenimiento) se somete regularmente a capacitación en BPM de productos estériles? | MAYOR   |  |  |  |
|       |  | ¿Existen registros?   | MAYOR   |  |  |  |
| A.5.3 |  | ¿El personal a cargo de la producción de productos estériles cumple con los procedimientos de higiene y limpieza?           | MAYOR   |  |  |  |
|       |  | ¿Comunican a sus superiores cualquier detrimento de salud?  | CRITICO |  |  |  |
|       |  | ¿Existen registros?   | MAYOR   |  |  |  |
|       |  | ¿Se efectúan exámenes médicos periódicos al personal?   | MAYOR   |  |  |  |
|       |  | ¿Existen registros?   | MAYOR   |  |  |  |
| A.5.4 |  | ¿Existen procedimientos para el ingreso de las áreas limpias?   | MAYOR   |  |  |  |
| A.5.5 |  | ¿Existen registros?   | MAYOR   |  |  |  |
| A.5.6 |  | ¿Se utiliza vestimenta acorde a las áreas y tareas que se   |         |  |  |  |
| A.5.7 |  | ¿Los uniformes para el área aséptica están limpios y en buenas condiciones?   | MAYOR   |  |  |  |
| A.5.9 |  | ¿Son esterilizados previo a su uso, existen registros?  | CRITICO |  |  |  |
| A.5.8 |  | ¿Se realiza el lavado de uniformes en un área limpia y exclusiva?   | MAYOR   |  |  |  |
|       |  | ¿En el procedimiento escrito se declara la precaución para evitar adherencia de partículas?                                 | MAYOR   |  |  |  |
|       |  | ¿Existe y se cumple los   | MAYOR   |  |  |  |

|     |       |  |         |  |  |  |
|-----|-------|--|---------|--|--|--|
|     |       | procedimientos para lavado de uniformes?   |         |  |  |  |
| A.6 |       | INSTALACIONES  |         |  |  |  |
|     | A.6.1 | ¿Las instalaciones están diseñadas a fin de permitir que todas las operaciones puedan ser observadas desde el exterior, para fines de supervisión y control? | CRITICO |  |  |  |
|     |       | ¿Existen áreas separadas físicamente para cada una de las etapas de producción?  | CRITICO |  |  |  |
|     | A.6.2 | ¿Las paredes, pisos, techos y curvas son superficies lisas e impermeables, que permitan la aplicación de agentes de limpieza y sanitizantes?                 | CRITICO |  |  |  |
|     | A.6.3 | ¿En caso de existir cielos falsos o cielos rasos, son lisos o sellados herméticamente?   | CRITICO |  |  |  |
|     | A.6.4 | ¿Las tuberías, ductos y otros servicios se encuentran empotrados e instalados de manera que faciliten su limpieza?   | CRITICO |  |  |  |
|     |       | ¿Las tuberías fijas de servicio están identificadas indicando además la dirección del flujo si fuera necesario?  | MENOR   |  |  |  |
|     |       | ¿Las instalaciones eléctricas visibles están en buen estado de conservación?   | MAYOR   |  |  |  |
|     | A.6.6 | ¿Los vestidores están diseñados con exclusas con diferenciales de presión?   | CRITICO |  |  |  |
|     |       | ¿El vestidor en su etapa final tiene en estado de reposo, el mismo grado del área que conduce como mínimo?   | MAYOR   |  |  |  |
|     |       | ¿Está ubicado el lavado de manos en la primera parte del vestidor?   | MAYOR   |  |  |  |
|     | A.6.8 | ¿Disponen las esclusas de un sistema para prevenir la apertura   | MAYOR   |  |  |  |

|            |  |  |             |  |  |  |
|------------|--|--|-------------|--|--|--|
|            |  | simultanea de las puertas?   |             |  |  |  |
| A.6.9      |  | ¿Qué grado de aire existen en las exclusas?  | INFORMATIVO |  |  |  |
|            |  | Grado A  |             |  |  |  |
|            |  | Grado B  |             |  |  |  |
|            |  | Grado C  |             |  |  |  |
|            |  | Grado D  |             |  |  |  |
|            |  | ¿De acuerdo a la clasificación anterior, existen registros de control de aire?                     | MAYOR       |  |  |  |
| A.6.10     |  | ¿Se verifica la efectividad de las exclusas, considerando?   |             |  |  |  |
|            |  | Proceso de transferencia   | MAYOR       |  |  |  |
|            |  | Calidad del aire interior y exterior   | MAYOR       |  |  |  |
|            |  | Sanitización   | MAYOR       |  |  |  |
|            |  | ¿Existen registros de la efectividad de las exclusas?  | MAYOR       |  |  |  |
| <b>A.7</b> |  | <b>SISTEMAS DE AIRE</b>  |             |  |  |  |
| A.7.1      |  | ¿Existen gradientes de presión entre las áreas?  | CRITICO     |  |  |  |
|            |  | ¿En las áreas de ambiente controlado (B,C,D) existe registros del número de renovaciones horarias? | MAYOR       |  |  |  |
| A.7.2      |  | ¿El sistema de alarma detecta fallas en el suministro de aire?                                     | CRITICO     |  |  |  |
|            |  | ¿Se dispone de manómetros para registrar diferenciales de presión?                                 | MAYOR       |  |  |  |
|            |  | ¿Los diferenciales de presión se registran periódicamente?   | MAYOR       |  |  |  |
| A.7.3      |  | ¿Las operaciones de mantenimiento y reparaciones en la   | MAYOR       |  |  |  |

|     |       |   |             |  |  |  |
|-----|-------|---|-------------|--|--|--|
|     |       | medida de lo posible, se realiza fuera del área estéril?  |             |  |  |  |
|     |       | ¿Existe un procedimiento que garantice la no contaminación cuando el mantenimiento y reparaciones se realicen en el área estéril? | CRITICO     |  |  |  |
|     |       | ¿Se verifica la integridad y sellado de los filtros?  | MAYOR       |  |  |  |
|     |       | ¿Existe un procedimiento de revisión y cambio de los filtros?   | MAYOR       |  |  |  |
|     |       | ¿Existen registros?   | MAYOR       |  |  |  |
| A.8 |       | SISTEMAS DE AGUA  |             |  |  |  |
|     | A.8.1 | ¿El agua para la producción de productos estériles cuenta con los siguientes procedimientos?                                      | CRITICO     |  |  |  |
|     |       | Manipulación  |             |  |  |  |
|     |       | Distribución  |             |  |  |  |
|     |       | Almacenamiento  |             |  |  |  |
|     |       | Conservación  |             |  |  |  |
|     |       | ¿Existen registros que demuestren que se evita el crecimiento microbiano?   | MAYOR       |  |  |  |
|     | A.8.2 | ¿La obtención del agua para estériles tiene como base agua tratada con mecanismos de purificación?                                | INFORMATIVO |  |  |  |
|     |       | ¿Qué sistema de tratamiento se emplea para la obtención de agua para productos estériles?   | INFORMTIVO  |  |  |  |
|     |       | ¿En caso de realizarse sanitización química se investiga la existencia de residuos de los agentes sanitizantes?                   | CRITICO     |  |  |  |
|     |       | ¿Existen registros?   | MAYOR       |  |  |  |

|              |       |  |             |  |  |  |
|--------------|-------|--|-------------|--|--|--|
|              |       |  |             |  |  |  |
|              | A.8.3 | ¿Se monitorea periódicamente el agua, para la evaluación de contaminación química, microbiológica y endotoxinas? | CRITICO     |  |  |  |
|              | A.8.4 | ¿Existen diagramas del sistema de tratamiento, planos de la red de distribución, puntos de muestreo y rotación?  | MAYOR       |  |  |  |
|              |       | ¿Existen registros de los resultados del monitoreo?  | MAYOR       |  |  |  |
|              | A.8.5 | ¿Cuándo se requiera almacenar agua, al ser utilizado en producción, se garantiza la calidad de la misma?         | INFORMATVO  |  |  |  |
|              |       | ¿Existen controles?  | CRITICO     |  |  |  |
|              |       | ¿Existen registros?  | CRITICO     |  |  |  |
|              |       | ¿Está construido el tanque de material sanitario?  | MAYOR       |  |  |  |
|              |       | ¿Tiene filtro de venteo hidrófobo absoluto?  | MAYOR       |  |  |  |
|              |       | ¿Se realizan controles periódicos de su integridad?  | MAYOR       |  |  |  |
|              |       | ¿Existen registros?  | MAYOR       |  |  |  |
|              |       | ¿Las tuberías de distribución del agua hasta los puntos de uso son de material sanitario?                        | MAYOR       |  |  |  |
|              | A.8.6 | ¿Se aprueba por control de calidad, el agua a utilizar para cada lote de fabricación?                            | CRITICO     |  |  |  |
|              |       | ¿Existen registros de esta evaluación?   | MAYOR       |  |  |  |
| <b>A.9.0</b> |       | <b>EQUIPO</b>  |             |  |  |  |
|              | A.9.1 | ¿Qué métodos se usan para la esterilización de los equipos?  | INFORMATIVO |  |  |  |
|              |       | a-Vapor  |             |  |  |  |

|  |       |   |         |  |  |  |
|--|-------|---|---------|--|--|--|
|  |       | b-Calor seco  |         |  |  |  |
|  |       | c-Otros   |         |  |  |  |
|  |       | ¿Los hornos de secado y de vapor tienen registros de temperatura y tiempo de esterilización?  | CRITICO |  |  |  |
|  |       | ¿Los ciclos de despirogenado están validados?   | CRITICO |  |  |  |
|  |       | ¿Existen registros?   | MAYOR   |  |  |  |
|  | A.9.2 | ¿El diseño de los equipos, accesorios y servicios permiten que las operaciones de mantenimiento y las reparaciones que realicen fuera de las áreas limpias? | MAYOR   |  |  |  |
|  |       | ¿Se sanitiza y esterilizan las partes de los equipos que fueron reparados antes de ingresar a las áreas?  | CRITICO |  |  |  |
|  |       | ¿Existen registros de estas esterilizaciones?   | MAYOR   |  |  |  |
|  | A.9.3 | ¿Existe un procedimiento para dar mantenimiento a los equipos dentro del área?  | MAYOR   |  |  |  |
|  |       | ¿Los instrumentos y herramientas se sanitizan y esterilizan antes de ingresar?  | CRITICO |  |  |  |
|  |       | ¿Se sanitiza el área, después de efectuado el mantenimiento del equipo?   | CRITICO |  |  |  |
|  | A.9.4 | ¿Existe un procedimiento de mantenimiento preventivo?   | MAYOR   |  |  |  |
|  |       | Existe un programa de mantenimiento preventivo para:  | CRITICO |  |  |  |
|  |       | Los equipos   |         |  |  |  |
|  |       | Los sistemas de esterilización  |         |  |  |  |
|  |       | Los sistemas de aire.   |         |  |  |  |

|             |        |   |         |  |  |  |
|-------------|--------|---|---------|--|--|--|
|             |        | Los sistemas de tratamiento y almacenamiento de agua.   |         |  |  |  |
| A.10        |        | SANITIZACION  |         |  |  |  |
|             | A.10.1 | ¿Existe un procedimiento para la sanitización de las áreas limpias?   | MAYOR   |  |  |  |
|             |        | ¿Existen registros?   | MAYOR   |  |  |  |
|             |        | ¿Existe un programa de rotación de los sanitizantes?  | MAYOR   |  |  |  |
|             |        | ¿Existen registros de estas rotaciones?   | MAYOR   |  |  |  |
|             | A.10.2 | ¿Los detergentes y sanitizantes están sometidos a control microbiológico así como sus diluciones?                                     | MAYOR   |  |  |  |
|             |        | ¿Existen registros de estos controles?  | MAYOR   |  |  |  |
|             |        | ¿Existe un procedimiento para la preparación, almacenamiento, rotulación y conservación de las soluciones sanitizantes y detergentes? | MAYOR   |  |  |  |
|             | A.10.3 | ¿Existe un programa para el monitoreo del conteo microbiano de aire, superficies y de partículas?                                     | MAYOR   |  |  |  |
|             |        | ¿Existen registros de estos monitoreos y se incluye en la orden de producción?  | CRITICO |  |  |  |
|             |        | ¿Existen controles de las áreas, aun sino están produciendo?  | MAYOR   |  |  |  |
| <b>A.11</b> |        | <b>PRODUCCION</b>   |         |  |  |  |
|             | A.11.2 | ¿Es el movimiento de personal controlado y metódico?  | MAYOR   |  |  |  |
|             |        | ¿Se controla la temperatura y la humedad?   | MAYOR   |  |  |  |

|  |        |  |         |  |  |  |  |
|--|--------|--|---------|--|--|--|--|
|  | A.11.3 | ¿Se reduce al mínimo la presencia de envases y materiales que puedan desprender fibras?  | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |        | ¿Se evita completamente estos materiales cuando se está efectuando un proceso aséptico?  | MAYOR   |  |  |  |  |
|  | A.11.4 | ¿Existe un procedimiento para la manipulación de los componentes, envases y equipos de forma que no se contaminen después de su sanitización?  | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |        | ¿Se identifican adecuadamente de acuerdo a la etapa del proceso?   | MAYOR   |  |  |  |  |
|  | A.11.5 | Se determina de acuerdo a un procedimiento el tiempo máximo permitido para el intervalo de las operaciones de:   |         |  |  |  |  |
|  |        | Lavado   | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |        | Secado   | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |        | Esterilización de componentes  | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |        | Esterilización de los recipientes de productos a granel  | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |        | Esterilización de equipos, cuando aplique  | MAYOR   |  |  |  |  |
|  | A.11.6 | ¿Se define un tiempo máximo autorizado entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de un filtro de retención microbiana, para cada producto? | MAYOR   |  |  |  |  |
|  |        | ¿Se toma en cuenta su composición y el método de almacenamiento previsto?  | MAYOR   |  |  |  |  |
|  | A.11.7 | ¿Se verifica el límite microbiano máximo permitido de la   | CRITICO |  |  |  |  |

|  |         |   |       |  |  |  |
|--|---------|---|-------|--|--|--|
|  |         | esterilización del producto?  |       |  |  |  |
|  |         | ¿Son las soluciones especialmente las parenterales de gran volumen, pasadas a través de un filtro de esterilización inmediatamente antes del proceso de llenado?                                | MAYOR |  |  |  |
|  |         | ¿Se protegen todos los orificios de salida de presión de los recipientes cerrados herméticamente que contienen las soluciones acuosas?  | MAYOR |  |  |  |
|  | A.11.8  | ¿Existe un procedimiento para el ingreso de los materiales, envases y equipos al área limpia?   | MAYOR |  |  |  |
|  | A.11.9  | ¿Se suministran los gases no combustibles filtrados a través de filtros de retención microbiana?  | MAYOR |  |  |  |
|  | A.11.10 | ¿Se realizan la comprobación de las operaciones de asepsia empleando medio de cultivo que estimulan el crecimiento microbiano, en las condiciones normales de trabajo y a intervalos regulares? | MAYOR |  |  |  |
|  |         | ¿Se realizan sobre un mínimo de 3,000 unidades o acorde a la capacidad del equipo?  | MAYOR |  |  |  |
|  |         | ¿Se considera no conforme el ensayo que obtiene una cifra mayor al 0.1% de las unidades contaminadas?   | MAYOR |  |  |  |
|  |         | ¿Existen registros de estos ensayos?  | MAYOR |  |  |  |
|  |         | ¿Se investigan las causas de cualquier contaminación detectada?   | MAYOR |  |  |  |
|  |         | ¿Existen registros de estas investigaciones?  | MAYOR |  |  |  |
|  |         | ¿Existen registros de estos ensayos?  | MAYOR |  |  |  |
|  |         | ¿Se investigan las  | MAYOR |  |  |  |

|             |        |  |             |  |  |  |
|-------------|--------|--|-------------|--|--|--|
|             |        | causas de cualquier contaminación detectada?   |             |  |  |  |
|             |        | ¿Existen registros de estas investigaciones?   | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Existen registros de las acciones tomadas en estos casos?   | MAYOR       |  |  |  |
| <b>A.12</b> |        | <b>ESTERILIZACIÓN</b>  |             |  |  |  |
|             | A.12.1 | ¿Qué método de esterilización se emplea?   | INFORMATIVO |  |  |  |
|             |        | a) calor húmedo o seco   |             |  |  |  |
|             |        | b) Óxido de etileno  |             |  |  |  |
|             |        | c) Filtración  |             |  |  |  |
|             |        | d) Radiación ionizante   |             |  |  |  |
|             |        | e) Otros:  |             |  |  |  |
|             | A.12.2 | ¿Se validan y documentan los procesos de esterilización?   | CRITICO     |  |  |  |
|             | A.12.3 | ¿Se demuestra que el proceso de esterilización es eficaz para alcanzar los niveles de esterilización deseados,, según procedimiento escrito?             | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Existen registros?  | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Se verifica a intervalos programados, como mínimo una vez al año la validez del proceso de esterilización?  | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Se verifica cada vez que se han realizado modificaciones significativas al equipo?  | MAYOR       |  |  |  |
|             | A.12.4 | ¿Cuándo se utilizan indicadores biológicos, que precauciones se adoptan para evitar la transferencia de contaminación microbiana a partir de los mismos? | INFORMATIVO |  |  |  |
|             | A.17.5 | ¿Se almacenan y utilizan de acuerdo a las instrucciones y  | MAYOR       |  |  |  |

|             |        |   |             |  |  |  |
|-------------|--------|---|-------------|--|--|--|
|             |        | precauciones del fabricante?  |             |  |  |  |
|             |        | ¿Se verifica su calidad?  | INFORMATIVO |  |  |  |
|             |        | ¿Existen registros?   | CRITICO     |  |  |  |
|             | A.12.5 | ¿Existen procedimientos escritos para evitar la confusión de los productos que han sido esterilizados de aquellos que no lo han sido?           | MAYOR       |  |  |  |
|             | A.12.6 | ¿Existen registros de cada ciclo de esterilización?   | MAYOR       |  |  |  |
| <b>A.13</b> |        | <b>ESTERILIZACIÓN POR CALOR</b>   |             |  |  |  |
|             | A.13.1 | ¿Se registra cada ciclo de esterilización mediante equipo calificado?   | CRITICO     |  |  |  |
|             |        | ¿En el momento de validación se determinó el punto más frío de la carga o de la cámara cargada?   | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Son los controles realizados parte del registro del lote?  | MAYOR       |  |  |  |
|             | A.13.2 | ¿Se determina el tiempo necesario para que la carga alcance la temperatura requerida, antes de iniciar el computo del tiempo de esterilización? | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Existen registros?   | MAYOR       |  |  |  |
| <b>A.14</b> |        | <b>ESTERILIZACIÓN POR CALOR HÚMEDO</b>  |             |  |  |  |
|             | A.14.1 | ¿Se utiliza la esterilización por calor húmedo únicamente para esterilizar materiales que puedan humedecerse y para solucionar acuosas?         | INFORMATIVO |  |  |  |
|             |        | ¿Se registra la temperatura y la presión durante todo el ciclo de esterilización?   | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Se comprueba la ausencia de fugas en la cámara cuando forma  | MAYOR       |  |  |  |

|             |        |   |             |  |  |  |
|-------------|--------|---|-------------|--|--|--|
|             |        | parte del ciclo una fase de vacío?  |             |  |  |  |
|             | A.14.2 | ¿El material de empaque impide la contaminación después de la esterilización?   | CRITICO     |  |  |  |
|             | A.14.3 | El vapor que se utiliza en la esterilización tiene la calidad necesaria y no contiene aditivos en un grado que pudiera provocar la contaminación del producto o del equipo? | MAYOR       |  |  |  |
| <b>A.15</b> |        | <b>ESTERILIZACIÓN POR CALOR SECO</b>  |             |  |  |  |
|             | A.15.1 | ¿El aire suministrado de la cámara de esterilización pasa a través de filtro HEPA?  | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿El aire suministrado de la cámara de esterilización circula manteniéndose con presión positiva?  | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Cuándo el objetivo es eliminar los pirógenos se utilizan como parte de la validación pruebas con cargas de endotoxinas?  | CRITICO     |  |  |  |
| <b>A.16</b> |        | <b>ESTERILIZACIÓN POR RADIACIÓN</b>   |             |  |  |  |
|             | A.16.1 | ¿Se utiliza la esterilización por radiación principalmente para esterilizar materiales y productos sensibles al calor?  | INFORMATIVO |  |  |  |
|             |        | ¿Está documentada la investigación de los efectos nocivos?  | MAYOR       |  |  |  |
|             | A.16.2 | ¿Se mide la dosis de radiación empleando dosímetros?  | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Indican una medida cuantitativa de la dosis recibida por el producto?  | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Cuándo se utilizan dosímetros plásticos se utilizan dentro del tiempo límite de su calibración?  | MAYOR       |  |  |  |

|             |        |  |             |  |  |  |
|-------------|--------|--|-------------|--|--|--|
|             |        | ¿Se verifican las absorbancias poco después de su exposición a la radiación?   | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Se utilizan simultáneamente indicadores biológicos?   | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Toda la información obtenida forma parte del registro del lote?   | MAYOR       |  |  |  |
|             | A.16.3 | ¿Se toman en cuenta los efectos de las variaciones en la densidad de los envases al realizar la validación del procedimiento de radiación?           | MAYOR       |  |  |  |
|             | A.16.4 | ¿Los procedimientos de manipulación de materiales evitan la confusión entre materiales irradiados y no irradiados?                                   | CRITICO     |  |  |  |
|             |        | ¿Se utilizan en cada paquete discos de color sensibles a la radiación para distinguir entre envases que se han sometido a la radiación y los que no? | INFORMATIVO |  |  |  |
|             | A.16.5 | ¿Se determina previamente la dosis de la radiación total que debe administrarse en un período de tiempo?   | INFORMATIVO |  |  |  |
|             |        | ¿Existen registros?  | MAYOR       |  |  |  |
| <b>A.17</b> |        | <b>ESTERILIZACIÓN CON OXIDO DE ETILENIO</b>  |             |  |  |  |
|             | A.17.1 | ¿En la validación del proceso se demuestra que no existe ningún efecto nocivo sobre el producto?   | CRITICO     |  |  |  |
|             |        | ¿Se asegura que las condiciones y el tiempo son los requeridos para reducir el óxido de etileno a niveles permitidos?                                | INFORMATIVO |  |  |  |
|             |        | ¿Existen registros?  | MAYOR       |  |  |  |
|             | A.17.2 | ¿Se toman precauciones para evitar la presencia de microorganismos, están  | MAYOR       |  |  |  |

|             |        |  |             |  |  |  |
|-------------|--------|--|-------------|--|--|--|
|             |        | descritos en el procedimiento?   |             |  |  |  |
|             | A.17.3 | ¿Se establece antes de la exposición al gas, un equilibrio entre los materiales, la humedad y la temperatura y tiempo requerido por el proceso, según lo declare el procedimiento? | INFORMATIVO |  |  |  |
|             |        | ¿Existen registros?  | MAYOR       |  |  |  |
|             | A.17.4 | ¿Se controla cada ciclo de esterilización con indicadores biológicos apropiados?   | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Se utilizan el número de unidades de indicadores de acuerdo al tamaño de la carga?  | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Son distribuidos en toda la carga?  | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Esta información se incluye en los registros del lote?  | MAYOR       |  |  |  |
|             | A.17.6 | En cada ciclo de esterilización se llevan los siguientes registros:  | MENOR       |  |  |  |
|             |        | a)Tiempo empleado en completar el ciclo  | MENOR       |  |  |  |
|             |        | b)Presión  | MENOR       |  |  |  |
|             |        | c)Temperatura  | MENOR       |  |  |  |
|             |        | d)Humedad  | MENOR       |  |  |  |
|             |        | e)Concentración del gas  | MENOR       |  |  |  |
|             |        | f)Cantidad total del gas utilizado   | MENOR       |  |  |  |
| <b>A.18</b> |        | <b>FILTRACIÓN DE PRODUCTOSQUE NO PUEDEN ESTERILIZARSE EN SU ENVASE FINAL</b>   |             |  |  |  |
|             | A.18.1 | ¿Se utiliza un filtro bacteriológico de 0.22 micras o menos para los productos que no se esterilizan en un envase final?   | CRITICO     |  |  |  |
|             |        | ¿Está documentada la   | MAYOR       |  |  |  |

|  |        |  |             |  |  |  |
|--|--------|--|-------------|--|--|--|
|  |        | esterilización de los recipientes?   |             |  |  |  |
|  |        | ¿Para productos no parenterales estériles, cuando la solución no contiene preservantes el filtro bacteriológico a utilizar es el de 0.22 de micras?      | CRITICO     |  |  |  |
|  |        | ¿Para productos no parenterales estériles, cuando la solución contiene preservantes el filtro bacteriológico a utilizar es el de 0.45 de micras o menos? | CRITICO     |  |  |  |
|  | A.18.2 | ¿Se realiza una pre-filtración utilizando filtros de retención microbiana?   | INFORMATIVO |  |  |  |
|  |        | ¿La segunda filtración se realiza inmediatamente antes del llenado?  | MAYOR       |  |  |  |
|  | A.18.3 | ¿Existe el procedimiento de filtración, en este se incluye la especificaciones del filtro?   | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | ¿Existe registro de cumplimiento?  | MAYOR       |  |  |  |
|  | A.18.4 | ¿Se comprueba la integridad del filtro antes y durante o después de su utilización con los siguientes métodos aprobados?                                 | CRITICO     |  |  |  |
|  |        | Punto de burbuja   |             |  |  |  |
|  |        | Flujo de difusión  |             |  |  |  |
|  |        | Mantenimiento de la presión  |             |  |  |  |
|  |        | ¿Se determina el tiempo empleado en filtrar un volumen conocido de solución a granel?  | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | ¿Estos valores se determinan durante la validación?  | CRITICO     |  |  |  |
|  |        | ¿Se investiga cualquier diferencia importante que se de en estos   | INFORMATIVO |  |  |  |

|             |        |   |             |  |  |  |
|-------------|--------|---|-------------|--|--|--|
|             |        | parámetros durante la fabricación normal?   |             |  |  |  |
|             | A.18.5 | ¿Se utiliza un filtro por día de trabajo?   | INFORMATIVO |  |  |  |
|             |        | ¿En caso contrario existe un procedimiento escrito y validado?  | CRITICO     |  |  |  |
|             | A.18.6 | ¿Se demuestra que el filtro no afecta al producto reteniendo componentes de éste, ni le añade sustancias? | MAYOR       |  |  |  |
| <b>A.19</b> |        | <b>ACABADO DE PRODUCTOS ESTERILES</b>   |             |  |  |  |
|             | A.19.1 | ¿En el cierre y sellado de los envases, se verifica la integridad?  | MENOR       |  |  |  |
|             | A.19.2 | ¿Existen procedimientos y registros?  | MENOR       |  |  |  |
|             | A.19.3 | ¿Se inspeccionan los productos parenterales llenos en un 100%?  | CRITICO     |  |  |  |
|             |        | ¿Si la inspección es visual se efectúa bajo condiciones controladas de iluminación y fondo?               | MENOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Está documentado el periodo de descanso de los inspectores?  | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Si se utilizan otros métodos de inspección, están validados?   | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Se chequean los aparatos utilizados a intervalos regulares?  | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Se registran los resultados?   | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Se someten a los operadores a exámenes de la vista regularmente?   | MAYOR       |  |  |  |
|             |        | ¿Existen registros?   | MENOR       |  |  |  |
| <b>A.20</b> |        | <b>CONTROL DE CALIDAD</b>   |             |  |  |  |
|             | A.20.1 | ¿Dentro del conjunto de controles con los que se garantiza la   | CRITICO     |  |  |  |

|  |        |   |             |  |  |  |
|--|--------|---|-------------|--|--|--|
|  |        | calidad del producto, se contempla siempre la prueba de esterilidad?  |             |  |  |  |
|  |        | ¿Se incluyen en los controles, los registros de las condiciones ambientales en el proceso de fabricación?                                 | MAYOR       |  |  |  |
|  | A.20.2 | ¿Las muestras que se toman para el control de calidad están de acuerdo a un sistema de muestreo?  | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | ¿Existe procedimiento?  | MAYOR       |  |  |  |
|  | A.20.3 | ¿Cuándo una prueba de control de calidad no cumpla con las especificaciones de calidad, se realizan las investigaciones correspondientes? | INFORMATIVO |  |  |  |
|  |        | ¿Se realizan las acciones correctivas o preventivas del caso?   | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | ¿Existe un procedimiento?   | MENOR       |  |  |  |
|  |        | ¿Existen registros de la investigación y de las acciones?   | MAYOR       |  |  |  |
|  | A.20.4 | ¿Se realiza el monitoreo de lo siguiente?   |             |  |  |  |
|  |        | Del agua  | CRITICO     |  |  |  |
|  |        | De los productos intermedios  | CRITICO     |  |  |  |
|  |        | De los productos terminados   | CRITICO     |  |  |  |
|  |        | ¿Se realiza por parte del control de calidad la prueba de endotoxinas?  | CRITICO     |  |  |  |
|  |        | ¿Existen registros?   | MAYOR       |  |  |  |
|  |        | ¿Los métodos no oficiales utilizados por control de calidad están validados?  | CRITICO     |  |  |  |
|  |        | <b>ANEXO B</b>  |             |  |  |  |
|  |        | <b>B.FABRICACIÓN DE PRODUCTOS</b>   |             |  |  |  |

|            |       |  |             |  |  |  |
|------------|-------|--|-------------|--|--|--|
|            |       | <b>FARMACÉUTICOS <math>\beta</math>-LACTÁMICOS</b>   |             |  |  |  |
|            |       | <b>(Derivados penicilínicos y cefalosporínicos)</b>  |             |  |  |  |
| <b>B.2</b> |       | <b>PERSONAL</b>  |             |  |  |  |
|            | B2.1  | ¿En caso de rotación del personal, éste pasa por un período de cuarentena no menor de siete días, o se cuenta con un procedimiento validado de monitoreo para justificar la disminución de este período? | CRITICO     |  |  |  |
|            | B.2.2 | ¿Al personal se le realiza la prueba de sensibilidad al menos una vez al año?  | CRITICO     |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros?  | MAYOR       |  |  |  |
|            |       | ¿Al personal de primer ingreso se le realiza la prueba de sensibilidad?  | CRITICO     |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros?  | MAYOR       |  |  |  |
|            |       | ¿Se realiza esta prueba a otras personas autorizadas antes de ingresar a las instalaciones?  | CRITICO     |  |  |  |
|            | B.2.3 | ¿Se realiza la capacitación específica para el personal de esta área?  | MAYOR       |  |  |  |
|            |       | ¿Se tienen registros de la evaluación práctica de la capacitación?   | MAYOR       |  |  |  |
|            | B.2.4 | ¿Existe un procedimiento que garantice la disminución del riesgo de contaminación al personal que labora en estas áreas?   | MAYOR       |  |  |  |
|            | B.2.5 | ¿Cubre el uniforme la totalidad del cuerpo?  | MAYOR       |  |  |  |
|            |       | ¿Es de uso exclusivo para este propósito?  | INFORMATIVO |  |  |  |
|            |       | ¿Existe procedimiento escrito para descontaminar o desactivar el uniforme  | MAYOR       |  |  |  |

|            |       |   |         |  |  |  |
|------------|-------|---|---------|--|--|--|
|            |       | antes de lavarse o deshecharse?   |         |  |  |  |
|            | B.2.6 | ¿Utilizan los operarios equipo de protección durante todas las etapas del proceso productivo donde hay contacto directo con el principio activo?  | CRITICO |  |  |  |
| <b>B.3</b> |       | <b>INSTALACIONES</b>  |         |  |  |  |
|            | B.3.2 | ¿El acceso a las áreas de producción es sólo del personal y para personas autorizadas, previa capacitación?                                       | MAYOR   |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros de la capacitación previa?   | MAYOR   |  |  |  |
|            |       | ¿Existe un procedimiento escrito para el acceso a las áreas de trabajo?   | MAYOR   |  |  |  |
|            | B.3.3 | ¿Existen exclusas independientes para el ingreso de operarios y materiales para todas las áreas de producción)a excepción de empaque secundario)? | CRITICO |  |  |  |
|            |       | ¿Cuentan las exclusas con diferencial de presión que eviten la salida de contaminación de las áreas adyacentes?                                   | CRITICO |  |  |  |
|            | B.3.4 | ¿Se cuenta con un procedimiento escrito para la desactivación y sanitización de las áreas?  | MAYOR   |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros?   | MAYOR   |  |  |  |
|            | B.3.5 | ¿Se realiza análisis de trazas después de la desactivación y sanitización de las áreas?   | CRITICO |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros?   | MAYOR   |  |  |  |
|            | B.3.6 | ¿Cuenta el laboratorio fabricante con un sistema para el tratamiento der aguas residuales?  | CRITICO |  |  |  |
|            |       | ¿Cumple con los parámetros ambientales  | MAYOR   |  |  |  |

|            |       |  |             |  |  |  |
|------------|-------|--|-------------|--|--|--|
|            |       | establecidos en la legislación ambiental?  |             |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros?  | MAYOR       |  |  |  |
| <b>B.4</b> |       | <b>SISTEMA DE AIRE</b>   |             |  |  |  |
|            | B.4.1 | ¿Se verifica que el aire recirculado carece de contaminación?  | MAYOR       |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros que garanticen la no contaminación del ambiente?  | CRITICO     |  |  |  |
|            |       | ¿Utiliza filtros HEPA terminal   | CRITICO     |  |  |  |
|            | B.4.2 | ¿Existen dispositivos para medir los diferenciales de presión?   | MAYOR       |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros?  | MAYOR       |  |  |  |
|            | B.4.3 | ¿Existe un procedimiento escrito para la desactivación, limpieza de ductos, destrucción de residuos y filtros usados en las instalaciones? | MAYOR       |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros del cumplimiento?   | CRITICO     |  |  |  |
| <b>B.5</b> |       | <b>EQUIPOS</b>   |             |  |  |  |
|            | B.5.1 | ¿Son los equipos exclusivos para éstas áreas?  | INFORMATIVO |  |  |  |
|            | B.5.2 | ¿Cuenta con un procedimiento escrito para la desactivación y sanitización de los equipos?  | MAYOR       |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros?  | MAYOR       |  |  |  |
|            | B.5.3 | ¿Se realizan análisis de trazas después de la desactivación y sanitización de los equipos?   | MAYOR       |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros?  | MAYOR       |  |  |  |
|            | B.5.4 | ¿Se realiza el mantenimiento preventivo de los equipos de acuerdo a un programa y procedimiento escrito,                                   | MAYOR       |  |  |  |

|            |       |   |         |  |  |  |
|------------|-------|---|---------|--|--|--|
|            |       | dentro de las instalaciones?  |         |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros?   | MAYOR   |  |  |  |
| B.6        |       | CONTROL DE CALIDAD  |         |  |  |  |
|            | B.6.1 | ¿Existe un procedimiento escrito para desactivar el recipiente en el que se traslada la muestra a otras instalaciones de la empresa para la verificación de la calidad? | MAYOR   |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros?   |         |  |  |  |
|            |       | <b>ANEXO C</b>  |         |  |  |  |
|            |       | <b>C.FABRICACIÓN DE PRODUCTOS CON HORMONAS Y PRODUCTOS CITOSTÁTICOS</b>   |         |  |  |  |
| <b>C.3</b> |       | <b>PERSONAL</b>   |         |  |  |  |
|            | C.3.1 | ¿Cuenta el personal que elabora en citostáticos y hormonales, con la indumentaria siguiente?  | CRITICO |  |  |  |
|            |       | ¿Uniformes protectores desechables confeccionados con materiales de baja permeabilidad?   |         |  |  |  |
|            |       | El uniforme: ¿es de manga larga, con puños y tobillos ajustados?  |         |  |  |  |
|            |       | ¿Se usan guantes desechables y libres de talco?   |         |  |  |  |
|            |       | ¿Poseen mascarillas o respirador de vapores con filtros HEPA?   |         |  |  |  |
|            |       | ¿Cuentan con lentes protectores?  |         |  |  |  |
|            |       | ¿Cuentan con cofia y escafandra?  |         |  |  |  |
|            | C.3.2 | ¿Se realiza la capacitación específica para el personal de esta área?   | MAYOR   |  |  |  |

|            |       |  |         |  |  |  |  |
|------------|-------|--|---------|--|--|--|--|
|            |       | ¿Se tiene registros de la evaluación práctica de la capacitación?  | MAYOR   |  |  |  |  |
|            | C.3.3 | ¿Existe un procedimiento que garantice la disminución del riesgo de contaminación al personal que labora en éstas áreas? | MAYOR   |  |  |  |  |
|            | C.3.4 | ¿Se controla los niveles hormonales y citostáticos a todo el personal que labora en éstas áreas?                         | CRITICO |  |  |  |  |
|            |       | ¿Existen procedimientos escritos y registro de estos análisis?   | MAYOR   |  |  |  |  |
|            | C.3.5 | ¿El acceso a las áreas de producción es sólo del personal y para personas autorizadas, previa capacitación?              | MAYOR   |  |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros de la capacitación previa?  | MAYOR   |  |  |  |  |
|            |       | ¿Existe un procedimiento escrito para el acceso a las áreas de trabajo?  | MAYOR   |  |  |  |  |
| <b>C.4</b> |       | <b>INSTALACIONES</b>   |         |  |  |  |  |
|            | C.4.1 | ¿Son independientes las exclusas para el ingreso de operarios y materiales, a las áreas de producción?                   | CRITICO |  |  |  |  |
|            |       | ¿Cuentan las exclusas con diferenciales de presión que impidan la salida de contaminantes a las áreas adyacentes?        | CRITICO |  |  |  |  |
|            | C.4.2 | ¿Existe procedimiento escrito para la desactivación y sanitización de las áreas?   | MAYOR   |  |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros?  | MAYOR   |  |  |  |  |
|            | C.4.3 | ¿Se realiza análisis de trazas después de la desactivación y sanitización de las áreas?                                  | CRITICO |  |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros?  | MAYOR   |  |  |  |  |

|            |       |  |             |  |  |  |
|------------|-------|--|-------------|--|--|--|
|            |       |  |             |  |  |  |
|            | C.4.4 | ¿Cuenta el laboratorio fabricante con un sistema para el tratamiento de aguas residuales?  | CRITICO     |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros?  |             |  |  |  |
| <b>C.5</b> |       | <b>SISTEMA DE AIRE</b>   | MAYOR       |  |  |  |
|            | C.5.1 | ¿Se verifica que el aire recirculado carece de contaminación?  | CRITICO     |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros que garanticen la no contaminación del ambiente?  | CRITICO     |  |  |  |
|            |       | ¿Utiliza filtros HEPA terminal?  | CRITICO     |  |  |  |
|            | C.5.2 | ¿Existen dispositivos para medir los diferenciales de presión?   | MAYOR       |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros de su cumplimiento?   | MAYOR       |  |  |  |
|            | C.5.3 | ¿Existe un procedimiento escrito para la desactivación, limpieza de ductos, destrucción de residuos y filtros usados en las instalaciones? | MAYOR       |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros?  | MAYOR       |  |  |  |
| <b>C.6</b> |       | <b>EQUIPOS</b>   |             |  |  |  |
|            | C.6.1 | ¿Son los equipos exclusivos para estas áreas?  | INFORMATIVO |  |  |  |
|            | C.6.2 | Cuenta con un procedimiento escrito para la desactivación y sanitización de los equipos?   | MAYOR       |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros?  | MAYOR       |  |  |  |
|            | C.6.3 | ¿Se realizan análisis de trazas después de la desactivación y sanitización de los equipos?   | CRITICO     |  |  |  |
|            |       | ¿Se llevan registros de los mismos?  | MAYOR       |  |  |  |

|            |       |   |       |  |  |  |  |
|------------|-------|---|-------|--|--|--|--|
|            | C.6.4 | ¿Existe un programa y procedimiento escrito para el mantenimiento preventivo de los equipos que se realiza dentro de las instalaciones?                                 | MAYOR |  |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros?   | MAYOR |  |  |  |  |
|            | C.6.5 | ¿Existe procedimiento que contemple la inactivación e incineración de los residuos y materiales de limpieza?  | MAYOR |  |  |  |  |
|            |       | ¿Existe procedimiento escrito que contemple la inactivación e incineración de la indumentaria protectora desechable?  | MAYOR |  |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros?   | MAYOR |  |  |  |  |
| <b>C.7</b> |       | <b>CONTROL DE CALIDAD</b>   |       |  |  |  |  |
|            | C.7.1 | ¿Existe un procedimiento escrito para desactivar el recipiente en el que se traslada la muestra a otras instalaciones de la empresa para la verificación de la calidad? | MAYOR |  |  |  |  |
|            |       | ¿Existen registros?   | MAYOR |  |  |  |  |

[Ficha artículo](#)

Artículo 2.- Deróguese a partir del 25 de abril de 2016 el Decreto Ejecutivo N° 35994-S del 19 de abril de 2010, denominado "Reglamento Técnico sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano", publicado en el Diario Oficial La Gaceta N° 91 del 12 de mayo de 2010.

[Ficha artículo](#)

Artículo 3.- Modifíquense todas aquellas referencias normativas contenidas en los Reglamentos Técnicos nacionales hechas al Decreto Ejecutivo N° 35994-S del 19 de abril de 2010, en su entrada en vigencia de la Resolución N° 339- 2014 (COMIECO-LXVII) del 25 de abril de 2014 y sus Anexos, tales referencias se entiendan hechas al "Reglamento Técnico sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica" (Anexo 1) y a la "Guía de Verificación del Reglamento Técnico sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica. Productos Farmacéuticos y Medicamentos de uso Humano" (Anexo 2), publicados en el Diario Oficial La Gaceta N° 91 del 12 de mayo de 2010.

[Ficha artículo](#)

Artículo 4.- De conformidad con el numeral 4 de la parte dispositiva de la Resolución que se publica mediante el presente Decreto Ejecutivo, dicha Resolución del Consejo de Regulación de la Industria Farmacéutica, Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano, en su entrada en vigencia de la Resolución N° 339- 2014 (COMIECO-LXVII) del 25 de abril de 2014 y sus Anexos rigen a partir del 25 de abril de 2016. No obstante, de acuerdo con el numeral 4 de cita, el párrafo 3 de la Resolución N° 339- 2014 (COMIECO-LXVII) de fecha 25 de abril de 2014 para aquellos laboratorios que demuestren en cualquier momento el cumplimiento del 100% de los puntos críticos, mayores y menores, establecidos en la "Guía de Verificación del Reglamento Técnico sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica" (Anexo 2) de la Resolución en mención.

[Ficha artículo](#)

Artículo 5.- El presente Decreto Ejecutivo rige a partir de su publicación en el Diario Oficial La Gaceta.

Dado en la Presidencia de la República. a los dos días del mes de julio del año dos mil catorce.

[Ficha artículo](#)

Fecha de generación: 02/07/2020 09:10:52 a.m.

[Ir al principio del documento](#)