



**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE FARMACIA**

**MANUAL DE PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN (PAF) PARA
UNA EMPRESA FARMACÉUTICA NACIONAL BASADO EN LAS NORMAS
BPM DEL INFORME 32 E INFORMES TÉCNICOS COMPLEMENTARIOS
(OMS)**

**DADGLORY T. PEREIRA ROQUE
Caracas, Febrero de 2016**



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE FARMACIA
POSTGRADO ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD



**MANUAL DE PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN
(PAF) PARA UNA EMPRESA FARMACÉUTICA NACIONAL
BASADO EN LAS NORMAS BPM DEL INFORME 32 E
INFORMES TÉCNICOS COMPLEMENTARIOS (OMS)**

INGENIERO QUÍMICO
PEREIRA ROQUE DADGLORY THAIRÍ

Trabajo presentado ante la Ilustre Universidad Central de Venezuela para optar
al título de especialista en Aseguramiento de la Calidad

FARMACEUTICO
ELSA CASTEJÓN LARA
TUTOR

DEDICATORIA

A Dios y la virgen, por guiar mi camino y mi vida, y ayudar a lograr mis metas.

A mis padres, por la educación que me brindaron, su apoyo y amor.

A mis hermanos, por su respeto y cariño.

A mi esposo, por su amor, paciencia, apoyo y ayudarme en mis objetivos.

A mi suegra y Alida, por toda su ayuda.

Dadglory Pereira.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por darme vida y salud, y por sus bendiciones.

A la Universidad Central de Venezuela por haberme dado la oportunidad de realizar esta especialización lo cual representa un logro más en mi vida.

A la Doctora Elsa Castejón, por aceptar ser mi tutora, por su orientación, conocimientos y paciencia en la consecución de este Trabajo Especial de Grado.

A la Ing. Arlene Sánchez, por toda la ayuda brindada, por su apoyo, su disposición y tiempo para el desarrollo de este trabajo.

A la Directiva y todo el personal del Laboratorio Farmacéutico, por darme la oportunidad de laborar en sus instalaciones y por la información brindada.

Dadglory Pereira

RESUMEN

Las Buenas Prácticas de Manufactura del M.P.P.S, establece que el fabricante debe asumir la responsabilidad de la calidad de los productos farmacéuticos que fabrica para asegurar que sean apropiados al uso previsto, y que no sean riesgosos para el paciente, debido a su inocuidad, calidad o eficacia inadecuadas, por lo que es necesario contar con un sistema de garantía de la calidad, que incorpore las Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF). Las BPM indican que el establecimiento y mantenimiento de un sistema de garantía de calidad adecuado, como también la apropiada fabricación y control de los medicamentos depende de los recursos humanos, en este sentido, la capacitación del personal juega un papel fundamental en el desarrollo e implementación de las PAF. Se elaboró el Manual PAF bajo los lineamientos de la norma ISO 10013 y considerando los avances más recientes en cuanto a fabricación de productos farmacéuticos establecidos en el informe 45 OMS. El manual cumple dos propósitos fundamentales: utilizar su contenido para implementar el programa de capacitación del personal de una industria farmacéutica nacional cuyas funciones estén asociadas a los procesos críticos que se desarrollan dentro de la misma y guiar el desarrollo de auto-inspecciones y/o auditorías internas, así como las auditorías de terceras partes. En este sentido, el Manual es un documento que describe cómo y cuándo se cumple o se da respuesta a los requisitos (“debes”) relacionados con las PAF, convirtiéndose así, en el documento maestro que permite mantener los procesos bajo control, con lo cual se pretende garantizar la calidad e inocuidad de los medicamentos y se mantenga consistentemente la mejora continua de la organización.

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	iv
RESUMEN.....	v
ÍNDICE GENERAL.....	vi
LISTA DE TABLAS	vi
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS.....	7
METODOLOGÍA	8
TIPO DE INVESTIGACIÓN	8
ÁREA DE ESTUDIO	8
POBLACIÓN Y MUESTRA.....	9
MATERIALES Y MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	9
FASES DE LA INVESTIGACIÓN.....	10
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	13
CONCLUSIONES	18
RECOMENDACIONES.....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	21
ANEXOS.....	25
ANEXO 1: Informes técnicos complementarios del 33 al 47 OMS	26
ANEXO 2: Comparación informe 32 e informe 45 OMS.....	35
ANEXO 3: Avances en PAF del anexo 3 y 6- Informe 45 OMS.....	96
Anexo 4: Guía de inspección complementaria. Productos no estériles y estériles	100
ANEXO 5: Manual de Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF)	120
ANEXO 6: Plan de capacitación del personal.....	279

LISTA DE TABLAS

Tabla I. Requerimientos PAF-informe 32.....	13
Tabla II. Actualizaciones del Anexo 1 del Informe 32 hasta el 47 OMS.....	14

INTRODUCCIÓN

Los avances de la industria farmacéutica nacional, las recomendaciones de las farmacopeas oficializadas y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y su compromiso de garantizar que a la población se le otorguen medicamentos con la calidad demandada, han motivado a establecer las regulaciones generales, para la producción y control de la calidad de los medicamentos, a fin de asegurar la eficacia, seguridad y calidad de los mismos. (SESPAS, 2000).

El Ministerio del Poder Popular Para la Salud (MPPS) de Venezuela, oficializó el control de la producción farmacéutica a través de las normas de Buenas Prácticas de Manufactura, gaceta Oficial 38.009, 2004, donde se establece que el fabricante debe asumir la responsabilidad de la calidad de los productos farmacéuticos que fabrica para asegurar que sean apropiados al uso previsto, que reúnan los requisitos necesarios para autorizar su comercialización, y que no sean riesgosos para el paciente, debido a su inocuidad, calidad o eficacia inadecuadas. Las principales autoridades administrativas, son responsables del cumplimiento de este objetivo de calidad con la participación activa y el compromiso de numerosos departamentos a todos los niveles dentro de la compañía, de los proveedores y de los distribuidores. Adicionalmente, se exige contar con un sistema de garantía de la calidad de amplio alcance correctamente aplicado y documentado que incorpore las prácticas adecuadas de fabricación (PAF); y que todas las partes

del sistema de garantía de la calidad sean atendidas por personal competente, se disponga de recintos, equipos e instalaciones adecuados; y que su eficacia sea controlada (Cap. 1- 1.1.3 de la Gaceta oficial N° 38.009, 2004).

Dentro del sistema de garantía de Calidad farmacéutico, las Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF), constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Las reglamentaciones que rigen las PAF tienen por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos. Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada (en particular, por contaminantes imprevistos) y confusión (causada por la colocación de etiquetas equivocadas en los envases). Las PAF exigen:

- Operaciones de manejo de materiales y productos; tales como: cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetas, despacho, procesado, envasado y distribución.
- Medidas para evitar desviaciones de instrucciones y procedimientos.
- Control de los rendimientos y conciliación de las cantidades.
- Segregación de las operaciones de diferentes productos para evitar contaminación cruzada.

- Identificación de materiales, recipientes, producto a granel, equipos y áreas en el desarrollo de procesos productivos.
- Flujo de circulación de personal para acceder a las áreas de producción.
- Control en los procesos productivos evitando contaminación cruzada y microbiológica.
- Medidas para la prevención de la contaminación cruzada y de la contaminación bacteriana en la producción.
- Limpieza de áreas, equipos, materiales; y su eficacia.
- Control ambiental y microbiológico de las áreas.
- Acciones para el manejo de averías y fallas de equipos y servicios.
- Registro, manejo de desviaciones e investigación de la causa raíz.
- Medidas para mantener las tuberías de agua y asociadas desinfectadas.
- Mantenimiento, calibración y verificación de equipos, instrumentos de medición, pesaje, registro y control.
- Controles durante el proceso de envasado.
- Control y manejo de etiquetas y otros materiales impresos

Todas estas exigencias se deben reforzar con los principios establecidos en la gestión de calidad BPM, que establece que un sistema de Aseguramiento de la Calidad apropiado para la fabricación de productos farmacéuticos debe garantizar:

- Que las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito, y que se adapten a los requisitos de las BPM.

- Que las responsabilidades administrativas estén claramente especificadas en las descripciones de trabajo.
- Que se tomen las medidas necesarias para la fabricación, suministro y uso de materias primas y materiales de empaque adecuados.
- Que se efectúen todos los controles necesarios de las materias primas, productos intermedios, productos a granel y otros controles, calibraciones y comprobaciones durante el proceso;
- Que el producto terminado sea procesado y controlado correctamente y de acuerdo con los procedimientos definidos,
- Que los productos farmacéuticos no sean vendidos ni suministrados antes de que las personas autorizadas hubieren certificado que cada lote de producción ha sido fabricado y controlado en concordancia con los requisitos establecidos en la normativa sobre otorgamiento del Registro Sanitario u otra regulación relativa a la producción, control y liberación de los productos farmacéuticos;
- Que se hubieren tomado medidas adecuadas para asegurar en todo lo posible, que los productos farmacéuticos sean almacenados, distribuidos y manejados de tal forma que la calidad se mantenga durante todo el período de validez de dichos productos; y
- Que se establezca un procedimiento de auto-inspección y/o de auditoría de calidad, que permita evaluar regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de garantía de la calidad (Capítulo 1-1.1 de la Gaceta oficial N° 38.009, 2004).

Para cumplir estas exigencias se requiere de un personal calificado y motivado a cumplir correctamente sus funciones. Diversas publicaciones han identificado al personal como una de las principales fuentes de contaminación para el producto, no solo por las partículas viables y no viables que es posible transmitir, sino además, porque puede generar desviaciones en los procesos, cuando altera las condiciones de trabajo, cuando no hace uso adecuado del uniforme ó no registra en los formularios correspondientes la información necesaria como evidencia de sus actividades, ocasionando un riesgo para la rastreabilidad y otros aspectos normativos (Martínez, 2008). En consecuencia, la capacitación del personal juega un papel fundamental en el desarrollo e implementación de las BPM.

Las BPM indican que el establecimiento y mantenimiento de un sistema de garantía de calidad adecuado, como también la apropiada fabricación y control de los medicamentos depende de los recursos humanos. De allí que se debe contar con suficiente personal calificado que comprenda claramente cuáles son sus responsabilidades, que conozcan los principios de las prácticas adecuadas de fabricación que les incumben (Capítulo 10-10.1 de la Gaceta oficial N° 38.009, 2004). La forma más viable para capacitar en el cumplimiento de las Normas PAF, es mediante la elaboración de un manual, que a la vez de instructivo, sirva para la consulta permanente.

Un Manual de Gestión BPM es una herramienta clave para:

1. Capacitar al personal en los procedimientos y procesos a realizar con el fin de minimizar los riesgos que puedan derivarse de un proceso productivo erróneo; entre estos, los más importantes: la contaminación de todo tipo, las mezclas y las confusiones.
2. Guiar las auditorías internas e inspecciones periódicas de la empresa para lograr la mejora continua de la organización.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Elaborar un Manual de Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF) para una empresa farmacéutica nacional basado en el Informe 32 e informes técnicos complementarios 33 al 47 OMS.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Diseñar un cuestionario de evaluación con los requerimientos en PAF contenidos en los Informes OMS 33 al 47, para complementar las exigencias de la Guía de verificación BPM- OPS Red PARF, 2005.
- Determinar el nivel de cumplimiento de las PAF mediante la aplicación del cuestionario de evaluación y la Guía de Verificación Red PARF 2005.
- Elaborar el Manual de Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF) basado en los requerimientos de los informe OMS 32 al 47.
- Diseñar un plan de capacitación del personal basado en el contenido del Manual de Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF) desarrollado.
- Desarrollar una guía de auto-inspección basada en el contenido del Manual PAF desarrollado.

METODOLOGÍA

TIPO DE INVESTIGACIÓN

De acuerdo a su naturaleza metodológica la investigación es de tipo documental y aplicada. Según Arias (2006), la investigación documental es un proceso basado en la búsqueda, recuperación, análisis, crítica e interpretación de datos secundarios, es decir, los obtenidos y registrados por otros investigadores en fuentes documentales: impresas, audiovisuales o electrónicas.

En función de su propósito es aplicada, ya que se basa en la elaboración de un Manual, que además de servir de guía para el cumplimiento de las PAF, servirá para el desarrollo del plan de capacitación y calificación del personal, contribuyendo con la mejora continua de los procesos y del sistema de gestión de la calidad de la empresa.

ÁREA DE ESTUDIO

El área de estudio para la ejecución del trabajo es la siguiente: Producción de medicamentos de formas sólidas, semisólidas, líquidas; e inyectables. Almacenamiento de materias primas, materiales de empaque y productos terminados, de un Laboratorio Farmacéutico Nacional ubicado en el Estado Miranda, Distrito Capital, Venezuela.

POBLACIÓN Y MUESTRA

La población y muestra para la realización de este TEG, estuvo constituida por: el personal, los procesos, las actividades y operaciones relacionados directamente con la fabricación de productos farmacéuticos en sus diferentes etapas, desde la recepción de los insumos hasta el almacenamiento del producto terminado.

MATERIALES Y MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- MATERIALES

Se utilizó el siguiente material bibliográfico:

- Norma BPM de la Gaceta oficial N° 38.009, 2004 del M.P.P.S, correspondiente al contenido completo del Informe 32 OMS, 1992.
- Informes técnicos OMS 33 al 47.
- Guía de Verificación BPM de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), Red PARF, 2005, para diagnosticar el cumplimiento de los requisitos PAF asociados al Informe 32.
- Cuestionario de evaluación PAF desarrollado en el presente trabajo especial de grado, basado en los Informes 33 al 47 OMS, para diagnosticar los elementos PAF complementarios.
- Norma ISO 10013; Directrices para la documentación de sistemas de gestión de la calidad, como herramienta para definir la estructura del manual.

- **MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se utilizó los siguientes métodos para el levantamiento de información:

- **Métodos indirectos o no interactivos:** Revisión bibliográfica de los Informes Técnicos de la OMS 32 al 47 y documentos (POE'S, Manuales, Instructivos) del Sistema de Gestión de Calidad del laboratorio farmacéutico; así como diversas fuentes o medios físicos y electrónicos.
- **Métodos directos e interactivos:** Realización de entrevista no estructurada al personal clave de la empresa (Gerentes, Jefes, supervisores u Operarios), con preguntas abiertas y diálogo directo, espontáneo y confidencial, para obtener información necesaria acerca del cumplimiento de la empresa, en cuanto a los requisitos PAF establecidos en los informes técnicos complementarios OMS. Se utilizó como instrumento para la recolección de datos una libreta de notas.

FASES DE LA INVESTIGACIÓN

Fase I: Se determinaron los requerimientos establecidos en la Gaceta oficial N° 38.009, 2004 del M.P.P.S, asociados a las prácticas adecuadas de fabricación, con el objeto de delimitar el alcance del manual desarrollado.

Fase II: Se determinaron los aportes asociados a las prácticas adecuadas de fabricación, incluidos en los informes técnicos complementarios BPM de la OMS (33 al 47) a través de la revisión documental y análisis de la información pertinente. En base a dichos aportes, se realizó un cuestionario de evaluación

basado en los requerimientos en PAF contenidos en los Informes OMS 33 al 47, para complementar las exigencias de la Guía de verificación BPM- OPS Red PARF, 2005.

Fase III: Se efectuó un diagnóstico inicial del cumplimiento de las PAF utilizando la Guía de Verificación BPM- OPS Red PARF, 2005.

Fase IV: Se aplicó el cuestionario de evaluación PAF (realizado en la fase II), para evaluar el nivel de adaptación de la empresa a los nuevos requerimientos OMS, e identificar los cambios y/o mejoras necesarios en la organización con las exigencias de los Informes 33 al 47 OMS.

Fase V: Se elaboró el Manual de Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF) con la estructura establecida en la norma ISO 10013, incluyendo los recientes requerimientos PAF determinados en la fase II.

Fase VI: Se diseñó un plan de capacitación del personal asociado a las PAF basado en el contenido del Manual desarrollado, con el fin de lograr el cumplimiento de los requisitos.

Fase VII: Se diseñó una guía de auto-inspección, basada en el contenido del manual desarrollado, cuyo objetivo será guiar el desarrollo de las auto-inspecciones, auditorías internas, auditorías externas o de terceras partes. La

guía de auto-inspección se incorporó como un anexo del manual (Anexo MAC-001-A01).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se determinaron los requerimientos asociados a las prácticas adecuadas de fabricación (PAF), establecidos en el informe técnico 32 OMS (Gaceta oficial N° 38.009, 2004 del M.P.P.S), como se indica a continuación:

1era PARTE Administración de la calidad en la industria farmacéutica: filosofía y elementos esenciales	1. Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos (PAF)		
	2. Saneamiento e Higiene		
	3. Personal	Generalidades	
		Personal principal	
		Capacitación	
		Higiene personal	
	4. Instalaciones	Generalidades	
		Áreas accesorias	
		Áreas de almacenamiento	
		Áreas de pesaje	
	5. Equipos	Áreas de producción	
		6. Materiales	Generalidades
			Materias primas
			Materiales de envasado
			Productos intermedios y a granel
Productos acabados			
Materiales rechazados y recuperados			
Productos retirados			
Productos devueltos			
Materiales desechados			
Misceláneos			
7. Documentación	Generalidades		
	Documentos exigidos		
2da Parte Prácticas adecuadas de producción y de Control de la Calidad	8. Prácticas adecuadas de producción	Generalidades	
		Prevención de la Contaminación cruzada y de la contaminación bacteriana en la producción	
		Operaciones de procesado: productos intermedios y a granel	
		Operaciones de envasado	
3era Parte Pautas complementarias de apoyo	9. Productos farmacéuticos estériles	Explicación	
		Generalidades	
		Fabricación de preparaciones estériles	
		Personal	

Tabla I. Requerimientos PAF-informe 32 (continuación)		
3era Parte Pautas complementarias de apoyo	9.Productos farmacéuticos estériles (continuación)	Instalaciones
		Equipos
		Saneamiento
		Procesado
		Esterilización
		Filtración de productos farmacéuticos
		Acabado de productos estériles

Se efectuó una revisión documental y análisis de los informes técnicos complementarios 33 a 47 OMS, determinándose que los informes 36, 37, 44 y 45 OMS poseen actualizaciones en materia de PAF respecto al anexo 1 del informe 32 OMS. Como se indica a continuación:

Tabla II. Actualizaciones del Anexo 1 del Informe 32 hasta el 47 OMS						
INFORME 32 (1992)			Informe 36 (2002)	Informe 37 (2003)	Informe 44 (2010)	Informe 45 (2011)
Parte I	<i>Administración de la calidad en la Industria farmacéutica: filosofía y elementos esenciales</i>		Actualizado en anexo 5	Actualizado en anexo 4	No incluido	Actualizado en anexo 3
Parte II	<i>Prácticas adecuadas en la producción y el control de la calidad</i>					
Parte III	<i>Pautas complementarias y de apoyo</i>	<i>Apartado 17 Productos farmacéuticos estériles</i>	Actualizado en anexo 6	No incluido	Actualizado en anexo 4	Actualizado en anexo 6

Según lo indicado en la tabla II, el informe 45 OMS, posee los avances más recientes publicados por la OMS en PAF, a través de los siguientes anexos: anexo 3; “Buenas prácticas de manufactura-principios básicos para productos farmacéuticos” y anexo 6; “Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles”.

El resto de los anexos de los informes técnicos OMS, incluyendo los anexos del informe 46 y 47 OMS (más recientes), presenta numerosos aportes BPM relacionados a: las buenas prácticas de ingeniería, el desarrollo de productos, los programas de acciones correctivas y preventivas, la gestión del riesgo en calidad, el control de procesos productivos y el sistema de gestión de la calidad, los cuales, no deben interpretarse como normas adicionales en prácticas adecuadas de fabricación (PAF), solo representan nuevos enfoques, conceptos y prácticas en la labor de aseguramiento de la calidad para ayudar a los fabricantes que desean fortalecer su sistema de garantía de la calidad (Ver los anexos de los informes técnicos complementarios del 33 al 47 OMS, en el anexo 1).

Se determinaron los aportes asociados a las prácticas adecuadas de fabricación, incluidos en el informe técnico 45 OMS, mediante el desarrollo de tablas comparativas que muestran los puntos coincidentes y complementarios entre el informe 32 y los anexos 3 y 6 del informe 45 OMS (Ver anexo 2).

De la comparación realizada se encontraron avances en PAF que fueron considerados en el desarrollo del manual y guía de inspección (Ver anexo 3).

Se realizó un Cuestionario de Evaluación basado en los aportes PAF del informe técnico 45 OMS, como herramienta complementaria de la Guía de verificación BPM- OPS Red PARF, 2005 (Ver anexo 4), con el propósito de

evaluar la empresa farmacéutica entorno a los cambios establecidos por la OMS para productos estériles y no estériles.

Se determinó el nivel de cumplimiento de las PAF por parte de la empresa farmacéutica, mediante la aplicación de la Guía de Verificación Red PARF 2005 y cuestionario de evaluación diseñado. Se obtuvieron resultados de cumplimiento de 99.59% y 100%, respectivamente. Los resultados indican que la empresa cuenta con un sistema de gestión de calidad BPM sólido, lo cual indica el cumplimiento de los requisitos exigidos por los entes regulatorios nacionales (Gaceta oficial N° 38.009, M.P.P.S 2004). La evidencia de este cumplimiento se ratifica mediante la certificación ISO 9001: 2008 que posee la empresa. Esta certificación constituye una herramienta fundamental en el control de la calidad de los productos y procesos enfocados al cliente como principio básico del Sistema de Gestión de la Calidad (SGC). Por otra parte, se evidencia el fortalecimiento del SGC de la empresa, el compromiso del fabricante en la disposición de recursos, la mejora continua de la tecnología y la optimización de los procesos.

Se elaboró el Manual de Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF), según los lineamientos de la norma ISO 10013. El manual desarrollado considera los principios generales PAF para la producción de medicamentos estériles y no estériles, establecidos en los anexos 3 y 6 del informe 45 OMS, por representar los avances más recientes en cuanto a fabricación de productos farmacéuticos. En el manual, se establece y describe la manera como se

cumple o se da respuesta a los requisitos (“debes”) relacionados con las prácticas adecuadas de fabricación por parte de la empresa farmacéutica (ver anexo 5).

Se elaboró el plan de capacitación del personal, basado en el contenido del manual PAF desarrollado, el cual está dirigido específicamente al personal asociado a los procesos críticos como producción, almacenamiento de insumos y productos, mantenimiento y limpieza. En el plan de capacitación desarrollado se establecieron los objetivos, estrategias, responsabilidades, procedimientos de desarrollo, métodos de control y seguimiento necesarios para su implementación. (Ver anexo 6).

Se diseñó una guía de auto-inspección, basada en el contenido del manual PAF desarrollado. Los elementos objeto de inspección de cada sección se presentan en forma de lista de preguntas que se refieren a los diversos aspectos de cumplimiento BPM, tomando en cuenta los requisitos referidos en la Guía de Verificación BPM- OPS Red PARF, 2005 y cuestionario de evaluación complementario del informe 45 OMS (La guía de auto-inspección se incluyó como un anexo del manual, ver anexo MAC-001-A01).

CONCLUSIONES

- El Manual de Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF), representa un nuevo instrumento de trabajo para capacitar al personal y evaluar el SGC de la organización.
- El plan de capacitación del personal permitirá el desarrollo, la educación y capacitación de los trabajadores de la empresa con lo cual, se mantendrá el control de los procesos y la calidad, seguridad y eficacia de los productos fabricados, así como la satisfacción del cliente.
- El cuestionario de evaluación complementario (con aportes PAF del informe técnico 45 OMS), constituye una herramienta para el diagnóstico de las mejoras implementadas en la empresa farmacéutica.
- La guía de auto-inspección, basada en el contenido del manual desarrollado, será utilizada como herramienta de auditoría o de auto inspección para detectar oportunidades de mejoras en la implementación efectiva de las BPM y su mantenimiento.
- El informe 45 OMS, a través de los anexos 3 y 6, complementa los requisitos en Prácticas Adecuadas de Fabricación para productos farmacéuticos estériles y no estériles, establecidos en los informes técnicos 36, 37 y 44 OMS, fortaleciendo el sistema de gestión de la calidad implementado en toda organización en base a las BPM.

RECOMENDACIONES

- Es importante que este TEG sea conocido por la entidad reguladora, ya que la aplicación de las herramientas formuladas permitirá la evaluación y adaptación de las industrias farmacéuticas nacionales a los últimos aportes OMS.
- El respaldo de la alta dirección es de vital importancia para la implementación y mantenimiento del SGC BPM, por lo que sería necesario la erogación de recursos suficientes y las revisiones periódicas del sistema.
- La implementación de las nuevas exigencias BPM, si bien requiere hacer inversiones, esto ofrecería altos beneficios a las empresas farmacéuticas.
- La capacitación del personal en los principios y prácticas BPM, deben basarse en un programa bien diseñado. Esto es fundamental para su concientización, garantizar el control de los procesos, la calidad, seguridad y eficacia de los productos fabricados, y la plena satisfacción del cliente. Es importante, evaluar el nivel de cumplimiento de los programas de capacitación para su continuidad y mantenimiento, y proponer acciones de mejora cuando corresponda, así como medir la efectividad de los talleres/ cursos impartidos, mediante evaluaciones practicas- teóricas, y evaluar el desempeño del personal durante el

desarrollo de sus funciones de manera periódica para percibir necesidades de adiestramiento y capacitación.

- Desarrollar auto-inspecciones y auditorías internas tan frecuentes como se ameriten a fin de proponer acciones correctivas y preventivas que sean necesarias en busca de la mejora continua de la organización.
- La Organización Mundial de la Salud publicó en el 2014 el informe técnico 48 OMS, el cual incluye un anexo más actualizado sobre las BPM, haciendo énfasis en la importancia e impacto de la alta dirección y del sistema de gestión de la calidad. En términos de PAF para productos farmacéuticos, el anexo 2 del informe 48 actualiza el anexo 3 del informe 45 OMS, y permanece hasta la fecha vigente el anexo 6 de informe 45 OMS, referente a productos farmacéuticos estériles, siendo esta información de interés y punto de partida para quienes realicen estudios posteriores en esta materia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arias, F. El Proyecto de Investigación: Introducción a la Metodología Científica. 5ta edición. Caracas: Venezuela. Editorial: EPISTEME; 2006.
2. (ANDI). Asociación Mundial de Industriales. Farmacéutica y Medicamentos. [monografía en internet] Bogotá: Departamento Nacional de Planeación- DNP; 2004. [citada el 27 de mayo de 2013]. Disponible en:
<https://www.dnp.gov.co/Portals/0/archivos/documentos/DDE/Farmacéuticos.pdf>
3. (CIPAM). Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación. Sistemas de documentación aplicables a la industria farmacéutica. México DF: 1era Edición; 2006.
4. Gaceta Oficial N° 38009, 2004. Normas de las Buenas Prácticas de Manufactura para la fabricación de productos farmacéuticos del Ministerio del Poder Popular para la Salud (M.P.P.S). Caracas: Venezuela.
5. Martínez, E. Importancia de la certificación en la industria farmacéutica. [monografía en internet] México: Grupo Terra Farma; 2008 [citada el 26 de mayo de 2013]. Disponible en:
<https://www.google.co.ve/#sclient=psyab&q=Importancia+de+la+certificaci%C3%B3n+en+la+industria+farmac%C3%A9utica&oq=Importancia+de>

[+la+certificaci%C3%B3n+en+la+industria+farmac%C3%A9utica&gs_l=hp...47218.47848.5.48972.1.1.0.0.0.0.132.132.0j1.1.0...0.0.0..1c.1.12.psyab.6SryPpHBHNY&pbx=1&bav=on.2,or.r_qf.&bvm=bv.47008514,d.eWU&fp=1e43f5fab442de07&biw=994&bih=599](http://la+certificaci%C3%B3n+en+la+industria+farmac%C3%A9utica&gs_l=hp...47218.47848.5.48972.1.1.0.0.0.0.132.132.0j1.1.0...0.0.0..1c.1.12.psyab.6SryPpHBHNY&pbx=1&bav=on.2,or.r_qf.&bvm=bv.47008514,d.eWU&fp=1e43f5fab442de07&biw=994&bih=599)

6. (OPS). Organización Panamericana de la Salud. Guía de verificación de Buenas Prácticas de Manufactura, Red Panamericana para la armonización de la reglamentación farmacéutica (PARF), 2005.
7. (SESPAS). Secretaría de Estado de Salud Pública y Asistencia Social. Normas de Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica. 2da Edición. Santo Domingo: SESPAS; 2000.
8. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas: 33º informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1993. (OMS, Serie de informes técnicos, N° 834).
9. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas: 34º informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1996. (OMS, Serie de informes técnicos, N° 863).
10. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas: 35º informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999. (OMS, Serie de informes técnicos, N° 885).
11. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas: 36º informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2002. (OMS, Serie de informes técnicos, N° 902).

12. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas: 37º informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2003. (OMS, Serie de informes técnicos, N° 908).
13. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas: 38º informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2004. (OMS, Serie de informes técnicos, N° 917).
14. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas: 39º informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2005. (OMS, Serie de informes técnicos, N° 929).
15. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas: 40º informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2006. (OMS, Serie de informes técnicos, N° 937).
16. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas: 41º informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2007. (OMS, Serie de informes técnicos, N° 943).
17. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas: 42º informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2008. (OMS, Serie de informes técnicos, N° 948).
18. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas: 43º informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009. (OMS, Serie de informes técnicos, N° 953).

19. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas: 44º informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010. (OMS, Serie de informes técnicos, Nº 957).
20. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas: 45º informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011. (OMS, Serie de informes técnicos, Nº 961).
21. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas: 46º informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2012. (OMS, Serie de informes técnicos, Nº 970).
22. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas: 47º informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2013. (OMS, Serie de informes técnicos, Nº 981).

ANEXOS

ANEXO 1: Informes técnicos complementarios del 33 al 47 OMS

INFORME 33 OMS- Serie 834- 1993

Anexo 1: Lista de sustancias químicas de referencia internacional disponibles.

Anexo 2: Lista de los espectros infrarrojos de referencia internacional.

Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura de los productos biológicos.

INFORME 34 OMS- Serie 863- 1996

Anexo 1: Directrices para la representación gráfica de fórmulas químicas.

Anexo 2: Lista de sustancias químicas internacionales de referencia disponibles

Anexo 3: Lista de espectros infrarrojos internacionales de referencia disponibles

Anexo 4: Recomendaciones generales para la preparación y el uso de espectros infrarrojos en el análisis farmacéutico

Anexo 5: Directrices para las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas bien establecidas en formas farmacéuticas corrientes

Anexo 6: Prácticas adecuadas de fabricación: directrices sobre la validación de los procesos de fabricación.

Anexo 7: Prácticas adecuadas de fabricación: directrices suplementarias para la fabricación de productos farmacéuticos de investigación usados en ensayos clínicos en personas.

Anexo 8: Prácticas adecuadas de fabricación: directrices suplementarias para la fabricación de productos medicinales herbarios.

Anexo 9: Productos farmacéuticos de fuentes múltiples (genéricos): directrices sobre los requisitos de registro para establecer el carácter intercambiable.

Anexo 10: Directrices para la aplicación del sistema OMS de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional.

Anexo 11: Pautas para la evaluación de medicamentos herbarios.

Anexo 12: Directrices sobre los procedimientos de importación de productos farmacéuticos.

INFORME 35 OMS- Serie 885- 1999

Anexo 1: Lista de sustancias químicas de referencia internacional disponibles

Anexo 2: Lista de espectros de infrarrojo de referencia internacional

Anexo 3: Directrices generales para el establecimiento, el mantenimiento y la distribución de sustancias químicas de referencia.

Anexo 4: Prácticas adecuadas de fabricación: persona autorizada, papel, funciones y capacitación.

Anexo 5: Prácticas adecuadas de fabricación: directrices suplementarias para la fabricación de excipientes farmacéuticos.

Anexo 6: Directrices para la inspección de canales de distribución de fármacos.

Anexo 7: Prácticas de farmacia adecuadas en la comunidad y en las farmacias de hospital.

Anexo 8: Legislación reglamentaria nacional en materia de fármacos: principios orientadores para pequeños servicios de reglamentación farmacéutica.

Anexo 9: Directrices provisionales para la elaboración de programas de capacitación: inspección y examen de sustancias farmacéuticas falsificadas.

INFORME 36 OMS- Serie 902- 2002

Anexo 1: Lista de sustancias químicas de referencia internacional disponibles.

Anexo 2: Lista de espectros de infrarrojo de referencia internacional disponibles.

Anexo 3: Buenas prácticas de laboratorio de control de las farmacéuticas nacionales.

Anexo 4: Consideraciones para la solicitud de análisis de muestras de drogas

Anexo 5: Elementos básicos de buenas prácticas de manufactura en la producción farmacéutica

Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos estériles

Anexo 7: Directrices provisionales sobre la inspección

Anexo 8: Requisitos de sistemas de calidad para inspecciones nacionales en BPM

Anexo 9: Directrices sobre envases para productos farmacéuticos.

Anexo 10: Modelo de certificado de análisis

Anexo 11: Directrices sobre la selección de productos farmacéuticos para la evaluación de equivalencia de productos (genéricos) multifuente intercambiables.

Anexo 12: Directrices sobre el uso de las denominaciones comunes internacionales (INNs) para sustancias farmacéuticas.

INFORME 37 OMS- Serie 908- 2003

Anexo 1: Recomendaciones sobre el riesgo de transmisión de agentes patógenos de la encefalopatía espongiforme animal a través de los medicamentos

Anexo 2: La farmacopea internacional: conceptos revisados y las perspectivas futuras

Anexo 3: Directrices sobre buenas prácticas de fabricación de radiofármacos

Anexo 4: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos: principios fundamentales

Anexo 5: Modelo de certificado de buenas prácticas de manufactura

Anexo 6: Guías sobre Buenas Prácticas de manufactura (BPM): Informe de inspección

Anexo 7: Aplicación del método de análisis de peligros y puntos críticos de Control (HACCP) para productos farmacéuticos

Anexo 8: Procedimiento para evaluar la aceptabilidad, en principio, para la compra de productos farmacéuticos por parte de organismos de las Naciones Unidas.

Anexo 9: Guía de buenas prácticas de almacenamiento de los productos farmacéuticos.

INFORME 38 OMS- Serie 917- 2004

Anexo 1: Lista de sustancias químicas de referencia internacional y de espectros de infrarrojo de referencia internacional disponibles.

Anexo 2: Buenas prácticas de comercio y distribución de materias primas farmacéuticas

Anexo 3: OMS esquema de certificación de materias primas farmacéuticas: directrices sobre la aplicación (SMACS)

Anexo 4: Procedimiento para evaluar la aceptabilidad, en principio, de los laboratorios de control de calidad para su uso por las agencias de las Naciones Unidas.

Anexo 5: Directrices para la preparación de un archivo de información de laboratorio de análisis

Anexo 6: Procedimiento para evaluar la aceptabilidad, en principio, de las agencias de contratación para el uso de las agencias de las Naciones Unidas

Anexo 7: Directrices para la preparación de un archivo de información de la Agencia de contratación

Anexo 8: Directrices provisionales para la evaluación de una agencia de contratación (basada en el modelo de proyecto del sistema de aseguramiento de calidad para las agencias de contratación).

INFORME 39 OMS- Serie 929- 2005

Anexo 1: Lista de sustancias químicas de referencia internacional y de espectros de infrarrojo de referencia internacional disponibles.

Anexo 2: Buenas prácticas de manufactura: requisito para el muestreo de materiales de partida.

Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura OMS: agua para uso farmacéutico

Anexo 4: Directrices para el muestreo de productos farmacéuticos y afines.

Anexo 5: Directrices para el registro de medicamentos de dosis fija de combinación

INFORME 40 OMS- Serie 937- 2006

Anexo 1: Lista de sustancias químicas de referencia internacional y de espectros de infrarrojo de referencia internacional disponibles.

Anexo 2: Directrices suplementarias sobre las buenas prácticas de fabricación para los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado para formas de dosificación farmacéuticas no estériles.

Anexo 3: Directrices suplementarias sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la fabricación de medicamentos herbarios

Anexo 4: Directrices suplementarias sobre buenas prácticas de manufactura: validación.

Anexo 5: Buenas prácticas de distribución de productos farmacéuticos

Anexo 6: Un sistema de aseguramiento de calidad de modelo para las agencias de contratación (recomendaciones para sistemas de aseguramiento de calidad centrado en la precalificación de productos y fabricantes, compra, almacenamiento y distribución de productos farmacéuticos).

Anexo 7: Productos farmacéuticos multifuente (genéricos): guía sobre los requisitos de registro para establecer la intercambiabilidad.

Anexo 8: Propuesta de eliminar los requisitos de bioequivalencia in vivo para la Lista Modelo OMS de Medicamentos Esenciales de liberación inmediata, formas de dosificación oral sólida.

Anexo 9: Guía adicional para las organizaciones que desarrollan estudios de bioequivalencia in vivo.

INFORME 41 OMS- Serie 943- 2007

Anexo 1: La farmacopea internacional – pruebas de sustancias relacionadas: quílicas monográficas para la forma de dosificación

Anexo 2: Lista de sustancias químicas de referencia internacional y de espectros de infrarrojo de referencia internacional disponibles.

Anexo 3: Guía general para el establecimiento, mantenimiento y distribución de sustancias de referencia química. Revisión

Anexo 4: Procedimiento para evaluar la aceptabilidad, en principio, para la compra de productos farmacéuticos por parte de organismos de las Naciones Unidas.

Anexo 5: Precalificación de laboratorios de control de calidad. Procedimiento para evaluar la aceptabilidad, en principio, de los laboratorios de control de calidad para su uso por las agencias de las Naciones Unidas

Anexo 6: Guía sobre las modificaciones de un expediente de producto precalificado.

INFORME 42 OMS- Serie 948- 2008

Anexo 1: Lista de sustancias químicas de referencia internacional y de espectros de infrarrojo de referencia internacional disponibles.

Anexo 2: Procedimiento para evaluar la aceptabilidad, en principio, para la compra de condones de látex por parte de organismos de las Naciones Unidas

Anexo 3: Procedimiento para evaluar la aceptabilidad, en principio, para la compra de dispositivos intrauterinos TCU380A por parte de organismos de las Naciones Unidas.

Anexo 4: Directrices relativas al procedimiento del archivo maestro para ingredientes activos farmacéuticos

Anexo 5: Denominaciones comunes internacionales para sustancias biológicas y biotecnológicas: una revisión.

INFORME 43 OMS- Serie 953- 2009

Anexo 1: Lista de sustancias químicas de referencia internacional y de espectros de infrarrojo de referencia internacional disponibles.

Anexo 2: Pruebas de estabilidad de ingredientes farmacéuticos activos y productos farmacéuticos terminados.

Anexo 3: Procedimiento para la precalificación de productos farmacéuticos.

Anexo 4: Procedimiento para evaluar la aceptabilidad, en principio, de ingredientes farmacéuticos activos para uso en productos farmacéuticos.

INFORME 44 OMS- Serie 957- 2010

Anexo 1: Buenas prácticas de laboratorio para los laboratorios de Control de la Calidad farmacéuticos (OMS).

Anexo 2: Buenas prácticas de manufactura para los ingredientes farmacéuticos activos (OMS).

Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura para los productos farmacéuticos que contienen sustancias peligrosas (OMS).

Anexo 4: Buenas prácticas de manufactura para los productos farmacéuticos estériles (OMS).

Anexo 5: Buenas prácticas de distribución de productos farmacéuticos (OMS)

Anexo 6: Directrices sobre la recalificación de los expedientes precalificados

Anexo 7: Directrices para la preparación de un expediente maestro de una organización de investigación por contrato.

INFORME 45 OMS- Serie 961- 2011

Anexo 1: Procedimiento de liberación de sustancias químicas de referencia internacional.

Anexo 2: Buenas prácticas de laboratorio para los laboratorios de ensayos microbiológicos (OMS).

Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos (OMS).

Anexo 4: Buenas prácticas de manufactura para centros de transfusión sanguínea (conjuntamente con el Comité de expertos sobre la estandarización biológica-OMS).

Anexo 5: Directrices sobre buenas prácticas de manufactura para sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado para formas farmacéuticas no estériles (OMS).

Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles (OMS).

Anexo 7: Directrices sobre la transferencia de tecnología en fabricación de productos farmacéuticos (OMS).

Anexo 8: Buenas prácticas de farmacia: estándares de calidad para los servicios de farmacia (conjunto FIP / OMS).

Anexo 9: Modelo guía para el almacenamiento y transporte de productos farmacéuticos sensibles al tiempo y temperatura (conjuntamente con el Comité de expertos sobre la estandarización biológica).

Anexo 10: Procedimiento para la precalificación de productos farmacéuticos

Anexo 11: Directrices sobre la presentación de la documentación para la precalificación de innovadores productos farmacéuticos acabados, aprobados por autoridades reguladoras

Anexo 12: Pre-calificación de laboratorios de control de calidad. Procedimiento para evaluar la aceptabilidad, en principio, de los laboratorios de control de calidad para su uso por las agencias de las Naciones Unidas.

Anexo 13: Directrices para la preparación de un informe de laboratorio

Anexo 14: Directrices para la elaboración de un archivo maestro de sitio

Anexo 15: Directrices sobre la presentación de la documentación para un producto terminado multifuente (genérico): formato general: preparación de expedientes de productos en formato común para la documentación técnica.

INFORME 46 OMS- Serie 970- 2012

Anexo 1: Desarrollo de monografías según la farmacopea internacional

Anexo 2: Buenas Prácticas de Manufactura. Agua para uso farmacéutico

Anexo 3: Puntos a considerar en el desarrollo de productos farmacéuticos multifuente (genéricos)

Anexo 4: Directrices para la presentación de la documentación de un producto terminado farmacéutico multifuente (genérico) para el Programa de Precalificación de la OMS de Medicamentos: parte calidad

Anexo 5: Desarrollo de medicamentos pediátricos: Puntos a considerar en la formulación.

Anexo 6: Recomendaciones para los requisitos de calidad para la artemisinina como materia prima en la producción de ingredientes farmacéuticos activos antimaláricos.

INFORME 47 OMS- Serie 981- 2013

Anexo 1: Procedimiento de liberación de sustancias químicas de referencia internacional

Anexo 2: Directrices sobre gestión de riesgos de calidad (OMS)

Anexo 3: Directrices sobre las variaciones de un producto precalificado (OMS)

Anexo 4: Procedimiento de colaboración entre el programa de precalificación de medicinas de la OMS y las autoridades reguladoras de medicamentos nacionales, en la evaluación y el pronto registro nacional de productos farmacéuticos precalificados de la OMS.

ANEXO 2: Comparación informe 32 e informe 45 OMS

Informe 32 OMS (Anexo 1: Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
Req.	Capítulo 2: Prácticas adecuadas de fabricación de productos farmacéuticos (BPM)	Req.	Capítulo 2: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos
2.1.	<p>Dentro del concepto de Garantía de la Calidad, las prácticas adecuadas de fabricación constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Las reglamentaciones que rigen las PAF tienen por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos. Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada (en particular, por contaminantes imprevistos) y confusión (causada por la colocación de etiquetas equivocadas en los envases).</p> <p>El texto de las PAF exige:</p> <p>a) que todos los procesos de fabricación se definan claramente, se revisen sistemáticamente a la luz de la experiencia y se compruebe que son el medio de fabricar productos farmacéuticos que tengan la calidad adecuada para cumplir con las especificaciones;</p> <p>b) que se comprueben las etapas críticas de los procesos de fabricación y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos¹</p> <p>c) que se disponga de todos los medios necesarios, incluyendo los siguientes:</p> <p>i) personal adecuadamente calificado y capacitado;</p> <p>ii) infraestructura y espacio apropiados;</p> <p>iii) equipos y servicios adecuados;</p> <p>iv) materiales, envases y etiquetas correctos;</p> <p>v) procedimientos e instrucciones aprobados;</p> <p>vi) almacenamiento y transporte apropiado; y</p> <p>vii) personal, laboratorios y equipos adecuados para efectuar los controles durante el proceso de producción, bajo la responsabilidad de la gerencia de producción³;</p> <p>d) que las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sea específicamente aplicable a los medios de producción disponibles;</p> <p>e) que los operadores estén capacitados para efectuar correctamente los procedimientos;</p> <p>f) que se mantengan registros (en forma manual o por medio de aparatos de registro) durante la fabricación, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones</p>	2.1.	<p>Dentro del concepto de garantía de la calidad, las prácticas adecuadas de fabricación constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Las BPM están dirigidas principalmente a disminuir los riesgos inherentes a cualquier producción farmacéutica. Tales riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada (en particular, por Contaminantes imprevistos) y confusión (causada por la colocación de etiquetas equivocadas en los envases). Bajo las BPM:</p> <p>a) que todos los procesos de fabricación se definan claramente, se revisen sistemáticamente a la luz de la experiencia, y se compruebe que son el medio de fabricar productos farmacéuticos que tengan la calidad adecuada para cumplir con las especificaciones.</p> <p>b) Se realicen validaciones y calificaciones²</p> <p>c) que se disponga de todos los medios necesarios, incluyendo los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • personal adecuadamente calificado y capacitado; • infraestructura y espacio apropiados; • equipos y servicios adecuados; • apropiados materiales, envases, y etiquetas • procedimientos e instrucciones aprobados • almacenamiento y transporte apropiados; y • personal, laboratorios y equipos adecuados para efectuar los controles de proceso <p>d) que las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sea específicamente aplicable a los medios de producción disponibles.</p> <p>e) que los operadores estén capacitados para efectuar correctamente los procedimientos;</p> <p>f) que se mantengan registros (en forma manual o por medio de aparatos de registro) durante la fabricación, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones definidas han sido en realidad efectuados y que la cantidad y calidad del producto son las previstas; cualquier desviación significativa debe registrarse e investigarse exhaustivamente.</p> <p>g) que los registros referentes a la fabricación y distribución, los</p>

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
	<p>definidas han sido en realidad efectuados y que la cantidad y calidad del producto son las previstas; cualquier desviación significativa debe registrarse e investigarse exhaustivamente;</p> <p>g) que los registros referentes a la fabricación y distribución, los cuales permiten averiguar la historia completa de un lote, se mantengan de tal forma que sean completos y accesibles;</p> <p>h) que el almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de disminución de la calidad;</p> <p>i) que se establezca un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto, sea en la etapa de suministro o de venta;</p> <p>j) que se estudie toda queja contra un producto ya comercializado, como también que se investiguen las causas de los defectos de calidad y se adopten medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos para prevenir que los defectos se repitan.</p>		<p>cuales permiten averiguar la historia completa de un lote, se mantengan de tal forma que sean completos y accesibles.</p> <p>h) el correcto almacenamiento y distribución de los productos minimiza cualquier riesgo para su calidad.</p> <p>i) que se establezca un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto, sea en la etapa de suministro o de venta.</p> <p>j) que se estudie toda queja contra un producto ya comercializado como también que se investiguen las causas de los defectos de calidad, y se adopten medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos para prevenir la recurrencia.</p>
Capítulo 4: Higiene y Saneamiento			
4.1.	Cada uno de los aspectos de la fabricación de productos farmacéuticos debe ir acompañado de un elevado nivel de saneamiento e higiene, el cual debe abarcar al personal, instalaciones, equipos y aparatos, materiales y recipientes para la producción, productos de limpieza y desinfección y todo aquello que puede ser fuente de contaminación del producto. Todas las posibles fuentes de contaminación deben ser eliminadas mediante un programa amplio de saneamiento e higiene. (Con respecto a la higiene, véase la sección 10, "Personal", y al saneamiento, la sección 11 "Instalaciones").	3.1.	Un alto nivel de higiene y saneamiento debe ser practicado en todos los aspectos de la fabricación de productos farmacéuticos, el cual debe abarcar al personal, instalaciones, equipos y aparatos, materiales y recipientes para la producción, productos de limpieza y desinfección y todo aquello que puede ser fuente de contaminación del producto. Todas las posibles fuentes de contaminación deben ser eliminadas mediante un programa amplio de saneamiento e higiene. (Para la higiene personal consulte la sección 11 y para saneamiento consulte la sección 12, "Instalaciones").
Capítulo 10: Personal			
10.1.	Principio. El establecimiento y mantenimiento de un sistema de garantía de la calidad adecuado, como también la apropiada fabricación y control de los medicamentos dependen de los recursos humanos. De ahí que se debe contar con suficiente personal calificado para que el fabricante pueda realizar las tareas de las cuales es responsable. Todas las personas involucradas deben comprender claramente sus responsabilidades, las cuales deben determinarse por escrito. Además deben conocer los principios de las PAF que les incumben.	9.1.	Principio. El establecimiento y mantenimiento de un sistema de garantía de la calidad adecuado, como también la apropiada fabricación y control de los medicamentos dependen de los recursos humanos. De ahí que se debe contar con suficiente personal calificado para que el fabricante pueda realizar las tareas de las cuales es responsable. Las responsabilidades individuales deben ser claramente definidas y entendidas por las personas correspondientes y registradas en las descripciones⁴.
Generalidades			
10.2.	El fabricante debe contar con un número suficiente de empleados que posean la experiencia y las calificaciones adecuadas. Las responsabilidades encargadas a cada persona no deben ser tan	9.2.	El fabricante debe contar con un número suficiente de empleados que posean la experiencia y las calificaciones adecuadas. Las responsabilidades encargadas a cada persona no deben ser tan

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
	numerosas como para constituir un riesgo para la calidad		numerosas como para constituir un riesgo para la calidad.
10.3.	El fabricante debe preparar un organigrama y las tareas específicas de cada individuo deben definirse por escrito. Además, cada uno debe poseer la suficiente autoridad para cumplir con sus responsabilidades. Las respectivas tareas pueden ser delegadas, siempre que lo sean a personas idóneas. No debe haber vacíos ni superposiciones en las responsabilidades del personal en lo que respecta al cumplimiento de las PAF	9.3.	El personal responsable debe tener sus funciones específicas registradas en descripciones escritas y la autoridad necesaria para llevar a cabo sus responsabilidades ⁵ . Estas tareas pueden ser delegadas a personas designadas con un nivel de calificación satisfactorio ⁶ . No debe haber vacíos ni superposiciones en las responsabilidades del personal en lo que respecta a la aplicación de las PAF. El fabricante debe disponer de un organigrama ⁷
10.4.	Todo el personal debe conocer los principios que rigen las PAF con relación a su trabajo, y debe recibir adiestramiento inicial y continuado para satisfacer sus necesidades laborales, incluyendo capacitación en cuestiones relacionadas con la higiene. Se debe motivar al personal para que se esfuerce en establecer y mantener normas de calidad adecuadas	9.4.	Todo el personal debe considerar los principios que rigen las PAF que les afecta, deben recibir adiestramiento inicial y continuado, incluyendo instrucciones de higiene, relevantes a sus necesidades. Todo el personal debe ser motivado en el establecimiento y mantenimiento de altos estándares de calidad ⁸ .
10.5.	Deben adoptarse las medidas necesarias para impedir el ingreso de personas no autorizadas a las áreas de producción, almacenamiento y control de la calidad. El personal que no trabaja en dichas áreas no debe utilizarlas como pasillos para ir a otras áreas.	9.5.	Deben adoptarse las medidas necesarias para impedir el ingreso de personas no autorizadas a las áreas de producción, almacenamiento, y control de la calidad. El personal que no trabaja en dichas áreas no debe utilizarlas como pasillos para ir a otras áreas.
	Personal principal		Personal principal
10.6.	El personal principal incluye al jefe de producción, al jefe de control de la calidad y la(s) persona(s) autorizada(s). Normalmente, los cargos más importantes deben llenarse con personal de tiempo completo. El jefe de producción debe ser independiente del de control de la calidad. En compañías muy grandes, tal vez sea necesario delegar algunas de las funciones, pero la responsabilidad no puede ser delegada.	9.6.	El personal principal incluye al jefe de producción, al jefe de control de la calidad, y la(s) persona(s) autorizada(s). La unidad (s) de calidad típicamente comprenden las funciones de aseguramiento de calidad y control de calidad. En algunos casos, éstas podrían combinarse en un solo departamento. La persona autorizada también puede ser responsable de uno o más de estas unidad (s) de calidad ⁹ . Normalmente, los puestos claves deben ser ocupados por personal de tiempo completo. Los Jefes de producción y la unidad (s) de la calidad deben ser independientes entre sí ¹⁰ . En organizaciones grandes, puede ser necesario delegar algunas de las funciones; Sin embargo, la responsabilidad no se puede delegar.
10.7	El personal principal encargado de supervisar la fabricación de los productos farmacéuticos y el control de su calidad debe poseer una educación científica y experiencia práctica adecuada y acorde con las exigencias de la legislación nacional. Su educación debe incluir el estudio de una combinación adecuada de las siguientes ciencias: a) química (analítica u orgánica) o bioquímica, b) ingeniería química, c) microbiología, d) ciencias y tecnología farmacéutica, e) farmacología y toxicología, f) fisiología, o g) otras ciencias afines. Debe poseer también experiencia práctica en la fabricación y garantía de la calidad de los productos farmacéuticos. A fin de obtener esa experiencia, puede ser necesario un período preparatorio, durante el cual ejerzan	9.7.	El personal principal encargado de supervisar la producción y calidad de los productos farmacéuticos debe poseer una educación científica y experiencia práctica adecuada y acorde con las exigencias de la legislación nacional. Su educación debe incluir el estudio de una combinación adecuada de las siguientes ciencias: a) química (analítica u orgánica) o bioquímica, b) ingeniera química, c) microbiología, d) ciencias y tecnología farmacéuticas, e) farmacología y toxicología, f) fisiología,

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
	<p>sus responsabilidades bajo la orientación de un profesional. Un experto debe poseer educación científica y experiencia práctica que le permitan tener criterio profesional independiente, basado en la aplicación de principios científicos a los problemas prácticos que se planteen en la fabricación y control de la calidad de los productos farmacéuticos.</p>		<p>g) otras ciencias afines Debe poseer también experiencia práctica en la fabricación y garantía de la calidad de los productos farmacéuticos. A fin de obtener esa experiencia, puede ser necesario un período preparatorio, durante el cual ejerzan sus responsabilidades bajo la orientación de un profesional. Un experto debe poseer educación científica, y experiencia práctica que le permitan tener criterio profesional independiente, basado en la aplicación de principios científicos y entendimiento a los problemas prácticos que se planteen en la fabricación y control de la calidad de los productos farmacéuticos.</p>
10.8.	<p>Los jefes de los departamentos de producción y control de la calidad generalmente comparten algunas responsabilidades relacionadas con la calidad. Éstas pueden incluir, según las reglamentaciones de cada país.</p> <p>a) autorización de procedimientos escritos u otros documentos, incluyendo modificaciones; b) vigilancia y control del lugar de fabricación; c) higiene de la planta; d) validación del proceso y calibración de los instrumentos de análisis; e) capacitación, abarcando los principios de la garantía de calidad y su aplicación; f) aprobación y vigilancia de proveedores de materiales; g) aprobación y vigilancia de los fabricantes contractuales; h) establecimiento y vigilancia de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos; i) retención de registros; j) vigilancia del cumplimiento de las exigencias de las PAF; k) inspección, investigación y obtención de muestras, con el fin de controlar los factores que pudieran influir en la calidad de los productos</p>	9.8.	<p>Los jefes de los departamentos de producción y control de la calidad generalmente comparten algunas responsabilidades relacionadas con la calidad. Estas pueden incluir, según las reglamentaciones nacionales:</p> <p>a) autorización de procedimientos escritos u otros documentos, incluyendo modificaciones b) vigilancia y control del lugar de fabricación c) higiene de la planta d) validación del proceso y calibración de los instrumentos de análisis e) capacitación, abarcando los principios de la garantía de calidad y su aplicación; f) aprobación y vigilancia de proveedores de materiales; g) aprobación y vigilancia de los fabricantes contractuales h) establecimiento y monitoreo de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos i) Realización y evaluación de los controles en proceso¹¹ j) retención de registros; k) vigilancia del cumplimiento de las exigencias de las PAF; l) inspección, investigación y obtención de muestras con el fin de controlar los factores que pudiesen influir en la calidad de los productos</p>
10.9.	<p>El jefe del departamento de producción tiene generalmente las siguientes responsabilidades:</p> <p>a) asegurar que los productos se fabriquen y almacenen en concordancia con la documentación apropiada, a fin de obtener una calidad exigida; b) aprobar las instrucciones relacionadas con las operaciones de fabricación, incluyendo los controles durante el procesado y asegurar su estricto cumplimiento.</p>	9.9.	<p>El jefe del departamento de producción tiene generalmente las siguientes responsabilidades:</p> <p>a) asegurar que los productos se fabriquen y almacenen en concordancia con la documentación apropiada, a fin de obtener la calidad exigida b) aprobar las instrucciones relacionadas con las operaciones de fabricación, incluyendo los controles durante el procesado, y asegurar su estricto cumplimiento</p>

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
	<p>c) asegurar que los registros de producción sean evaluados y firmados por la persona designada, antes de que se pongan a disposición del departamento de control de la calidad;</p> <p>d) vigilar el mantenimiento del departamento en general, instalaciones y equipos;</p> <p>e) asegurar que se lleve a cabo las debidas comprobaciones del procesado y las calibraciones de los equipos de control, como también que esas comprobaciones se registren y que los informes estén disponibles;</p> <p>f) asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de producción y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.</p>		<p>c) asegurar que los registros de producción sean evaluados y firmados por la persona designada,</p> <p>d) vigilar el mantenimiento del departamento en general, instalaciones y equipos</p> <p>e) asegurar que se lleven a cabo procesos de validación y las calibraciones de los equipos de control, como también que esas comprobaciones se registren y que los informes estén disponibles;</p> <p>f) asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de producción, y que dicha capacitación se adapte a las necesidades</p>
10.10.	<p>El jefe del departamento de control de la calidad por lo general tiene las siguientes responsabilidades:</p> <p>a) Aprobar o rechazar las materias primas, de envasado, intermedios, a granel y productos acabados;</p> <p>b) Evaluar los registros de los lotes;</p> <p>c) Asegurar que se lleven a cabo todas las pruebas necesarias.</p> <p>d) Aprobar las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de pruebas y otros procedimientos de control de la calidad.</p> <p>e) Aprobar y controlar los análisis llevados a cabo por contrato.</p> <p>f) Vigilar el mantenimiento del departamento, las instalaciones y los equipos.</p> <p>g) Asegurar que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo las correspondientes a los procedimientos analíticos y de los equipos de control.</p> <p>h) Asegurar que se realice la capacitación inicial y continua del personal y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.</p>	9.10.	<p>El Jefe de Control de Calidad generalmente tiene las siguientes responsabilidades:</p> <p>a) aprobar o rechazar las materias primas, de envasado, intermedias, a granel, y productos acabados en relación con sus especificaciones;</p> <p>b) evaluar los registros de los lotes</p> <p>c) asegurar que se lleven a cabo todas las pruebas necesarias;</p> <p>d) aprobar las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de pruebas, y otros procedimientos de control de la calidad</p> <p>e) aprobar y controlar los análisis llevados a cabo por contrato</p> <p>f) vigilar el mantenimiento del departamento, las instalaciones y los equipos</p> <p>g) asegurar que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo las correspondientes a los procedimientos analíticos, y de los equipos de control</p> <p>h) asegurar que se realice la capacitación inicial y continua del personal, y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.</p> <p>i) establecimiento, implementación y mantenimiento del sistema de calidad</p> <p>j) supervisión de las auditorías internas regulares o auto inspecciones;</p> <p>k) participación en la auditoría externa (auditoría de proveedor);</p> <p>l) participación en programas de validación¹²</p>
		9.11.	<p>La persona autorizada es responsable de cumplir con los requerimientos técnicos regulatorios relativos a la calidad de los</p>

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
			productos terminados y de aprobar la liberación para la venta o suministro de los mismos ¹³
		9.12.	La evaluación de los productos terminados debe abarcar todos los factores pertinentes, incluyendo las condiciones de producción, los resultados de las pruebas durante el proceso, la fabricación (incluido el envasado) documentación, el cumplimiento de la especificación para el producto final, y una verificación del envasado final ¹⁴ .
		9.13.	El lote de producto no puede ser liberado para la venta o suministro, antes de la certificación por la persona autorizada (s). En algunos países, por ley, la liberación de los lotes es una tarea de la persona autorizada de la producción junto con la persona autorizada del control de calidad ¹⁵ .
		9.14.	<p>El responsable de aprobar el lote para su liberación, debe asegurar siempre que se han cumplido los siguientes requisitos:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) se cumplieron los requisitos de autorización de venta y fabricación para el lote de producto en cuestión. b) se siguieron los lineamientos y principios de las BPM, según lo establecen los lineamientos publicados por la OMS. c) los procesos de fabricación y control principales han sido validados, si son diferentes d) todos los chequeos y controles necesarios se han llevado a cabo y se ha tenido en cuenta las condiciones de producción y los registros de fabricación previo a la liberación de cualquier producto, todo cambio o desviación planificada en la fabricación o en el control de la calidad, ha sido notificado de acuerdo a un sistema bien definido. Estos cambios pueden requerir la notificación y aprobación por la autoridad regulatoria competente en materia de medicamentos. e) se han iniciado o llevado a cabo todos los muestreos adicionales, inspecciones, controles y chequeos que corresponda a fin de cubrir cambios y desviaciones planificadas. f) toda la documentación necesaria de producción y control de calidad ha sido completada y aprobada por supervisores entrenados en esas disciplinas. g) se llevan a cabo auditorías, auto inspecciones y verificaciones puntuales adecuadas, por parte de un staff entrenado y experimentado. h) el Jefe de Control de Calidad ha dado su aprobación i) todos los factores relevantes han sido considerados, incluyendo aquellos no vinculados específicamente al lote saliente bajo revisión. (por ej. subdivisión de lotes salientes que tienen un

Informe 32 OMS (Anexo 1: Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
			mismo origen, factores asociados con corridas de producción continuas) ¹⁶
		9.15.	La función de aprobar la liberación de un lote de producto puede ser delegada en alguien con la formación y experiencia apropiadas, designado a tal fin, quien liberará el producto de acuerdo a un procedimiento aprobado. Esto lo realiza normalmente aseguramiento de la calidad a través de la revisión del lote ¹⁷ .
	Capacitación		Capacitación
10.11.	El fabricante debe llevar a cabo la capacitación del personal sobre la base de un programa escrito preparado para todos los empleados cuyas responsabilidades incluyen el ingreso a las áreas de producción o los laboratorios de control (incluyendo el personal técnico, de mantenimiento y de limpieza) y también para todos aquéllos cuyas actividades puedan influir en la calidad del producto	10.1.	El fabricante debe proporcionar formación de acuerdo con un programa escrito para todo el personal, cuyas responsabilidades incluyen el ingreso a las áreas de producción o los laboratorios de control (incluyendo el personal técnico, de mantenimiento y de limpieza), y cualquier otro personal requerido
10.12.	Además de la capacitación básica acerca de la teoría y práctica de las PAF, el personal nuevo debe recibir capacitación adecuada a las responsabilidades que se le asigna. La capacitación debe ser continua y periódicamente debe evaluarse su efectividad. Los programas de capacitación deben estar al alcance de todo el personal y deben ser aprobados por el jefe de producción o el de control de la calidad, según corresponda. Asimismo, se debe llevar un registro de dichos programas	10.2.	Además de la capacitación básica acerca de la teoría y práctica de las PAF, el personal nuevo debe recibir capacitación adecuada a las responsabilidades que se le asignan. La capacitación debe ser continua y periódicamente debe evaluarse su efectividad. Los programas de capacitación deben estar disponibles. Los registros de la capacitación deben mantenerse ¹⁸ .
10.13.	Deben ofrecerse programas especiales de capacitación para el personal que trabaja en áreas donde existe peligro de contaminación, como por ejemplo, las áreas que deben permanecer limpias y aquéllas donde se manipulan materiales altamente activos, tóxicos y sensibles	10.3.	Deben recibir entrenamiento específico ¹⁹ , el personal que trabaja en áreas donde existe peligro de contaminación como, por ejemplo, en las áreas limpias, y aquellas donde se manipulan materiales altamente activos, tóxicos, infecciosos y sensibles
10.14.	Durante las sesiones de capacitación deben discutirse cuidadosamente el concepto de garantía de la calidad y todas aquellas medidas que puedan elevar la comprensión y aplicación de dicho concepto	10.4.	Durante las sesiones de capacitación deben discutirse cuidadosamente el concepto de garantía de la calidad y todas aquellas medidas que puedan elevar la comprensión y aplicación de dicho concepto
10.15.	Es preferible que a los visitantes y al personal no específicamente capacitado, no se les permita el ingreso a las áreas de producción y de control de calidad. Si ello es inevitable, esas personas deben ser bien informadas de antemano, especialmente acerca de las exigencias de higiene y de uso de ropas adecuadas. Además, dicho ingreso debe supervisarse cuidadosamente.	10.5.	Es preferible que a los visitantes y al personal no específicamente capacitado no se les permita el ingreso a las áreas de producción y de control de calidad. Si ello es inevitable, esas personas deben ser bien informadas de antemano, especialmente acerca de las exigencias de higiene personal y de uso de ropas adecuadas. Además, deben ser supervisadas.
		10.6	Los consultores y el personal contratado deberían estar calificados para los servicios que prestan. Debería incluirse esta evidencia en los registros de entrenamiento ²⁰

Informe 32 OMS (Anexo 1: Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
	Higiene Personal		Higiene de Personal
10.16.	Todo el personal, antes de ser contratado y durante el tiempo de empleo, debe someterse a exámenes médicos. Además, el personal que realice inspecciones visuales debe someterse a exámenes oculares.	11.1.	Todo el personal, antes de ser contratado y durante el tiempo de empleo, debe someterse a exámenes médicos. Además, el personal que realice inspecciones visuales debe someterse a exámenes oculares.
10.17.	Todo el personal debe recibir adiestramiento en las prácticas de la higiene personal. Todas las personas involucradas en el proceso de fabricación deben observar un alto nivel de higiene personal. En especial, se debe instruir al personal a que se laven las manos antes de ingresar a las áreas de producción. Se deben colocar carteles alusivos a esa obligación y se deben cumplir las instrucciones.	11.2.	Todo el personal debe recibir adiestramiento en las prácticas de la higiene personal. Todas las personas involucradas en el proceso de fabricación deben observar un alto nivel de higiene personal. En especial, se debe instruir al personal a que se laven las manos antes de ingresar a las áreas de producción. Se deben colocar carteles alusivos a esa obligación y se deben cumplir las instrucciones.
10.18.	Si una persona muestra signos de estar enferma o sufre lesiones abiertas, de tal forma que pueda verse afectada la calidad de los productos, no debe permitírsele manipular materias primas, de envasado o de procesado, o bien productos farmacéuticos, hasta que se considere que la condición ha desaparecido.	11.3.	Si una persona muestra signos de estar enferma o sufre lesiones abiertas, de tal forma que pueda verse afectada la calidad de los productos, no debe permitírsele manipular materias primas, de envasado, o de procesado, o bien productos farmacéuticos, hasta que se considere que la condición ha desaparecido.
10.19.	Se debe encarecer a todos los empleados a que informen a su supervisor inmediato acerca de condiciones (relativas a las instalaciones, equipos o personal) que consideren que puedan influir negativamente en los productos.	11.4.	Se debe instruir a todos los empleados a que informen a su supervisor inmediato acerca de condiciones (relativas a las instalaciones, equipos, o personal) que consideren que puedan influir negativamente en los productos.
10.20.	Se debe evitar el contacto de las manos del operario con materias primas, materiales primarios de envasado y productos intermedios o a granel.	11.5.	Se debe evitar el contacto de las manos del operario con materias primas, materiales primarios de envasado, y productos intermedios o a granel.
10.21.	Para asegurar la protección del producto contra la contaminación, el personal debe vestir ropas adecuadas a las labores que realiza, incluyendo cobertores para la cabeza. Una vez usadas, las ropas que volverán a usarse deben colocarse en contenedores separados y cerrados hasta que sean lavadas y si fuere necesario, desinfectadas o esterilizadas.	11.6.	Para asegurar la protección del producto contra la contaminación, el personal debe vestir ropas adecuadas a las labores que realiza, incluyendo cobertores para la cabeza. Una vez usadas, las ropas que volverán a usarse deben colocarse en contenedores separados y cerrados hasta que sean lavadas y, si fuere necesario, desinfectadas o esterilizadas.
10.22.	Debe prohibirse el fumar, comer, beber o masticar, como también el mantener plantas, alimentos, bebidas o elementos de fumar, o bien medicamentos personales en las áreas de producción, laboratorio y almacenamiento, o en cualquier otra área donde esas actividades puedan influir negativamente en la calidad de los productos.	11.7.	Debe prohibirse el fumar, comer, beber, o masticar, como también el mantener plantas, alimentos, bebidas o elementos de fumar, o bien medicamentos personales, en las áreas de producción, laboratorio y almacenamiento, o en cualquier otra área donde esas actividades puedan influir negativamente en la calidad de los productos.
10.23.	Los procedimientos relacionados con la higiene personal, incluyendo el uso de ropas protectoras, se aplican a todas las personas que ingresan a las áreas de producción, ya se trate de empleados temporales o permanentes, o no empleados, como por ejemplo empleados de contratistas, visitantes, administradores o inspectores.	11.8.	Los procedimientos relacionadas con la higiene personal, incluyendo el uso de ropas protectoras, se aplican a todas las personas que ingresan a las áreas de producción, ya se trate de empleados temporales o permanentes, o no empleados, como por ejemplo empleados de contratistas, visitantes, administradores o inspectores.
Req.	Capítulo 11: Instalaciones		Capítulo 12: Instalaciones
11.1.	Principio. Las instalaciones deben ser ubicadas, designadas, construidas, adaptadas y mantenidas de tal forma que sean	12.1.	Principios. Las instalaciones deben ser ubicadas, designadas, construidas, adaptadas, y mantenidas de tal forma que sean

Informe 32 OMS (Anexo 1: Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
	apropiadas para las operaciones que se realizarán en ellas. Es necesario que en su planificación y diseño se trate de reducir al mínimo el riesgo de error y de permitir una adecuada limpieza y mantenimiento del orden, a fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo y la suciedad y en general toda condición que pueda influir negativamente en la calidad de los productos.		apropiadas para las operaciones que se realizarán en ellas.
		12.2.	En la planificación y diseño se debe tratar de reducir al mínimo el riesgo de error, y de permitir una adecuada limpieza y mantenimiento del orden, a fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo y la suciedad, y en general toda condición que pueda influir negativamente en la calidad de los productos.
		12.3.	Cuando se genere polvo (p.ej. durante las operaciones de muestreo, pesada y mezclado, envasado de polvo), deberían tomarse medidas destinadas a evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza ²¹
	Generalidades		
11.2.	Las instalaciones deben estar ubicadas en un ambiente tal, que consideradas en conjunto con las medidas destinadas a proteger las operaciones de fabricación, ofrezcan el mínimo riesgo de contaminar materiales o productos	12.4.	Las instalaciones deben estar ubicadas en un ambiente tal que, consideradas en conjunto con las medidas destinadas a proteger las operaciones de fabricación, ofrezcan el mínimo riesgo de contaminar materiales o productos.
11.3.	Las instalaciones usadas para la fabricación de productos farmacéuticos deben estar diseñadas y construidas para facilitar el saneamiento adecuado.	12.5.	Las instalaciones usadas para la fabricación de productos farmacéuticos deben estar diseñadas y construidas para facilitar el saneamiento adecuado.
11.4.	Las instalaciones deben mantenerse en buen estado de conservación y se debe asegurar que las operaciones de mantenimiento y reparación no pongan en peligro la calidad de los productos. Las instalaciones deben limpiarse adecuadamente y en caso necesario, desinfectarse de acuerdo a procedimientos detallados por escrito.	12.6.	Las instalaciones deben mantenerse en buen estado de conservación, y se debe asegurar que las operaciones de mantenimiento y reparación no pongan en peligro la calidad de los productos.
		12.7.	Las instalaciones deben limpiarse adecuadamente y, en caso necesario, desinfectarse de acuerdo a procedimientos detallados por escrito. Deben mantenerse registros²².
11.5.	La provisión de electricidad y las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser tales que no influyan negativamente, ya sea directa o indirectamente, en los productos farmacéuticos durante su fabricación y almacenamiento, o en el funcionamiento apropiado de los equipos.	12.8.	La provisión de electricidad y las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser tales que no influyan negativamente, ya sea directa o indirectamente, en los productos farmacéuticos durante su fabricación y almacenamiento, o en el funcionamiento apropiado de los equipos.
11.6.	Las instalaciones deben ser diseñadas y equipadas de tal forma que ofrezcan la máxima protección contra el ingreso de insectos y animales.	12.9.	Las instalaciones deben ser diseñadas y equipadas de tal forma que ofrezcan la máxima protección contra el ingreso de insectos, pájaros y otros animales. Debe existir un procedimiento para control de roedores y plagas²³.
		12.10.	Las instalaciones deben diseñarse para asegurar el adecuado flujo de materiales y personal²⁴.
	Áreas accesorias		Áreas accesorias
11.7.	Las áreas destinadas a descanso y refrigerio deben estar separadas de las demás.	12.11.	Las áreas de descanso y refrigerio deben ser independientes de las áreas de fabricación y control²⁵.
11.8.	Las instalaciones destinadas al cambio de ropa y su guarda, como también las de limpieza y arreglo personal deben ser fácilmente accesibles y adecuadas al número de usuarios. Los baños no deben comunicarse directamente con las áreas de producción o	12.12.	Las instalaciones destinadas al cambio de ropa y su guarda, como también las de limpieza y arreglo personal, deben ser fácilmente accesibles y adecuadas al número de usuarios. Los baños no deben comunicarse directamente con las áreas de producción o

Informe 32 OMS (Anexo 1: Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
	almacenamiento.		almacenamiento.
11.9.	Si fuere posible, los talleres deben estar separados de las áreas de producción. Si las herramientas y repuestos se guardan en el área de producción, ellas deben guardarse en cuartos separados o en armarios destinados exclusivamente al efecto	12.13.	Si fuere posible, los talleres deben estar separados de las áreas de producción. Si las herramientas y repuestos se guardan en el área de producción, deben guardarse en cuartos separados o en armarios destinados exclusivamente al efecto.
11.10.	Los lugares destinados a los animales deben permanecer aislados de las demás áreas con entradas separadas (accesos para animales exclusivamente) y contar con aparatos de control del aire.	12.14.	Los lugares destinados a los animales deben permanecer aislados de las demás áreas con entradas separadas (accesos para animales exclusivamente) y contar con aparatos de control del aire.
	Áreas de almacenamiento		Áreas de almacenamiento
11.11.	Las áreas de almacenamiento deben poseer la capacidad suficiente para el almacenamiento ordenado de materiales y productos de diversas categorías, es decir, materiales de partida y de envasado, materiales intermedios y a granel; productos acabados, en cuarentena, autorizados para expedición, devueltos, o retirados del mercado.	12.15.	Las áreas de almacenamiento deben ser de capacidad suficiente para permitir el almacenamiento ordenado de las distintas categorías de materiales y productos con la adecuada separación y segregación²⁶ ; materiales de partida y de envasado, materiales intermedios y a granel; productos acabados, en cuarentena, autorizados para expedición, rechazados²⁷ , devueltos, o retirados del mercado
11.12.	Las áreas de almacenamiento deben diseñarse o adaptarse para asegurar las buenas condiciones de almacenamiento. En particular, deben estar limpias y secas y mantenidas a temperaturas aceptables. En los casos en que se requieran condiciones de almacenamiento especiales (determinada temperatura y humedad, por ejemplo), éstas deben establecerse, controlarse y vigilarse.	12.16.	Las áreas de almacenamiento deben diseñarse o adaptarse para asegurar las buenas condiciones de almacenamiento. En particular, deben estar limpias y secas, suficientemente iluminadas²⁸ y mantenidas a temperaturas aceptables. En los casos en que se requieren condiciones de almacenamiento especiales (determinada temperatura y humedad, por ejemplo), estas deben establecerse, controlarse, y vigilarse, y registrarse cuando proceda²⁹
11.13.	En los lugares de recepción y despacho, los productos y materiales deben estar protegidos de las condiciones del tiempo. Las áreas de recepción deben diseñarse y equiparse de tal forma que los contenedores de materiales puedan limpiarse si fuere necesario antes de su almacenamiento.	12.17.	Los lugares de recepción y despacho deben estar separados, los productos y materiales deben estar protegidos de las condiciones del tiempo. Las áreas de recepción deben diseñarse y equiparse de tal forma que los contenedores de materiales puedan limpiarse si fuere necesario antes de su almacenamiento.
11.14.	Las áreas separadas donde se almacenan los productos sometidos a cuarentena deben estar claramente marcadas y el acceso a las mismas debe limitarse al personal autorizado. Todo sistema destinado a sustituir a la cuarentena debe ofrecer condiciones equivalentes de seguridad.	12.18.	Las áreas separadas donde se almacenan los productos sometidos a cuarentena deben estar claramente marcadas y el acceso a las mismas debe limitarse al personal autorizado. Todo sistema destinado a sustituir a la cuarentena debe ofrecer condiciones equivalentes de seguridad.
11.15.	Normalmente debe existir un área de muestreo para las materias primas que esté separada de las demás. Si el muestreo se efectúa en el área de almacenamiento, debe hacerse de tal forma que se impida la contaminación y la contaminación cruzada³⁰.		
11.16.	El almacenamiento de materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos debe efectuarse por separado.	12.19.	El almacenamiento de materiales o productos rechazados, retirados del mercado, o devueltos debe efectuarse por separado.
11.17.	Los materiales sumamente activos, narcóticos, otros fármacos peligrosos y las sustancias que presentan riesgos especiales de uso indebido, incendio, o explosión deben almacenarse en lugares	12.20.	Los materiales sumamente activos y radioactivos³¹ , narcóticos, otros fármacos peligrosos, y las sustancias que presentan riesgos especiales de uso indebido, incendio, o explosión deben

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
	seguros y bien protegidos.		almacenarse en lugares seguros y bien protegidos
11.18.	Los materiales de envasado impresos son considerados sumamente importantes con respecto a la concordancia de los medicamentos con sus respectivas etiquetas y debe prestarse especial atención al almacenamiento seguro y resguardado de dichos materiales	12.21.	Los materiales de envasado impresos son considerados sumamente importantes con respecto a la concordancia de los medicamentos con sus respectivas etiquetas, y debe prestarse especial atención al muestreo ³² y al almacenamiento seguro y resguardado de dichos materiales
		12.22.	Normalmente debe existir un área de muestreo para las materias primas que esté separada de las demás. (Si el muestreo se efectúa en el área de almacenamiento, debe hacerse de tal forma que se impida la contaminación y la contaminación cruzada).
	Áreas de pesaje (pueden ser parte del área de almacenamiento o del área de producción)		Áreas de pesaje
11.19.	El pesaje de las materias primas y la estimación de su rendimiento mediante esa operación generalmente se realizan en áreas separadas destinadas al pesaje, con dispositivos especiales para controlar el polvo, por ejemplo	12.23.	El pesaje de las materias primas y la estimación de su rendimiento mediante esa operación se debe realizar en áreas separadas destinadas al pesaje, con dispositivos especiales para controlar el polvo, por ejemplo. (pueden ser parte del área de almacenamiento o del área de producción).
	Área de Producción		Área de Producción
11.20.	Con el objeto de reducir al mínimo el riesgo de peligro médico serio causado por la contaminación cruzada, se debe contar con instalaciones independientes y autónomas para la fabricación de ciertos productos farmacéuticos, tales como los materiales altamente sensibilizantes (la penicilina, por ejemplo) o preparaciones biológicas (microorganismos vivos, por ejemplo). La fabricación de algunos otros productos, tales como algunos antibióticos, hormonas, sustancias citotóxicas, productos farmacéuticos sumamente activos y productos no farmacéuticos, no debe efectuarse en las mismas instalaciones. Asimismo, la fabricación de venenos técnicos, tales como pesticidas y herbicidas, normalmente no debe efectuarse en instalaciones empleadas en la fabricación de productos farmacéuticos. En casos excepcionales, puede permitirse el principio del trabajo "en campaña" es decir con intervalos de tiempo y limpieza adecuada entre una y otra producción , en las mismas instalaciones, siempre que se tomen precauciones especiales; y se efectúen las validaciones necesarias	12.24.	Con el objeto de reducir al mínimo el riesgo de peligro médico serio causado por la contaminación cruzada, se debe contar con instalaciones independientes y autónomas para la fabricación de ciertos productos farmacéuticos, tales como los materiales altamente sensibilizantes (la penicilina, por ejemplo) o preparaciones biológicas (microorganismos vivos, por ejemplo). La fabricación de algunos otros productos, tales como algunos antibióticos, hormonas, sustancias citotóxicas, productos farmacéuticos sumamente activos, y ciertos productos no farmacéuticos, no debe efectuarse en las mismas instalaciones. En casos excepcionales, puede permitirse el principio el trabajo "en campaña", en las mismas instalaciones, siempre que se tomen precauciones especiales y se efectúen las validaciones necesarias (incluyendo validación de procesos de limpieza). La fabricación de venenos técnicos, tales como pesticidas y herbicidas, no debe efectuarse en instalaciones empleadas en la fabricación de productos farmacéuticos.
11.21.	Es preferible que las instalaciones estén ubicadas de tal forma que la producción pueda llevarse a cabo en un orden lógico y concordante con la secuencia de las operaciones de producción. Asimismo, deben reunir las condiciones exigidas de limpieza.	12.25.	Es preferible que las instalaciones estén ubicadas de tal forma que la producción pueda llevarse a cabo en un orden lógico y concordante con la secuencia de las operaciones de producción, y los niveles de limpieza requeridos.
11.22.	Las áreas de trabajo y de almacenamiento durante el procesado deben permitir la lógica ubicación de los equipos y materiales, de tal forma que se reduzca al mínimo el riesgo de confusión entre los distintos productos y sus componentes, se evite la contaminación	12.26.	Las áreas de trabajo y de almacenamiento durante el procesado deben permitir la lógica ubicación de los equipos y materiales, de tal forma que se reduzca al mínimo el riesgo de confusión entre los distintos productos y sus componentes, se evite la contaminación

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
	cruzada y se reduzca el riesgo de omisión y aplicación errónea de cualquiera de las operaciones de fabricación o control.		cruzada, y se reduzca el riesgo de omisión y aplicación errónea de cualquiera de las operaciones de fabricación o control.
11.23.	Los materiales primarios de envasado y los productos a granel intermedios que están expuestos al ambiente, las superficies interiores (paredes, pisos, y cielorrasos) deben tener un terminado suave y estar libres de grietas y aberturas y no despedir partículas. Además, deben ser fáciles de limpiar adecuadamente y si es necesario, de desinfectar.	12.27.	Los materiales primarios de envasado y los productos a granel intermedios que están expuestos al ambiente, las superficies interiores (paredes, pisos, y cielorrasos) deben tener un terminado suave y estar libres de grietas y aberturas, y no despedir partículas. Además, deben ser fáciles de limpiar adecuadamente y, si es necesario, de desinfectar
11.24.	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. Siempre que sea posible, por razones de mantenimiento, se debe tener acceso a los mismos desde fuera de las áreas de producción	12.28.	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. Siempre que sea posible, por razones de mantenimiento, se debe tener acceso a los mismos desde fuera de las áreas de producción
11.25.	Los drenajes deben ser de tamaño adecuado y no deben permitir la contracorriente. En lo posible se debe tratar de evitar la instalación de canales abiertos, pero si esto es inevitable, ellos deben ser de poca profundidad para facilitar la limpieza y la desinfección.	12.29.	Los drenajes deben ser del tamaño adecuado, diseñado y equipado para evitar el reflujo ³³ . Los canales abiertos deben evitarse en lo posible, pero si son necesarios deben ser superficiales para facilitar la limpieza y desinfección.
11.26.	Las áreas de producción deben tener una ventilación efectiva, con instalaciones de control de aire (incluyendo el control de la temperatura y donde sea necesario, de la humedad y de las filtraciones) adecuadas a los productos que en ellas se manipulan, a las operaciones realizadas y al ambiente exterior. Dichas áreas deben ser vigiladas regularmente durante el proceso de producción y fuera de él, con el fin de asegurar el cumplimiento de sus especificaciones de diseño.	12.30.	Las áreas de producción deben ser ventiladas efectivamente, con instalaciones de control de aire (incluyendo filtración de aire hasta un nivel suficiente para prevenir la contaminación y la contaminación cruzada ³⁴ , así como también control de temperatura y donde sea necesario, de la humedad) adecuadas a los productos que en ellas se manipulan, a las operaciones realizadas, y al ambiente exterior. Dichas áreas deben ser vigiladas regularmente durante el proceso de producción y fuera de él, con el fin de asegurar el cumplimiento de sus especificaciones de diseño
11.27.	Las instalaciones de envasado de productos farmacéuticos deben estar diseñadas y planificadas de tal forma que se eviten confusiones y contaminaciones cruzadas.	12.31.	Las instalaciones de envasado de productos farmacéuticos deben estar diseñadas y planificadas de tal forma que se eviten confusiones, contaminación o contaminaciones cruzadas
11.28.	Las áreas de producción deben estar bien iluminadas, especialmente donde se efectúan los controles en línea de producción.	12.32.	Las áreas de producción deben estar bien iluminadas, especialmente donde se efectúan los controles visuales en línea de producción.
	Capítulo 12: Equipos		Capítulo 13: Equipos
12.1.	Principio. Los equipos se deben diseñar, construir, adaptar, ubicar y mantener de conformidad a las operaciones que se habrán de realizar. El diseño y ubicación de los equipos deben ser tales que se reduzca al mínimo el riesgo de que se cometan errores y que se pueda efectuar eficientemente la limpieza y mantenimiento de los mismos, con el fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo y la	13.1.	Principio. Los equipos se deben diseñar, construir, adaptar, ubicar, y mantener de conformidad a las operaciones que se habrán de realizar. El diseño y ubicación de los equipos deben ser tales que se reduzca al mínimo el riesgo de que se cometan errores, y que se pueda efectuar eficientemente la limpieza y mantenimiento de los mismos, con el fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo y la

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
	suciedad y en general todo aquello que pueda influir negativamente en la calidad de los productos.		suciedad, y en general todo aquello que pueda influir negativamente la calidad de los productos.
12.2.	La instalación de los equipos se debe hacer de tal manera que el riesgo de error y contaminación sea mínimo.	13.2.	La instalación de los equipos se debe hacer de tal manera que el riesgo de error y contaminación sea mínimo.
12.3.	La tubería fija debe tener carteles que indiquen su contenido y si es posible, la dirección del flujo.	13.3.	La cañería fija debe tener carteles que indiquen su contenido y, si es posible, la dirección del flujo.
12.4.	Todas las tuberías y otros artefactos de servicios deben marcarse debidamente y cuando se trata de gases y líquidos, debe prestarse especial atención a que se empleen conexiones o adaptadores que no sean intercambiables entre sí.	13.4.	Todas las cañerías y otros artefactos de servicios deben marcarse debidamente y, cuando se trata de gases y líquidos, debe prestarse especial atención a que se empleen conexiones o adaptadores que no sean intercambiables entre sí.
12.5.	Para llevar a cabo las operaciones de producción y control se debe contar con balanzas y otros equipos de medición, dotados del alcance y precisión adecuados, los cuales deben ser calibrados conforme a un cronograma fijo.	13.5.	Para llevar a cabo las operaciones de producción y control se debe contar con balanzas y otros equipos de medición, dotados del alcance y precisión adecuados, los cuales deben ser calibrados conforme a un cronograma fijo.
12.6.	Los equipos de producción deben ser diseñados, mantenidos y ubicados de tal forma que puedan usarse para los fines previstos		
12.7.	El diseño de los equipos de producción debe ser tal que permita la limpieza fácil y completa sobre la base de un cronograma fijo	13.6.	Los equipos de producción deben ser limpiados a fondo con una frecuencia preestablecida ³⁵
12.8.	Los equipos e instrumentos del laboratorio de control deben ser adecuados a los procedimientos de análisis previstos	13.7.	Los equipos e instrumentos del laboratorio de control deben ser adecuados a los procedimientos de análisis previstos
12.9.	Deben seleccionarse instrumentos de limpieza y lavado que no constituyan fuente de contaminación	13.8.	Deben seleccionarse instrumentos de limpieza, lavado y secado que no constituyan fuente de contaminación.
12.10.	Los equipos de producción no deben presentar riesgos para los productos. Las partes de los equipos de producción que entran en contacto con el producto no deben ser reactivos, aditivos, ni absorbentes, hasta tal punto que puedan influir en la calidad del producto	13.9.	Los equipos de producción no deben presentar riesgos para los productos. Las partes de los equipos de producción que entran en contacto con el producto no deben ser reactivos, aditivos, ni absorbentes, hasta tal punto que puedan influir en la calidad del producto.
12.11.	Siempre que sea posible, los equipos defectuosos deben ser eliminados de las áreas de control de la calidad, o a lo menos identificados claramente como tales.	13.10.	Los equipos defectuosos deben ser eliminados de las áreas de control de la calidad, o al menos identificados claramente como tales
		13.11.	Se deberían emplear equipos cerrados siempre que sea posible. Donde se empleen equipos abiertos o se abran equipos cerrados, deberían tomarse precauciones para minimizar la contaminación
		13.12.	Los equipos deberían ser limpiados entre producciones de productos farmacéuticos diferentes de acuerdo a procedimientos de limpieza validados a los efectos de evitar la contaminación cruzada ³⁶
		13.13.	Se deben mantener planos/dibujos/diagramas actualizados de los equipos críticos y de los sistemas de apoyo crítico ³⁷
	Capítulo 13: Materiales		Capítulo 14: Materiales
13.1.	Principio. El principal objetivo de una fábrica de productos farmacéuticos es fabricar productos acabados para uso de los	14.1.	Principio. El principal objetivo de una fábrica de productos farmacéuticos es fabricar productos acabados para uso de los

Informe 32 OMS (Anexo 1: Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
	pacientes mediante una combinación de materiales (activos, auxiliares y de envasado). Se debe prestar atención especial a los materiales empleados		pacientes mediante una combinación de materiales (materias primas y material de envasado).
		14.2.	Los materiales incluyen materias primas, materiales de envasado, gases, solventes, reactivos y materiales de etiquetado ³⁸ .
	Generalidades		
		14.3.	Ningún material usado en operaciones tales como limpieza, lubricación de equipos, control de plagas, deben entrar en contacto directo con el producto. De ser posible, estos materiales deberían ser de un grado adecuado (por ej. alimentario) para minimizar los riesgos para la salud ³⁹ .
13.2.	Todos los materiales que ingresan a la fábrica deben ser sometidos a cuarentena inmediatamente después de su recepción o procesamiento, hasta que sea autorizado su uso o distribución	14.4.	Todos los materiales y productos terminados que ingresan, deben ser sometidos a cuarentena inmediatamente después de su recepción o procesamiento, hasta que sea autorizado su uso o distribución
13.3.	Todos los materiales y productos deben almacenarse en condiciones apropiadas establecidas por el fabricante y en un orden tal que pueda efectuarse la segregación de los lotes y la rotación de las existencias, según la regla de que los primeros que llegan son los primeros que salen.	14.5.	Todos los materiales y productos deben almacenarse en condiciones apropiadas establecidas por el fabricante, y en un orden tal que pueda efectuarse la segregación de los lotes y la rotación de las existencias según la regla de que los primeros que llegan son los primeros que salen.
		14.6.	El agua utilizada en la fabricación de productos farmacéuticos debe ser adecuado para su uso previsto ⁴⁰ .
	Materias primas		Materias primas
13.4.	La adquisición de las materias primas es una operación importante que debe involucrar a personal que posea conocimientos profundos acerca de los productos y sus proveedores.	14.7.	La adquisición de las materias primas es una operación importante que debe involucrar a personal que posea conocimientos profundos acerca de los productos y sus proveedores.
13.5.	Las materias primas deben adquirirse solamente de los proveedores que figuran en la especificación respectiva, y siempre que sea posible, directamente del productor. Se recomienda que el tema de las especificaciones establecidas por el fabricante para los materiales de partida sea discutido por éste con los proveedores. Es conveniente que el fabricante y los proveedores deliberen acerca de todos los aspectos de la producción y del control de materias primas, incluyendo la manipulación, etiquetado, requisitos de envasado, como también los procedimientos que deben observarse en caso de queja o rechazo.	14.8.	Las materias primas deben adquirirse únicamente de proveedores autorizados y, cuando sea posible, directamente del fabricante ⁴¹ . Se recomienda que el tema de las especificaciones establecidas por el fabricante para los materiales de partida sea discutido por este con los proveedores. Es conveniente que el fabricante y los proveedores deliberen acerca de todos los aspectos de la producción y del control de materias primas, incluyendo la manipulación, etiquetado, requisitos de envasado, como también los procedimientos que deben observarse en caso de queja o rechazo; y que estén contractualmente aceptado entre el fabricante y el proveedor ⁴² .
13.6.	En cada envío se deben revisar los contenedores para comprobar que el envase y el sello no hayan sido alterados y que haya concordancia entre el pedido, la nota de envío y las etiquetas del proveedor.	14.9.	En cada envío se deben revisar los contenedores para comprobar que el envase y el sello no hayan sido alterados, y que haya concordancia entre el pedido, la nota de envío, y las etiquetas del proveedor.
13.7.	Se deben revisar todos los materiales recibidos, para asegurar que el envío corresponda al pedido. Los contenedores deben limpiarse si	14.10.	Se deben revisar todos los materiales recibidos, para asegurar que el envío corresponda al pedido. Los contenedores deben limpiarse si

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
	fuere necesario y deben incluirse los datos correspondientes en las etiquetas.		fuera necesario, y deben incluirse los datos correspondientes en las etiquetas. Cuando se agreguen a los contenedores etiquetas adicionales, la información original no debe perderse.
13.8.	Cualquier daño en los contenedores u otro problema que pueda influir negativamente en la calidad de un producto debe registrarse y comunicarse al departamento de control de calidad para su debida investigación	14.11.	Cualquier daño en los contenedores u otro problema que pueda influir negativamente en la calidad de un producto debe registrarse y comunicarse al departamento de control de calidad para su debida investigación.
13.9.	Si un envío de materiales está compuesto de diversos lotes, cada lote debe considerarse independientemente para el muestreo, ensayo y autorización	14.12.	Si un envío de materiales está compuesto de diversos lotes, cada lote debe considerarse independientemente para el muestreo, ensayo, y autorización.
13.10.	Las materias primas del área de almacenamiento deben ser etiquetadas adecuadamente. Las etiquetas deben contener la siguiente información, como mínimo: a) el nombre con que ha sido designado el producto, y cuando fuere aplicable, el código de referencia; b) el(los) número(s) de los(s) asignado(s) por el proveedor y si lo(s) hubiere, el (los) número(s) de lote(s) asignado(s) por el fabricante al recibirlo(s); c) siempre que sea apropiado, la condición de los contenidos (en cuarentena, en prueba, autorizados, rechazados, devueltos, o retirados, por ejemplo); d) cuando corresponda; la fecha de caducidad o la fecha después de la cual se hace necesaria una nueva prueba En caso de que los sistemas de almacenamiento hayan sido totalmente computarizados, no es necesario que toda la información mencionada figure en la etiqueta en forma legible	14.13.	Las materias primas del área de almacenamiento deben ser etiquetadas adecuadamente. Las etiquetas deben contener la siguiente información, como mínimo: a) el nombre con que ha sido designado el producto y, cuando fuere aplicable, el código de referencia. b) el(los) número(s) de lote(s) asignado(s) por el proveedor y, si lo(s) hubiere, el (los) número(s) de lote(s) asignado(s) por el fabricante al recibirlo (s); Si los hubiere, documentado con el fin de garantizar la trazabilidad ⁴³ ; c) la condición de los contenidos (en cuarentena, en prueba, autorizados, rechazados, devueltos, o retirados, por ejemplo); d) cuando corresponda, la fecha de caducidad, o la fecha después de la cual se hace necesaria una nueva prueba En caso de que los sistemas de almacenamiento hayan sido totalmente computarizados, no es necesario que toda la información mencionada figure en la etiqueta en forma legible.
13.11.	Deben adoptarse procedimientos o medidas adecuados para asegurar la identidad del contenido de cada recipiente de materia prima. Asimismo, se deben identificar los recipientes de material a granel de los cuales se han retirado muestras.	14.14.	Deben adoptarse procedimientos o medidas adecuados para asegurar la identidad del contenido de cada recipiente de materia prima. Asimismo, se deben identificar los recipientes de material a granel de los cuales se han retirado muestras.
13.12.	Se deben utilizar exclusivamente materias primas autorizadas por el departamento de control de la calidad y que estén dentro de su tiempo de conservación.	14.15.	Se deben utilizar exclusivamente materias primas autorizadas por el departamento de control de la calidad, y que estén dentro de su tiempo de conservación.
13.13.	Las materias primas deben ser expedidas solamente por las personas designadas, de conformidad con un procedimiento escrito, a fin de asegurar que los materiales respectivos sean correctamente pesados y medidos y colocados en envases limpios y adecuadamente etiquetados	14.16.	Las materias primas deben ser expedidas solamente por las personas designadas, de conformidad con un procedimiento escrito, a fin de asegurar que los materiales respectivos sean correctamente pesados y medidos, y colocados en envases limpios y adecuadamente etiquetados.
13.14.	El peso y volumen de cada material expedido deben ser controlados y esta operación debe registrarse	14.17.	El peso y volumen de cada material expedido deben ser controlados y esta operación debe registrarse.
13.15.	Los materiales expedidos para cada lote del producto final deben	14.18.	Los materiales expedidos para cada lote del producto final deben

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
	mantenerse juntos y deben ser visiblemente etiquetados como tales		mantenerse juntos, y deben ser visiblemente etiquetados como tales
	Materiales de envasado		
13.16.	La adquisición, manipulación y control de los materiales primarios y de los materiales de envasado impresos debe efectuarse de la misma manera que en el caso de las materias primas.	14.19.	La adquisición, manipulación, y control de los materiales primarios y de los materiales de envasado impresos debe efectuarse de la misma manera que en el caso de las materias primas
13.17.	Se debe prestar especial atención a los materiales de envasado impresos. Deben almacenarse almacenados en condiciones seguras, a fin de impedir que personas no autorizadas tengan acceso a ellos. Para evitar confusión, las etiquetas sueltas y otros materiales sueltos deben almacenarse y transportarse en contenedores cerrados independientes. Los materiales de envasado deben expedirse solamente a las personas designadas, conforme a un procedimiento aprobado y documentado	14.20.	Se debe prestar especial atención a los materiales de envasado impresos. Deben mantenerse almacenados en condiciones seguras, a fin de impedir que personas no autorizadas tengan acceso a ellos. Debe usarse etiquetas en rollo siempre que sea posible⁴⁴ . Para evitar confusión, las etiquetas sueltas y otros materiales sueltos deben almacenarse y transportarse en contenedores cerrados independientes. Los materiales de envasado deben expedirse solamente a las personas designadas, conforme a un procedimiento aprobado y documentado
13.18.	A cada envío o lote de material impreso o de material primario de envasado se le debe asignar un número especial de referencia o marca de identificación	14.21.	A cada envío o lote de material impreso o de material primario de envasado se le debe asignar un número especial de referencia o marca de identificación.
13.19.	Todo material de envasado primario o material de envasado impreso desactualizado u obsoleto debe ser destruido y debe registrarse el destino que se le asigna	14.22.	Todo material de envasado primario o material de envasado impreso desactualizado u obsoleto debe ser destruido, y debe registrarse el destino que se le asigna.
13.20.	Antes de ser utilizados, todos los productos y materiales de envasado deben ser examinados en ocasión de su envío al departamento de envasado, en lo que respecta a su cantidad, identidad y conformidad con las respectivas instrucciones de envasado.	14.23.	Antes de ser utilizados, todos los productos y materiales de envasado deben ser examinados en ocasión de su envío al departamento de envasado, en lo que respecta a su cantidad, identidad, y conformidad con las respectivas instrucciones de envasado.
	Productos Intermedios y A Granel		Productos Intermedios y a granel
13.21.	Los productos intermedios y a granel deben ser mantenidos en condiciones apropiadas.	14.24.	Los productos intermedios y a granel deben ser mantenidos en condiciones apropiadas.
13.22.	Al ser recibidos, los productos intermedios y a granel adquiridos como tales, deben ser manejados como si fueran materias primas	14.25.	Al ser recibidos, los productos intermedios y a granel adquiridos como tales deben ser manejados como si fueran materias primas.
	Productos Acabados		Productos acabados
13.23.	Los productos acabados deben mantenerse en cuarentena hasta su expedición final, después de lo cual deben almacenarse como existencia utilizable, en las condiciones establecidas por el fabricante.	14.26.	Los productos acabados deben mantenerse en cuarentena hasta su expedición final, después de lo cual deben almacenarse como existencia utilizable, bajo las condiciones establecidas por el fabricante.
13.24.	La evaluación de los productos acabados y la documentación necesaria para que la venta de dichos productos sea autorizada se describen en la sección 5, "Prácticas adecuadas de control de la calidad"	14.27.	La evaluación de los productos acabados y la documentación necesaria para que la venta de dichos productos sea autorizada se describen en la sección 17, "Prácticas adecuadas de control de la calidad."

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
	Materiales Rechazados y Recuperados		Materiales rechazados, recuperados, reprocesados y reelaborados
13.25.	Los materiales y productos deben ser identificados como tales y almacenados separadamente en áreas restringidas. Deben ser devueltos a los proveedores o, cuando sea apropiado, reprocesados o eliminados. Cualquiera sea la determinación adoptada, ésta debe ser aprobada por la persona autorizada y debidamente registrada	14.28.	Los materiales y productos rechazados deben ser identificados como tales y almacenados separadamente en áreas restringidas. Deben ser devueltos a los proveedores o, cuando sea apropiado, reprocesados o eliminados, en el momento oportuno . Cualquiera sea la determinación adoptada, esta debe ser aprobada por la persona autorizada y debidamente registrada.
13.26.	Sólo en casos excepcionales habrá de reprocesarse los productos rechazados. El reprocesado será permitido solamente si no se ve afectada la calidad del producto, si se reúnen todas las especificaciones y si se efectúa de conformidad con un proceso bien definido y autorizado, una vez hecha la evaluación de los riesgos existentes. Se debe registrar el reprocesado y asignarse un nuevo número al lote reprocesado	14.29.	Solo en casos excepcionales habrá de reprocesarse o recuperarse ⁴⁶ los productos rechazados. Esto, será permitido solamente si no se ve afectada la calidad del producto, si se reúnen todas las especificaciones, y si se efectúa de conformidad con un proceso bien definido y autorizado, una vez hecha la evaluación de los riesgos existentes. Debe mantenerse registro de la reelaboración y recuperación . A un lote reprocesado debe darse un nuevo número de lote.
13.27.	Para poder introducir total o parcialmente lotes que reúnan las condiciones de calidad exigidas, en otro lote del mismo producto, en una etapa determinada de la fabricación, se necesita una autorización previa. Asimismo, para recuperar un lote por ese medio, debe hacerse de conformidad con un procedimiento determinado, una vez que se hayan evaluados los riesgos, inclusive la posibilidad de que la operación influya en el tiempo de conservación del producto . La recuperación del lote debe registrarse	14.30.	Para poder introducir total o parcialmente lotes, que reúnan las condiciones de calidad exigidas en otro lote del mismo producto, en una etapa determinada de la fabricación, se necesita una autorización previa. Asimismo para recuperar un lote por ese medio debe hacerse de conformidad con un procedimiento determinado, una vez que se hayan evaluados los riesgos, incluyendo cualquier posible efecto sobre la vida útil . La recuperación del lote debe registrarse.
13.28.	El departamento de control de la calidad debe tener presente la necesidad de llevar a cabo pruebas adicionales de cualquier producto que haya sido reprocesado, o bien de un producto en el cual se haya incorporado un producto reprocesado	14.31.	El departamento de control de la calidad debe tener presente la necesidad de llevar a cabo pruebas adicionales de cualquier producto que haya sido reprocesado, o bien de un producto en el cual se haya incorporado un producto recuperado .
	Productos Retirados		Productos Retirados
13.29.	Los productos retirados deben ser identificados y almacenados separadamente en un área segura, hasta que se decida su destino. Esta decisión debe adoptarse lo más pronto posible.	14.32.	Los productos retirados deben ser identificados y almacenados separadamente en un área segura, hasta que se decida su destino. Ésta decisión debe adoptarse lo más pronto posible.
	Productos devueltos		Productos devueltos
13.30.	Los productos provenientes del mercado que hayan sido devueltos deben ser eliminados, a menos que se tenga la certeza de que su calidad es satisfactoria; podrá considerarse su reventa, su re-etiquetado o su inclusión en un lote subsiguiente , una vez que haya sido evaluado por el departamento de control de la calidad, de conformidad con un procedimiento escrito. En esa evaluación deberá tenerse en cuenta la naturaleza del producto, cualquier condición especial de almacenamiento que requiera, la condición en que se	14.33.	Los productos provenientes del mercado que hayan sido devueltos deben ser eliminados, a menos que se tenga la certeza de que su calidad es satisfactoria; podrá considerarse su reventa, su re-etiquetado o cualquier acción , una vez que haya sido evaluado por el departamento de control de la calidad; de conformidad con un procedimiento escrito. En esa evaluación deberá tenerse en cuenta la naturaleza del producto, cualquier condición especial de almacenamiento que requiera, la condición en que se encuentra y su

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
	encuentra y su historia y el tiempo transcurrido desde su expedición. En caso de existir alguna duda con respecto a la calidad del producto, no podrá considerarse apto para un nuevo despacho o uso, aun cuando pueda ser posible un reprocesado químico básico para recuperar el ingrediente activo. Todas las acciones efectuadas deben registrarse debidamente		historia, y el tiempo transcurrido desde su expedición. En caso de existir alguna duda con respecto a la calidad del producto, no podrá considerarse apto para un nuevo despacho o uso. Cualquier acción tomada debe registrarse debidamente.
	Materiales desechados		Materiales desechados
13.38.	Deben adoptarse las medidas necesarias para el almacenamiento apropiado y seguro de los materiales desechados a ser eliminados. Las sustancias tóxicas y los materiales inflamables deben almacenarse en contenedores de adecuado diseño, separados y cerrados, de conformidad a la legislación de cada país.	14.44.	Deben adoptarse las medidas necesarias para el almacenamiento apropiado y seguro de los materiales desechados hasta ser eliminados. Las sustancias tóxicas y los materiales inflamables deben almacenarse en contenedores de adecuado diseño, separados, y cerrados, de conformidad con la legislación nacional.
13.39.	No se debe permitir la acumulación de materiales desechados. Deben ser recolectados en receptáculos adecuados para su traslado a los puntos de retiro fuera de los edificios, y deben ser eliminados en forma inocua y sanitaria, a intervalos regulares y frecuentes	14.45.	No se debe permitir la acumulación de materiales desechados. Deben ser recolectados en recipientes adecuados para su traslado a los puntos de retiro fuera de los edificios, y deben ser eliminados en forma inocua y sanitaria, a intervalos regulares y frecuentes.
	Miscelánea		Miscelánea
13.40.	No se debe permitir que insecticidas, agentes de fumigación y materiales de saneamiento contaminen equipos, materias primas, materiales de envasado, materiales de procesado, o productos acabados	14.46.	No se debe permitir que rodenticidas , insecticidas, agentes de fumigación, y materiales de saneamiento contaminen equipos, materias primas, materiales de envasado, materiales de procesado, o productos acabados.
	Capítulo 14: Documentación		Capítulo 15: Documentación
14.1.	Principio. La buena documentación es una parte esencial del sistema de garantía de la calidad y por tanto, debe estar relacionada con todos los aspectos de las PAF. Tiene por objeto definir las especificaciones de todos los materiales y métodos de fabricación e inspección; asegurar que todo el personal involucrado en la fabricación sepa lo que tiene que hacer y cuándo hacerlo; asegurar que todas las personas autorizadas posean toda la información necesaria para decidir acerca de la autorización de la venta de un lote de medicamentos y proporcionar a la auditoría los medios necesarios para investigar de la historia de un lote sospechoso de tener algún defecto. El diseño y la utilización de un documento dependen del fabricante. En algunos casos todos o algunos de los documentos mencionados a continuación podrán integrar un conjunto de documentos, pero por lo general permanecerán separados.	15.1.	Principio. Una buena documentación es una parte esencial del sistema de garantía de calidad y, como tal, debe existir para todos los aspectos de las BPM. Tiene por objeto definir las especificaciones y procedimientos de todos los materiales y métodos de fabricación e inspección; asegurar que todo el personal involucrado en la fabricación sepa lo que tiene que hacer y cuándo hacerlo; asegurar que todas las personas autorizadas posean toda la información necesaria para decidir acerca de la autorización de la venta de un lote de medicamentos, para garantizar la existencia de evidencia documental, trazabilidad, proporcionar registros y permita a la auditoría la investigación. Asegura la disponibilidad de los datos necesarios para la validación, revisión y análisis estadístico⁴⁶. El diseño y la utilización de un documento depende del fabricante. En algunos casos todos o algunos de los documentos mencionados a continuación podrán integrar un conjunto de documentos, pero por lo general permanecerán separados.
	Generalidades		Generalidades
14.2.	Todos los documentos deben ser diseñados, revisados y distribuidos cuidadosamente. Deben cumplir con las exigencias pertinentes enunciadas en las autorizaciones de fabricación y comercialización.	15.2.	Todos los documentos deben ser diseñados, revisados, y distribuidos cuidadosamente. Deben cumplir con las exigencias pertinentes enunciadas en las autorizaciones de fabricación y

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
			comercialización.
14.3.	Los documentos deben ser aprobados, firmados y fechados por las personas autorizadas. Ningún documento debe modificarse sin autorización.	15.3.	Los documentos deben ser aprobados, firmados, y fechados por las personas autorizadas y apropiadas . Ningún documento debe modificarse sin autorización y aprobación .
14.4.	El contenido de los documentos debe estar libre de expresiones ambiguas: deben expresarse claramente el título, la naturaleza y el propósito. Deben redactarse en forma ordenada y deben ser fáciles de verificar. Las copias de los mismos deben ser claras y legibles. Los documentos de trabajo reproducidos a partir de los originales no deben contener errores originados en el proceso de reproducción.	15.4.	El contenido de los documentos debe estar libre de expresiones ambiguas: deben expresarse claramente el título, la naturaleza y el propósito. Deben redactarse en forma ordenada y deben ser fáciles de verificar. Las copias de los mismos deben ser claras y legibles. Los documentos de trabajo reproducidos a partir de los originales no deben contener errores originados en el proceso de reproducción.
14.5.	Los documentos deben revisarse regularmente y mantenerse actualizados. Si se modifica un documento, se debe establecer un sistema por el cual se impida el uso accidental de documentos que ya hayan sido modificados.	15.5.	Los documentos deben revisarse regularmente y mantenerse actualizados. Si se modifica un documento, se debe establecer un sistema por el cual se impida el uso accidental de documentos que ya hayan sido modificados. Los documentos obsoletos deben ser retenidos durante un período específico de tiempo⁴⁷ .
14.6.	Cuando en un documento deben ingresarse datos, éstos deben ser claros, legibles, e indelebles. Debe haber suficiente espacio para el ingreso de todos los datos solicitados	15.6.	Cuando en un documento deben ingresarse datos, estos deben ser claros, legibles, e indelebles. Debe haber suficiente espacio para el ingreso de todos los datos solicitados.
14.7.	Si se modifica un documento, la modificación debe ser firmada y fechada y se debe poder leer la información original que ha sido modificada. En caso que sea apropiado, debe expresarse el motivo de la modificación	15.7.	Si se modifica un documento, la modificación debe ser firmada y fechada, y se debe permitir leer la información original que ha sido modificada. Cuando sea apropiado, debe registrarse el motivo de la modificación.
14.8.	Debe mantenerse un registro de todas las acciones efectuadas o completadas, de tal forma que se pueda tomar conocimiento de todas las actividades importantes relacionadas con la fabricación de productos farmacéuticos. Todos los registros, incluyendo los referentes a los procedimientos normalizados de operación, se deben mantener por un año, como mínimo, después de la fecha de caducidad del producto acabado	15.8.	Los registros deben hacerse o ser completados cuando se toma alguna acción, de tal manera que todas las actividades significativas con respecto a la fabricación de productos farmacéuticos sean trazables⁴⁸ . Los registros deben conservarse durante al menos un año después de la fecha de caducidad del producto terminado
14.9.	Está permitido registrar datos por medio de sistemas electrónicos de procesamiento de datos, o bien por sistemas fotográficos u otros medios confiables. Las fórmulas maestras y los procedimientos normalizados de operación detallados que se refieran al sistema en uso deben estar disponibles y debe verificarse la exactitud de los registros. Si la documentación se maneja a través de métodos de procesamiento de datos, sólo las personas autorizadas podrán ingresar nuevos datos a la computadora o modificar los existentes y se debe mantener un registro de las modificaciones y supresiones; para el acceso al sistema debe establecerse una contraseña u otro medio de restringirlo y el ingreso de datos importantes debe verificarse independientemente. Los registros de lotes archivados electrónicamente deben ser protegidos mediante una grabación de	15.9.	Está permitido registrar datos por medio de sistemas electrónicos de procesamiento de datos, o bien por sistemas fotográficos u otros medios confiables. Las fórmulas maestras y los procedimientos normalizados de operación detallados que se refieran al sistema en uso deben estar disponibles, y debe verificarse la exactitud de los registros. Si la documentación se maneja a través de métodos de procesamiento de datos, las personas autorizadas podrán ingresar nuevos datos en la computadora o modificar los existentes, y se debe mantener un registro de las modificaciones y supresiones; el acceso al sistema debe ser restringido mediante contraseñas u otros medios, y el ingreso de datos importantes debe verificarse independientemente. Los registros de lotes archivados electrónicamente deben ser protegidos mediante una grabación de

Informe 32 OMS (Anexo 1: Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
	reserva en cinta magnética, microfilm, impresos, u otros medios. Es especialmente importante que, durante el período de retención, pueda disponerse fácilmente de los datos pertinentes.		reserva en cinta magnética, microfilm, impresos, u otros medios. Es especialmente importante que, durante el período de retención, pueda disponerse fácilmente de los datos pertinentes.
	Documentos exigidos		Documentos exigidos
	Etiquetas		Etiquetas
14.10.	Las etiquetas colocadas en los recipientes, equipos, o instalaciones deben ser claras e inequívocas y preparadas de conformidad con el formato establecido por la compañía. A menudo resulta conveniente que en las etiquetas se usen colores, además de palabras, para indicar la condición en que se encuentra el producto (en cuarentena, aceptado, rechazado, o estéril, por ejemplo).	15.10.	Las etiquetas colocadas en los recipientes, equipos, o instalaciones deben ser claras e inequívocas, y preparadas de conformidad con el formato establecido por la compañía. A menudo resulta conveniente que además de palabras en las etiquetas se utilicen colores para indicar su estado (en cuarentena, aceptado, rechazado, o estéril).
14.11.	Todos los productos farmacéuticos acabados deben ser identificados mediante la etiqueta, de la forma exigida por las leyes del país respectivo y conteniendo los siguientes datos, como mínimo: a) el nombre del producto farmacéutico; b) una lista de los ingredientes activos (con sus respectivas denominaciones comunes internacionales, cuando corresponda), con indicación de la cantidad de cada uno, y una declaración de los contenidos netos, como por ejemplo, el número de unidades farmacéuticas, peso, o volumen; c) número de lote asignado por el fabricante; d) fecha de caducidad, en forma no codificada; e) condiciones especiales de almacenamiento o manipulación que pudieran ser necesarias; f) indicaciones de uso y advertencias o precauciones que pudieran ser necesarias y g) nombre y dirección del fabricante o de la compañía o la persona responsable de colocar el producto en el mercado	15.11.	Todos los productos farmacéuticos acabados deben ser identificados mediante la etiqueta, de la forma exigida por la legislación nacional, y conteniendo los siguientes datos, como mínimo a) el nombre del producto farmacéutico; b) una lista de los ingredientes activos (con sus respectivas denominaciones comunes internacionales, cuando corresponda) con indicación de la cantidad de cada uno y una declaración de los contenidos netos, como, por ejemplo, el número de unidades farmacéuticas, peso o volumen. c) número de lote asignado por el fabricante; d) fecha de caducidad en forma no codificada; e) condiciones especiales de almacenamiento o manipulación que pudieran ser necesarias f) indicaciones de uso, y advertencias o precauciones que pudieran ser necesarias; g) nombre y dirección del fabricante o de la compañía o la persona responsable de colocar el producto en el mercado.
	Especificaciones para las Materias Primas y de Envasado		Especificaciones para los materiales de partida y de envasado
14.18	Las especificaciones para las materias primas y primarios, o para los materiales de envasado impresos, deben contener, cuando sea pertinente, una descripción de los materiales, incluyendo: a) el nombre designado (la denominación común internacional, cuando corresponda) y el código de referencia interna; b) la referencia, si la hubiere, a una monografía de la farmacopea, y c) normas de calidad y cantidad, con los límites de aceptación. Según las prácticas de la compañía, pueden agregarse otros datos a las especificaciones, tales como: a) datos referentes al proveedor y al productor original de los materiales; b) una muestra de los materiales impresos;	15.18.	Las especificaciones para los materiales de partida y primarios, o para los materiales de envasado impresos, deben contener, cuando sea pertinente, una descripción de los materiales, incluyendo: a) el nombre designado (la denominación común internacional, cuando corresponda) y el código de referencia interna. b) la referencia, si la hubiere, a una monografía de la farmacopea; y c) requerimientos cualitativos y cuantitativos, con los límites de aceptación. Según las prácticas de la compañía, pueden agregarse otros datos a las especificaciones, tales como: a) datos referentes al proveedor y al productor original de los materiales;

Informe 32 OMS (Anexo 1: Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
	<p>c) instrucciones para el muestreo y las pruebas, o una referencia a los procedimientos;</p> <p>d) condiciones de almacenamiento y precauciones que deben tomarse;</p> <p>e) el tiempo máximo de almacenamiento permitido antes de un nuevo examen.</p> <p>Los materiales de envasado deben conformarse a las especificaciones, destacando la importancia de que dichos materiales sean compatibles con el producto farmacéutico que contienen. Los materiales deben examinarse para verificar si no tienen defectos importantes, como también si las marcas que los identifican son correctas.</p>		<p>b) una muestra de los materiales impresos;</p> <p>c) instrucciones para el muestreo y las pruebas, o una referencia a los procedimientos;</p> <p>d) condiciones de almacenamiento y precauciones</p> <p>e) el tiempo máximo de almacenamiento permitido antes de un nuevo examen</p> <p>Los materiales de envasado deben conformarse a las especificaciones, y deben ser compatibles con el material y producto farmacéutico que contienen. Los materiales deben examinarse para cumplir con la especificación, verificar si no tienen defectos, como también si las marcas que los identifican son correctas.</p>
	14.19. Los documentos que describen los procedimientos de prueba se debe indicar la frecuencia exigida para la revaloración de cada una de las materias primas, según lo determine su estabilidad	15.19.	En los documentos que describen los procedimientos de prueba se debe indicar la frecuencia exigida para la revaloración de cada una de las materias primas, según lo determine su estabilidad.
Especificaciones para Productos Intermedios y a Granel		Especificaciones para productos intermedios y a granel	
14.20.	Se debe contar con especificaciones para los productos intermedios y a granel en caso de que éstos sean adquiridos o expedidos, o si los datos obtenidos de los productos intermedios se utilizan en la evaluación del producto final. Dichas especificaciones deben ser similares a las especificaciones para las materias primas o para los productos acabados, como corresponda	15.20.	Se debe contar con especificaciones para los productos intermedios y a granel. Dichas especificaciones deben ser similares a las especificaciones para las materias primas o para los productos acabados, como corresponda.
Especificaciones para Productos Acabados		Especificaciones para productos acabados	
14.21.	Las especificaciones para productos acabados deben incluir: <p>a) el nombre designado del producto y el código de referencia, si corresponde;</p> <p>b) el(los) nombre(s) designado(s) del(los) ingrediente(s) activo(s) (y si corresponde, la(s) denominación(es) común(es) internacional(es));</p> <p>c) La fórmula o una referencia a la fórmula;</p> <p>d) Una descripción de la forma farmacéutica y detalles del envase;</p> <p>e) Instrucciones para efectuar el muestreo y las pruebas, o una referencia a estos procedimientos;</p> <p>f) Las normas de calidad y de cantidad, con los límites de aceptabilidad;</p> <p>g) condiciones de almacenamiento y precauciones cuando sea aplicable.</p> <p>h) Tiempo de vida útil</p>	15.21.	Las especificaciones para productos acabados deben incluir: <p>a) el nombre designado del producto y el código de referencia, si corresponde</p> <p>b) el (los) nombre(s) designado(s) del (los) ingrediente(s) activo(s) (y, si corresponde, con la(s) denominación(es) común(es) internacional(es));</p> <p>c) la fórmula o una referencia a la fórmula;</p> <p>d) una descripción de la forma farmacéutica y detalles del envase;</p> <p>e) instrucciones para efectuar el muestreo y las pruebas, o una referencia a estos procedimientos</p> <p>f) Los requerimientos cualitativos y cuantitativos, con los límites de aceptabilidad.</p> <p>g) Las condiciones de almacenamiento y precauciones, cuando corresponda.</p> <p>h) el período de conservación</p>
Fórmula Maestra		Fórmula Maestra	
14.22.	La fórmula maestra autorizada deberá existir para cada producto y tamaño de lote que vaya a ser fabricado	15.22.	Se debe contar con una fórmula maestra oficialmente autorizada para cada producto y tamaño de lote a fabricar

Informe 32 OMS (Anexo 1: Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
14.23.	<p>La fórmula maestra deberá incluir:</p> <p>a) Nombre completo del producto, con el código y referencia del producto, dado en las especificaciones.</p> <p>b) Descripción de la forma farmacéutica, dosis, contenido de principio activo y tamaño del lote.</p> <p>c) Lista de todos los materiales a ser utilizados (con nombre genérico cuando sea aplicable) y la cantidad de cada uno. Si la sustancia es exclusiva, indicar el nombre y la referencia.</p> <p>d) Las especificaciones esperadas para el producto final, con los límites de aceptación y las de los productos intermedios relevantes, cuando sea aplicable</p> <p>e) Descripción de los procesos y localización de los principales equipos a ser utilizados.</p> <p>f) El método o referencia de los métodos utilizados en la preparación crítica de los equipos. Por ejemplo, limpieza (especialmente después de la elaboración, o cambio de producto), acondicionamiento, calibración, esterilización etc.</p> <p>g) Descripción detallada, paso a paso, de las instrucciones del proceso. (Ej: chequeo de materiales, preparamiento, secuencia de la adición de materiales, tiempo de mezcla, temperaturas etc.).</p> <p>h) Las instrucciones para los controles en proceso, con sus respectivos límites.</p> <p>i) Cuando sea necesario, los requisitos para almacenamiento del producto, incluyendo el envase, etiquetado y las condiciones especiales de almacenamiento.</p> <p>j) Las precauciones especiales que deben observarse.</p>	15.23.	<p>La fórmula maestra debe incluir:</p> <p>a) el nombre del producto, con un código de referencia del producto, que se refiera a su especificación;</p> <p>b) Una descripción de la forma farmacéutica, potencia del producto y tamaño del lote;</p> <p>c) una lista de materias primas a emplearse (y si corresponde con sus respectivas denominaciones comunes internacionales), indicando la cantidad de cada una, usando el nombre y referencia que son únicos para cada material (se debe hacer mención de cualquier sustancia que pueda desaparecer durante el procesado);</p> <p>d) una declaración del rendimiento esperado final, con los límites de aceptabilidad y de los rendimientos intermedios pertinentes, en los casos que corresponda;</p> <p>e) una indicación del lugar del procesado y de los principales equipos a ser empleados;</p> <p>f) los métodos, o una referencia a los mismos, a ser usados para la preparación y operación de equipos críticos, como limpieza, por ejemplo (especialmente después de un cambio de producto), ensamblaje, calibración, esterilización, uso.</p> <p>g) instrucciones detalladas de los pasos a seguir en el procesado (inspección de materiales, tratamientos previos, secuencia para adicionar materiales, tiempo de mezclado y temperaturas.</p> <p>h) instrucciones para cualquier control durante el procesado con sus límites;</p> <p>i) Cuando fuere necesario, los requerimientos para el almacenamiento de los productos, incluyendo el contenedor, el etiquetado y cualquier condición especial de almacenamiento.</p> <p>j) precauciones especiales que deben adoptarse.</p>
	Instrucciones de Envasado		Instrucciones de Envasado
14.25.	<p>Se debe contar con instrucciones de envasado autorizadas oficialmente para cada producto, tamaño del envase y tipo de producto. Normalmente ellas deben incluir, o hacer referencia a:</p> <p>a) El nombre del producto</p> <p>b) Una descripción de su forma farmacéutica, potencia y método de aplicación, cuando corresponda.</p> <p>c) El tamaño del envase, en lo que respecta a su número, peso, o volumen del producto en el recipiente final.</p> <p>d) Una lista completa de todos los materiales de envasado exigidos para un lote de tamaño normal, incluyendo cantidades, tamaños y tipos, con el código o número de referencia relacionados con las especificaciones para cada material de envasado.</p> <p>e) Cuando sea apropiado, un ejemplo o copia de los materiales</p>	15.24.	<p>Se debe contar con instrucciones de envasado autorizadas oficialmente para cada producto, tamaño del envase y tipo de producto. Normalmente, deben incluir o hacer referencia a:</p> <p>a) el nombre del producto</p> <p>b) una descripción de su forma farmacéutica, potencia y método de aplicación cuando corresponda;</p> <p>c) el tamaño del envase en lo que respecta a su número, peso o volumen del producto en el recipiente final</p> <p>d) una lista completa de todos los materiales de envasado exigidos para un lote de tamaño normal, incluyendo cantidades, tamaños y tipos, con el código o número de referencia relacionados con las especificaciones para cada material de envasado;</p> <p>e) cuando sea apropiado, un ejemplo o copia de los materiales</p>

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
	<p>impresos de envasado correspondientes, con indicación del lugar donde se ha colocado el número de lote y la fecha de caducidad del producto.</p> <p>f) Precauciones especiales a ser observadas, incluyendo un cuidadoso examen del área de envasado y de los equipos, a fin de cerciorarse de que la línea de producción esté en condiciones adecuadas, antes de comenzar las operaciones.</p> <p>g) Una descripción de la operación de procesado, incluyendo cualquier operación subsidiaria importante y de los equipos a ser utilizados.</p> <p>h) Detalles acerca de controles durante el procesado, con instrucciones para el muestreo y los límites de aceptabilidad.</p>		<p>impresos de envasado y muestras, con indicación del lugar donde se han colocado el número de lote y la fecha de caducidad del producto que ha sido marcado.</p> <p>f) precauciones especiales a ser observadas, incluyendo un cuidadoso examen del área de envasado y de los equipos, a fin de cerciorarse de la limpieza de la línea de producción antes y después de las operaciones de envasado.</p> <p>g) una descripción de las operaciones de envasado, incluyendo cualquier operación subsidiaria importante, y de los equipos a ser usados.</p> <p>h) detalles acerca de los controles durante el procesado con instrucciones para el muestreo y los límites de aceptabilidad</p>
	Registro del Procesado de Lotes		Registro del Procesado de Lotes
14.26.	Debe mantenerse un registro de procesado para cada lote procesado. Dicho registro debe basarse en las partes pertinentes de la fórmula maestra aprobada que esté en vigencia. El método de preparación de tales registros debe diseñarse de tal forma que se eviten los errores de transcripción	15.25.	Debe mantenerse un registro de procesado para cada lote procesado. Dicho registro debe basarse en las partes pertinentes de las especificaciones aprobadas en el registro. El método de preparación de tales registros debe diseñarse a fin de evitar errores. (Se recomienda copiar o validar los programas informáticos. La transcripción de documentos aprobados debe evitarse.)
14.27.	Antes de comenzar una operación de procesado, se debe verificar si los equipos y el lugar de trabajo están libres de productos, documentos, o materiales correspondientes al proceso anterior, que ya no se requieren para el proceso que está por iniciarse y que los equipos estén limpios y preparados para el uso. Dicha verificación debe registrarse	15.26.	Antes de comenzar una operación de procesado, se debe verificar si los equipos y el lugar de trabajo están limpios, libres de productos, documentos o materiales que no se requiere para el proceso planificado, y que los equipos estén limpios y preparados para el uso. Dicha verificación debe registrarse.
14.28.	<p>Durante el proceso y en el momento en que se lleva a cabo cada acción, deben registrarse los datos indicados a continuación. Una vez completado el procesado, dicho registro debe ser firmado y fechado por la persona responsable de las operaciones de procesado, los datos exigidos son:</p> <p>a) El nombre del producto.</p> <p>b) El número del lote que se está fabricando.</p> <p>c) Fechas y horas de inicio de las etapas intermedias importantes y del completamiento de la producción,</p> <p>d) El nombre de la persona responsable de cada etapa de producción.</p> <p>e) La(s) iniciales del(los) operador(es) de las diversas etapas más importantes de la producción y cuando corresponda, de la(s) persona(s) que verificó (verificaron) cada una de estas operaciones (control de peso, por ejemplo).</p> <p>f) El número de lote y/o número de análisis de control y las</p>	15.27.	<p>Durante el procesado, la siguiente información debe ser registrada en el momento de llevar a cabo cada acción, una vez completado, el registro debe ser debe ser firmado y fechado por la persona responsable de las operaciones de procesado</p> <p>a) el nombre del producto;</p> <p>b) el número del lote que se está fabricando;</p> <p>c) fechas y horas de inicio de las etapas intermedias importantes y del completamiento de la producción;</p> <p>d) el nombre de la persona responsable de cada etapa de producción;</p> <p>e) las iniciales del (los) operador(es) de las diversas etapas de la producción y, cuando corresponda, de la(s) persona(s) que verificó (verificaron) cada una de estas operaciones (control de peso, por ejemplo);</p> <p>f) el número de lote y/o número de análisis de control y las cantidades de cada una de las materias primas que se hayan</p>

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
	<p>cantidades de cada una de las materias primas que se hayan pesado (incluyendo el número de lote y la cantidad de cualquier material recuperado o reprocesado que se haya agregado).</p> <p>g) Cualquier operación o hecho relacionado con el procesado y los equipos utilizados.</p> <p>h) Los controles efectuados durante el procesado y la(s) inicial(es) de la(s) persona(s) que los haya efectuado, como también los resultados obtenidos.</p> <p>i) La cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas pertinentes de la fabricación (rendimiento), juntamente con comentarios o explicaciones acerca de las desviaciones significativas del rendimiento esperado.</p> <p>j) Notas detalladas acerca de problemas especiales, incluyendo una autorización firmada referente a toda desviación de la fórmula maestra.</p>		<p>pesado (incluyendo el número de lote y la cantidad de cualquier material recuperado o reprocesado que se haya agregado);</p> <p>g) Cualquier operación relevante durante el procesado o eventos, y equipos utilizados.</p> <p>h) los controles efectuados durante el procesado y las iniciales de la(s) persona(s) que los hayan efectuado, como también los resultados obtenidos;</p> <p>i) la cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas pertinentes de la fabricación (rendimiento) juntamente con comentarios o explicaciones acerca de las desviaciones significativas del rendimiento esperado;</p> <p>j) notas detalladas acerca de problemas especiales, incluyendo una autorización firmada referente a toda desviación de la fórmula maestra.</p>
	Registro del Envasado de Lotes		Registro de envasado de lotes
14.29.	Debe mantenerse un registro del envasado de lotes para cada uno de los lotes o partes de los lotes procesados. Dicho registro debe basarse en las partes pertinentes de las instrucciones de envasado y el sistema de preparación del mismo debe tener por objeto evitar los errores de transcripción	15.28.	Debe mantenerse un registro del envasado de cada lote o partes de lotes procesados. Dicho registro debe basarse en las partes pertinentes de las instrucciones de envasado aprobadas . El método de preparación de tales registros debe ser diseñados a fin de evitar errores. (Se recomienda copiar o validar los programas informáticos. La transcripción de documentos aprobados debe evitarse.)
14.30.	Antes de comenzar una operación de envasado, debe verificarse que los equipos y el lugar de trabajo estén libres de productos anteriores, documentos, y materiales que no se requieren para el proceso que está por iniciarse y que los equipos estén limpios y preparados para el uso. Dicha verificación debe registrarse.	15.29.	Antes de comenzar una operación de envasado, se debe verificar si los equipos y el lugar de trabajo están limpios , libres de productos, documentos o materiales que no se requiere para las operaciones de envasado planificadas , y que los equipos estén limpios y preparados para el uso. Dicha verificación debe registrarse
14.31.	La siguiente información debe registrarse en el momento de efectuarse cada acción y debe identificarse claramente a la persona responsable mediante su firma o contraseña electrónica. <p>a) El nombre del producto, el número de lote y la cantidad de material a granel a ser envasado, como también el número de lote y la cantidad de producto acabado que se espera obtener y la cantidad real obtenida y la conciliación.</p> <p>b) La fecha(s) y hora(s) de las operaciones de envasado.</p> <p>c) El nombre de la persona responsable que efectúa la operación de envasado.</p> <p>d) Las iniciales de los operadores de cada una de las etapas significativas.</p> <p>e) Los controles efectuados con el fin de verificar la identidad y conformidad con las instrucciones de envasado, incluyendo los resultados de los controles durante el procesado.</p>	15.30.	La siguiente información debe registrarse en el momento en que se toma cada acción, y la fecha y la persona responsable debe estar claramente identificado, mediante firma o contraseña electrónica: <p>a) el nombre del producto, el número de lote y la cantidad de material a granel a ser envasado, como también el número de lote y la cantidad de producto acabado que se espera obtener, la cantidad real obtenida y la conciliación;</p> <p>b) la(s) fecha(s) y hora(s) de las operaciones de envasado;</p> <p>c) el nombre de la persona responsable de llevar a cabo la operación de envasado</p> <p>d) las iniciales de los operadores de las diferentes etapas significativas</p> <p>e) los controles efectuados con el fin de verificar la identidad y conformidad con las instrucciones de envasado, incluyendo los resultados de los controles durante el procesado</p>

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
	<p>f) Los detalles de las operaciones de envasado efectuadas, incluyendo referencias a los equipos y a las líneas de envasado utilizadas y de ser necesario, las instrucciones para dejar el producto sin envasar, o bien un registro de la devolución al área de almacenamiento de un producto que no se haya envasado.</p> <p>g) De ser posible, muestras de los materiales impresos utilizados en el envasado, incluyendo muestras que tienen el número de lote, fecha de caducidad y cualquier otro dato sobreimpreso.</p> <p>h) Notas acerca de cualquier problema especial, incluyendo detalles de cualquier desviación de las instrucciones de envasado, con la autorización escrita de la persona responsable</p> <p>i) Las cantidades y números de referencia o identificación de todos los materiales impresos usados en el envasado y los productos a granel expedidos, utilizados, eliminados, o devueltos al inventario y las cantidades de producto obtenidas, con el fin de hacer posible una adecuada conciliación.</p>		<p>f) los detalles de las operaciones de envasado efectuadas, incluyendo referencias a los equipos y a las líneas de envasado utilizadas y, de ser necesario, las instrucciones para mantener el producto sin envasar o un registro de devolución de un producto que no ha sido envasado para el área de almacenamiento.</p> <p>g) de ser posible, muestras de los materiales impresos utilizados en el envasado, incluyendo muestras que tienen el número de lote, fecha de caducidad y cualquier otro dato sobreimpreso;</p> <p>h) notas acerca de cualquier problema especial, incluido detalles de cualquier desviación de las instrucciones de envasado, con la autorización escrita de la persona responsable;</p> <p>i) las cantidades y números de referencia o identificación de todos los materiales impresos usados en el envasado y los productos a granel expedidos, utilizados, eliminados o devueltos al inventario y las cantidades de producto obtenidas con el fin de hacer posible una adecuada conciliación.</p>
Procedimientos de Operación (Normalizados) y Registros		Procedimiento Operativo estándar (SOP's) y registros	
		15.31.	Los procedimientos Operativos estándar y registros asociados de las acciones tomadas, o cuando sea apropiado de las conclusiones resultantes, deben estar disponibles para: a) ensamblaje de equipos y validación b) aparatos de análisis y su calibración; c) mantenimiento, limpieza y saneamiento; d) cuestiones de personal, incluyendo la calificación, la capacitación, la vestimenta y la higiene ⁴⁹
14.32.	Debe establecerse procedimientos de operación y registros normalizados para la recepción de cada envío de materias primas y de materiales primarios y de envasado impresos.	15.32.	Deben establecerse procedimientos de operación y registros normalizados para la recepción de cada envío de materias primas y de materiales primarios y de envasado impresos.
14.33.	Los registros de recepción deben incluir: a) El nombre del material que consta en la nota de envío y en los recipientes. b) El nombre y/o código dado al material en el lugar de recepción, si es diferente al del inciso. c) La fecha de recepción. d) El nombre del proveedor y de ser posible, el del fabricante. e) El número de lote o referencia usado por el fabricante. f) La cantidad total recibida y el número de recipientes recibidos. g) El número asignado al lote después de su recepción. h) Cualquier comentario que sea pertinente (la condición en que se encuentran los recipientes, por ejemplo).	15.33.	Los registros de recepción deben incluir: a) el nombre del material en la nota de entrega y los contenedores b) el nombre y/o código dado al material si es diferente al del inciso a); c) la fecha de recepción; d) el nombre del proveedor y, de ser posible, el del fabricante e) el número de lote o referencia usado por el fabricante; f) la cantidad total y el número de contenedores recibidos; g) el número asignado al lote después de su recepción; h) Cualquier comentario relevante (estado de los contenedores)
14.34.	Debe establecerse procedimientos de operación normalizados para el etiquetado interno, la cuarentena y el almacenamiento de las	15.34.	Deben establecerse procedimientos de operación normalizados para el etiquetado interno, la cuarentena, y el almacenamiento de las

Informe 32 OMS (Anexo 1: Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
	materias primas, los de envasado y otros materiales, como sea apropiado.		materias primas, de los materiales de envasado y otros materiales, como sea apropiado
14.35.	Debe establecerse procedimientos de operación normalizados para cada instrumento y equipo y debe colocarse la transcripción escrita de los mismos acerca de dichos instrumentos y equipos.	15.35.	Deben establecerse procedimientos de operación normalizados para cada instrumento y equipo (Ejemplo: uso, calibración, limpieza y mantenimiento) y situarse en las proximidades de los equipos⁵⁰.
14.36.	Debe establecerse procedimientos de operación normalizados para el muestreo, los cuales especifiquen la (s) persona(s) autorizada(s) para recoger muestras.	15.36.	Deben establecerse procedimientos de operación normalizados para el muestreo, los cuales especifiquen la(s) persona(s) autorizada(s) para tomar las muestras.
14.37.	Las instrucciones referentes al muestreo deben incluir: a) El método y el plan de muestreo. b) El equipo a ser empleado. c) Precauciones que deben tomarse para evitar la contaminación del material o el deterioro de su calidad. d) Las cantidades de las muestras a ser recogidas. e) Instrucciones referentes a alguna subdivisión de la muestra. f) El tipo de recipientes a usarse para las muestras y si son recipientes aptos para el muestreo aséptico o para el muestreo normal. g) Precauciones especiales que deban tomarse, especialmente en lo referente al muestreo de material estéril o nocivo.	15.37.	Las instrucciones referentes al muestreo deben incluir: a) el método y el plan de muestreo; b) el equipo a ser empleado; c) precauciones que deben tomarse para evitar la contaminación del material o el deterioro de su calidad; d) las cantidades de las muestras a ser recogidas; e) instrucciones referentes a alguna subdivisión de la muestra f) el tipo de contenedores para la muestra que se utilizará, y si son para el muestreo aséptico o para muestreo normal y el etiquetado; g) precauciones especiales que deban tomarse, especialmente en lo referente al muestreo de material estéril o nocivo
14.38.	Debe establecerse un procedimiento normalizado de operación que incluya los detalles del sistema de numeración de lotes, con el objeto de asegurar que cada lote de producto intermedio, a granel, o acabado se identifique con un número de lote específico.	15.38.	Debe establecerse un procedimiento normalizado de operación que incluya los detalles del sistema de numeración de lotes con el objeto de asegurar que cada lote de producto intermedio, a granel o acabado se identifique con un número de lote específico.
14.39.	Los procedimientos normalizados de operaciones para la numeración de los lotes que se apliquen a la etapa de procesado y a la etapa respectiva de envasado deben estar relacionados entre sí.	15.39.	Los procedimientos normalizados de operaciones para la numeración de los lotes que se apliquen a la etapa de procesado y a la etapa respectiva de envasado deben estar relacionados entre sí.
14.40.	Al establecer un procedimiento normalizado de operación para la numeración de los lotes se debe asegurar que no se repitan los mismos números de lotes; esto se aplica también al reprocesado.	15.40.	Al establecer un procedimiento normalizado de operación para la numeración de los lotes se debe asegurar que no se repitan los mismos números de lotes; esto se aplica también al reprocesado.
14.41.	La asignación de números a los lotes debe registrarse inmediatamente, en un libro diario de operaciones, por ejemplo. En el registro debe incluirse la fecha de asignación, la identidad del producto y el tamaño del lote.	15.41.	La asignación de números a los lotes debe registrarse inmediatamente en un libro diario de operaciones, por ejemplo. En el registro debe incluirse al menos la fecha de asignación, la identidad del producto y el tamaño del lote.
14.42.	Debe establecerse por escrito los procedimientos para los análisis que se efectúan con materiales y productos en las distintas etapas de la fabricación, describiendo los métodos y equipos empleados. Deben registrarse las pruebas efectuadas	15.42.	Deben establecerse por escrito los procedimientos para los análisis que se efectúan con materiales y productos en las distintas etapas de la fabricación, describiendo los métodos y equipos empleados. Deben registrarse las pruebas efectuadas.
14.43.	Los registros de los análisis deben incluir, como mínimo, los siguientes casos: a) El nombre del material o producto y cuando corresponda, de la forma farmacéutica.	15.43.	Los registros de los análisis deben incluir, como mínimo, los siguientes datos: a) el nombre del material o producto y, cuando corresponda, de la forma farmacéutica;

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
	<p>b) El número de lote, y cuando corresponda, el nombre del fabricante y/o proveedor.</p> <p>c) Referencias a las especificaciones y procedimientos de análisis pertinentes.</p> <p>d) Los resultados de los análisis, incluyendo observaciones, cálculos, y referencias a las especificaciones (límites).</p> <p>e) Las fechas de los análisis.</p> <p>f) Las iniciales de las personas que efectuaron los análisis.</p> <p>g) Las iniciales de las personas que verificaron los análisis y los cálculos, cuando corresponda.</p> <p>h) Una indicación clara de la autorización o rechazo (o alguna otra disposición sobre la condición del material o producto) la fecha y la firma de la persona designada como responsable.</p>		<p>b) el número del lote y, cuando corresponda; el nombre del fabricante y/o del proveedor;</p> <p>c) referencias a las especificaciones pertinentes y los procedimientos de pruebas;</p> <p>d) los resultados, incluyendo observaciones y cálculos y la referencia a las especificaciones (límites);</p> <p>e) las fechas y número de referencias de los análisis;</p> <p>f) las iniciales de las personas que efectuaron los análisis</p> <p>g) la fecha y las iniciales de las personas que verificaron los análisis y los cálculos, cuando corresponda</p> <p>h) una indicación clara de la autorización o rechazo (u otra decisión sobre su estado), la fecha y la firma de la persona designada como responsable</p>
14.44.	Debe establecerse por escrito los procedimientos de autorización y rechazo de los materiales y productos, y especialmente el procedimiento para la autorización de venta de un producto acabado por una persona autorizada.	15.44.	Deben establecerse por escrito los procedimientos de autorización y rechazo de los materiales y productos, y especialmente el procedimiento para la autorización de venta de un producto acabado por una persona autorizada.
14.45.	Debe mantenerse registros de la distribución de cada lote de un producto, a fin de facilitar el retiro del lote si fuere necesario.	15.45.	Debe mantenerse registros de la distribución de cada lote de un producto a fin de facilitar el retiro del lote si fuere necesario.
14.46.	<p>Debe establecerse procedimientos normalizados de operaciones y registros de las acciones efectuadas, como también, cuando sea apropiado, de las conclusiones restantes, acerca de lo siguiente:</p> <p>a) Ensamblaje de equipos y su aprobación.</p> <p>b) Aparatos de análisis y su calibración.</p> <p>c) Mantenimiento, limpieza y saneamiento.</p> <p>d) Cuestiones relativas al personal, incluyendo idoneidad; capacitación, vestimenta, e higiene.</p> <p>e) Control del medio ambiente.</p> <p>f) Control de animales e insectos nocivos.</p> <p>g) Quejas.</p> <p>h) Retiros del producto del mercado.</p> <p>i) Devoluciones</p>		
14.47.	Debe mantenerse libros diarios de operaciones con los equipos importantes e indispensables y en ellos deben registrarse, como sea apropiado, las comprobaciones, calibraciones, mantenimiento, limpieza o reparaciones, incluyendo fechas e identidad de las personas que lleven a cabo esas operaciones	15.46.	Deben mantenerse registros ⁵¹ de las operaciones con los equipos importantes y críticos, como sea apropiado, las validaciones ⁵² , calibraciones, mantenimiento, limpieza o reparaciones, incluyendo fechas e identidad de las personas que lleven a cabo esas operaciones.
14.48.	Debe registrarse debidamente y en orden cronológico el uso dado a los equipos importantes e indispensables y las áreas en que han sido procesados los productos	15.47.	Deben registrarse debidamente y en orden cronológico el uso dado a los equipos importantes e indispensables y las áreas en que han sido procesados los productos
14.49.	Debe establecerse por escrito procedimientos por los cuales se	15.48.	Deben establecerse por escrito procedimientos por los cuales se

Informe 32 OMS (Anexo 1: Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
	asigne la responsabilidad por el saneamiento, describiendo detalladamente los horarios de limpieza, métodos, equipos, y materiales a ser empleados y las instalaciones objeto de la limpieza. Dichos procedimientos escritos deben cumplirse		asigne la responsabilidad por la limpieza ⁵³ y el saneamiento, describiendo detalladamente los horarios de limpieza, métodos, equipos y materiales a ser empleados, las instalaciones y equipos a limpiarse ⁵⁴ . Dichos procedimientos escritos deben cumplirse
	Capítulo 15: Buenas Prácticas de Producción		Capítulo 16. Prácticas adecuadas de Producción
15.1.	Principio. De Conformidad con las autorizaciones de fabricación y comercialización, en las operaciones de producción se deben cumplir procedimientos claramente definidos, con el objeto de obtener productos que reúnan las condiciones de calidad exigidas.	16.1.	En las operaciones de producción se deben cumplir procedimientos claramente definidos, de conformidad con las autorizaciones de fabricación y comercialización, con el objeto de obtener productos de la calidad requerida.
	Generalidades		Generalidades
15.2.	Todas las operaciones de manejo de materiales y productos, tales como cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, despacho, procesado, envasado y distribución, deben efectuarse de conformidad con procedimientos o instrucciones escritas y cuando sea necesario se registren.	16.2.	Todas las operaciones de manejo de materiales y productos, tales como recepción, limpieza ⁵⁵ , cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, despacho, procesado, envasado y distribución, deben efectuarse de conformidad con procedimientos o instrucciones escritas y, cuando sea necesario, registrarse.
15.3.	Siempre que sea posible, debe evitarse cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos. Cuando haya que efectuar alguna desviación, ésta debe ser aprobada por escrito por la persona asignada, con participación del departamento de control de la calidad, cuando sea apropiado.	16.3.	Cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos debe evitarse en la medida de lo posible. Si se producen desviaciones, se deben realizar de acuerdo con un procedimiento aprobado ⁵⁶ . La autorización de la desviación debe ser aprobado por escrito por una persona designada, con la participación del departamento de control de calidad, cuando sea apropiado
15.4.	En la medida de lo necesario, debe efectuarse el control de los rendimientos y la conciliación de las cantidades para asegurar que no haya discrepancias que superen los límites aceptables	16.4.	En la medida de lo necesario, debe efectuarse el control de los rendimientos y la conciliación de las cantidades para asegurar que no haya discrepancias que superen los límites aceptables
15.5.	No deben llevarse a cabo operaciones con diferentes productos simultánea o consecutivamente, en la misma habitación, a menos que no haya riesgo alguno de confusión o contaminación cruzada	16.5.	No deben llevarse a cabo operaciones con diferentes productos simultánea o consecutivamente en la misma área , a menos que no haya riesgo alguno de confusión o contaminación cruzada.
15.6.	En todo momento durante el procesado, todos los materiales, recipientes a granel, equipos principales y cuando sea apropiado, las habitaciones utilizadas deben ser identificadas con carteles o de otra forma. Con indicación del producto o material, que se está procesando, su actividad (si corresponde) y el número del lote. Si fuere apropiado, dicha indicación debe también mencionar la etapa en que se encuentra la producción	16.6.	En todo momento, durante el procesado, todos los materiales, recipientes con granel, equipos principales y cuando sea apropiados, las áreas y líneas de envasado ⁵⁷ que están siendo utilizadas, deberían ser etiquetadas o identificadas con una indicación del producto o material que está siendo procesado, su concentración (si se aplica) y el número de lote. Cuando sea adecuado, esta indicación también debería mencionar la etapa de producción. En algunos casos, puede ser útil registrar también el nombre del producto que ha sido procesado previamente ⁵⁸ .
15.7.	El acceso al recinto donde se efectúa la producción , debe limitarse al personal autorizado	16.7.	El acceso a las instalaciones de producción debe ser restringido solo a personal autorizado
15.8.	En circunstancias normales, no deben fabricarse productos no medicamentos en las áreas donde se fabrican productos farmacéuticos, o con equipos destinados a la producción de éstos	16.8.	En circunstancias normales, no debe fabricarse productos no medicamentos, en áreas o con equipos destinados a la producción de productos farmacéuticos.
15.9.	Los controles durante el procesado se realizan mayormente dentro	16.9.	Los controles durante el proceso se realizan por lo general en el

Informe 32 OMS (Anexo 1: Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
	del área de producción. No deben presentar riesgo alguno para la calidad del producto. Prevención de la contaminación cruzada y a contaminación bacteriana en la producción.		área de producción. La realización de los controles de proceso no debe tener ningún efecto negativo sobre la calidad del producto o de otro producto (por ejemplo, la contaminación cruzada o mezclas).
			Prevención de la contaminación cruzada y de la contaminación bacteriana en la producción
15.10.	Cuando en la producción se emplean materiales secos, deben tomarse precauciones especiales para prevenir la generación de polvo y su diseminación.	16.10.	Cuando en la producción se emplean materiales secos y productos , deben tomarse precauciones especiales para prevenir la generación de polvo y su diseminación. Se debería tener en cuenta el control apropiado del aire (por ej. suministro y extracción de aire de calidad adecuada) ⁵⁹ .
15.11.	Se debe evitar la contaminación de una materia prima o de un producto por otra materia prima o producto. Este riesgo de contaminación cruzada accidental surge de la generación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles, u organismos provenientes de materiales y productos durante las operaciones de procesado como también de residuos que quedan en los equipos, de insectos que se introducen en el lugar y de contaminantes provenientes de las ropas y de la piel de los operarios, etc. La importancia de dicho riesgo varía según el tipo de contaminante y el producto que se contamine, entre los contaminantes más peligrosos se encuentran los materiales altamente sensibilizantes, las preparaciones biológicas, tales como organismos vivos, ciertas hormonas, sustancias citotóxicas y otros materiales sumamente activos, los productos en los cuales la contaminación sería más significativa son los que se administran mediante inyección o se aplican a las heridas abiertas y los administradas en grandes dosis y/o por largo tiempo.	16.11.	Se debe evitar la contaminación de materias de primas o de un producto por otro material o producto. Este riesgo de contaminación cruzada accidental surge de la generación incontrolada de polvo, gases, partículas , vapores, aerosoles, u organismos provenientes de materiales y productos durante las operaciones de procesado, como también de residuos que quedan en los equipos, de insectos que se introducen en el lugar, y de contaminantes provenientes de las ropas y de la piel de los operarios, etc. La importancia de dicho riesgo varía según el tipo de contaminante y el producto que se contamine. Entre los contaminantes más peligrosos se encuentran los materiales altamente sensibilizantes, las preparaciones biológicas, tales como organismos vivos, ciertas hormonas, sustancias citotóxicas, y otros materiales sumamente activos. Los productos en los cuales la contaminación sería más significativa son los que se administran mediante inyección o se aplican a las heridas abiertas, y los administrados en grandes dosis y/o por largo tiempo.
15.12.	Se debe evitar la contaminación cruzada mediante la adopción de las siguientes medidas técnicas y administrativas, entre otras, se recomienda: a) Que la producción se lleve a cabo en áreas segregadas (lo cual puede ser necesario para productos tales como penicilinas, vacunas vivas, preparaciones bacterianas vivas y ciertas sustancias biológicas), “por campañas” (es decir, con intervalos de tiempo) y limpieza adecuada entre una y otra producción; b) Que se establezcan áreas herméticas , con diferencias de presión y dotadas de extractores de aire; c) Que se reduzca al mínimo la contaminación causada por la recirculación o el reingreso de aire no tratado o insuficientemente tratado: d) Que se utilice vestimenta apropiada en las áreas donde se	16.12.	Se debe evitar la contaminación cruzada mediante la adopción de las siguientes medidas técnicas y administrativas, por ejemplo: a) llevar a cabo la producción en áreas dedicadas y autónomas (lo cual puede ser necesario para productos tales como penicilinas, vacunas vivas, preparaciones bacterianas vivas, y ciertas sustancias biológicas), b) realizar la producción por campañas (separación en el tiempo) seguida de limpieza apropiada, de acuerdo con un procedimiento de limpieza validado ⁶⁰ ; c) proveer de esclusas diseñadas adecuadamente ⁶¹ , diferenciales de presión y sistemas de suministro y extracción de aire ⁶² ; d) que se reduzca al mínimo la contaminación causada por la recirculación o el reingreso de aire no tratado o

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
	<p>procesan los productos que corren un riesgo especial de contaminación:</p> <p>e) Que se empleen procedimientos de limpieza y descontaminación de eficacia conocida, ya que la limpieza incorrecta de los equipos constituye una fuente común de contaminación,</p> <p>f) Que se sustituya un "sistema cerrado" de producción;</p> <p>g) Que se lleven a cabo pruebas para verificar si quedan residuos;</p> <p>h) Que se usen etiquetas que indiquen el estado de limpieza de los equipos</p>		<p>insuficientemente tratado.</p> <p>e) uso de ropa protectora cuando se manejen los productos o materiales⁶³.</p> <p>f) que se empleen procedimientos de limpieza y descontaminación de eficacia conocida,</p> <p>g) que se instituya un "sistema cerrado" de producción;</p> <p>h) que se lleven a cabo pruebas para verificar si quedan residuos;</p> <p>i) que se usen etiquetas que indiquen el estado de limpieza de los equipos</p>
15.13.	Debe verificarse periódicamente la eficacia de las medidas destinadas a prevenir la contaminación cruzada. Dicha verificación se debe hacer de conformidad con procedimientos de operación normalizados	16.13.	Debe verificarse periódicamente la eficacia de las medidas destinadas a prevenir la contaminación cruzada, de conformidad con procedimientos de operación normalizados.
15.14.	Las áreas donde se procesan productos susceptibles deben ser sometidas periódicamente a operaciones de control microbiológico. Operaciones de procesado: productos intermedios y/a granel.	16.14.	Las áreas donde se procesan productos susceptibles deben ser sometidas periódicamente a monitoreos ambientales (controles microbiológicos y partículas, cuando corresponda) ⁶⁴ .
			Operaciones de procesado
15.15.	Antes de iniciar una operación de procesado, deben adoptarse las medidas necesarias para asegurar que el área de trabajo y los equipos estén limpios y libres de materiales de partida. Productos, residuos de productos, etiquetas, o documentos que no sean necesarios para la nueva operación	16.15.	Antes de iniciar una operación de procesado, deben adoptarse las medidas necesarias para asegurar que el área de trabajo y los equipos estén limpios y libres de materiales de partida, productos, residuos de productos, etiquetas, o documentos, que no sean necesarios para la nueva operación.
15.16.	Se deben llevar a cabo y registrarse todos los controles durante el procesado y los controles ambientales	16.16.	Se deben llevar a cabo y registrarse todos los controles durante el procesado y los controles ambientales.
15.17.	Deben adoptarse medidas destinadas a indicar la existencia de fallas en los equipos o servicios (la provisión de agua y gas para los equipos, por ejemplo). Los equipos defectuosos deben retirarse del uso hasta que el defecto haya sido corregido. Los equipos de producción deben limpiarse de conformidad con procedimientos detallados por escrito, guardarse limpios y secos	16.17.	Deben establecerse medidas destinadas a indicar la existencia de fallas en los equipos o servicios (agua, gas) para los equipos. Los equipos defectuosos deben retirarse del uso hasta que el defecto haya sido corregido. Después de su uso, los equipos de producción deben limpiarse sin demora, de conformidad con procedimientos detallados por escrito, y almacenarse limpios y secos, en un área separada o en una manera que se impida la contaminación ⁶⁵
		16.18.	Los límites de tiempo para el almacenamiento de equipos luego de la limpieza y antes de ser usados deberían ser establecidos y estar basados en datos ⁶⁶
15.18.	Los recipientes a ser llenados deben limpiarse antes de llenado. Se debe prestar especial atención a la eliminación de contaminantes tales como fragmentos de vidrio y partículas: metálicas.	16.19.	Los recipientes a ser llenados deben limpiarse antes del llenado. Se debe prestar especial atención a la eliminación de contaminantes tales como fragmentos de vidrio y partículas metálicas.
15.19.	Cualquier desviación significativa del rendimiento esperado debe ser registrada e investigada.	16.20.	Cualquier desviación significativa del rendimiento esperado debe ser registrada e investigada.

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
15.20.	Debe comprobarse que las tuberías y otros equipos destinados al transporte de productos de un área a otra estén conectados correctamente	16.21.	Debe comprobarse que las tuberías y otros equipos destinados al transporte de productos de un área a otra estén conectados correctamente
15.21.	Las tuberías usadas para agua destilada o desionizada y cuando sea apropiado, otras tuberías de agua deben ser desinfectadas de conformidad con procedimientos escritos que detallen los límites de la contaminación microbiológica y las medidas que deben adoptarse.	16.22.	Las tuberías usadas para agua destilada o desionizada y, cuando sea apropiado, otras tuberías de agua deben ser desinfectadas y almacenadas, de conformidad con procedimientos escritos que detallen los límites de la contaminación microbiológica y las medidas que deben adoptarse.
15.22.	Los equipos e instrumentos de medición, pasaje, registro y control deben someterse a servicios de mantenimiento y calibración a intervalos preestablecidos y debe mantenerse un registro de estas operaciones. Para asegurar el funcionamiento satisfactorio de los instrumentos, éstos deben ser controlados diariamente o antes de su empleo en análisis. Deben indicarse claramente las fechas en que se efectúan los trabajos de mantenimiento y calibración y las fechas en que debe efectuarse una re-calibración	16.23.	Los equipos e instrumentos de medición, pesaje, registro, y control deben someterse a servicios de mantenimiento y calibración a intervalos preestablecidos, y debe mantenerse un registro de estas operaciones. Para asegurar el funcionamiento satisfactorio de los instrumentos, éstos deben ser controlados diariamente o antes de su empleo en análisis. Deben indicarse claramente las fechas en que se efectúan los trabajos de mantenimiento y calibración y las fechas en que deba efectuarse una re-calibración, mediante una etiqueta adherida al instrumento.
15.23.	Las operaciones de mantenimiento y reparación no deben presentar ningún riesgo para la calidad de los productos.	16.24.	Las operaciones de mantenimiento y reparación no deben presentar ningún riesgo para la calidad de los productos
Operaciones de envasado		Operaciones de envasado	
15.24.	Al establecer un programa de envasado, se debe tratar encarecidamente de reducir al mínimo el riesgo de la contaminación cruzada, de confusiones y de sustituciones. El envasado de un producto no debe hacerse muy cerca del envasado de otro producto distinto, a menos que se trate de lugares separados o vigilados por medios electrónicos	16.25.	Al establecer un programa de envasado, se debe tratar encarecidamente de reducir al mínimo el riesgo de la contaminación cruzada, de confusiones, y de sustituciones. No se deberían empacar diferentes productos muy cerca uno de otro a menos que exista segregación física o un sistema alternativo que proporcione la misma seguridad.
15.25.	Antes de iniciar las operaciones de envasado, deben adoptarse medidas para asegurar que el área de trabajo, las líneas de envasado, las máquinas impresoras y otros equipos estén limpios y libres de productos, materiales o documentos previamente usados que no son necesarios para la nueva operación. Mediante una lista de control apropiada debe verificarse que dichas líneas estén listas y esta operación debe registrarse.	16.26.	Antes de iniciar las operaciones de envasado deben adoptarse medidas para asegurar que el área de trabajo, las líneas de envasado, las máquinas impresoras, y otros equipos estén limpios y libres de productos, materiales, o documentos previamente usados que no son necesarios para la nueva operación. La línea debe verificarse de acuerdo con un procedimiento y lista de chequeo apropiada, y esta operación debe registrarse.
15.26.	El nombre y el número del lote del producto que se está manejando deben ser exhibidos en cada estación o línea de envasado	16.27.	El nombre y número de lote del producto que se esté manejando deben ser exhibidos en cada estación o línea de envasado.
15.27.	En condiciones normales, el etiquetado debe efectuarse lo más pronto posible después de las operaciones de envasado y cierre. Si se demora el etiquetado, se deben adoptar medidas apropiadas, para asegurar que no haya confusión o error en el etiquetado.	16.28.	En condiciones normales, el etiquetado debe efectuarse lo más pronto posible después del llenado y sellado. Si se demora, se deben adoptar medidas apropiadas para asegurar que no haya confusión o error en el etiquetado.
15.28.	Se debe verificar si es correcta la impresión (de los códigos y fechas de caducidad, por ejemplo), ya sea que se efectúe en forma	16.29.	La correcta realización de cualquier impresión (por ejemplo de números de código o fecha de caducidad) hecho por separado o

Informe 32 OMS (Anexo 1: Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
	independiente o como parte del proceso de envasado, y esa verificación debe registrarse. Si la impresión se efectúa manualmente, debe verificarse a intervalos regulares		como parte del proceso de envasado, debe verificarse y registrarse. Debe prestarse atención a la impresión que se efectúa manualmente, ya que debe revisarse a intervalos regulares.
15.29.	Se debe prestar especial atención cuando se utilizan etiquetas sueltas, y cuando se efectúa una sobreimpresión fuera de la línea de envasado, y en operaciones de envasado manual. Normalmente y para evitar confusiones, es preferible utilizar las etiquetas dispensadas en rollos, antes que las sueltas. Si bien la verificación por medios electrónicos automáticos de todas las etiquetas en la línea de producción puede ser útil para evitar errores, se debe controlar este sistema, cerciorándose que los instrumentos de lectura electrónica de códigos, los contadores de etiquetas u otros aparatos similares estén funcionando correctamente	16.30.	Se debe prestar especial atención cuando se utilizan etiquetas sueltas, y cuando se efectúa una sobreimpresión fuera de la línea de envasado, y en operaciones de envasado manual. Normalmente, y para evitar confusiones, es preferible utilizar las etiquetas dispensadas en rollos, antes que las sueltas. La verificación por medios electrónicos automáticos de todas las etiquetas, puede ser útil en la prevención de confusiones, pero debe realizarse verificaciones para asegurar que los lectores de códigos electrónicos, contadores de etiquetas, o dispositivos similares están funcionando correctamente. Cuando las etiquetas se colocan manualmente, deberían realizarse controles en proceso con mayor frecuencia ⁶⁷ .
15.30.	La información impresa o estampada en los materiales de envasado debe ser bien clara y no debe borrarse o desteñirse con facilidad	16.31.	La información impresa o estampada en los materiales de envasado debe ser bien clara y no debe borrarse o desteñirse con facilidad.
15.31.	El control de los productos en la línea de producción debe incluir como mínimo la verificación de lo siguiente: a) Si es apropiada la apariencia general de los envases; b) Si los envases están completos; c) Si se han usado los productos y materiales de envasado; correctos; d) Si la sobreimpresión se ha hecho debidamente; e) Si es correcto el funcionamiento de los controles de línea. Las muestras recogidas de la línea de envasado deben ser devueltas	16.32.	El control regular del producto durante el envasado, debe incluir como mínimo la verificación de lo siguiente: a) si es apropiada la apariencia general de los envases; b) si los envases están completos; c) si se han usado los productos y materiales de envasado correctos d) si la sobreimpresión se ha hecho debidamente e) si es correcto el funcionamiento de los controles de línea
15.32.	Los productos que se han visto involucrados en un acontecimiento inusual durante el envasado deben reintroducirse al proceso solamente después de que hayan sido inspeccionados, investigados y aprobados por el personal autorizado. Se debe mantener un registro detallado de esta operación.	16.33.	Los productos que se han visto involucrados en un acontecimiento inusual durante el envasado deben reintroducirse al proceso solamente después de que hayan sido inspeccionados, investigados y aprobados por personal autorizado. Se debe mantener un registro detallado de esta operación
15.33.	Si durante la conciliación se observa alguna discrepancia significativa o inusual entre la cantidad del producto a granel y los materiales de envasado impresos y el número de unidades producidas, el hecho debe investigarse hasta encontrar una explicación satisfactoria antes de autorizar la expedición de los productos.	16.34.	Si durante la conciliación se observa alguna discrepancia significativa o inusual entre la cantidad del producto a granel y los materiales de envasado impresos y el número de unidades producidas, el hecho debe investigarse hasta encontrar una explicación satisfactoria, y registrarse antes de autorizar la expedición de los productos.
15.34.	Una vez completada una operación de envasado. Todos los materiales de envasado que tengan el código del lote envasado deben ser eliminados y este hecho debe registrarse. Si los materiales impresos no codificados son devueltos al inventario se debe seguir un procedimiento escrito.	16.35.	Una vez completada una operación de envasado, todos los materiales de envasado que tengan el código del lote envasado deben ser eliminados y este hecho debe registrarse. Si los materiales impresos no codificados son devueltos al inventario, se debe seguir un procedimiento documentado, que incluya la

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 3: Buenas prácticas de manufactura: principios básicos para productos farmacéuticos)	
			realización de chequeos antes de devolver estos materiales no utilizados ⁶⁸
		16.36.	Los registros de producción deben ser revisados como parte del proceso de aprobación para la liberación de los lotes antes de la transferencia a la persona autorizada. Cualquier divergencia o falla de un lote de producción para cumplir con las especificaciones deben ser investigada a fondo. La investigación debe, si es necesario, extenderse a otros lotes del mismo producto y otros productos que pueden estar asociados con la discrepancia de las especificaciones. Se debe hacer un registro escrito de la investigación y debe incluir la conclusión y seguimiento de la acción ⁶⁹

Informe 32 OMS (Anexo 1: Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)	
Req.	Capítulo 17: Productos Farmacéuticos Estériles	Req.	Generalidades
17.1.	La producción de preparaciones estériles debe llevarse a cabo en áreas limpias, el ingreso a las cuales debe efectuarse a través de cierres de aire herméticos, tanto para el personal como para los materiales. Las áreas limpias deben mantenerse de conformidad con normas apropiadas de limpieza, a las cuales se debe suministrar solamente aire que ha pasado por filtros de comprobada eficiencia.	1.1.	La producción de preparaciones estériles se debe realizar en áreas asépticas ¹ , a las cuales sólo sea posible ingresar a través de esclusas para el personal ² y/o los equipos ³ y materiales. Estas áreas se deben mantener de acuerdo con un estándar de higiene adecuado ⁴ y con un suministro de aire a través de filtros que tengan la eficiencia requerida
17.2.	Las diversas operaciones de preparación de componentes (tales como recipientes y cierres), preparación de productos, llenado, y esterilización deben llevarse a cabo en zonas separadas dentro del área limpia	1.2.	Las diversas operaciones de preparación de los componentes (como aquellas que involucran envases y cierres), de preparación del producto y de llenado y esterilización se deben llevar a cabo en áreas separadas dentro de la zona aséptica. Estas áreas se clasifican en cuatro Clases (ver sección 4).
		1.3.	Las operaciones de manufactura se dividen aquí en dos categorías: <ul style="list-style-type: none"> • primera, aquellas en las que se realiza la esterilización terminal del producto; y • segunda, aquellas que se realizan de manera aséptica en unas o en todas las etapas⁵
			Capítulo 4: Manufactura de preparaciones estériles
		4.1.	Las áreas limpias para la manufactura de productos estériles se clasifican de acuerdo con las características medioambientales requeridas. Cada operación de fabricación exige un adecuado nivel operativo de limpieza ambiental en estado de funcionamiento para minimizar los riesgos de contaminación por partículas o microbiana del producto o los materiales que se manejan ¹¹ .
		4.2.	La información detallada sobre los métodos para determinar la limpieza microbiológica y de partículas en aire, superficies, etc., no se da en estas directrices. La norma ISO 14644-1 (2) se debe utilizar para clasificar la limpieza de acuerdo con la concentración de partículas aéreas ¹² (determinación del número de puntos de muestreo, cálculo del tamaño de la muestra y evaluación de la clasificación de los datos obtenidos). La Tabla 1 se debe utilizar, asimismo, para definir los niveles que servirán de base para monitorear la presencia de partículas aéreas en las áreas desinfectadas.
17.3.	Las áreas limpias destinadas a la fabricación de preparaciones estériles se clasifican según las características exigidas del aire, en grados A, E, C, y D (véase el Cuadro 1).	4.3.	Para la fabricación de preparados farmacéuticos estériles, se distinguen cuatro Clases de áreas limpias, como sigue: <ul style="list-style-type: none"> • Clase A: Es la zona local para operaciones de alto riesgo, por ejemplo, para el llenado y para hacer las conexiones asépticas. Normalmente las condiciones se logran mediante una estación de trabajo con flujo de aire unidireccional. Los sistemas de flujo de aire unidireccional deben proporcionar una velocidad de aire

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)	
			<p>homogénea de 0.36 a 0.54 m/s (valor indicativo) en una posición de prueba definida de 15-30 cm por debajo del filtro terminal o del sistema distribuidor de aire. La velocidad en el nivel de trabajo no debe ser inferior a 0.36 m/s. La uniformidad y la eficacia del flujo de aire unidireccional deben ser demostradas mediante la realización de pruebas de visualización de flujo de aire.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Clase B:</i> Este es el entorno ambiental de la zona del Clase A en las preparaciones asépticas y el llenado. • <i>Clases C y D:</i> Son las áreas higiénicas para llevar a cabo las etapas menos críticas en la fabricación de productos estériles o para realizar actividades durante las cuales el producto no está directamente expuesto (esto es, conexión aséptica con conectores y operaciones asépticas en un sistema cerrado). Se pueden utilizar el flujo de aire unidireccional y velocidades más bajas en aisladores cerrados y cajas de guantes.
		4.4.	Con el fin de lograr tener aire de las clases B, C y D, el número de cambios de aire debe ser adecuado para el tamaño de la habitación, el equipo y el personal que labora ahí ¹³ .
		4.5.	Los filtros de aire de alta eficiencia, o filtros HEPA por sus siglas en inglés (High Efficiency Particle Arresting), se deben someter a la prueba de fugas del filtro instalado, de conformidad con la norma ISO 14644-3 (3), con un intervalo sugerido de cada 6 meses, pero sin exceder los 12 meses. El propósito de realizar pruebas de fugas regularmente es garantizar que no haya fugas en los medios filtrantes ni en el marco ni en la junta del filtro. El aerosol seleccionado para las pruebas de fugas de filtros HEPA no debe favorecer el crecimiento microbiano y tiene que estar compuesto por un número o una masa suficiente de partículas. Se permite el parchado de los filtro HEPA con el fabricante del filtro y en la operación in situ siempre que el tamaño de los parches y los procedimientos de parchado se apeguen a las recomendaciones de la norma ISO 1822-4 (4) ¹⁴ .
			Sala limpia y Clasificación dispositivo de aire limpio
		4.6.	Las salas limpias y los dispositivos de aire limpio se deben clasificar de acuerdo con la norma ISO 14644 (2-3, 5-7).
		4.6.1	La clasificación debe diferenciarse claramente del proceso operativo de monitoreo ambiental. El máximo permitido de concentración de partículas en el aire para cada Clase se expone en la Tabla 1
		4.6.2	A efectos de clasificación, en las zonas de Clase A, se debe tomar un volumen de muestra mínimo de 1 m ³ por punto de muestreo. En referencia a la Tabla 1, para el Clase A la clasificación de partículas del aire es ISO 4.8, establecida por el límite para partículas ≥ 5.0

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)	
			micras. Para el Clase B (en reposo), la clasificación de partículas del aire es ISO 5 para ambos tamaños de partículas considerados. Para el Clase C (en reposo y en funcionamiento), la clasificación de partículas del aire es ISO 7 e ISO 8, respectivamente. Para el Clase D (en reposo), la clasificación de partículas del aire es ISO 8. Para fines de clasificación, la metodología ISO 14644-1 (2) define el número mínimo de puntos de muestreo y el tamaño de la muestra con base en el límite de la clase del tamaño de partícula más grande considerada, así como el método de evaluación de los datos recabados. El volumen de la muestra se debe determinar de acuerdo con la norma ISO 14644-1 (2) cláusula B.4.2. Sin embargo, para las Clases inferiores (Clase C en funcionamiento y Clase D en reposo), por cada punto de muestreo el volumen de la muestra debe ser de por lo menos 2 litros y el tiempo de muestreo debe ser inferior a 1 minuto.
		4.6.3	Se deben utilizar contadores portátiles de partículas con tubo de muestra corto a fines de clasificación para evitar la pérdida de partículas ≥ 5.0 micras. Se deben utilizar muestreadores centrifugos (biotest) en sistemas unidireccionales de flujo de aire.
		4.6.4	La clasificación —en funcionamiento— se puede demostrar durante las operaciones normales, las operaciones simuladas o durante el llenado aséptico simulado, pues para ello se requiere la simulación del peor de los casos. La norma ISO 14644-2 (6) proporciona información sobre las pruebas para demostrar el cumplimiento continuo de la clasificación de limpieza designada.
			Monitoreo de cuarto limpio y dispositivos de aire
		4.7.	Las salas limpias y los dispositivos de aire limpio se deben controlar rutinariamente durante su funcionamiento; las estaciones de monitoreo se deben sustentar en un estudio formal de análisis de riesgo y en los resultados obtenidos durante la clasificación de las salas y/o los dispositivos de aire limpio.
		4.7.1	En las zonas de Clase A, el monitoreo de partículas se debe realizar durante el procesamiento crítico, incluyendo el ensamble de los equipos, excepto cuando se justifique por la presencia de contaminantes en el proceso, por ejemplo, organismos vivos y riesgos radiológicos, que podrían dañar el contador de partículas o representar un peligro. En tales casos, el monitoreo durante las operaciones rutinarias para el ensamble del equipo se debe llevar a cabo antes de la exposición al riesgo. También se debe realizar el monitoreo durante operaciones simuladas. La zona de Clase A debe ser monitoreada con una frecuencia y un tamaño de muestra tales que todas las intervenciones, eventos transitorios y cualquier

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)	
			deterioro del sistema sean captados y se accionen las alarmas si se exceden los límites de alerta. Se acepta que no siempre será posible demostrar niveles bajos de partículas de $\geq 5.0 \mu\text{m}$ en el punto de llenado cuando el llenado esté en progreso, debido a la generación de partículas o gotitas del producto mismo.
		4.7.2	Se recomienda utilizar un sistema similar para las zonas de Clase B, aunque se puede reducir la frecuencia de muestreo. La importancia del sistema de monitoreo de partículas debe estar determinada por la eficacia de la separación entre las zonas adyacentes de Clase A y B. La zona de Clase B se debe supervisar con una frecuencia y un tamaño de muestra tales que los cambios en los niveles de contaminación y cualquier deterioro del sistema sean captados y accionen las alarmas cuando se exceden los límites de alerta.
		4.7.3	Los sistemas de monitoreo de partículas suspendidas en el aire pueden consistir en contadores de partículas independientes; una red de puntos de muestreo de acceso secuencial conectados por un colector a un solo contador de partículas; o múltiples contadores pequeños de partículas localizados cerca de los puntos de monitoreo y conectados en red a un sistema de obtención de datos. También se pueden utilizar combinaciones de sistemas. El sistema seleccionado debe ser apropiado para el tamaño de partícula considerada. Cuando se utilicen sistemas remotos de muestreo, se debe considerar la longitud de la tubería y el radio de las curvas de dichos conductos en el contexto de las pérdidas de partículas en la tubería. La selección del sistema de monitoreo debe tener en cuenta cualquier riesgo que puedan presentar los materiales utilizados en la operación de la manufactura, por ejemplo, los relacionados con organismos vivos o radiofármacos.
		4.7.4	Por lo general, los tamaños de las muestras tomadas para propósitos de monitoreo utilizando sistemas automatizados serán una función de la velocidad de muestreo del sistema utilizado. No es necesario que el volumen de la muestra sea el mismo que el que se utiliza para la clasificación formal de salas limpias y dispositivos de aire limpio
		4.7.5	Las condiciones de las partículas suspendidas en el aire indicadas en la Tabla 1 para el estado —en reposo— deben lograrse en ausencia del personal operativo después de un período breve de —limpieza— o de —recuperación—, de unos 15-20 minutos (valor de referencia), después de terminar las operaciones. Las condiciones de partículas dadas en la Tabla 1 para el Clase A —en funcionamiento— deben mantenerse en la zona inmediata en torno al producto siempre que el producto o el envase abierto esté expuesto al medio ambiente. La prueba de —limpieza— o —recuperación— debe demostrar un cambio

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)	
			en la concentración de partículas por un factor de 100 dentro del plazo establecido (ISO 14644-3 cláusula B.12) (3).
		4.7.6	Con el fin de demostrar el control de limpieza de las diversas áreas limpias durante la operación, se deben monitorear para detectar partículas en el aire y la contaminación microbiana. Además de —en reposo y —en funcionamiento, las partículas en el aire deben ser controlados periódicamente en estado de —funcionamiento en lugares críticos. El plan de muestreo no necesita ser el mismo que el utilizado para la clasificación. Las ubicaciones y tamaños de las muestras se deben determinar sobre la base de una evaluación del proceso y el riesgo de contaminación.
		4.7.7	El monitores de las zonas de Clase C y D en operación se debe realizar de acuerdo con los principios de gestión de riesgos de calidad. Los requisitos y los límites de alerta/acción dependerán de la naturaleza de las operaciones que se lleven a cabo, pero se tiene que alcanzar el —período de limpieza recomendado
		4.7.8	Otras características, tales como la temperatura y la humedad relativa, dependen del producto y de la naturaleza de las operaciones que se llevan a cabo. Estos parámetros no deben interferir con el estándar de limpieza definido
		4.7.9	En la Tabla 2 se muestran ejemplos de operaciones que se deben realizar en las distintas Clases (ver también las secciones 4.12 a 4.20).
		4.8.	Para controlar la limpieza microbiológica de las Clases A-D en operación, se deben monitorear las áreas limpias. Donde se realizan las operaciones asépticas, se debe monitorear de manera frecuente utilizando métodos tales como cajas de Petri, muestreo del aire y muestreo de la superficie volumétrica (por ejemplo, hisopos y placas de contacto. Los métodos de muestreo utilizados en la operación no deben interferir con la protección de la zona. Los resultados del monitoreo se deben considerar en la revisión de la documentación del lote para la liberación del producto terminado. Después de las operaciones críticas, el personal y las superficies deben ser monitoreados. También se requiere el monitoreo microbiológico adicional fuera de las operaciones de producción, por ejemplo, después de la validación de los sistemas, de la limpieza y de la desinfección
		4.9.	Se deben establecer los niveles de detección de contaminación microbiana con el propósito de fijar los límites de alerta y de acción, y para hacer el seguimiento de las tendencias de la limpieza ambiental en las instalaciones. Los límites para el monitoreo microbiológico de áreas limpias en operación, expresados en unidades formadoras de

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)	
			colonias (UFC), se presentan en la Tabla 3. Los métodos de muestreo y los valores numéricos incluidos en la tabla solamente son informativos y no pretenden representar las especificaciones
		4.10.	Se deben establecer los límites convenientes de alerta y acción para los resultados del monitoreo microbiológico y de partículas. Si se exceden los límites de acción o se identifica una tendencia en los límites de alerta, se debe iniciar una investigación y tomar las acciones correctivas apropiadas, como se prescribe en los procedimientos de operación.
		4.11.	El fabricante debe seleccionar las Clases de la zona, como se especifica en los apartados 4.12 a 4.20, con base en la naturaleza de las operaciones del proceso que se llevan a cabo, y las corridas de validación (por ejemplo, el llenado aséptico de medios u otros tipos de simulación de procesos) se utilizan para establecer los tiempos de espera del procesamiento y una el tiempo máximo de llenado. La determinación de un entorno adecuado del área de proceso y de un límite de tiempo se debe sustentar en la contaminación microbiana (biocarga) que se encuentre
17.4.	Cada operación de fabricación requiere un nivel apropiado de limpieza del aire, para reducir al mínimo los riesgos de la contaminación particulada o microbiana del producto o de los materiales que se están manipulando. En la sección 17.5 se consignan los grados mínimos de aire requeridos para las diferentes operaciones de fabricación. Cuando el producto se expone al ambiente, las condiciones particuladas y microbianas indicadas en el Cuadro 1 deben mantenerse en la zona inmediatamente vecina al producto. Estas condiciones deben mantenerse también en todo el entorno del producto si el personal no está presente en el área de procesamiento y si las condiciones se deterioran por cualquier razón. Debe ser posible volver a las condiciones recomendadas después de transcurrido un breve período de "limpieza". El empleo de tecnología de protección absoluta y de sistemas automatizados para reducir al mínimo la intervención humana en las áreas de procesamiento puede facilitar considerablemente el mantenimiento de la esterilidad de los productos fabricados. Cuando se emplean dichas técnicas también tienen vigencia las recomendaciones contenidas en estas pautas complementarias en especial las que se refieren a la calidad del aire y su control con una interpretación apropiada de los términos "sitio de trabajo" y "ambiente".		
	Fabricación de Preparaciones Estériles		
17.5.	En esta sección las operaciones de producción se dividen en tres categorías: la primera en las cuales la preparación se sella en su		Referida en norma 1.3

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)	
	recipiente final y se somete a una esterilización terminal y por consiguiente debe producirse con materiales de partida estériles y en una forma aséptica y la tercera, en la cual la preparación no puede esterilizarse no por filtración no en forma terminal. Los grados ambientales según se especifica en las secciones 17.5.1-17.5.3, deben ser fijados por el fabricante sobre la base de series de comprobación (llenados en medios estériles, por ejemplo).		
	Productos Esterilizados en Forma Terminal		Productos esterilizados terminalmente
17.5.1	Por lo general, las soluciones deben prepararse en un ambiente de grado C, con el objeto de obtener conteos microbianos y particulados bajos aptos para filtración y esterilización inmediatas. Las soluciones pueden prepararse en ambientes de grado D, siempre que se hayan tomado medidas adicionales para reducir al mínimo la contaminación como por ejemplo el uso de frascos cerrados cuando se trata de preparaciones parenterales. El llenado debe efectuarse en una estación de trabajo de corriente de aire laminar (grado A), en un ambiente de grado C. La preparación de otros productos estériles, como por ejemplo ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones y el llenado de los recipientes, generalmente debe hacerse en ambiente de grado antes de la esterilización terminal	4.12.	Los componentes y la mayoría de los productos se deben preparar en un entorno por lo menos de Clase D ³⁰ para asegurar una baja biocarga microbiana y el recuento de particulado microbiano antes de la filtración y esterilización. Cuando el producto esté en riesgo inusual de contaminación microbiana (por ejemplo, porque propicia vigorosamente el crecimiento microbiano, o porque debe conservarse por un largo periodo antes de la esterilización, o porque necesariamente se procesa en recipientes abiertos), la preparación se debe hacer generalmente en un entorno de Clase C ³¹
		4.13.	El llenado de los productos para la esterilización terminal se debe hacer generalmente en un entorno de al menos Clase C ³² .
		4.14.	Cuando el producto está en riesgo inusual de ser contaminado por el medio ambiente (por ejemplo, porque la operación de llenado sea lenta, o los recipientes sean de cuello ancho o estén inevitablemente expuestos por más de unos segundos antes de ser sellados), el llenado se debe hacer en una zona al menos de Clase A, con un entorno por lo menos de Clase C ³³
		4.15.	La preparación y el llenado de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones se debe hacer generalmente en un entorno de Clase C antes de la esterilización terminal ³⁴
	Productos Estériles Filtrados		
17.5.2	La manipulación de las materias primas y la preparación de soluciones deben efectuarse en un ambiente de grado C. Estas actividades pueden efectuarse también en un ambiente de grado D, siempre que se hayan adoptado medidas adicionales para reducir al mínimo la contaminación, como por ejemplo el uso de recipientes cerrados antes de la filtración. Luego de la filtración estéril, el producto debe manipularse y cargarse en recipientes bajo condiciones estériles en un área de grado A o B, con ambiente de grado B o C, respectivamente		

Informe 32 OMS (Anexo 1: Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)	
	Otros Productos Estériles Preparados con Materias Primas en Forma Aséptica		Preparación aséptica
17.5.3	La manipulación de materia prima y todo procesado posterior debe efectuarse en un área de grado A o B, en ambientes de grado B o C, respectivamente	4.16.	Los componentes después del lavado se deben manejar por lo menos en un entorno de Clase D ³⁵ . La manipulación de materiales de partida estériles y componentes se debe llevar a cabo en un entorno de Clase A con un ambiente Clase B, a menos que más adelante en el proceso sean esterilizados por filtración a través de un filtro de retención microorganismo ³⁶ .
		4.17.	La preparación de las soluciones que se van a esterilizar por filtración durante el proceso se debe llevar a cabo en un entorno de Clase C (a menos que se utilice un sistema cerrado, en cuyo caso un ambiente de clase D puede ser justificable). Los materiales y productos que no se van a esterilizar por filtración (por lo tanto, de manipulación aséptica) se deben preparar en un entorno de Clase A con un ambiente de Clase B ³⁷ .
		4.18.	La manipulación y el llenado de productos de preparados asépticamente, así como el manejo de equipo estéril expuesto, se debe hacer en un entorno de Clase A con un ambiente de Clase B ³⁸ .
		4.19.	La transferencia de recipientes parcialmente cerrados, tal como se utiliza en la liofilización, antes de completar el taponado, se debe llevar a cabo ya sea en un entorno Clase A con un ambiente de Clase B o en bandejas de transferencia cerradas en un entorno de Clase B ³⁹ .
		4.20.	La preparación y el llenado de ungüentos estériles, cremas, suspensiones y emulsiones debe realizarse en un entorno de Clase A con un ambiente de Clase B cuando el producto está expuesto y no se filtra posteriormente ⁴⁰ .
	Personal		Personal
17.6.	Sólo el número mínimo necesario de personal, debe estar presente en el área limpia; esto es especialmente importante durante los procesos asépticos. De ser posible, las inspecciones y los controles deben efectuarse desde fuera de las áreas respectivas	10.1.	Sólo el mínimo de personal requerido debe estar en las áreas limpias; esto es particularmente importante durante los procesos asépticos. En la medida de lo posible, las inspecciones y los controles se deben de realizar afuera de tales áreas
17.7.	Todos los empleados (incluyendo el personal de limpieza y mantenimiento) que trabajan en dichas áreas deben someterse regularmente a programas de capacitación en disciplinas relacionadas con la correcta fabricación de productos estériles, incluyendo la higiene y conocimientos básicos de microbiología. En caso de que sea necesario el ingreso a las áreas de personas extrañas que no hayan recibido dicha capacitación (personal de construcción o mantenimiento contratado afuera), deben ser supervisadas cuidadosamente.	10.2.	El personal que trabaja en dichas áreas (incluyendo al que está relacionado con la limpieza y el mantenimiento) debe recibir capacitación inicial y periódica ⁷⁶ en las disciplinas pertinentes para la correcta fabricación de productos estériles, incluyendo la higiene y los elementos básicos de microbiología. Cuando es necesario llevar personal externo que no ha recibido este tipo de capacitación (por ejemplo, contratistas de la construcción o de mantenimiento) se debe poner especial cuidado en su instrucción y supervisión.

Informe 32 OMS (Anexo 1: Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)	
17.8.	El personal que haya estado involucrado en el procesado de materiales de tejidos animales o de cultivos de microorganismos distintos de los usados en el presente proceso de fabricación no debe ingresar a las áreas de preparación de productos estériles, a menos que se hayan aplicado procedimientos rigurosos y claramente definidos de descontaminación.	10.3.	El personal que ha participado en el procesamiento de materiales de tejido animal o de cultivos de microorganismos distintos de los utilizados en el proceso de fabricación actual no debe entrar a las zonas de productos estériles a menos que se haya seguido los procedimientos rigurosos y claramente definidos de descontaminación.
17.9.	Deben mantenerse elevados niveles de higiene y limpieza personal, y los empleados involucrados en la fabricación de preparaciones estériles deben recibir instrucciones que tienen la obligación de informar sobre cualquier situación que pueda causar el desprendimiento de un número anormal de contaminantes, o de contaminantes de diversos tipos; es conveniente que se efectúen exámenes periódicos para determinar si existen dichas condiciones. Una persona competente designada especialmente debe responsabilizarse de decidir acerca de las medidas que deban adoptarse con respecto al personal que podría estar causando situaciones anormales de peligro microbiológico	10.4.	Es esencial contar con altos estándares de higiene personal y limpieza, y el personal que participa en la fabricación de preparaciones estériles debe ser instruido para reportar cualquier situación que pueda causar el desprendimiento de cantidades y tipos anormales de contaminantes; son deseables los controles periódicos de salud para tales condiciones. La acción a tomar en relación con el personal que pudiera estar introduciendo indebidos peligros microbianos debe ser decidido por una persona competente designada.
		10.5.	El cambio y lavado de indumentaria debe hacerse de acuerdo con un procedimiento escrito diseñado para reducir al mínimo la contaminación de la ropa del área limpia o el arrastre de contaminantes a las áreas limpias. La ropa y su calidad deben ser apropiadas para el proceso y la Clase del área de trabajo. Se debe usar de modo que proteja el producto contra la contaminación ⁷⁷
17.10.	A las áreas limpias no deben ingresar personas que visten ropas de calle, y el personal que ingresa a los cambiadores debe vestir ropas protectoras de uso en la fábrica. Con respecto al cambio de ropas y el aseo personal, se deben seguir procedimientos escritos.	10.6.	La ropa de calle exterior no se debe llevar a los vestidores que conducen a los cuartos de Clase B y C. A cada trabajador de las áreas de clase A y B se le deben proporcionar en cada sesión de trabajo prendas de protección limpias y estériles (esterilizadas o desinfectadas adecuadamente). Durante las operaciones se deben desinfectar los guantes con regularidad. Las máscaras y los guantes se deben cambiar por lo menos cada sesión de trabajo. Los operadores que trabajan en áreas de Clase A y B deben usar gafas desinfectadas ⁷⁸ .
17.11.	El tipo de ropas y la calidad de las mismas deben conformarse al tipo de proceso de fabricación y de lugar de trabajo, y las ropas deben vestirse de tal forma que los productos estén protegidos de la contaminación.		Referido en norma 10.5
17.12.	Las personas que ingresan en las áreas limpias no deben usar reloj de pulsera ni joyas, ni tampoco cosméticos de las cuales puedan desprenderse partículas	10.7.	En las áreas limpias no se deben usar relojes de pulsera, cosméticos ni joyería.
17.13.	La vestimenta de las personas en el lugar de trabajo debe ser acorde al grado del aire del área respectiva. A continuación se describen las	10.8.	La ropa requerida para cada Clase es la siguiente:

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)	
	<p>ropas exigidas para cada grado de aire:</p> <p>Grado D: El cabello y cuando corresponda, la barba deben cubrirse. Se deben usar ropas de protección y calzados o cubre-calzados apropiados. Deben adoptarse medidas apropiadas para evitar la contaminación proveniente de fuera del área limpia.</p> <p>Grado C: El cabello y cuando corresponda, la barba deben cubrirse. Se deben usar trajes de una o dos piezas, cerrados en las muñecas y con cuello alto, y calzados o cubre-calzados apropiados. De la vestimenta empleada no debe desprenderse virtualmente fibra o partícula alguna.</p> <p>Grado A y B: Un cobertor de cabeza debe cubrir totalmente el cabello, y cuando corresponda, la barba; los bordes inferiores de dicho cobertor deben meterse dentro del cuello del traje; debe usarse una máscara para evitar que la cara desprenda gotas de sudor; deben usarse guantes esterilizados de goma o material plástico que no estén recubiertos de talco, como también calzados esterilizados o desinfectados; las bocamangas de los pantalones deben meterse dentro de los calzados y los extremos de las mangas de las ropas deben meterse dentro de los guantes. De la vestimenta empleada virtualmente no debe desprenderse fibra o partícula alguna, y ella debe retener toda partícula que se desprende del cuerpo humano</p>		<p>Clase D. El cabello y, en su caso, la barba y el bigote deben estar cubiertos. Se debe usar ropa de protección y zapatos o cubre-zapatos adecuados. Deben adoptarse las medidas necesarias para evitar cualquier contaminación procedente de afuera del área limpia.Clase C. El cabello y, en su caso, la barba y el bigote deben estar cubiertos. Se debe usar un traje de una sola pieza cerrado en las muñecas y con un cuello alto, y zapatos o cubre-zapatos adecuados. La ropa no debe desprender prácticamente fibra o particular alguna</p> <p>Clases A y B. Se debe minimizar la entrada de personal en las áreas de Clase A⁷⁹. Una cofia debe cubrir completamente el cabello y, en su caso, se deben cubrir la barba y el bigote. Se debe usar un traje de una sola pieza, cerrado en las muñecas y con un cuello alto. La parte inferior de la cofia se debe meter en el cuello del traje. Se debe utilizar una mascarilla para evitar el derramamiento de gotitas (sudor). Se deben portar guantes del material apropiado, esterilizados, sin talco, y calzado esterilizado o desinfectado. Las terminaciones del pantalón se deben de meter dentro del calzado y las bocamangas del traje se deben meter dentro de los guantes. La ropa de protección no debe desprender prácticamente fibra o particular alguna y debe retener las partículas eliminadas por el cuerpo</p>
17.14.	A cada empleado de la sala de grado B se le debe suministrar vestimenta protectora limpia y esterilizada para cada sesión de trabajo, o al menos una vez al día si los resultados del control lo justifican. Los guantes deben desinfectarse regularmente durante las operaciones, y las máscaras y los guantes deben cambiarse para cada sesión de trabajo, como mínimo. Es posible que sea necesario utilizar ropas desechables		Referido en norma 10.6
17.15.	La limpieza y el lavado de las ropas utilizadas en las áreas limpias debe efectuarse de tal forma que no se le adhieran partículas contaminantes que posteriormente puedan desprenderse de las mismas. Es conveniente contar con instalaciones separadas para dichas ropas . Si las ropas se deterioran debido a la limpieza o lavado inadecuados, puede aumentar el riesgo de que ellas se desprendan partículas. Las operaciones de lavado y esterilización deben efectuarse de conformidad con procedimientos operativos normalizados.	10.9	La ropa que se utiliza en las áreas limpias se debe ser lavar o limpiar de modo que no recoja partículas contaminantes adicionales que posteriormente se puedan propagar. Es deseable la existencia de una instalación separada de lavandería para este tipo de indumentaria . Si las fibras se dañan por una limpieza o esterilización inapropiadas, puede haber un mayor riesgo de desprendimiento de partículas. Las operaciones de lavado y esterilización deben seguir los procedimientos operativos estándar.
	Instalaciones		
17.16.	De ser posible, todas las instalaciones deben diseñarse de tal forma que se evite el ingreso innecesario de personal de supervisión o control. El diseño de las áreas de grado B debe permitir que todas las	11.1.	Todas las instalaciones deben ser diseñadas para evitar, tanto como sea posible, el ingreso innecesario de personal de supervisión o de control. Las áreas de Clase A y B se deben diseñarse de modo que

Informe 32 OMS (Anexo 1: Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)	
	operaciones puedan ser observadas desde el exterior.		todas las operaciones se pueden observar desde el exterior
17.17.	Todas las áreas limpias, todas las superficies expuestas deben ser suaves, impermeables y sin grietas, para reducir al mínimo el desprendimiento o la acumulación de partículas o microorganismos y permitir la aplicación constante de sustancias limpiadoras y desinfectantes, donde sea apropiado	11.2.	En las áreas limpias todas las superficies expuestas deben ser lisas, impermeables y sin fracturas para minimizar el desprendimiento o la acumulación de partículas o microorganismos y permitir la aplicación repetida de agentes de limpieza y desinfectantes
17.18.	Para reducir la acumulación de polvo y para facilitar la limpieza, no debe haber lugares que no puedan limpiarse, y las instalaciones deben tener un mínimo número de repisas, estantes, anaqueles, y equipos. Las puertas deben estar construidas de tal forma que no tengan superficies que no puedan limpiarse; por esta razón son inconvenientes las puertas corredizas	11.3.	Para reducir la acumulación de polvo y facilitar la limpieza, no debe haber huecos que no se puedan limpiar y el número de las repisas, estantes, armarios y equipos deben ser mínimos. Las puertas se deben diseñarse cuidadosamente para evitar huecos que no se pueden limpiar; las puertas corredizas pueden ser inconvenientes por esa razón. Las puertas batientes deben abrir hacia el lado de alta presión y disponer de auto-cierre. Se permiten excepciones con base en los requerimientos de salida, el ambiente del sitio y la contención del medio ambiente, la salud y la seguridad ⁸⁰
17.19.	En caso de existir cielorrasos falsos, éstos deben cerrarse herméticamente para prevenir la contaminación proveniente del espacio libre	11.4.	Los techos falsos deben ser sellados para evitar la contaminación proveniente de espacio vacío que queda arriba de ellos
17.20.	En la instalación de tuberías y ductos no deben quedar huecos difíciles de limpiar	11.5.	Las tuberías, los ductos y otros servicios deben instalarse de modo que no creen huecos, aberturas no selladas y superficies que son difíciles de limpiar. Se deben utilizar tuberías y accesorios sanitarios, y evitar las conexiones de rosca de las tuberías ⁸¹
17.21.	Siempre que sea posible, se debe evitar la instalación de sumideros y drenajes, o bien excluirlos de las áreas donde se efectúan operaciones asépticas. Donde haya necesidad de instalarlos, deben diseñarse, ubicarse y mantenerse de tal manera que se reduzca al mínimo el riesgo de contaminación microbiana; deben contar con trampas con cierres de aire que sean eficientes y fáciles de limpiar, con el fin de prevenir el sobre-flujo. Todo canal ubicado sobre el piso debe ser de tipo abierto y de fácil limpieza, y estar conectado con drenajes que estén fuera del área, para impedir el ingreso de contaminantes microbianos	11.6.	Los fregaderos y desagües deben evitarse siempre que sea posible y deben ser excluidos de las áreas Clase A y B donde se llevan a cabo las operaciones asépticas. De instalarse, se deben ser diseñar, situar y mantener de forma que se minimicen los riesgos de contaminación microbiana; tienen que estar equipados con trampas eficaces, fáciles de limpiar y con interruptores de aire para evitar el reflujo. Cualquier canal en el suelo debe estar abierto, ser fácil de limpiar y estar conectado a los desagües fuera de la zona para evitar la entrada de contaminantes microbianos
17.22.	Las habitaciones destinadas al cambio de vestimenta deben estar diseñadas como esclusas de aire, para separar las diferentes etapas de dicho cambio, con miras a reducir al mínimo posible la contaminación de las ropas de protección con microbios y partículas. Dichas habitaciones deben limpiarse eficientemente con descargas de aire filtrado. A veces es conveniente contar con salas cambiadoras independientes para la entrada y para la salida de las áreas limpias. Las instalaciones para el lavado de las manos deben estar ubicadas solamente en las salas de cambio de vestimenta, nunca en los lugares donde se efectúan trabajos asépticos	11.7.	Los vestidores se deben diseñar como esclusas y utilizarse para brindar una separación física entre las diferentes fases de cambio y minimizar así la contaminación microbiana y de partículas de la ropa de protección. Se deben lavar eficazmente con aire filtrado. La fase final del vestidor, en el estado de reposo, debe ser de la misma Clase que la zona a la que conduce. En ocasiones es conveniente el uso de vestidores separados para la entrada y salida de zonas limpias. En general, las instalaciones para el lavado de manos deben estar en los vestidores de la primera fase.

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)	
			No debe haber un cambio de más de una Clase de aire entre las esclusas o pasillos (passage) y los vestidores, es decir, un pasillo de Clase D puede conducir a una exclusiva de Clase C, que conduce, a su vez, a un vestidor de Clase B, que conduce a un cuarto limpio de Clase B. Los vestidores deben ser de un tamaño suficiente para permitir que el cambio se haga con facilidad. Los vestidores deben estar equipados con espejos para que el personal pueda confirmar el ajuste correcto de las prendas antes de salir ⁸²
17.23.	Las esclusas de aire no deben abrirse simultáneamente. Se debe contar con un sistema de cierre interbloqueado y con un sistema de alarma visual y/o auditivo para prevenir la apertura de más de una puerta a la vez	11.8.	Las puertas de las esclusas no deben abrir simultáneamente. Se deben operar con un sistema de interbloqueo y un sistema de alerta visual y/o auditiva para evitar la apertura de más de una puerta al mismo tiempo
		11.9.	Se debe contar con un suministro de aire filtrado para mantener una presión positiva y un flujo de aire de un grado más bajo, con respecto a las zonas circundantes, en todas las condiciones operativas; debe lavar el área eficazmente. Los cuartos contiguos de diferentes Clases deben tener un diferencial de presión de aproximadamente 10-15 pascales (valores indicativos). Se debe prestar particular atención a la protección de la zona de mayor riesgo, es decir, al entorno inmediato al que se exponen el producto y los componentes limpios en contacto con éste. Las recomendaciones concernientes a los suministros de aire y las diferencias de presión podrían requerir modificarse cuando sea necesario para contener ciertos materiales, por ejemplo, materiales patógenos, altamente tóxicos o radiactivos, o materiales o productos vivos virales o bacterianos. La descontaminación de las instalaciones y el tratamiento de aire que sale de un área limpia puede ser necesaria para algunas operaciones ⁸³
		11.10	Se debe demostrar que los patrones de flujo de aire no presentan un riesgo de contaminación; por ejemplo, se debe tener cuidado para asegurar que las partículas de una persona, operación o máquina generadora de partículas no seas transportadas a una zona de mayor riesgo producto ⁸⁴
		11.11	Se debe operar un sistema de alerta debe para indicar fallas en el suministro de aire. Los indicadores de las diferencias de presión deben colocarse entre las zonas donde esta diferencia es importante, y los diferenciales de presión y la alarma de fallas deben registrarse con regularidad ⁸⁵
		11.12.	Se debe considerar la posibilidad de restringir mediante alguna barrera física el acceso innecesario a las áreas críticas de llenado, por ejemplo, a las áreas de llenado Clase A ⁸⁶

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)	
	Equipos		Equipos
17.24.	Debe mantenerse una presión de aire positiva con relación a las áreas circundantes en todas las condiciones de operación, mediante el suministro de suficiente cantidad de aire filtrado y su limpieza efectiva con descargas del mismo. Además, se debe prestar especial atención a la protección de la zona de menor riesgo, es decir al ambiente inmediato al cual están expuestos y con el cual toman contacto los productos y los componentes limpios. Es posible que las recomendaciones concernientes al suministro de aire y/a las diferencias de presión tengan que ser modificadas, en caso de que sea necesario albergar materias tales como los patogénicos, los muy tóxicos, los radioactivos, o materiales víricos o bacterianos vivos. Para algunas operaciones tal vez sea preciso contar con instalaciones de descontaminación y de tratamiento del aire que sale de un área limpia		Referido en la norma 11.9
17.25.	Debe mostrarse que los patrones de corriente de aire no presentan riesgo de contaminación, así por ejemplo, se debe tener especial cuidado para asegurar que las corrientes de aire no distribuyan partículas provenientes de personas, máquinas, u operaciones que generan partículas, hacia un área de mayor riesgo para los productos		Referido en la norma 11.10
17.26.	Debe instalarse un sistema de advertencia que indique cuando existe una falla en el suministro de aire. Entre una y otra área donde la diferencia de aire es importante, debe instalarse un indicador de presión, y las diferencias deben registrarse regularmente.		Referido en la norma 11.11
17.27.	Debe tenerse en cuenta la posibilidad de restringir el acceso innecesario a las áreas muy importantes de llenado, como por ejemplo en las zonas de llenado de grado A, donde podrían colocarse barreras para el efecto		Referido en la norma 11.12
17.28.	No debe permitirse que una correa transportadora pase a través de una partición colocada entre un área de grado B y un área de procesado de menor grado de esterilidad, a menos que dicha correa se someta a esterilización continua (en un túnel de esterilización, por ejemplo).	12.1.	Una cinta transportadora no debe pasar a través de una división entre un área limpia de Clase A o B y un área de procesamiento con menor pureza del aire, a menos que la propia cinta sea esterilizada de forma continua (por ejemplo, en un túnel de esterilización).
17.29.	De ser posible, para el procesado de productos estériles deben escogerse equipos que puedan ser eficientemente esterilizados por medio de vapor, calor seco u otros métodos.	12.2.	Siempre que sea posible, se debe elegir equipo para procesar productos estériles que pueda ser esterilizado de manera efectiva por medio de vapor o calor seco u otros métodos
17.30.	Siempre que sea posible, el montaje de los equipos y el mantenimiento de los mismos deben ser tales que las operaciones mantenimiento y reparaciones puedan llevarse a cabo fuera del área estéril. Los equipos que necesitan ser desmantelados para su	12.3.	En la medida de lo posible, los accesorios y los servicios de los equipos se deben diseñar e instalar a modo de que las operaciones, el mantenimiento y las reparaciones se puedan llevar a cabo fuera de la zona limpia. El equipo que tiene que ser desmontado para su

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)	
	mantenimiento deben ser nuevamente esterilizados después del reensamblaje si esto es viable		mantenimiento debe ser re-esterilizado después su rearmado completo, siempre que sea posible.
17.31.	Cuando el mantenimiento de los equipos se efectúa dentro de un área estéril, deben emplearse instrumentos y herramientas estériles y el área debe ser esterilizada y desinfectada. Cuando sea apropiado, antes de volver a iniciar el procesado en caso de que no se hayan mantenido los patrones de esterilización y/o asepsia durante el trabajo de mantenimiento	12.4.	Cuando el mantenimiento del equipo se lleva a cabo dentro de un área limpia, se deben emplear instrumentos y herramientas estériles y el área debe limpiarse y desinfectarse de nuevo, lo que sea más conveniente, antes de que se reanude el procesamiento, si los estándares requeridos de limpieza y/o asepsia no se mantuvieron durante el trabajo de mantenimiento.
17.32.	Todos los equipos, incluyendo esterilizadores, sistemas de filtración de aire y sistema de tratamiento de agua, incluso destiladores, deben ser sometidos a un plan de mantenimiento, comprobación y control ; debe registrarse la autorización de uso otorgada después del mantenimiento de los mismos	12.5.	Todos los equipos, tales como esterilizadores, sistemas de manejo de aire y filtración, filtros de ventilación de aire y gas , tratamiento de aguas, sistemas de generación, almacenamiento y distribución debe estar sujetos a validación y mantenimiento ⁸⁷ planificado; se requiere aprobación para volverlos a usar
17.33.	Las plantas de tratamiento de agua deben ser diseñadas, construidas y mantenidas de tal forma que se asegure la producción confiable de agua de calidad apropiada. En su funcionamiento, dichas plantas no deben exceder la capacidad para la cual fueron diseñadas. En la producción, almacenamiento y distribución se debe procurar impedir el crecimiento microbiano, recurriendo a una circulación constante de 80°C o a no más de 4°C, por ejemplo	12.6.	Las plantas de tratamiento de agua y los sistemas de distribución se deben diseñar, construir y mantener a modo de garantizar una fuente confiable de agua de calidad adecuada. Éstos no deben operarse más allá de la capacidad para la que fueron diseñados. Se debe considerar la posibilidad de incluir un programa de pruebas en el mantenimiento de un sistema de agua ⁸⁸ . El agua para inyección debe ser producida, almacenada y distribuida de una manera tal que impida el crecimiento de microorganismos, por ejemplo, mediante la circulación constante a una temperatura superior a 70°C o una temperatura no mayor de 4°C (8).
	Saneamiento		Capítulo 3: Saneamiento
17.34.	Es sumamente importante el saneamiento de las áreas limpias. Deben limpiarse en forma completa y con frecuencia y de conformidad con un plan escrito aprobado por el departamento de control de la calidad . En caso de que se empleen desinfectantes, debe usarse más de un tipo, cambiándolos periódicamente. Deben efectuarse controles periódicos a fin de detectar cepas de microorganismos resistentes . En vista de su limitada eficacia, la luz ultravioleta no debe usarse en sustitución de la desinfección química	3.1.	El saneamiento de las áreas limpias es especialmente importante. Éstas deben desinfectarse frecuente y meticulosamente de acuerdo con un programa escrito aprobado ⁶ . Donde se utilizan desinfectantes, se debe emplear más de un tipo. Se debe llevar a cabo un monitoreo periódico para detectar la contaminación o presencia de algún organismo contra el cual el procedimiento sanitario es ineficaz ⁷ . Las interacciones entre los diferentes materiales de limpieza deben ser validadas. Se debe llevar a cabo la validación adecuada de la limpieza para garantizar la detección de residuos de desinfectantes y su eliminación mediante el proceso de higienización ⁸ .
17.35.	Los desinfectantes y detergentes deben controlarse para detectar su posible contaminación microbiana; las diluciones deben mantenerse en recipientes limpios y no deben ser guardadas por mucho tiempo a no ser que hayan sido esterilizadas. Si un recipiente está parcialmente vacío, no debe rellenarse.	3.2.	Es necesario monitorear los desinfectantes y detergentes para detectar contaminación microbiana; las diluciones se deben mantener en contenedores previamente limpiados y sólo se deben almacenar por períodos definidos, a menos que se esterilicen. Los desinfectantes y los detergentes utilizados en las áreas Clase A y Clase B deben esterilizarse antes de su uso ⁹
		3.3.	Un programa de desinfección también debe incluir un agente esporicida, pues muchos desinfectantes comunes no son efectivos

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)	
			contra las esporas. Se debe demostrar la eficacia de los procedimientos de limpieza y desinfección ¹⁰ .
17.36.	La fumigación de las áreas limpias puede ser útil para reducir la contaminación microbiológica en los lugares inaccesibles	3.4.	La fumigación de las áreas limpias puede ser útil para reducir la contaminación microbiana en los lugares de difícil acceso.
17.37.	Durante las operaciones, las áreas limpias deben controlarse a intervalos preestablecidos, mediante el conteo microbiano del aire y de las superficies; cuando se llevan a cabo operaciones asépticas, dicho control debe ser suficientemente frecuente como para asegurar que el ambiente esté dentro de las especificaciones. Deben tenerse en cuenta los resultados del control en la evaluación de los lotes para su posterior autorización. Se debe controlar también regularmente la calidad del aire con respecto al contenido de partículas. A veces es conveniente efectuar controles adicionales, aun cuando no se efectúen operaciones de producción, como por ejemplo después de la comprobación de los sistemas, de la esterilización y de la fumigación		
	Procesado		Procesamiento
17.38.	Durante todas las etapas del procesado deben adoptarse precauciones para reducir al mínimo la contaminación, incluso durante las etapas anteriores a la esterilización.	4.21.	Se deben tomar precauciones para minimizar la contaminación durante todas las etapas del procesamiento, incluyendo las etapas previas a la esterilización.
17.39.	No deben fabricarse preparaciones que contengan organismos microbiológicos vivos en áreas usadas para el procesamiento de otros productos farmacéuticos, ni tampoco efectuarse el llenado de recipientes con dichas preparaciones; sin embargo, puede efectuarse el llenado de recipientes con vacunas de organismos inactivados o de extractos bacterianos en el mismo recinto que otros productos farmacéuticos estériles, siempre que la inactivación haya sido comprobada y se hayan efectuado procedimientos comprobados de esterilización.	4.22.	En general, no se deben hacer preparaciones que contienen microorganismos vivos, ni se deben llenar los envases en áreas usadas para el procesamiento de otros productos farmacéuticos. Sin embargo, si el fabricante puede demostrar y validar la eficaz contención y descontaminación de los microorganismos vivos, se puede justificar el uso de instalaciones multi-producto. El llenado en envases de vacunas que consisten en organismos muertos o extractos bacterianos se puede hacer en las mismas instalaciones donde se elaboran otros productos farmacéuticos estériles, siempre y cuando el procedimiento de desactivación haya sido adecuadamente validado. Cuando se utilizan instalaciones multi-producto para fabricar preparaciones estériles que contienen microorganismos vivos y otros productos farmacéuticos estériles, el fabricante debe demostrar y validar la efectiva descontaminación de los microorganismos vivos, además de las precauciones tomadas para minimizar la contaminación ⁴¹
17.40.	El empleo de medios nutritivos que estimulan el crecimiento microbiano en ensayos destinados a simular las operaciones asépticas (llenado de medios estériles, "llenado de caldos") constituye un factor importante en la comprobación general de un proceso aséptico. Tales ensayos deben reunir las siguientes características:	4.23.	La validación del procesamiento aséptico debe incluir una prueba de simulación de proceso usando un medio nutriente (llenado aséptico simulado) ⁴² . La selección del medio nutriente debe hacerse con base en la dosis farmacéutica del producto y en la selectividad, claridad, concentración e idoneidad para la esterilización del medio nutriente. ⁴³

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)	Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)
<p>a) Deben simular lo más fielmente posible operaciones reales, teniendo en cuenta factores tales como la complejidad de las operaciones, el número de empleados que están trabajando y el tiempo de duración.</p> <p>b) Debe ser posible que en el(los) medio(s) seleccionado(s) se pueda cultivar un amplio espectro de microorganismos, incluyendo aquéllos que se esperaría encontrar en un ambiente donde se efectúa el llenado.</p> <p>c) Deben incluir un número suficiente de unidades de producción para que se tenga un alto grado de seguridad de que, de existir, podrían ser detectados aun los 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 cero de crecimiento, debiendo ser considerada inaceptable cualquier cifra superior a 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 comprobación como resultado de alguna alteración significativa en la producción, instalaciones, equipos u operaciones de procesado.</p>	<p>Las pruebas de simulación de proceso deben imitar lo más precisamente posible los pasos de la rutina de la fabricación aséptica, salvo donde la actividad pueda dar lugar a una posible contaminación microbiana⁴⁴</p> <p>Las pruebas de simulación de proceso se deben llevar a cabo como parte de la validación, realizando tres pruebas consecutivas de simulación que sean satisfactorias. Estas pruebas deben repetirse en intervalos definidos y después de cualquier modificación significativa en el sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC, por sus siglas en inglés), en los equipos o en los procesos. Las pruebas de simulación deben incorporar actividades e intervenciones que se sabe que ocurren durante la producción normal tanto como en situaciones de —el peor de los casos—. Las pruebas de simulación de proceso deben ser representativas de cada cambio de turno para atender aspectos relacionados con el tiempo y operacionales⁴⁵.</p> <p>4.24.</p> <p>4.25.</p>
	<p>4.26. El número de envases primarios usados para el llenado aséptico simulado debe ser suficiente para hacer una evaluación válida. Para lotes pequeños, el número de envases para llenado aséptico simulado debe al menos igualar el tamaño del lote del producto. La meta debe ser crecimiento cero y lo siguiente debe aplicar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cuando se llenan menos de 5000 unidades, ninguna unidad debiera estar contaminada; <p>cuando se llenan de 5000 a 10000 unidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> • una unidad contaminada debe conducir a una investigación, incluyendo la consideración de repetir el llenado; • dos unidades contaminadas se considera causa de revalidación del proceso después de la investigación; <p>cuando se llenan más de 10000 unidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> • una unidad contaminada debe conducir a una investigación, incluyendo la consideración de repetir el llenado aséptico simulado; • dos unidades contaminadas se consideran causa de revalidación del proceso después de la investigación⁴⁶
	<p>4.27. En cualquier tamaño de corrida, los incidentes intermitentes de contaminación microbiana pueden ser indicativos de un nivel bajo de contaminación que debe ser investigado. La investigación de grandes fracasos debe incluir el impacto potencial en la certeza de esterilidad de los lotes fabricados desde el último proceso de simulación</p>

Informe 32 OMS (Anexo 1: Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)	
			exitoso ⁴⁷
17.41.	Se debe cuidar de que las comprobaciones no incidan negativamente en el procesado.	4.28.	Se debe poner cuidado para asegurar que cualquiera que sea la validación realizada, no comprometa los procesos ⁴⁸
17.42.	Deben controlarse regularmente las fuentes de provisión de agua, los equipos de tratamiento de agua y el agua tratada para verificar si existen sustancias químicas, contaminación biológica o contaminación con endotoxinas, con el fin de asegurar antes de usarla, que el agua cumple con las especificaciones correspondientes al uso que se le quiere dar. Deben mantenerse registros de los resultados obtenidos y de las medidas adoptadas.	4.29.	Las fuentes y los equipos de tratamiento de agua, así como el agua tratada se deben monitorear ser regularmente para detectar sustancias químicas y contaminación biológica y por endotoxinas, a fin de garantizar que el agua cumple con las especificaciones acordes a su uso. Se deben mantener registros de los resultados de este monitoreo y de cualquier medida aplicada.
17.43.	Las actividades efectuadas en áreas estériles deben reducirse; al mínimo, especialmente cuando se están efectuando operaciones asépticas y el movimiento de personal debe ser metódico y controlado, con el fin de evitar el excesivo desprendimiento de partículas y organismos por efecto de la actividad demasiado vigorosa. Debido a la naturaleza de la vestimenta empleada, la temperatura y la humedad del ambiente no deben ser tan altas que causen incomodidad	4.30.	Las actividades en áreas limpias, especialmente cuando están en curso operaciones asépticas, se deben mantener al mínimo y el movimiento del personal debe ser controlado y metódico, para evitar desprendimientos excesivos de partículas y organismos debido a una vigorosa actividad. Hasta donde sea posible, se debe excluir la presencia de personal en zonas de Clase A ⁴⁹ . La temperatura ambiente y la humedad no debe ser alta al grado de incomodidad, debido al carácter de la vestimenta que se utiliza y para reducir el riesgo de contaminación producida por el personal ⁵⁰ .
17.44.	Es preciso reducir al mínimo la contaminación microbiológica de las materias primas y la "carga biológica" debe ser verificada antes de la esterilización. En las especificaciones se deben incluir normas de calidad microbiológica cuando los resultados de las operaciones de control así lo aconsejan		Referida en la norma 5.3.
17.45.	La presencia de recipientes y materiales que pueden desprender fibras debe reducirse al mínimo en las áreas estériles y evitarse completamente cuando se está efectuando un trabajo aséptico	4.31.	En las áreas limpias se debe minimizar la presencia de envases primarios y materiales que puedan generar fibras, y cuando se realiza el trabajo aséptico se debe evitar del todo.
17.46.	Después del proceso final de esterilización, el manejo de los componentes recipientes de productos a granel y otros equipos debe efectuarse de tal forma que no se contaminen nuevamente. Debe identificarse debidamente la etapa del procesado de componentes recipientes de productos a granel y equipos	4.32.	Al finalizar el proceso de esterilización, los componentes, contenedores de productos a granel y equipos deben ser manejados a modo de garantizar que no se vuelvan a contaminar. La etapa de proceso de los componentes, así como los envases de productos a granel y los equipos deben ser identificados adecuadamente
17.47.	El intervalo entre el lavado y el secado y la esterilización de los componentes, recipientes de productos a granel y equipos, como también el intervalo entre la esterilización y el uso, deben ser lo más breves posibles y deben someterse a un límite de tiempo acorde con las condiciones de almacenamiento comprobadas	4.33.	El intervalo entre el lavado y secado y la esterilización de componentes, contenedores de productos a granel y equipos, así como entre la esterilización y el uso, debe ser lo más corto posible y sujetarse a un tiempo límite apropiado para las condiciones válidas de almacenamiento
17.48.	El tiempo transcurrido entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de filtros retenedores de bacterias debe ser lo más breve posible. Debe establecerse un tiempo máximo aceptable para cada producto, teniendo en cuenta su	4.34.	El tiempo entre el inicio de preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de un filtro retenedores de bacterias debe ser tan corto como sea posible. Se debe establecer un tiempo máximo permisible para cada producto, teniendo en cuenta su

Informe 32 OMS (Anexo 1: Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)	
	composición y el método de almacenamiento recomendado.		composición y el método de almacenamiento prescrito.
17.49.	Todo gas utilizado para purgar o recubrir un producto debe pasarse a través de un filtro esterilizador.	4.35.	Cualquier gas usado para purgar una solución o para clarificar un producto ⁵¹ debe ser pasado por un filtro esterilizador
17.50.	La contaminación microbiológica de los productos (carga biológica) debe ser mínima antes de la esterilización. Debe establecerse el límite funcional al que puede llegar la contaminación inmediatamente después de la esterilización, el cual debe estar relacionado con la eficiencia del método a ser empleado y con el riesgo de sustancias pirogénicas. Todas las soluciones, especialmente las parenterales de gran volumen, deben pasar por un filtro que retiene microorganismos, de ser posible inmediatamente antes del proceso de llenado. Cuando se trata de soluciones acuosas en recipientes cerrados herméticamente, deben estar protegidos todos los orificios de salida de presión, como por ejemplo los filtros microbianos hidrofóbicos	4.36.	La biocarga debe ser monitoreada antes de esterilizar ⁵² . Se deben tener límites de trabajo sobre la contaminación inmediatamente antes ⁵³ de la esterilización, relacionados con la eficiencia del método a emplear. La prueba de biocarga se debe practicar en cada lote tanto de productos asépticamente llenados como de productos terminalmente esterilizados ⁵⁴ . Donde se establecen parámetros excesivos de esterilización para productos terminalmente esterilizados, la biocarga podría ser monitoreada sólo en intervalos convenientemente programados. La prueba de biocarga para liberación paramétrica se debe practicar a cada lote y considerase como una prueba hecha en proceso. Cuando sea conveniente, se debe monitorear el nivel de endotoxinas ⁵⁴ . Todas las soluciones, particularmente volúmenes grandes de fluidos de infusión, deben ser pasados a través de un filtro de retención de microorganismos situado, de ser posible, inmediatamente antes del llenado.
17.51.	Todos los componentes, recipiente de productos a granel y cualquier otro artículo que sea necesario en las áreas estériles donde se efectúan trabajos asépticos, se deben esterilizar y de ser posible, introducir a dichas áreas a través de esterilizadores de dos puntas embutidos en la pared. En algunas circunstancias podrían ser aceptables otros procedimientos que dan los mismos resultados en lo que respecta a impedir la contaminación (el envoltorio triple, por ejemplo).	4.37.	Los componentes, contenedores de productos a granel, equipos y cualesquiera otros artículos requeridos en un área limpia donde se está realizando trabajo aséptico, deben ser esterilizados y, siempre que sea posible, ingresados al área a través de autoclaves de doble puerta empotradas en la pared. Otros procedimientos que previenen la introducción de contaminación pueden ser aceptables en algunas circunstancias.
17.52.	Debe validarse la eficacia de cualquier sistema nuevo de procesado y esa validación debe repetirse a intervalos regulares y especialmente cuando se ha hecho un cambio importante en el procesado o en los equipos utilizados	4.38.	La eficacia de cualquier nuevo procedimiento de procesamiento debe ser validado y la validación debe repetirse en intervalos regulares o cuando se hagan cambios significativos en el proceso o el equipo
	Esterilización		Esterilización
		5.1.	Siempre que sea posible, los productos preparados para ser estériles se deben esterilizar terminalmente con calor en su envase final. Donde no es posible realizar la esterilización terminal por calentamiento debido a la inestabilidad de una formulación o a la incompatibilidad de un tipo de empaque (necesario para la administración del producto, por ejemplo, las botellas-gotero de plástico para ojos), se debe tomar la decisión de emplear un método alternativo de esterilización terminal después del filtrado y/o del

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)	
			procesamiento aséptico ⁵⁵
17.53.	Se puede efectuar la esterilización por medio del calor húmedo o seco del óxido de acetileno (u otro agente esterilizador apropiado), por filtración y el subsiguiente llenado aséptico de los recipientes finales estériles, o por irradiación con radiación ionizante (pero no con radiación ultravioleta, a menos que este procedimiento haya sido totalmente comprobado). Cada método tiene sus aplicaciones y limitaciones particulares. De ser posible y conveniente, el método de elección debe ser la esterilización térmica	5.2.	La esterilización se puede lograr mediante el empleo de calor húmedo o seco, por irradiación de radiación ionizante (notando que la irradiación ultravioleta no es normalmente un método aceptable de esterilización), empleando óxido etileno (o algún otro agente esterilizador gaseoso que sea adecuado) ⁵⁶ , o por filtración y el subsecuente llenado aséptico del envase final. Cada método tiene sus ventajas y desventajas. Donde sea posible y practicable, la esterilización por calor es el método a elegir. En todo caso, el proceso de esterilización debe ser acorde con los registros sanitarios de manufactura y comercialización ⁵⁷
	Referida en la norma 17.44.	5.3.	La contaminación microbiana de los materiales de partida debe ser mínima y su biocarga se debe monitorear antes de la esterilización. Las especificaciones deben incluir los requisitos para la calidad microbiológica cuando se haya indicado la necesidad de esto mediante el monitoreo
17.54.	Todos los procedimientos de esterilización, deben ser validados. Se debe prestar especial atención cuando el método de esterilización adoptado no se conforma a las normas nacionales o a las de la Farmacopea, o bien cuando se emplea con una preparación que no sea una simple solución acuosa o aceitosa. En todo caso, el método de esterilización debe conformarse a las autorizaciones de fabricación y comercialización	5.4.	Todos los procesos de esterilización deben ser validados. Se debe prestar particular atención cuando el método de esterilización adoptado no esté de acuerdo con las normas de la farmacopea u otras normas nacionales, o cuando se utiliza para una preparación que no es una solución acuosa u oleosa simple, por ejemplo, suspensiones coloidales.
17.55.	Antes de aprobar un método de esterilización, debe demostrarse que es adecuado para el producto en cuestión y que es eficaz para alcanzar los niveles de esterilización deseados en todas las partes de cada tipo de carga a ser procesada. Este trabajo de verificación debe repetirse a intervalos preestablecidos o anualmente como mínimo. También cuando se han introducido modificaciones importantes en los equipos. Así mismo, deben mantenerse registro de los resultados obtenidos	5.5.	Antes de adoptar cualquier proceso de esterilización, se debe demostrar, mediante mediciones físicas y por indicadores biológicos, lo que corresponda, su idoneidad para el producto y su eficacia en el logro de las condiciones de esterilización deseadas en todas las partes de cada tipo de carga a procesar ⁵⁸ . La validez del proceso debe ser verificada en intervalos programados, por lo menos anualmente, y siempre que se hayan realizado modificaciones importantes al equipo. Se deberá llevar un registro de los resultados
		5.6.	Para una esterilización efectiva, la totalidad de la materia debe ser sometida al tratamiento requerido y el proceso debe estar diseñado para garantizar que esto se logre ⁵⁹
17.56.	Los indicadores biológicos deben ser considerados solamente como factores adicionales para el control de la esterilización. En caso de que se utilicen, deben tomarse precauciones estrictas para evitar que sean causa de contaminación microbiana	5.7.	Los indicadores biológicos deben considerarse solamente como un método adicional de monitoreo del proceso de esterilización. Éstos se deben almacenar y utilizar de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y su calidad debe ser comprobada con controles positivos ⁶⁰ . Si se utilizan, deben tomarse precauciones estrictas para evitar cualquier transferencia de contaminación microbiana
17.57.	Se debe contar con un medio inequívoco de distinguir los productos que han sido esterilizados de los que no lo han sido. Cada canasta,	5.8.	Debe existir un medio claro de diferenciación de los productos que no han sido esterilizados de los que sí lo han sido. Cada cesta, bandeja

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)	
	bandeja u otro tipo de transportador debe ser claramente etiquetado con el nombre del material, el número del lote y una indicación de si ha sido o no esterilizado. Pueden usarse indicadores tales como cinta de autoclave, cuando sea apropiado, para indicar si un lote (o sublote) ha sido sometido o no a un proceso de esterilización, pero este sistema no proporciona una indicación confiable de que un lote es, en realidad, estéril.		u otro portador de productos o componentes debe estar claramente etiquetado con el nombre del material, su número de lote y una indicación de si ha sido o no esterilizado. Indicadores tales como la cinta para autoclave se pueden utilizar en su caso para indicar si un lote (o sub-lote) ha pasado por un proceso de esterilización, pero no dan una indicación fiable de que el lote es, de hecho, estéril
		5.9.	Deben establecerse patrones validados de carga para todos los procesos de esterilización ⁶¹
		5.10.	Los registros de esterilización deben estar disponibles para cada ciclo de esterilización. Deben ser aprobados como parte del procedimiento de liberación de lotes ⁶² .
	Esterilización Térmica		Esterilización por calor
17.58.	Cada ciclo de esterilización térmica debe ser registrado mediante equipos apropiados y con la debida precisión, como por ejemplo, en una tabla de tiempo/temperatura con una escala de tamaño adecuado. La temperatura debe registrarse mediante una sonda colocada en el punto más frío de la carga o de la cámara cargada, habiéndose determinado este punto durante la validación, preferiblemente la temperatura debe ser verificada, comparándola con otra temperatura tomada mediante otra sonda independiente colocada en la misma posición. La mencionada tabla de tiempo/temperatura, o bien una fotocopia de la misma debe formar parte del registro del lote. Pueden emplearse también indicadores químicos o biológicos, pero éstos no deben reemplazar a los controles efectuados por medios físicos.	6.1.	Cada carga de esterilización por calor se debe registrar mediante un equipo apropiado de exactitud y precisión adecuadas, por ejemplo, en una tabla de tiempo/temperatura con una conveniente escala completa. La temperatura debe ser registrada mediante una sonda situada en la parte más fresca de la carga o de la cámara cargada, habiéndose determinado este punto durante la validación; la temperatura se debe comprobar preferiblemente contra una segunda sonda independiente de temperatura situada en la misma posición. Los registros de esterilización deben estar disponibles para cada ciclo de esterilización y deben ser aprobados como parte del procedimiento de liberación de lotes. También se pueden utilizar indicadores químicos o biológicos, pero no en lugar de los controles físicos.
17.59.	Se debe dejar transcurrir suficiente tiempo para que toda la carga alcance la temperatura requerida antes de empezar a medir el tiempo de esterilización. Para cada tipo de carga debe determinarse dicho tiempo	6.2.	Se debe dar el tiempo suficiente para el conjunto de la carga para poder alcanzar la temperatura requerida antes de que comience la medición del tiempo de esterilización. Este tiempo se debe determinar para cada tipo de carga que será procesada.
17.60.	Luego de la etapa de alta temperatura de un ciclo de esterilización térmica, se deben tomar precauciones para evitar que una carga esterilizada se contamine durante el enfriamiento. Todo líquido o gas de enfriamiento que toma contacto con el producto debe esterilizarse, a menos que pueda demostrarse que no se autorizaría el uso de un recipiente que pierde	6.3.	Después de la fase de alta temperatura de un ciclo de esterilización por calor, se deben tomar precauciones contra la contaminación de una carga esterilizada durante el enfriamiento. Cualquier fluido de refrigeración o gas en contacto con el producto deben ser esterilizados.
	Esterilización con Calor Húmedo		Esterilización por calor húmedo
17.61.	La esterilización con calor húmedo es apropiada solamente para materiales que pueden mojarse con agua y para soluciones acuosas. Para controlar este proceso deben tenerse en cuenta tanto la temperatura como la presión. Normalmente el instrumento que	6.4.	Tanto la temperatura y la presión deben ser utilizados para monitorear el proceso ⁶³ . Normalmente, la instrumentación del control debe ser independiente de la instrumentación del monitoreo y las tablas de registro. Cuando se utilicen sistemas automatizados de

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)	
	registra la temperatura debe ser independiente del utilizado para el control, y se debe utilizar un indicador de temperatura también independiente, cuya lectura debe compararse regularmente con el registrador de la tabla durante el período de esterilización. Si se trata de esterilizadores que tienen un drenaje en el fondo de la cámara, tal vez sea necesario registrar también la temperatura en esta posición, durante todo el período de esterilización. Cuando forma parte del ciclo una fase al vacío, entonces deben efectuarse controles regulares para verificar si la cámara pierde.		control y monitoreo para estas aplicaciones, éstos deben ser validados para asegurar que cumplan los requisitos del proceso crítico ⁶⁴ . Las fallas del sistema y del ciclo deben ser registradas por el sistema y observadas por el operador. Durante el período de esterilización se debe cotejar regularmente la lectura del indicador independiente de temperatura contra la lectura de la tabla de registro. En el caso de los esterilizadores equipados con un drenaje en la parte inferior de la cámara, también puede ser necesario registrar la temperatura en esta posición durante todo el período de esterilización. Se deben practicar pruebas regulares de fugas en la cámara cuando una fase de vacío es parte del ciclo
17.62.	Los productos a ser esterilizados, siempre que no se trate de recipientes herméticamente cerrados, deben envolverse en un material que permita la eliminación del aire y la penetración de vapor, pero que impida la re-contaminación después de la esterilización. Todas las partes de la carga deben estar en contacto con el agua o el vapor saturado a la temperatura requerida y por el tiempo requerido	6.5.	Los artículos a esterilizar, excepto los productos en recipientes cerrados, deben envolverse en un material que permita la eliminación de aire y la entrada de vapor, pero que evite la re-contaminación después de la esterilización. También se pueden utilizar contenedores de acero inoxidable especialmente diseñados para autoclave, que permiten que entre vapor y salga aire. Todas las partes de la carga deben estar en contacto con agua o vapor de agua saturado a la temperatura requerida, durante el tiempo necesario
17.63.	Se debe asegurar que el vapor empleado en la esterilización sea de la calidad adecuada y que no contenga aditivos en un nivel tal que puedan ser causa de contaminación del producto o de los equipos.	6.6.	Se debe tener cuidado de asegurar que el vapor utilizado para la esterilización es de la calidad adecuada (análisis químico, microbiológico y de endotoxina del condensado y exploración física del vapor --sequedad, recalentamiento-- y de los gases no condensables) ⁶⁵ y no contiene aditivos en un nivel que podría causar la contaminación del producto o del equipo. El vapor utilizado para la esterilización debe ser probado con regularidad ⁶⁶ .
	Esterilización con Calor Seco		Esterilización por calor seco
17.64.	Cuando se emplea 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. El aire suministrado debe ser pasado por un filtro que retenga microorganismos. Si el proceso de esterilización con calor seco tiene por objeto también la eliminación de pirógenos, como parte de la comprobación deberán efectuarse pruebas de impugación empleando endotoxinas	6.7.	La esterilización por calor seco puede ser adecuada para productos líquidos no acuosos o productos de polvo seco ⁶⁷ . El proceso deber incluir la circulación de aire dentro de la cámara y el mantenimiento de una presión positiva para impedir la entrada de aire no estéril. Si se suministra aire, éste debe pasar a través de un filtro de retención de microorganismo (por ejemplo, un filtro HEPA). Cuando la esterilización por calor seco se emplea para eliminar pirógenos, se requiere de pruebas de reto utilizando endotoxinas como parte de la validación.
	Esterilización por Radiación		Esterilización por radiación
17.65.	La esterilización por radiación se usa principalmente para la esterilización de materiales y productos sensibles al calor. Debido a que muchos productos farmacéuticos y materiales de envasado son sensibles a la radiación, se permite emplear este método cuando la ausencia de efectos nocivos sobre el producto ha sido confirmada	6.8.	La esterilización por radiación se utiliza principalmente para materiales y productos sensibles al calor. Muchos productos farmacéuticos y algunos materiales de envasado son sensibles a la radiación, por lo que este método es permisible sólo cuando la ausencia de efectos nocivos sobre el producto ha sido confirmada

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)	
	experimentalmente. La radiación ultravioleta no es un método aceptable de esterilización terminal.		experimentalmente. La irradiación ultravioleta no es un método aceptable para la esterilización terminal.
17.66.	Si la esterilización por radiación se encarga a un contratista independiente , el fabricante es responsable de asegurar que se cumplan las normas de la sección 17.65, y que el proceso de la esterilización sea comprobado . Deben especificarse las responsabilidades del operador de la planta de radiación (de emplear la dosis correcta, por ejemplo).	6.9.	Si la esterilización por radiación es realizada por un contratista externo , el fabricante es responsable de asegurar que se cumplan los requisitos de la sección, y que el proceso de esterilización sea validado
17.67.	La dosis de radiación debe ser medida durante el procedimiento de radiación . Con este fin, se deben emplear dosímetros que sean independientes de la tasa de radiación , que indiquen una medida cuantitativa de la dosis recibida por el producto mismo. Los dosímetros deben insertarse en la carga en número adecuado, y suficientemente cercanos unos a otros para asegurar que haya un dosímetro en la cámara en todo momento. Cuando se trata de dosímetros plásticos, deben emplearse dentro del tiempo límite después de su calibración. Deben verificarse las absorbencias del dosímetro poco después de su exposición a la radiación. Los indicadores biológicos pueden emplearse solamente como un control adicional . Los discos de colores sensibles a la radiación pueden usarse para distinguir entre los envases que han sido sometidos a la radiación y aquéllos que no; dichos discos no son indicadores de una esterilización adecuada. La información obtenida debe formar parte del registro del lote.	6.10.	La dosis de radiación debe ser medida durante el proceso de esterilización . Los dosímetros utilizados con este propósito deben ser independientes de la tasa de dosis y proporcionar una medición cuantitativa de la dosis recibida por el producto en sí. Los dosímetros se deben insertar en la carga en número suficiente y lo bastante cerca unos de otros para asegurar que siempre hay un dosímetro en la cámara. Los dosímetros de plástico deben ser utilizados dentro del plazo de caducidad de su calibración. La absorbencia del dosímetro se debe leer poco después de la exposición a la radiación. Se pueden emplear discos de color sensibles a la radiación para diferenciar entre los paquetes que han sido sometidos a la radiación y los que no los han sido; no son indicadores de esterilización exitosa. La información obtenida debe formar parte del registro del lote
17.68.	En los procedimientos de validación se debe asegurar que se tengan en cuenta debidamente los efectos de las variaciones en la densidad de los envases	6.11.	Los procedimientos de validación deben asegurar que se tienen en cuenta los efectos de las variaciones en la densidad de los envases
17.69.	Los materiales deben manipularse de tal forma que se evite la confusión entre los materiales que han sido irradiados y los que no. Cada recipiente debe contar con un sensor de radiación que indique que ha sido sometido al tratamiento con radiación	6.12.	Los procedimientos de manipulación de materiales deberán evitar cualquier confusión de materiales irradiados y no irradiados. Cada envase debe llevar un indicador sensible a la radiación para demostrar si ha sido sometido a tratamiento de radiación o no
17.70.	La dosis total de radiación debe administrarse dentro de un lapso preestablecido.	6.13.	La dosis total de radiación debe ser administrada dentro de un periodo determinado
	Esterilización por Óxido de Etileno		Esterilización por gases y fumigantes
		6.14.	La esterilización por gases y fumigantes se debe utilizar solamente para los productos acabados, cuando no hay alternativa adecuada⁶⁸.
17.71.	Diversos gases y productos fumigantes pueden emplearse para la esterilización. El óxido de etileno debe utilizarse únicamente cuando ningún otro método es viable. Durante el procedimiento de validación debe demostrarse que el gas no surte ningún efecto nocivo para el producto y que las condiciones y el tiempo asignado a la desgasificación son suficientes para reducir el gas residual y los	6.15.	Varios gases y fumigantes se pueden utilizar para la esterilización (por ejemplo, óxido de etileno y vapor de peróxido de hidrógeno) . El óxido de etileno se debe utilizar únicamente cuando ningún otro método sea practicable. Durante la validación del proceso se debe demostrar que el gas no tiene un efecto perjudicial sobre el producto y que las condiciones y el tiempo permitido para la desgasificación

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)	
	productos de reacción hasta límites aceptables definidos para el tipo de producto o material. Dichos límites deben ser incorporados a las especificaciones.		son tales que cualesquiera gases residuales y productos de reacción se reducen a los límites aceptables definidos para el tipo de producto o material de que se trata. Estos límites deben ser incorporados en las especificaciones
17.72.	Es esencial el contacto entre el gas y las células microbianas; deben tomarse precauciones para evitar la presencia de organismos que puedan estar envueltos en materiales tales como cristales o proteína seca. La naturaleza y cantidad de los materiales de envasado pueden influir significativamente en el proceso	6.16.	El contacto directo entre el gas y los microorganismos es esencial; por lo tanto, se deben tomar precauciones para evitar la presencia de organismos que pudieran estar encapsulados en materiales, como cristales o proteína seca. La naturaleza y cantidad de los materiales de embalaje pueden afectar significativamente el proceso.
17.73.	Antes de su exposición al gas, debe establecerse un equilibrio entre los materiales y la humedad y temperatura requerida por el proceso. El tiempo empleado en esta operación debe considerarse en relación con la necesidad de reducir al mínimo posible el tiempo transcurrido antes de la esterilización	6.17.	Antes de la exposición al gas, los materiales deben ser puestos en equilibrio con la humedad y la temperatura requerida por el proceso. Este requisito debe sopesarse contra la necesidad de minimizar el tiempo de espera antes de la esterilización.
17.74.	Cada ciclo de esterilización debe ser controlado mediante indicadores biológicos, utilizando un número adecuado de piezas de prueba en toda carga la información obtenida por este medio debe integrar el registro del lote	6.18.	Cada ciclo de esterilización debe ser monitoreado con indicadores biológicos adecuados, usando el número apropiado de piezas de ensayo distribuidas por toda la carga. La información así obtenida debe formar parte del registro del lote
17.75.	Los indicadores biológicos deben ser almacenados y usados de conformidad con las instrucciones del fabricante y su desempeño debe ser verificado mediante controles positivos	6.19.	Los indicadores biológicos se deben almacenar y utilizar de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se debe verificar su desempeño con controles positivos
17.76.	Para cada ciclo de esterilización deben mantenerse registros del tiempo empleado para completar el ciclo, de la presión, de la temperatura y de la humedad dentro de la cámara durante el proceso, como también de la concentración de gas. La presión y la temperatura deben registrarse en una tabla durante todo el ciclo. Estos datos deben tomar parte del registro del lote.	6.20.	Para cada ciclo de esterilización, se debe llevar registro del tiempo necesario para completar el ciclo, de la presión, la temperatura y la humedad dentro de la cámara durante el proceso y de la concentración de gas. La presión y la temperatura se deben registrar en una tabla durante el ciclo. Los registros deben formar parte del registro del lote
17.77.	Después de la esterilización, la carga debe ser almacenada en forma controlada y con la debida ventilación, para permitir que el gas residual y los productos de reacción disminuyan hasta el nivel definido. Este proceso debe comprobarse	6.21.	Después de la esterilización, se debe almacenar la carga de una manera controlada, en condiciones de buena ventilación, para permitir que las concentraciones de gas residual y productos de reacción caigan a sus niveles prescritos. Este proceso tiene que ser validado
Filtración de Productos Farmacéuticos que no Pueden Ser Esterilizados en su Recipiente Final		Procesamiento aséptico y esterilización por filtración	
		7.1.	El objetivo del procesamiento aséptico es mantener la esterilidad de un producto que se ensambla a partir de componentes, cada uno de los cuales ha sido esterilizado con uno de los métodos anteriores (ver secciones 5 y 6)⁶⁹.
		7.2.	Las condiciones de operación deben evitar la contaminación microbiana⁷⁰
		7.3.	Para mantener la esterilidad de los componentes y del producto

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)	
			<p>durante el procesamiento aséptico, se tiene que dar una cuidadosa atención a lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medio ambiente; • personal; • superficies críticas • esterilización del envase y su cierre y procedimientos de transferencia; • periodo máximo de espera del producto antes del llenado del envase final, y filtro esterilizador⁷¹
17.78.	<p>Siempre que sea posible, los productos deben ser esterilizados en el recipiente final, preferiblemente por esterilización térmica. Ciertas soluciones y líquidos que no pueden ser esterilizados en el recipiente final, pueden ser filtradas a través de un filtro estéril con poros de tamaño nominal 0,22 um (o menos), o de uno que tenga características equivalentes de retención de microorganismos y cargados en recipientes previamente esterilizados. Mediante tales filtros pueden eliminarse bacterias y moho, pero no todos los virus y micoplasmas. Se debe tener en cuenta la posibilidad de complementar el proceso de filtración con algún grado de tratamiento térmico.</p>	7.4.	<p>Ciertas soluciones y líquidos que no pueden ser esterilizados en el recipiente final se pueden filtrar a través de un filtro estéril con un tamaño nominal de poro de 0.22 micras (o menos), o con propiedades al menos equivalentes de retención de microorganismos, en un recipiente previamente esterilizado. Tales filtros pueden eliminar bacterias y mohos, pero no todos los virus o micoplasmas. Se debe considerar la posibilidad de complementar el proceso de filtración con un tratamiento de algún grado de calor. La filtración por sí sola no se considera suficiente cuando se puede hacer la esterilización en el recipiente final. De los métodos disponibles en la actualidad, se prefiere la esterilización con vapor⁷²</p>
17.79.	<p>Debido a los potenciales riesgos adicionales que podría significar el empleo del método de filtración, a diferencia de otros métodos de esterilización, sería aconsejable emplear un filtro de doble capa de filtración o efectuar una segunda filtración con otro filtro retenedor de microorganismos, inmediatamente antes del llenado. La filtración final estéril debe llevarse a cabo lo más cerca posible al punto de llenado</p>	7.5.	<p>Debido a los potenciales riesgos adicionales del método de filtración en comparación con otros procesos de esterilización, es aconsejable utilizar un doble filtro o una segunda filtración a través de un filtro de microorganismos más esterilizado inmediatamente antes del llenado. La filtración estéril final debe llevarse a cabo lo más cerca posible del punto de llenado</p>
17.80.	<p>No deben emplearse filtros que desprenden fibras. El uso de filtros que contienen asbestos debe descartarse totalmente</p>	7.6.	<p>Las propiedades de liberación de fibras de los filtros deben ser mínimas (prácticamente cero). Bajo ninguna circunstancia se deben emplear fibras que contengan asbestos</p>
17.81.	<p>Debe controlarse la integridad del filtro empleando un método apropiado, tal como la prueba de punto de burbujeo inmediatamente después de cada uso (también sería conveniente verificar el filtro de esta manera antes del uso). El tiempo requerido para filtrar un volumen conocido de solución a granel y la diferencia de presión a ser empleada a lo largo de la filtración deben determinarse durante la validación y si existen diferencias significativas, éstas deben consignarse en el registro del lote</p>	7.7.	<p>La integridad del filtro esterilizado se debe verificar antes de su utilización y confirmarse inmediatamente después que se usó, mediante un método adecuado, como el de punto de burbuja, el flujo de difusión o la prueba de mantenimiento de la presión. El tiempo necesario para filtrar un volumen conocido de solución a granel y la diferencia de presión a utilizar en el filtro se deben determinarse durante la validación y cualquier divergencia significativa en estos durante la fabricación de rutina se debe anotar e investigar. Los resultados de estos controles deben incluirse en el registro del lote. La integridad de los filtros críticos de gas y de venteo se debe comprobar después de su uso. La integridad de los otros filtros se debe confirmar a intervalos apropiados. Se debe considerar la posibilidad de un mayor control de la integridad del filtro en los</p>

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)	
			procesos que involucran condiciones extremas, por ejemplo, la circulación de aire a temperatura elevada ⁷³
17.82.	No debe usarse el mismo filtro durante más de un día de trabajo, a menos que se compruebe la inocuidad del uso adicional	7.8.	El mismo filtro no debe usarse durante más de un día hábil, a menos que tal uso haya sido validado
17.83.	El filtro debe ser de naturaleza tal que no afecte al producto, eliminando alguno de sus ingredientes o agregándole sustancias	7.9.	El filtro no debe afectar al producto, ya sea porque elimine ingredientes o por que libere sustancias
			Tecnología de aislador
		8.1.	El uso de la tecnología de aislador para reducir al mínimo las intervenciones humanas en las áreas de procesamiento puede disminuir de manera significativa el riesgo de contaminación microbiana de los productos fabricados de forma aséptica. Existen muchos diseños de aisladores y dispositivos de transferencia. El aislador y el entorno ambiental se deben diseñar a modo de lograr la calidad de aire requerida para cada zona. Los aisladores están contruidos con diversos materiales más o menos propensos a la perforación y a las fugas. Los dispositivos de transferencia pueden variar desde los dispositivos de una sola puerta hasta los diseños de doble puerta para sistemas completamente sellados con mecanismos de esterilización incorporados ⁷⁴ .
		8.2.	La transferencia de materiales hacia adentro y hacia afuera de la unidad es una de las mayores fuentes potenciales de contaminación. En general, el área dentro del aislador es la zona local para manipulaciones de alto riesgo, aunque se reconoce que en la zona de trabajo de todos los aisladores y los dispositivos de transferencia puede no existir flujo de aire unidireccional.
		8.3.	La clasificación de aire requerido para el entorno ambiental depende del diseño del aislador y de su aplicación. Debe ser controlado, y para el procesamiento aséptico tiene que ser al menos de Clase D.
		8.4.	Los aisladores se deben introducir sólo después de la validación adecuada. La validación debe tener en cuenta todos los factores críticos de la tecnología aislante, por ejemplo, la calidad del aire en el interior y el exterior (entorno) del aislador, la desinfección del aislador, el proceso de transferencia y la integridad del aislador.
		8.5.	El monitoreo se debe practicar rutinariamente e incluir la prueba de fugas frecuentes del aislador y el sistema de guante/manga
			Tecnología de soplado, llenado y sellado
		9.1.	Las unidades de soplado, llenado y sellado son máquinas específicamente diseñadas para ese propósito, en las cuales se forman los envases primarios a partir de un granulado termoplástico,

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)	
			se llenan y se sellan en una operación continua por la máquina automática. La unidad de soplado, llenado y sellado para la producción aséptica, que está equipada con una eficaz regadera de aire de Clase A, se puede instalar en un entorno al menos de Clase C, siempre y cuando se use ropa de clase A o B. El entorno debe cumplir con los límites viables y no viables en reposo y con el límite viable sólo cuando está en funcionamiento. Los equipos de soplado, llenado y sellado para la producción de productos que son terminalmente esterilizados se deben instalar en un entorno por lo menos de Clase D ⁷⁵ .
		9.2.	Debido al carácter especial de esta tecnología, se debe prestar particular atención por lo menos a lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> • diseño y cualificación del equipo; • validación y reproducibilidad de la limpieza y la esterilización <i>in situ</i>; • entorno ambiental del cuarto limpio en el que se localiza el equipo; • capacitación del operador y vestimenta, e intervenciones en la zona crítica del equipo, incluyendo cualquier ensamblado aséptico anterior al inicio del llenado
	Acabado de Productos Estériles		Acabado de productos estériles
17.84.	Los recipientes deben ser cerrados mediante métodos debidamente comprobados. Se debe verificar la integridad de algunas muestras empleando procedimientos adecuados	13.1.	Los recipientes se deben cerrar empleando métodos debidamente validados. Los envases cerrados por fusión, por ejemplo, las ampollas de vidrio o plástico, deben estar sujetos a pruebas de integridad de 100% ⁸⁹ . La integridad de las muestras de otros envases primarios se debe comprobar de acuerdo con los procedimientos adecuados
17.85.	Los recipientes cerrados herméticamente al vacío deben verificarse mediante el control de muestras de los mismos, para establecer si el vacío se ha mantenido después de transcurrido un tiempo predeterminado	13.2.	El sistema de cierre de los viales llenados asépticamente no es completamente integral hasta que la tapa de aluminio no se engarse en su lugar en el vial tapado; por tanto, el prensado de la tapa se debe efectuar tan pronto como sea posible después de insertar el tapón ⁹⁰
		13.3.	Puesto que el equipo utilizado para incrustar las cápsulas del vial puede generar grandes cantidades de partículas no viables, éste debe situarse en una estación separada y equipada con extracción adecuada de aire ⁹¹
		13.4.	El tapado de los viales se puede llevar a cabo como un proceso aséptico, usando tapones esterilizados, o como un proceso de limpieza fuera del núcleo aséptico. Si se adopta este último enfoque,

Informe 32 OMS (Anexo 1: Practicas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos)		Informe 45 OMS (Anexo 6: Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles)	
			los viales deben ser protegidos por las condiciones de la Clase A hasta el momento de dejar el área de procesamiento aséptico, y a partir de ahí los viales tapados se deben proteger mediante el suministro de aire de Clase A hasta que el tapón ha sido insertado ⁹²
		13.5.	Los viales que no tienen tapón o cuya tapa ha sido desplazada se deben rechazar antes taparlos. Cuando se requiere la intervención humana en la estación de cerrado, se debe utilizar la tecnología apropiada para evitar el contacto directo con los viales y minimizar la contaminación microbiana ⁹³ .
		13.6.	El uso de barreras de restricción del acceso y de aisladores puede ser ventajoso para asegurar las condiciones necesarias y minimizar la intervención humana directa en la operación de tapado ⁹⁴ .
		13.7.	Los envases primarios sellados al vacío deben ser probados para el mantenimiento de ese vacío después de un período predeterminado apropiado ⁹⁵ .
17.86.	Los recipientes llenos de productos parenterales deben inspeccionarse individualmente. Si la inspección es visual, debe efectuarse bajo condiciones adecuadas y controladas de iluminación. Los inspectores deben someterse a controles regulares de vista, con anteojos puestos si los usan normalmente , y durante las inspecciones deben tener descansos frecuentes. Si se utilizan otros métodos de inspección, éstos deben comprobarse y los aparatos empleados deben ser controlados a intervalos regulares	13.8.	Los envases llenos de productos parenterales deben ser inspeccionados individualmente para detectar contaminación externa u otros defectos ⁹⁶ . La inspección visual debe hacerse en condiciones ambientales y de iluminación adecuada y controladas. Los operadores que realizan la inspección deben pasar exámenes periódicos de la vista, usar lentes correctivos personales (por ejemplo, anteojos o lentes de contacto) , según los requieran, y se les debe permitir hacer recesos frecuentes durante la inspección. Cuando se utilicen otros métodos de inspección, el proceso debe ser validado y debe comprobarse a intervalos el rendimiento de los equipos. Se deben registrar los resultados

ANEXO 3: Avances en PAF del anexo 3 y 6- Informe 45 OMS

Avances en PAF del Anexo 3-informe 45 OMS	
CAPITULO PAF	AVANCES
1. Saneamiento e Higiene	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de ropa protectora durante el manejo de productos y materiales
2. Personal	<ul style="list-style-type: none"> • Descripciones de cargo • Incorporación de la unidad de la calidad • Incorporación de nuevas responsabilidades a la persona autorizada • La delegación de la función de aprobar la liberación de un lote de producto • Programas de capacitación al personal • La calificación del personal contratado y consultores.
3. Instalaciones	<ul style="list-style-type: none"> • El diseño de las instalaciones para el adecuado flujo de materiales y personal. • La independencia de las áreas de descanso y refrigerio respecto a las áreas de fabricación y control • Diseño y equipamiento de los drenajes para evitar el reflujo. • La filtración de aire como un medio para prevenir la contaminación y la contaminación cruzada (Filtro HEPA). • El uso de esclusas con diferenciales de presión y sistemas de suministro y extracción de aire, para evitar contaminación cruzada
4. Equipos	<ul style="list-style-type: none"> • La limpieza de los equipos de producción en base a una frecuencia preestablecida. • El mantenimiento de planos/dibujos/diagramas actualizados de los equipos críticos y de los sistemas de apoyo crítico
5. Materiales	<ul style="list-style-type: none"> • La adecuada separación y segregación de materiales y productos en las áreas de almacenamiento. • El almacenamiento de materiales rechazados. • Las condiciones de almacenamiento (temperatura y humedad) • Las condiciones de almacenamiento de materiales radioactivos. • El muestreo de los materiales de envasado impresos. • Las condiciones para la utilización de materiales de limpieza, lubricación y control de plagas. • La condición del agua utilizada en la fabricación de productos farmacéuticos. • La adquisición de materias primas únicamente de proveedores autorizados. • El número del lote de materiales e insumos, para la trazabilidad. • La incorporación del uso de etiquetas en rollo. • La devolución de materiales impresos no codificados al inventario.

Avances en PAF del Anexo 3-informe 45 OMS	
CAPITULO PAF	AVANCES
6. Documentación	<ul style="list-style-type: none"> • La disposición de un organigrama por parte del fabricante. • Registros de las operaciones de limpieza y desinfección. • Procedimiento para el control de roedores y plagas • Registros de reelaboración y recuperación. • Nuevas importancias de la documentación como evidencia documental, para la trazabilidad, permitir investigaciones y análisis, para diversas operaciones (auditorias, validaciones). • La retención de los documentos obsoletos durante un período específico de tiempo. • La trazabilidad en base a los registros relacionados con la fabricación de productos farmacéuticos. • Procedimientos y registros para: ensamblaje y calificación de equipos, aparatos de análisis y su calibración, mantenimiento, limpieza y saneamiento, para el personal, incluyendo la calificación, la capacitación, la vestimenta y la higiene. • Procedimientos para instrumentos y equipos como: uso, calibración, limpieza y mantenimiento. • Registros de las operaciones con los equipos como las validaciones, calibraciones, mantenimiento, limpieza o reparaciones. • El manejo de desviaciones de acuerdo a un procedimiento aprobado. • La revisión de los registros de producción como parte del proceso de aprobación para la liberación de lotes. • La investigación de cualquier divergencia o falla de un lote de producción para cumplir con las especificaciones, su registro y plan de acción.
7. Practicas Adecuadas de la Producción	<ul style="list-style-type: none"> • Las validaciones y calificaciones. • La realización y evaluación de los controles en proceso, como responsabilidad compartida entre producción y la unidad de calidad. • Los elementos a considerar para la evaluación de los productos terminados, como las condiciones de producción, los resultados de las pruebas durante el proceso, la fabricación, el envasado final y la documentación. • Los requisitos para la liberación del lote de producto. • El establecimiento de medidas para evitar la contaminación cruzada. • La incorporación del término de recuperación de productos. • La identificación de las líneas de envasado durante el procesado. • El uso de etiquetas de identificación del proceso de fabricación • La producción por campañas • Las condiciones de almacenamiento de equipos

Avances en PAF del Anexo 6-informe 45 OMS	
CAPITULO PAF	AVANCES
8. Productos farmacéuticos estériles	<ul style="list-style-type: none"> • El uso de esclusas para el flujo de los equipos en las áreas asépticas. • El mantenimiento de un estándar de higiene adecuado en las áreas asépticas. • Las categorías relacionadas con las operaciones de manufactura de preparaciones estériles (esterilización terminal y procesos asépticos). • La clasificación de las áreas limpias, en función a las características ambientales exigidas y la concentración de partículas aéreas. • La descripción de las cuatro clases de áreas limpias, para la fabricación de preparados farmacéuticos estériles A, B, C y D. • La prueba de fugas en los filtros HEPA • La máxima concentración de partículas permitidas en el aire para cada clase (≥ 0.5 y 5.0 micras), en estado en reposo y funcionamiento. • El uso de contadores de partículas en los sistemas de monitoreo de partículas del aire. • El monitoreo y métodos de muestreo de las áreas asépticas para detectar partículas en el aire y la contaminación microbiana. • Los resultados del monitoreo como parte de la documentación del lote para la liberación del producto terminado. • El establecimiento de los niveles de detección de contaminación microbiana (límites de alerta y de acción). • La investigación y aplicación de acciones correctivas cuando se exceden los límites de acción o se identifica una tendencia en los límites de alerta. • Los criterios de clasificación de áreas de preparación y llenado de productos asépticos, y áreas de manejo de materiales. • La capacitación inicial y periódica para el personal que trabaja en las áreas asépticas. • Las condiciones y criterios básicos de higiene relacionado con la vestimenta o uniforme, para el personal que labora en las áreas limpias. • Las características del uniforme en las áreas clase A. • La restricción del paso al personal a las áreas clase A y B. • El diseño de las áreas de Clase A y B, de modo que todas las operaciones puedan observarse desde el exterior. • Recomendaciones para el diseño de las puertas (no batientes y abrir hacia el lado de alta presión y disponer de auto-cierre). • La instalación de tuberías y ductos para facilitar la limpieza. • La clasificación de las áreas o esclusas que conducen a las áreas limpias. • El suministro de aire y las diferencias de presión entre las áreas. • Los patrones de flujo para evitar los riesgos de contaminación.

Avances en PAF del Anexo 6-informe 45 OMS	
CAPITULO PAF	AVANCES
9. Productos farmacéuticos estériles	<ul style="list-style-type: none"> • La validación y el mantenimiento planificado de los equipos, incluyendo el sistema de apoyo crítico. • El monitoreo periódico de los desinfectantes para determinar contaminación y presencia de microorganismos. • La validación de los procedimientos de limpieza. • La esterilización de los agentes de limpieza y desinfectantes utilizados en las clases A y B. • La inclusión de los agentes esporicida en los programas de desinfección. • El uso de instalaciones multi-producto. • La validación del procesamiento aséptico (llenado aséptico simulado) y sus condiciones. • El control de la temperatura y humedad para reducir el riesgo de contaminación. • El monitoreo de la biocarga antes de la esterilización tanto para productos llenados asépticamente como para los productos esterilizados terminalmente. • El monitoreo de endotoxinas. • Las condiciones para la esterilización de productos terminalmente con calor en su envase final. • El método de esterilización por radiación • La validación de los procesos de esterilización • Pruebas de efectividad de los procesos de esterilización: indicadores biológicos. • Los registros de esterilización como parte del proceso de liberación de lotes. • El monitoreo del proceso de esterilización por calor húmedo (temperatura y presión). • La evaluación fisicoquímica y microbiológica del vapor usado para esterilización. • El procesamiento aséptico. • La prueba de integridad de los filtros, y los resultados como parte del expediente del lote. • El uso de la tecnología de aislador para reducir la intervención humana en áreas de procesamiento aséptico. • La tecnología de soplado, llenado y sellado para producción aséptica • La ejecución de pruebas de hermeticidad al 100% de envases cerrados por fusión (ampollas). • El tapado de viales como un proceso aséptico y recomendaciones para minimizar la contaminación microbiana. • El proceso de revisión óptica de productos parenterales y registro de resultados

Anexo 4: Guía de inspección complementaria. Productos no estériles y estériles

GUIA DE INSPECCIÓN COMPLEMENTARIA. PRODUCTOS NO ESTERILES				
Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
2.1.	¿Existe una política de calidad definida y está documentada?	X		
2.1.	¿Se desarrolla, mantiene e implementa una política de garantía de la calidad, con la finalidad de ofrecer medicamentos de calidad, seguridad y eficacia?	X		
2.1.	¿La política de calidad es divulgada en todos los niveles?	X		
2.1.	¿Existen registros?	X		
2.1.	El sistema de garantía de calidad asegura que: ¿Los medicamentos se diseñan y desarrollan de forma que se tenga en cuenta lo requerido por las buenas prácticas de manufactura?	X		
3.1	¿Existen programas de saneamiento e higiene para eliminación de todas las fuentes de contaminación, abarcando: personal, instalaciones, equipos y aparatos, materiales y recipientes para la producción, productos de limpieza y desinfección?	X		
3.1	¿Se mantienen registros?	X		
9.2.	¿Se cuenta con un número suficiente de empleados que posean la experiencia y las calificaciones adecuadas?	X		
9.2.	¿Se demuestra la calificación y experiencia suficiente?	X		
9.5.	¿Se adoptan medidas necesarias para impedir el ingreso de personas no autorizadas a las áreas de producción, almacenamiento, y control de la calidad?	X		
9.11.	¿Se designan las instancias autorizadas o responsables de la liberación de un lote de producto para comercialización?	X		
9.15.	¿El proceso de liberación de lotes se efectúa a través de un procedimiento documentado y aprobado?	X		
10.2.	¿Se mantienen registros de la evaluación de la eficacia de los entrenamientos impartidos?	X		
10.5.	¿Se encuentra restringido el acceso a las áreas de producción a personal diferente involucrado en la manufactura?	X		
10.5.	¿En caso de ser, inevitable son informadas de antemano, acerca de las exigencias de higiene personal y de uso de ropas adecuadas?	X		
11.4.	¿El personal informa a su supervisor inmediato acerca de condiciones (relativas a las instalaciones, equipos, o personal) que consideren que puedan influir negativamente en los productos? ¿Se toman acciones correctivas?	X		
12.15.	¿Se almacenan los materiales y productos de manera que faciliten la rotación y adecuada segregación de las existencias?	X		
12.17.	¿Los materiales y productos están protegidos de las condiciones ambientales en los lugares de recepción y despacho?	X		
12.20.	¿Está el área alejada de las otras instalaciones, es ventilada y cuenta con medidas de seguridad contra incendios o explosiones, según la legislación nacional?	X		
12.23.	¿Se mide la presión diferencial periódicamente? ¿Existen registros?	X		
12.23.	¿Se llevan registros de temperatura y humedad?	X		

GUIA DE INSPECCIÓN COMPLEMENTARIA. PRODUCTOS NO ESTERILES				
Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
12.23.	¿Los equipos utilizados están dentro de un programa de calibración?	X		
12.26. 12.31.	¿Son áreas funcionales con espacio suficiente para la ubicación de equipos o materiales requeridos en las diferentes etapas de producción, de tal forma que se eviten confusiones, contaminación o contaminaciones cruzadas?	X		
12.30.	¿Cuentan con equipo de control de aire, que permita el manejo de los diferenciales de presión de acuerdo a los requerimientos de cada área?	X		
12.31.	¿El área tiene el tamaño de acuerdo a su capacidad y línea de producción, con el fin de evitar confusiones?	X		
12.32.	¿Las áreas de producción se encuentran bien iluminadas, incluyendo donde se efectúan los controles visuales en línea de producción?	X		
13.1.	¿Está el equipo utilizado en la producción diseñado y construido de acuerdo a la operación que en él se realice?	X		
13.1.	¿Cuenta el equipo con un código de identificación único?	X		
13.1	Todos los equipos de producción cuentan con todos los servicios de apoyo crítico necesarios para su adecuado funcionamiento como corresponda (agua, nitrógeno, aire comprimido, electricidad, etc.)	X		
13.9.	¿Los soportes de los equipos que lo requieran son de acero inoxidable u otro material que no contamine?	X		
13.2.	¿La ubicación de los equipos facilita el correcto flujo de personal, materiales y productos?	X		
13.12.	¿Los equipos son limpiados entre producciones de productos farmacéuticos diferentes de acuerdo a procedimientos establecidos? ¿Existen registros?	X		
13.6.	¿Se establece las soluciones de limpieza, desinfección y desactivación (cuando aplique) a utilizar así como los materiales a utilizar para la limpieza en los procedimientos correspondientes?	X		
13.6.	¿Las soluciones de limpieza, desinfección y desactivación son verificadas antes de utilizarlas?	X		
13.6.	¿Si el equipo es muy pesado, está diseñado para que se pueda ejecutar su limpieza, sanitización o esterilización en el área de producción?	X		
13.6.	¿Los equipos se identifican con la tarjeta de equipo limpio una vez realizada las operaciones de limpieza?	X		
13.8.	¿Los materiales a utilizar para efectuar las operaciones de limpieza, lavado y secado no constituyen una fuente de contaminación para el producto?	X		
13.6	¿Están validadas la limpieza de los equipos?	X		
13.10.	¿Se efectúa mantenimiento correctivo a los equipos defectuosos?	X		
13.10.	¿Se corrigen las averías de los instrumentos de medición y control? ¿Se mantienen registros?	X		

GUIA DE INSPECCIÓN COMPLEMENTARIA. PRODUCTOS NO ESTERILES				
Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
14.1.	¿Proceden los materiales o insumos solamente de proveedores aprobados?	X		
14.3.	¿Los materiales usados en operaciones tales como limpieza, lubricación de equipos, control de plagas, no están en contacto directo con el producto?	X		
14.9.	¿Se comprueba la correspondencia entre la nota de entrega y la etiqueta colocada en el recipiente de materiales que entrega el proveedor?	X		
14.12.	¿Si una entrega de material está compuesta por diferentes lotes, se considera cada lote por separado para efectos de muestreo, análisis y aprobación?	X		
14.16.	¿Las materias primas son dispensadas por personal designado para tal fin?	X		
14.17.	¿El peso y volumen de cada material dispensado, es verificado y supervisado por personal correspondiente? ¿Se mantienen registros?	X		
14.18.	¿Los materiales expedidos para cada lote de producto se mantienen juntos, y son visiblemente etiquetados?	X		
14.19.	¿La adquisición, manipulación y control de los materiales de envasado, se efectúa de la misma manera que en el caso de las materias primas?	X		
14.20.	¿Todos los materiales impresos se manipulan por personal autorizado de forma tal que se evite cualquier confusión?	X		
14.20.	Los materiales sueltos se almacenan y transportan en contenedores cerrados independientes	X		
14.23.	¿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?	X		
14.25	¿Los productos intermedios o granel son manejados como si fueran materias primas, con todos los controles y precauciones para su uso y manipulación?	X		
14.24.	¿Existe un área de almacenamiento de productos intermedios y a granel?	X		
14.24.	¿En dónde están ubicados? _____	X		
14.24.	¿Se identifican todos los productos intermedios o a granel?	X		
14.24.	¿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?	X		
14.24.	¿Existen instrucciones para el manejo o correcto flujo de los productos intermedios y a granel?	X		
14.26.	¿Los productos terminados se encuentran en cuarentena hasta su aprobación final?	X		
14.26.	¿Los productos terminados se mantienen almacenados en las condiciones requeridas?	X		

GUIA DE INSPECCIÓN COMPLEMENTARIA. PRODUCTOS NO ESTERILES				
Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
14.26.	¿Los productos terminados son despachados, expedidos o comercializados solamente después de su aprobación?	X		
14.26.	¿Los productos terminados se encuentran debidamente ordenados e identificados?	X		
14.26.	¿Se despachan los productos terminados de acuerdo a su orden de ingreso (el primero que entra el primero que sale)?	X		
14.26.	¿Cuenta con un sistema de registro y control de inventarios para el manejo de productos terminados?	X		
14.28.	¿Existen registros donde se justifica la causa del rechazo de insumos y productos?	X		
14.28.	¿Existen procedimiento para el manejo y disposición final de productos rechazados (que no pueden recuperarse ni reprocesarse)?	X		
14.29.	¿Se efectúa una evaluación de riesgos antes de reprocesar o recuperar productos? ¿Se mantienen registros?	X		
14.29.	¿Se mantienen registros generados durante el proceso de recuperación y reprocesado de un lote de producto?	X		
14.31.	¿La gerencia de control de la calidad tiene presente la necesidad de llevar a cabo pruebas adicionales a cualquier producto que haya sido reprocesado o recuperado?	X		
14.32.	¿Se efectúan simulacros de recolección de productos del mercado? ¿Existen registros?	X		
14.33.	¿Se investiga la causa de la devolución y se determina si afecta cualquier otro lote?	X		
14.33.	¿Existe registro de las acciones correctivas?	X		
14.44.	¿Existen procedimiento para el manejo integral de los desechos? ¿Referido a: la segregación o separación de los desechos de la fuente de origen, envasado, etiquetado, registro de los desechos, almacenamiento, transporte, tratamiento y disposición final?	X		
14.44.	¿Los desechos son tratados bajo un criterio sanitario y medioambiental adecuado de acuerdo a las normativas nacionales?	X		
14.44.	¿Existen registros relacionados con el manejo de los desechos?	X		
14.44.	¿Existe un área para el almacenamiento de desechos? ¿Está separada de las áreas de producción, servicios, oficinas y de los almacenes de materias y productos terminados?	X		
14.45.	¿No se permite acumulación de materiales de desechos?	X		
14.45.	¿Los desechos, materiales y productos rechazados se colocan en recipientes apropiados, herméticamente cerrados e identificados?	X		
14.45.	¿Los desechos son eliminados de forma inocua y sanitaria a intervalos regulares y frecuentes?	X		
15.2.	¿Están los documentos diseñados, revisados y distribuidos de acuerdo a un procedimiento escrito?	X		
15.3.	¿Las modificaciones están autorizadas?	X		
15.4.	Tienen los documentos las siguientes características:	X		

GUIA DE INSPECCIÓN COMPLEMENTARIA. PRODUCTOS NO ESTERILES				
Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
	a) ¿Están redactados en forma clara, ordenada y libre de expresiones ambiguas, permitiendo su fácil comprensión? b) ¿Son fácilmente verificables? c) ¿Son reproducidos en forma clara e indeleble?			
15.5.	¿Los documentos se revisan periódicamente y se mantienen actualizados?	X		
15.5.	¿Se establece un sistema para impedir el uso accidental de documentos que ya hayan sido modificados previo a su aprobación?	X		
15.5.	¿Son retirados los documentos invalidados u obsoletos de todos los puntos de uso?	X		
15.5.	¿Los documentos obsoletos son retenidos durante un período específico de tiempo?	X		
15.6.	¿Hay en los documentos que lo requieran, espacio para permitir la realización del registro de datos?	X		
15.6.	¿La introducción de datos se realiza con letra clara legible y con tinta indeleble?	X		
15.7.	¿Existen un sistema para el control de cambios y modificaciones a los documentos?	X		
15.7.	¿Cualquier modificación realizada en un documento permanece registrada para su consulta?	X		
15.7.	¿Toda modificación es evaluada, revisada y aprobada por el personal apropiado?	X		
15.8.	¿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?	X		
15.8.	¿Se mantienen todos los registros incluyendo lo referente a los procedimientos de operación, un año después de la fecha de expiración del producto terminado?	X		
15.9.	¿Se encuentran documentos y registros en medios electrónicos?	X		
15.9.	¿Existen controles especiales?	X		
15.9.	¿Sólo las personas autorizadas acceden o modifican los datos en la computadora?	X		
15.9.	¿Está el acceso restringido por contraseñas u otros medios?	X		
15.11.	¿Todos los productos farmacéuticos acabados y embalados, son identificados mediante una etiqueta de identificación del producto? la cual contiene los siguientes datos: a) el nombre del producto farmacéutico; b) número de lote asignado; c) número de unidades farmacéuticas embalada por caja o paquete; d) Fecha de caducidad e) Fecha de embalado f) Iniciales del operario quien ejecuta el proceso de embalado g) Código de barra	X		

GUIA DE INSPECCIÓN COMPLEMENTARIA. PRODUCTOS NO ESTERILES				
Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
15.22.	¿Las fórmulas maestras, están divididas por fases de producción según la forma farmacéutica?	X		
15.31. 15.32. 15.34. 15.35 15.36. 15.37. 15.38. 15.44.	¿Existen procedimientos y registros escritos correspondientes a las actividades realizadas sobre?: <ul style="list-style-type: none"> • Validación • Calibración de equipos de medición y control • Mantenimiento de áreas • Limpieza y saneamiento de áreas • Calificación, capacitación, vestimenta e higiene del personal • Control del medio ambiente; • Control de plagas • quejas; • Retiros y Devoluciones • Recepción de materias primas, de materiales primarios y de envasado. • Etiquetado • Almacenamiento de las materias primas y de los materiales de envasado • Uso, calibración, limpieza y mantenimiento de cada equipo. • Muestreo de materia prima y material de empaque; • Fabricación, envasado y empaque • Para análisis de materiales y productos en las distintas etapas de la fabricación, describiendo los métodos y equipos empleados. • De autorización y rechazo de los materiales y productos. • De autorización de venta de un producto acabado por una persona autorizada • De asignación de número de lotes 	X		
15.33.	¿Se manejan registros durante la recepción de materias primas, de materiales primarios y de envasado impresos?	X		
15.33.	¿Dichos registros, se emiten en base a una solicitud de material?	X		
15.33.	Dichos registros incluyen la siguiente información: <ul style="list-style-type: none"> • Número de la solicitud de material • El nombre del material con su código. • Fecha de recepción; • El número de lote o referencia usado por el fabricante; • Unidades recibidas por cada material, y unidad de medida. • La cantidad total de unidades recibidas; • El número de lote interno. 	X		
15.39.	¿El número del lote asignado a un producto es el mismo tanto en la etapa de procesado como en la etapa respectiva de envasado?	X		
15.41.	¿La asignación de números a los lotes se registra en un libro diario de operaciones?	X		
15.41.	¿El registro incluye al menos la fecha de asignación, la identidad del producto y el tamaño del lote?	X		

GUIA DE INSPECCIÓN COMPLEMENTARIA. PRODUCTOS NO ESTERILES				
Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
16.3.	¿Existe procedimiento sobre manejo de desviaciones o no conformidades?	X		
16.3.	¿En el caso de desviaciones, son evaluadas, se determina la causa raíz, y se establece un plan de acción correctiva?	X		
16.3.	¿Existen registros?	X		
16.5.	¿No se llevan a cabo operaciones con diferentes productos simultánea o consecutivamente en la misma área?	X		
16.5.	En un área de producción ¿se lleva a cabo una sola operación de un determinado producto?	X		
16.5.	¿Los procedimientos de procesado indican esta normativa de prevención de contaminación cruzada?	X		
16.6.	¿Durante el procesado y envasado de los lotes de producto, se mantiene identificada el área en donde se efectúa el proceso, mediante una etiqueta de identificación?	X		
16.6.	La etiqueta de identificación posee la siguiente información: producto que está siendo procesado, su concentración (si se aplica), el número de lote, y la etapa de producción.	X		
16.6.	¿Las etiquetas de identificación de área, equipos y productos son adjuntadas al expediente técnico del lote?	X		
16.7.	¿El personal ajeno a la empresa es supervisado y sigue las mismas normativas aplicadas por el personal de producción?	X		
16.7.	¿Existen instructivos para la circulación de personal dentro de planta?	X		
16.7.	¿Son conocidos por el personal involucrado?	X		
16.7.	¿Existen registros?	X		
16.9.	¿Los controles de proceso no ponen en riesgo la producción del producto?	X		
16.9.	¿Los controles de proceso son efectuados por personal autorizado? ¿Siguen las instrucciones establecidas en los procedimientos correspondientes?	X		
16.11.	¿Existen procedimientos escritos que indiquen medidas preventivas para evitar la contaminación cruzada en todas las fases de producción, los productos y materiales? Tales como:	X		
16.11.	<ul style="list-style-type: none"> • Seguir las instrucciones relacionadas con la circulación del personal, manejo de materias primas, materiales, equipos y producto a granel, uso adecuado del uniforme. • Efectuar la limpieza, desinfección y desactivación de las áreas y equipos, en la frecuencia establecida en los procedimientos respectivos. • Utilizar uniformes de material adecuados (que no liberen partículas). • Efectuar la limpieza y esterilización (cuando aplique) de los uniformes. • Cumplir con las normas de higiene de personal y nomas BPM 	X		

GUIA DE INSPECCIÓN COMPLEMENTARIA. PRODUCTOS NO ESTERILES				
Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
16.12.	Para evitar la contaminación cruzada se tiene: <ul style="list-style-type: none"> • Esclusas (cuando aplique) • Áreas con diferenciales de presión • Sistema de inyección y extracción que garantice la calidad de aire • Uniformes adecuados dentro de las áreas en las que se elaboren productos. • Procedimientos de limpieza y sanitización • Pruebas para detectar residuos (trazas) en los productos altamente activos (Cuando aplique). • Etiquetas que indique la situación del estado de limpieza del equipo y áreas 	X		
16.13.	¿Se verifica la eficacia de las medidas destinadas a prevenir la contaminación cruzada?	X		
16.14.	¿Las áreas donde se procesan productos susceptibles son sometidas periódicamente a monitoreos ambientales (controles microbiológicos y partículas, cuando corresponda)?	X		
16.14.	¿Existe un programa y procedimiento escrito para realizar los controles microbiológicos y de partículas en las áreas de producción?	X		
16.14.	¿Se mantienen registros de realización de estos monitoreos?	X		
16.16.	¿Existen procedimientos que indican todos los controles a efectuar en cada fase de producción durante las operaciones de procesado y el envasado de las diferentes formas farmacéuticas?	X		
16.28.	¿Se efectúa la operación de etiquetado después del llenado y sellado?	X		
16.28.	¿Si se demora, se adoptan medidas apropiadas para asegurar que no haya confusión o error en el etiquetado?	X		
16.29.	¿Se verifica la correcta codificación (número de lote, fecha de elaboración, fecha de vencimiento y precio (si aplica) de los artículos de acondicionamiento?	X		
16.29. 16.31.	¿Se verifica que la información impresa o codificada en las etiquetas y materiales de acondicionamiento, está bien clara, legible y no se borra con facilidad?	X		
16.29.	¿Se mantienen registros de estas verificaciones?	X		
16.29.	¿Las primeras muestras de material codificado son firmadas en calidad de aprobadas por parte del personal correspondiente?	X		
16.29.	¿Existe evidencia de esta actividad?	X		
16.30	¿Se utilizan etiquetas dispensadas en rollos para efectuar en el proceso de etiquetado?	X		
16.34.	¿Se realizan conciliaciones entre la cantidad del producto a granel y los materiales de envasado impresos y el número de unidades producidas, según un procedimiento escrito y aprobado?	X		
16.34.	¿Se realiza una evaluación de las diferencias encontradas?	X		
16.34.	¿Se investigan las causas de estas diferencias?	X		

GUIA DE INSPECCIÓN COMPLEMENTARIA. PRODUCTOS NO ESTERILES				
Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
16.34.	¿Existen registros de estos resultados, conclusiones y de las acciones correctivas?	X		
16.36.	¿Los registros de producción son revisados como parte del proceso de aprobación para la liberación de los lotes?	X		
16.36.	¿Cualquier divergencia o falla de un lote de producción para cumplir con las especificaciones es investigada?	X		
16.36.	¿Se establece plan de acción y seguimiento?	X		
16.36.	¿Se mantienen registros?	X		

Referencia: INFORME 45 OMS- Serie 961- 2011

GUIA DE INSPECCIÓN COMPLEMENTARIA. PRODUCTOS ESTERILES

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A																																	
1.1.	¿La producción de productos farmacéuticos estériles se realiza en áreas asépticas clasificadas para minimizar el riesgo de contaminación?	X																																			
1.2.	¿Las siguientes operaciones se llevan a cabo en áreas separadas dentro del área limpia? <ul style="list-style-type: none"> • Preparación de materiales, formulación del producto, llenado, sellado y esterilización. 	X																																			
1.2.	¿Las áreas limpias están clasificadas como (Clase 100, 10000 y 100000)?	X																																			
1.2.	¿Se mantienen registros que demuestran la clasificación de las áreas?	X																																			
1.3.	¿La metodología de esterilización de los productos fabricados, es la siguiente?	X																																			
1.3.	a) Producción aséptica	X																																			
1.3.	b) Esterilización por filtración	X																																			
1.3.	c) Esterilización terminal	X																																			
4.1.	¿Las áreas limpias para la manufactura de productos estériles se clasifican de acuerdo con las características medioambientales requeridas, clase 100, 10000 y 100000?	X																																			
4.1.	¿Se establece métodos y frecuencia de monitoreo ambiental en procedimiento escrito y aprobado?	X																																			
4.2.	¿Existen planos donde se establece los puntos de muestreo para la verificación del contenido particular en cada área?	X																																			
4.2. 4.6.1.	¿Cumplen las áreas de fabricación de estériles con las siguientes características exigidas del aire, según el grado de contaminación particular?	X																																			
	<p>Tabla 1 Concentración máxima permitida de partículas en el aire</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Clase</th> <th colspan="4">Número máximo permitido de partículas por m3 mayor que o igual al tamaño tabulado</th> </tr> <tr> <th colspan="2">En Reposo</th> <th colspan="2">En funcionamiento</th> </tr> <tr> <th>5.0 µm</th> <th>0.5 µm</th> <th>5.0 µm</th> <th>0.5 µm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>3 520</td> <td>20</td> <td>3 520</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>3 520</td> <td>29</td> <td>352 000</td> <td>2 900</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>352 000</td> <td>2 900</td> <td>3 520 000</td> <td>29 000</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>3 520000</td> <td>29 000</td> <td>No definido</td> <td>No definido</td> </tr> </tbody> </table>	Clase	Número máximo permitido de partículas por m3 mayor que o igual al tamaño tabulado				En Reposo		En funcionamiento		5.0 µm	0.5 µm	5.0 µm	0.5 µm	A	3 520	20	3 520	20	B	3 520	29	352 000	2 900	C	352 000	2 900	3 520 000	29 000	D	3 520000	29 000	No definido	No definido			
Clase	Número máximo permitido de partículas por m3 mayor que o igual al tamaño tabulado																																				
	En Reposo		En funcionamiento																																		
	5.0 µm	0.5 µm	5.0 µm	0.5 µm																																	
A	3 520	20	3 520	20																																	
B	3 520	29	352 000	2 900																																	
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000																																	
D	3 520000	29 000	No definido	No definido																																	
4.3.	¿Para la fabricación de preparados farmacéuticos estériles, se distinguen cuatro clases de áreas limpias: A, B, C y D?	X																																			
4.3.	¿La Clase A: son zonas estériles para operaciones de alto riesgo para el producto?	X																																			
4.3.	¿La clase B, es el entorno ambiental de la zona de clase A en el llenado?	X																																			
4.3.	¿La Clase C: Son zonas estériles que involucra operaciones asépticas en un sistema cerrado?	X																																			

GUIA DE INSPECCIÓN COMPLEMENTARIA. PRODUCTOS ESTERILES				
Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
4.3.	¿La Clase D: Son las áreas limpias para llevar a cabo las etapas menos críticas en la fabricación de productos estériles?	X		
4.4.	Para obtener las características de aire requeridas para las áreas A, B, C y D, se establece un balance del sistema de suministro de aire de acuerdo a las condiciones establecidas dentro del diseño, adecuado a la capacidad del área?	X		
4.4.	¿El número de cambios de hora es el adecuado para el tamaño del área de trabajo, equipos y personal presentes en ella?	X		
4.5.	¿El aerosol seleccionado para las pruebas de fugas de filtros HEPA no favorece el crecimiento microbiano y está compuesto por un número o una masa suficiente de partículas?	X		
4.6.3.	¿Se utiliza un equipo contador de partículas que permite determinar la cantidad de partículas ($\geq 0.5 \mu\text{m}$ y $> 5 \mu\text{m}$) presentes en un volumen de muestra mínimo de 1 m^3 por punto de muestreo tomado en un minuto de tiempo?	X		
4.6.3.	¿Se mantienen registros de los resultados?	X		
4.6.4.	¿Las pruebas de calificación denominada concentración de partículas en el aire se realizan en condiciones estáticas ("at rest")?	X		
4.6.4.	¿La clasificación en funcionamiento, se demuestra durante las operaciones normales, operaciones simuladas o durante el llenado aséptico simulado, requiriendo la simulación del peor de los casos?	X		
4.6.4.	¿Se efectúan pruebas para demostrar el cumplimiento continuo de la clasificación de limpieza designada? Tales prueba abarca: <ul style="list-style-type: none"> • Integridad y diferencial de presión de los filtros • Evaluación de los patrones de distribución de aire • Tiempo de recobro de la calidad del aire • Determinación del grado de control de la temperatura y humedad relativa • Niveles microbiológicos del aire • Verificación de la velocidad, volumen y renovaciones de aire manejado • Control de presión diferencial del área • Concentración de partículas en el aire 	X		
4.6.4.	¿Se mantienen registros de la realización de tales pruebas?	X		
4.8.	¿Entre los métodos de monitoreo microbiológico utilizado (hisopo, placas de contacto, sedimentación en placa, muestreador de aire)?	X		
4.8.	¿Las especificaciones se encuentran acorde al método	X		

GUIA DE INSPECCIÓN COMPLEMENTARIA. PRODUCTOS ESTERILES				
Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
	utilizado?			
4.8.	¿El método de muestreo asegura la no contaminación de las áreas y producto?	X		
4.8.	¿Los métodos de muestreo utilizados en las operaciones, son efectuados por personal autorizado y capacitado que sigue instrucciones y procedimientos definidos?	X		
4.8.	¿Los resultados del muestreo microbiológico se toman en cuenta para la liberación del lote fabricado?	X		
4.8.	¿Se realiza el muestreo de las superficies, personal y ambiente durante de las operaciones críticas? ¿Existen registros?	X		
4.9.	¿Están definidos los límites de alerta y de acción para la contaminación microbiológica en condiciones de operación para superficie, personales y ambiente?	X		
4.10.	¿Si se exceden los límites de acción o se identifica una tendencia en los límites de alerta, se inicia una investigación y se toman las acciones correctivas apropiadas?	X		
4.16.	¿La operación de lavado de componentes, se efectúa en un área clase D cómo mínimo?	X		
10.2.	¿El personal que labora en las áreas limpias, recibe capacitación referente a la fabricación de productos estériles, incluyendo la higiene y los elementos básicos de microbiología?	X		
10.2.	¿En el caso de personal de limpieza, mantenimiento o personal externo, se presta particular atención en su supervisión?	X		
10.4.	En la selección del personal que va a trabajar en las áreas limpias y asépticas, ¿Está establecida la evaluación de las condiciones de salud, la capacidad del mismo para observar códigos de prácticas adecuadas, así como altos estándares de limpieza e higiene personal de tal manera que no pongan en riesgo la integridad del producto microbiológicamente o de otro tipo de contaminación?	X		
10.4.	¿El personal conoce las normas y/o procedimientos establecidos de limpieza e higiene?	X		
10.4.	¿Se capacita al personal para que informe sobre cualquier enfermedad tales como: diarrea, tos, infecciones en la piel o cabello, fiebre de origen desconocido, heridas, entre otras?	X		
10.4.	¿Se realizan exámenes médicos de ingreso y controles periódicos de salud?	X		
10.4.	¿Existen registros?	X		
10.4.	¿Se tiene definido que el personal que presenta afecciones de salud sea excluido de los procesos de fabricación?	X		

GUIA DE INSPECCIÓN COMPLEMENTARIA. PRODUCTOS ESTERILES				
Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
10.5.	¿Existen instructivos sobre el uso de uniforme para las áreas limpias?	X		
10.6.	¿El personal que labora en las áreas clase 100, se le proporciona por sesión de trabajo prendas de protección limpias y estériles (esterilizadas o desinfectadas adecuadamente)?	X		
10.6.	¿Durante las operaciones se desinfecta los guantes con regularidad?	X		
10.6.	¿Las máscaras y los guantes son cambiadas por lo menos en cada sesión de trabajo y las gafas utilizadas son desinfectadas?	X		
10.6	¿Se prohíbe el uso de ropa de calle exterior en las instalaciones de planta?	X		
11.1.	¿Las instalaciones están diseñadas de tal forma, que permite el acceso innecesario del personal, especialmente a las zonas críticas?	X		
11.7.	¿El vestidor en su etapa final tiene en estado de reposo, el mismo grado del área a que conduce como mínimo?	X		
11.7.	¿Los vestidores son de un tamaño suficiente para permitir que el cambio se haga con facilidad y están equipados con espejos?	X		
11.7.	¿Las instalaciones para el lavado de manos están en los vestidores de la primera fase?	X		
11.9.	¿Existen gradientes de presión entre las áreas?	X		
11.9.	¿La diferencia de presión entre áreas adyacentes de diferente clase es de ≥ 15 Pa? ¿La presión es constantemente monitoreada?	X		
11.9.	¿Se dispone de manómetros para registrar diferenciales de presión? ¿o algún otro equipo o sistema de medición y control?	X		
11.9.	¿Los diferenciales de presión se registran periódicamente? ¿Se mantienen registros?	X		
11.10.	¿Se efectúa una evaluación de los patrones de distribución o flujo de aire? ¿Está demostrado que no representan un riesgo de contaminación, por distribución de partículas?	X		
11.11.	¿Existe un sistema de alarma que detecta fallas en el suministro de aire o diferenciales de presión fuera de especificaciones?	X		
11.11.	¿Los instrumentos de control utilizados para medir las diferencias de presión son colocados en puntos críticos?	X		
12.3.	¿El diseño de los equipos, accesorios y servicios permiten que las operaciones de mantenimiento y las reparaciones se realicen fuera de las áreas limpias?	X		
12.3.	¿Se sanitiza y esterilizan las partes de los equipos que fueron reparados antes de ingresar a las áreas?	X		

GUIA DE INSPECCIÓN COMPLEMENTARIA. PRODUCTOS ESTERILES				
Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
12.3.	¿Existen registros de estas esterilizaciones?	X		
12.4.	¿Se lleva a cabo el mantenimiento a los equipos dentro del área limpia?	X		
12.4.	¿Los instrumentos y herramientas se sanitizan y esterilizan antes de ingresar?	X		
12.4.	¿Se limpia y desinfecta el área, después de efectuado el mantenimiento del equipo?	X		
12.5.	¿Se dispone de los protocolos y reportes relacionados con la calificación de diseño, instalación, operación y desempeño de los diferentes equipos usados en la fabricación de productos estériles?	X		
12.5	¿Se realizan y registran las calibraciones y calificaciones de los instrumentos y equipos usados en la fabricación de productos estériles?	X		
3.1.	¿Existen procedimientos escritos con responsabilidades asignadas sobre la forma, frecuencia y medios de limpieza o desinfección a emplear en las áreas limpias?	X		
3.1.	¿Existen registros de limpieza y desinfección de las áreas limpias?	X		
3.1.	¿Existe un programa de rotación de los desinfectantes?	X		
3.1.	¿Existen registros de estas rotaciones?	X		
3.1.	¿Se lleva a cabo una evaluación microbiológica de las áreas, máquinas y equipos, que asegure la eficacia de los procedimientos de limpieza y desinfección?	X		
3.1.	¿Existen registros de estos monitoreos?	X		
3.2.	¿Los detergentes y desinfectantes son sometidos a control microbiológico?	X		
3.2.	¿Existe un procedimiento para la preparación, almacenamiento, rotulación y conservación o periodo de validez de las soluciones de limpieza y desinfección?	X		
3.2.	¿Las soluciones de limpieza y desinfección a utilizar en las áreas clase 100, son preparadas con agua destilada filtrada?	X		
3.2.	¿Las soluciones desinfectantes antes de ingresar a las áreas clase A, son previamente esterilizadas o filtradas?	X		
4.21.	¿Se toman precauciones para minimizar la contaminación durante todas las etapas del proceso, incluyendo las etapas antes de la esterilización?	X		
4.21.	Entre las precauciones se incluye:	X		
4.21.	Realización de procedimientos de limpieza y desinfección de áreas y equipos	X		
4.21.	Adecuada circulación del personal	X		
4.21.	Adecuado flujo y manejo de materias primas, materiales, equipos y producto a granel	X		
4.21.	Control de las condiciones ambientales (presión, temperatura y humedad)	X		

GUIA DE INSPECCIÓN COMPLEMENTARIA. PRODUCTOS ESTERILES				
Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
4.21.	Uso correcto del uniforme	X		
4.21.	Control del sistema de suministro de aire	X		
4.25.	¿Las pruebas de simulación de procesos realizadas como parte de la validación contemplan la corrida de tres pruebas de simulación consecutivas satisfactorias?	X		
4.25.	¿Estas pruebas son repetidas en intervalos definidos y después de cualquier modificación significativa del sistema de aire (HVAC), los equipos o los procesos?	X		
4.25.	¿Las pruebas de simulación de procesos incluyen actividades e intervenciones de las que se conozca que ocurren durante la producción normal así como una situación del peor caso?	X		
4.25.	¿Las pruebas de simulación de procesos son representativas para atender cualquier característica relacionada con el tiempo y las operaciones?	X		
4.26.	¿El número de contenedores usados para los llenados de medios son suficientes para permitir una evaluación válida?	X		
4.28.	¿Se asegura que la validación no comprometa el proceso?	X		
4.30.	¿Es el movimiento del personal controlado y metódico?	X		
4.30.	¿Está restringido el acceso a las áreas clase 100?	X		
4.31.	¿Se reduce al mínimo la presencia de envases y materiales que puedan desprender fibras?	X		
4.31.	¿Se evita completamente estos materiales cuando se está efectuando un proceso aséptico?	X		
4.32.	¿Existe un procedimiento para la manipulación de los materiales, producto y equipos de forma que no se contaminen después de su esterilización?	X		
4.35.	¿Se suministran gases filtrados a través de filtros de retención microbiana?	X		
4.36.	¿La biocarga es monitoreada antes de la esterilización?	X		
4.36.	¿Existen límites de trabajo en cuanto a la contaminación inmediatamente antes de la esterilización?	X		
4.36.	¿El ensayo de biocarga es realizado en cada lote tanto para los productos llenados asépticamente como para productos esterilizados terminalmente?	X		
4.38.	¿La eficacia de cualquier nuevo procedimiento de procesamiento es validado?	X		
4.38.	¿La validación se repite a intervalos regulares o cuando se hacen cambios significativos en el proceso o el equipo?	X		
5.1.	¿Los productos son esterilizados terminalmente por calor en su contenedor final?	X		
5.1.	¿Se usa un método alternativo de esterilización para los productos sensibles al calor?	X		
5.2.	¿Qué método de esterilización se emplea?			

GUIA DE INSPECCIÓN COMPLEMENTARIA. PRODUCTOS ESTERILES				
Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
	a) Calor húmedo o seco			
	b) Filtración	X		
5.3.	¿La contaminación microbiológica de materiales de partida es mínima y su biocarga es monitoreada antes de la esterilización?	X		
5.4.	¿Se validan y documentan los procesos de esterilización?	X		
5.5.	¿Se demuestra que el proceso de esterilización es eficaz para alcanzar los niveles de esterilización deseados, según procedimiento escrito? ¿Existen registros?	X		
5.5.	¿Se verifica a intervalos programados, como mínimo una vez al año la validez del proceso de esterilización?	X		
5.5.	¿Se verifica cada vez que se han realizado modificaciones significativas al equipo?	X		
5.6.	¿Se tienen establecidos patrones de validación de carga para asegurar la efectiva esterilización de la totalidad de la materia?	X		
5.9.				
5.7.	¿Los indicadores biológicos son considerados como un método adicional de monitoreo del proceso de esterilización?	X		
5.7.	¿Estos son almacenados y usados de acuerdo a las instrucciones de manufactura?	X		
5.7.	¿Cuándo se utilizan indicadores biológicos, se toman precauciones para evitar la transferencia de contaminación microbiana a partir de los mismos?	X		
5.10.	¿Los registros de cada ciclo de esterilización son evaluados y aprobados como parte del proceso de liberación de lote?	X		
6.4.	¿Se utiliza la esterilización por calor húmedo únicamente para esterilizar materiales y sustancias más sensibles al calor?	X		
6.4.	¿Se monitorea en el proceso la temperatura y presión de los ciclos?	X		
6.4.	¿Se cuenta con sistemas de control y monitoreo automatizados?, ¿Éstos se encuentran validados y aseguran que los requerimientos para los procesos críticos se cumplan?	X		
6.4.	¿Las fallas de los sistemas de control y monitoreo y de los ciclos son registrados por el sistema y revisados por el operador?	X		
6.5.	¿Los artículos a esterilizar, se envuelven en un material que permita la eliminación de aire y la entrada de vapor, para evitar la re-contaminación después de la esterilización?	X		
6.5.	¿Se utilizan contenedores de acero inoxidable especialmente diseñados para autoclave, que permiten que entre vapor y salga aire?	X		

GUIA DE INSPECCIÓN COMPLEMENTARIA. PRODUCTOS ESTERILES				
Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
6.5.	¿Durante el proceso de esterilización, toda la parte de la carga se pone en contacto con vapor saturado a la temperatura requerida y por el tiempo requerido?	X		
6.5.	¿Las condiciones de operación fundamentalmente son de 121° C y 15 libras de presión por 20 minutos?	X		
6.6.	¿Se asegura que el vapor utilizado para la esterilización es de la calidad adecuada (análisis físico-químico, microbiológico, endotoxinas del condensado) para no causar contaminación del producto o equipo?	X		
6.6.	¿El vapor usado para la esterilización es evaluado regularmente?	X		
6.7.	¿Se utiliza la esterilización por calor seco para esterilizar materiales y sustancias más termoestables?	X		
6.7.	¿El aire suministrado a la cámara de esterilización pasa a través de filtro HEPA?	X		
6.7.	¿El aire suministrado a la cámara de esterilización circula manteniéndose con presión positiva?	X		
6.7.	¿Se realizan pruebas con endotoxinas cuando mediante este proceso de esterilización se eliminan pirógenos?	X		
6.18.	¿Se controla cada ciclo de esterilización con indicadores biológicos apropiados?	X		
6.18.	¿Se utilizan el número de unidades de indicadores de acuerdo al tamaño de la carga?	X		
6.18.	¿Son distribuidos en toda la carga?	X		
6.18.	¿Esta información se incluye en los registros del lote?	X		
6.19.	¿Los indicadores biológicos se almacenan y utilizan de acuerdo con las instrucciones del fabricante?	X		
6.19.	¿Se debe verificar su desempeño con controles positivos?	X		
6.20.	En cada ciclo de esterilización se llevan los siguientes registros:	X		
6.20.	Tiempo empleado en completar el ciclo	X		
6.20.	Presión	X		
6.20.	Temperatura	X		
7.1. 7.2. 7.3.	¿Se toman medidas para mantener la esterilidad de los componentes y del producto durante el procesamiento aséptico considerando el ambiente, personal, superficies críticas, esterilización de los contenedores o envases y el filtro de esterilización?	X		
7.4.	¿Se utiliza un filtro bacteriológico de 0.22 micras o menos para los productos que no se esterilizan en su envase final?	X		
7.4.	¿Existe el procedimiento de filtración, en este se incluye la especificaciones del filtro?	X		
7.5.	¿Se realiza una pre-filtración utilizando filtros de retención microbiana?	X		
7.5.	¿La filtración final se realiza inmediatamente antes del	X		

GUIA DE INSPECCIÓN COMPLEMENTARIA. PRODUCTOS ESTERILES				
Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
	llenado?			
7.7.	¿Se comprueba la integridad del filtro antes y durante o después de su utilización con los siguientes métodos aprobados: punto de burbuja, flujo de difusión, mantenimiento de la presión?	X		
7.7.	¿Se determina el tiempo empleado en filtrar un volumen conocido de solución a granel?	X		
7.7.	¿Estos valores se determinan durante la validación?	X		
7.7.	¿Se investiga cualquier diferencia importante que se de en estos parámetros durante la fabricación normal?	X		
7.7.	¿Esta información se incluye en los registros del lote?	X		
7.8.	¿Se utiliza una membrana filtrante por cada producto a filtrar?	X		
7.8.	¿En caso contrario existe un procedimiento escrito y validado?	X		
7.9.	¿Se demuestra que el filtro no afecta al producto reteniendo componentes de éste, ni le añade sustancias?	X		
8.1.	¿Se cuenta con tecnología de aislamiento y dispositivos de transferencia a fin de disminuir el riesgo contaminación biológica?	X		
8.1.	¿Se encuentra el aire circundante al aislador calificado?	X		
8.1.	¿Se cuenta con las especificaciones del material del aislador?	X		
8.1.	¿El mecanismo de transferencia es de una o doble puerta y/o se encuentra unido a un mecanismo de esterilización?	X		
8.2.	¿El aislador y los dispositivos de transferencia cuentan con flujo unidireccional que evite el riesgo de contaminación?	X		
8.3.	¿Se encuentra calificada y controlada el área circundante al aislador?	X		
8.4.	¿Se encuentran contemplados todos los factores críticos (calidad del aire dentro y fuera del aislador, sanitización, proceso de transferencia e integridad del aislador) en la validación del aislador?	X		
9.1.	¿El equipo de soplado/llenado/sellado usado para la producción aséptica, está adaptado a un ducto de suministro de aire grado A instalado en un ambiente mínimo de Grado B? ¿En dicho ambiente, se utilizan uniformes para grado A o B?	X		
9.1.	¿El ambiente cumple con los límites de partículas viables y no viables cuando no se está en uso (en reposo) y el límite de partículas viables cuando se está operando?	X		
9.1.	¿El equipo de soplado/llenado/ sellado usado para la manufactura de productos que son esterilizados de manera terminal son instalados en un ambiente grado D como mínimo?	X		

GUIA DE INSPECCIÓN COMPLEMENTARIA. PRODUCTOS ESTERILES				
Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
9.2.	¿Se presta especial atención a los siguientes ítems?	X		
9.2.	Diseño y calificación del equipo	X		
9.2.	Validación y reproducibilidad de limpieza en el sitio y esterilización en el sitio	X		
9.2.	Ambiente del área circundante al área limpia en el cual el equipo está instalado	X		
9.2.	Capacitación y dotación (uniforme) del operador	X		
9.2.	Intervenciones mecánicas en la zona de trabajo del equipo incluyendo cualquier ensamblaje aséptico antes del inicio de la operación	X		
13.1.	¿El método de cierre de los envases se encuentra validado?	X		
13.1.	¿Los envases que son cerrados por fusión, ampollas de vidrio son sometidas 100% a la prueba de integridad?	X		
13.2.	¿El sellado de viales es realizado inmediatamente después de la inserción del tapón?	X		
13.3.	¿El equipo de sellado de viales está ubicado en una estación separada equipada con una adecuada extracción de aire?	X		
13.4.	¿Los viales con tapón son protegidos con una provisión de aire grado A hasta que hayan sido sellados?	X		
13.5.	¿Se rechazan los viales sin tapón o cuando él mismo ha sido desplazado?	X		
13.5.	¿Se previene la contaminación microbiológica durante el proceso de sellado?, mediante:	X		
13.6.		X		
13.5.	• El empleo de equipos de sellado con tecnología apropiada	X		
13.6.	• El uso de barreras de restricción del acceso o aisladores	X		
13.7.	¿Los envases cerrados herméticamente al vacío son muestreados y analizados para determinar si el vacío se mantiene después de un tiempo predeterminado?	X		
13.8.	¿Los productos parenterales son inspeccionados individualmente al 100%?	X		
13.8.	¿Si al personal se les han formulados lentes los usan durante las actividades de inspección visual de producto?	X		
13.8.	¿Está establecida la duración y frecuencia de periodos de descanso para el personal que realice actividades de inspección visual de producto, en un SOP's?	X		
13.8.	¿Si la inspección del producto es realizada con un método diferente del manual el proceso se encuentra validado y se realizan verificaciones periódicas del desempeño del equipo? ¿Están disponibles los registros de la validación de proceso y los registros de las verificaciones periódicos del desempeño del equipo?	X		

Referencia: INFORME 45 OMS- Serie 961- 2011

ANEXO 5: Manual de Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF)

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código: MAC-001	1. Objetivo		
Fecha de vigencia: XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal	Página:

1. OBJETIVO

Describir el cumplimiento de los lineamientos en Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF) establecidos en los informes técnicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) por parte de la empresa farmacéutica, a fin de constituir una herramienta para la formación y capacitación del personal, además como guía para el desarrollo de auto-inspecciones y auditorias, que permita el mantenimiento del sistema de gestión de la calidad implementado en la organización en base a las BPM.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código: MAC-001	2. Alcance		
Fecha de vigencia: XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal	Página:

2. ALCANCE

Este manual contiene los requerimientos en PAF referentes a fabricación de productos farmacéuticos estériles y no estériles establecidos en el informe técnico complementario 45 OMS, el cual está dirigido al personal relacionado con los procesos críticos de producción, mantenimiento, almacenes y limpieza de una empresa farmacéutica nacional.

La guía de auto-inspección anexada, considera los requisitos referidos en la Guía de Verificación BPM- OPS Red PARF, 2005 y aportes complementarios OMS, para ser utilizada como herramienta de auditoría o de auto inspección y detectar oportunidades de mejoras en la implementación efectiva de las BPM y su mantenimiento.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código: MAC-001	3. Política		
Fecha de vigencia: XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal	Página:

3. POLÍTICA

Es política de la Empresa Farmacéutica, la implementación y el mantenimiento de un sistema de gestión de la calidad basado en las BPM, con la finalidad de prevenir contaminaciones, mezclas y confusiones durante el desarrollo de los procesos productivos para evitar riesgo a la salud humana, asegurar la calidad de los productos farmacéuticos desarrollados y promover la satisfacción del cliente, en cumplimiento de las normativas nacionales vigentes.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

CAPITULO I: GARANTÍA DE CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS. CONSIDERACIONES GENERALES.

- 1.1. La empresa desarrolla, tiene establecido y aplica una política de garantía de la calidad, en interés de la salud pública, con la finalidad de ofrecer medicamentos de calidad, seguros y eficaces; la cual incluye un Sistema de Aseguramiento de la Calidad a ser aplicado en las etapas de investigación y desarrollo de nuevos productos y en los procesos de producción. Las Normas de Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF), constituyen el factor que asegura que los productos sean fabricados en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para tal fin, con la finalidad de disminuir principalmente los riesgos inherentes a la producción farmacéutica, tales como: contaminación cruzada, confusión, mezclas, errores y omisiones. Este Trabajo Especial de Grado no incluye las Buenas Prácticas de Control de Calidad, por cuanto este tema está incluido en otro manual que pertenece a las áreas de control analítico y control microbiológico de la empresa.
- 1.2. Para cumplir la política de calidad, la alta dirección asumió el compromiso de proveer los recursos necesarios y suficientes a través del presupuesto anual que realiza, partiendo de las necesidades de cada proceso, a fin de mantener el sistema de gestión de la calidad, mejorar continuamente su eficacia; y disponer de todos los medios necesarios, incluyendo personal adecuadamente calificado y capacitado, realizando auditorías del sistema de Aseguramiento de la Calidad y proveyendo los medios para la mejora continua de procesos y productos; mediante el análisis de las no

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

conformidades, resultados fuera de especificaciones, quejas y reclamos de los clientes, recolecciones, devoluciones, reprocesos, controles de cambio; entre otros.

- 1.3. El sistema de Garantía de la Calidad está diseñado para asegurar la calidad de una amplia gama de medicamentos (estériles y no estériles) que fabrica la empresa; mediante infraestructura apropiada, personal calificado, documentos aprobados equipos, métodos y procesos validados, tal como lo exigen las Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF).

CAPITULO II: PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS (PAF)

2.1. La aplicación de estas normas son de carácter obligatorio porque están destinadas a evitar cualquier tipo de contaminación, error, omisión, y confusión, sobretodo al colocar etiquetas erradas. En consecuencia, la empresa cumple los principios siguientes:

- a) Uso de materias primas, materiales de envase y materiales de empaque de proveedores aprobados, previamente analizados y considerados conformes por el departamento de Control de Calidad.
- b) Procesos de fabricación y empaque en áreas limpias, clase 100.000 para medicamentos no estériles y clase 10.000 y 100 para los estériles.
- c) Equipos calificados.
- d) Instrumentos calibrados.
- e) Procesos validados.
- f) Personal calificado, entrenado y capacitado periódicamente.
- g) Laboratorios y equipos adecuados para efectuar los controles en proceso.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

- h) Fórmulas maestras y procedimientos de fabricación definidos claramente, (sin ambigüedades), debidamente aprobados.
- i) Documentos controlados.
- j) Registro de toda acción realizada, debidamente firmados y guardados en las historias de lotes.
- k) Registros de las historias de lote en forma física y electrónica, que incluyan las desviaciones producidas durante los procesos;
- l) Investigación exhaustiva de las desviaciones ocurridas para evitar su recurrencia, según el procedimiento manejo de no conformidades.
- m) Revisión completa de las historias de lote antes de liberar los productos a la venta o distribución para comprobar que todas las operaciones exigidas en los procedimientos e instrucciones de trabajo fueron en realidad efectuadas y que la cantidad y calidad del producto son las previstas; así mismo, se mantienen accesibles a las personas autorizadas para efectuar la trazabilidad o averiguar la historia completa de un lote.
- n) Almacenamiento de las historias de lote por un período de tiempo de un año después de su fecha de expiración, tal como lo exigen las autoridades sanitarias.
- o) Correcto almacenamiento y distribución de los productos, según procedimientos correspondientes para minimizar cualquier riesgo de su calidad.
- p) Aplicación de un sistema de retiro de cualquier producto no conforme o de calidad dudosa, sea en la etapa de suministro o de venta, así como la evaluación de toda queja contra un producto ya comercializado, a través de la aplicación de los procedimientos de recolección de

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

productos del mercado y manejo de quejas y devoluciones de clientes respectivamente, implicando la toma de acciones apropiadas respecto a los productos defectuosos, como la investigación de las causas y adopción de medidas para evitar la recurrencia, según el procedimiento acciones correctivas y preventivas.

CAPITULO III: SANITIZACIÓN E HIGIENE

3.1. La empresa mantiene un alto nivel de higiene y saneamiento en las instalaciones, equipos, recipientes y materiales para la producción de los productos farmacéuticos y en el personal, para evitar fuentes de contaminación que afecten la calidad del producto. Para ello cuenta con programas escritos de saneamiento y limpieza y de los siguientes Procedimientos Estándar de Operación (POE's):

- Limpieza, desinfección de equipos, utensilios, contenedores o recipientes utilizados para almacenar materias primas, productos a granel o semi-terminados;
- Desactivación de trazas de principio activo que puedan quedar en equipos, y utensilios de trabajo;
- Lavado, esterilización y despirogenación de material de empaque primario (ampollas, viales, tapones y sellos);
- Esterilización de materiales, uniformes y equipos empleados en el filtrado y llenado de los productos inyectables;
- Manejo integral de los desechos y residuos no utilizables;
- Pretratamiento y tratamiento de agua desmineralizada y agua destilada, utilizadas para la fabricación de las especialidades farmacéuticas;

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

- Control de plagas rastreras y roedores;
- Flujo del Personal y de los materiales;
- Normas de higiene del personal.

3.2. Los programas de saneamiento e higiene, se efectúan según lo indicado en los procedimientos antes mencionados y se verifica periódicamente su aplicación, a través de los registros mantenidos. De igual manera, el personal es capacitado en normas de higiene a cumplir y es evaluado periódicamente.

CAPITULO IV: PERSONAL

- 4.1. El personal es el elemento más importante en la elaboración de los medicamentos por cuanto es el hacedor de los mismos. En consecuencia, la empresa cumple los siguientes requisitos :
- a) Cuenta con personal suficiente de acuerdo al tamaño y complejidad de las operaciones, aproximadamente 305 número de empleados con experiencia, competencia y formación específica en la fabricación de productos,
 - b) Las personas son contratadas con base a los requerimientos establecidos en el perfil de la posición de las correspondientes descripciones de cargo.
 - c) Dispone de organigramas específicos que involucra todas las áreas como producción, control de la calidad, servicio técnico/mantenimiento, aseguramiento de la calidad, almacenamiento, compras, RRHH, validación, investigación y desarrollo, ventas, entre otras.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

- d) Las responsabilidades o funciones del personal se encuentran claramente definidas y documentadas a través de las descripciones de cargo. Cada persona conoce sus responsabilidades asociadas a su posición. Las responsabilidades asignadas a cada persona no son tan numerosas para no constituir un riesgo para la calidad. Así mismo no existen vacíos ni superposiciones en las responsabilidades del personal;
- e) En las descripciones de cargo del personal responsable (Gerentes o Jefes), se especifica el nivel de autonomía y autoridad que poseen para el desarrollo de sus funciones, las cuales pueden ser delegadas a personal designado con un nivel de calificación satisfactorio (en caso de suplencias), según se indican en las correspondientes descripciones.
- f) A través de capacitaciones periódicas realizadas en lo que respecta a normas BPM, y aplicación de los procedimientos de las áreas productivas, todo el personal conoce los principios que rigen las BPM, incluyendo las instrucciones de higiene relevantes a sus necesidades. De igual manera se motiva en el establecimiento y mantenimiento de altos estándares de calidad, para la satisfacción del cliente.
- g) Se adoptan medidas necesarias para impedir el ingreso de personas no autorizadas a las áreas de producción, almacenamiento, y control de la calidad, mediante letreros o avisos alusivos de prohibición. El personal tanto de las áreas productivas como el resto del personal conocen las normas e instrucciones para el ingreso a las áreas productivas. Todas las áreas que representan un riesgo de calidad para el producto se encuentran delimitadas, para evitar que el personal que no trabaja en las mismas las utilicen como pasillos para ir a otras áreas, por lo que las

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

áreas de producción, control de calidad y almacenes no se encuentran comunicadas con el resto de las áreas.

Personal principal

4.2. La alta dirección ha designado personal principal o personas autorizadas encargadas de supervisar la producción y calidad de los productos farmacéuticos para garantizar la continuidad de las operaciones de las instalaciones de una manera eficaz, eficiente y rentable, integrando los procesos de trabajo a la política y a los objetivos de la calidad de la empresa. El personal principal incluye: Gerente de Producción, Gerente de Planta, Gerente de Control de Calidad, Gerente de Aseguramiento de la Calidad y Gerente de Validación, dichas figuras se encuentran incluidas dentro del organigrama de la empresa, estableciendo su nivel jerárquico y su interrelación con el resto de los departamentos de la entidad de trabajo. Estos cargos son de exclusiva competencia de profesionales, contratados a tiempo completo, no dependientes entre si uno del otro en cuanto a sus obligaciones, son responsables de la calidad del producto y tienen suficiente autoridad para desempeñar sus funciones. Las responsabilidades del personal responsable o autorizado se encuentran establecidas en las descripciones de cargo correspondientes. Las funciones más resaltantes son las siguientes:

a) Gerente de Producción:

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

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

- Aprobar las instrucciones relacionadas con las operaciones de fabricación, incluyendo los controles durante el procesado, y asegurar su estricto cumplimiento.
- Asegurar que los registros de producción sean evaluados y firmados por la persona designada,
- Vigilar el mantenimiento del departamento a su cargo, en general, instalaciones y equipos.
- Asegurar que se lleven a cabo los procesos de validación y las calibraciones de equipos de control; como también, que esas comprobaciones se registren y que los informes estén disponibles;
- Asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de producción, y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.

b) Gerente de Planta:

- Planificar las requisiciones de materia prima, coordinando con Control de Calidad los análisis respectivos.
- Dirigir, coordinar y hacer seguimiento a los diferentes procesos productivos.
- Dirigir, supervisar y controlar el fiel cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, higiene y seguridad industrial, de las áreas bajo su responsabilidad.
- Mantener el control de los rendimientos finales de cada lote de producción (unidades planificados versus unidades obtenidas).
- Mantener el control sobre el movimiento de los inventarios de productos.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

- Dirigir, coordinar y supervisar el mantenimiento preventivo y correctivo de los equipos de producción.

c) Gerente de Aseguramiento de la Calidad

- Dirigir, mantener y controlar la mejora continua del sistema de gestión de la calidad, mediante el uso de la política de la calidad, objetivos de la calidad, los resultados de las auditorías, el análisis de los datos, las acciones correctivas y preventivas y la revisión por la dirección.
- Dirigir, mantener y controlar la elaboración de la documentación del sistema de gestión de la calidad.
- Dirigir y controlar la ejecución periódica de la revisión por la dirección del SGC para la mejora continua de los procesos.
- Planificar y hacer seguimiento a las auditorías externas e internas del SGC, actividades de ensayo e inspecciones.
- Controlar y hacer seguimiento de los resultados de medición de los indicadores de gestión de todos los procesos que conforman el SGC.
- Dirigir, controlar, evaluar y aprobar la conformación del historial técnico del producto, antes de proceder a la comercialización del mismo, de acuerdo a las especificaciones establecidas.

d) Gerente de Validación

- Definir y planificar la ejecución del Plan Maestro de Validación (PMV) de equipos, áreas, sistemas de apoyo crítico, procesos, métodos analíticos y métodos de limpieza.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

- Dirigir la implementación, hacer seguimiento y evaluar el PMV de la empresa (equipos, áreas, sistemas de apoyo crítico, procesos, métodos analíticos y de limpieza), según cronograma.
- Dirigir y aprobar la elaboración de los protocolos de calificación o validación (equipos, áreas, sistemas, procesos productivos, métodos analíticos y procedimientos de limpieza).
- Dirigir y evaluar la realización de las pruebas del proceso de validación de equipos, áreas, apoyo crítico, procesos productivos métodos analíticos y procedimientos de limpieza, por parte de los respectivos jefes de áreas.
- Evaluar y revisar los informes de calificación y validación.
- Dirigir y evaluar el programa de mantenimiento y calibración de los instrumentos de medición y control y la trazabilidad de los patrones utilizados en dichas actividades.
- Coordinar las actividades del comité de validación.

e) Gerente de Control de Calidad:

- Aprobar o rechazar las materias primas, materiales de envasado, productos intermedios, a granel, y terminados, de acuerdo al cumplimiento o no de sus especificaciones.
- Evaluar los registros de los lotes.
- Asegurar que se lleven a cabo todas las pruebas necesarias.
- Aprobar las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de pruebas, y otros procedimientos de control de la calidad.
- Aprobar y controlar los análisis llevados a cabo por contrato.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código: MAC-001	4. Normativas		
Fecha de vigencia: XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal	Página:

- Vigilar el mantenimiento del departamento, las instalaciones y los equipos
- Asegurar que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo las correspondientes a los procedimientos analíticos, y de los equipos de control.
- Asegurar que se realice la capacitación inicial y continua del personal, y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.
- Asegurar la realización de los estudios de estabilidades

4.3. Las funciones del Gerente de Producción, Gerente de Planta, Gerente de Aseguramiento de la Calidad, Gerente de Control de la calidad y Gerente de Validación, son independientes entre sí, sin embargo, comparten algunas responsabilidades relacionadas con la calidad. Estas incluyen, según las reglamentaciones nacionales:

- Autorización de procedimientos escritos u otros documentos, incluyendo modificaciones;
- Vigilancia y control del lugar de fabricación;
- Higiene de la planta;
- Validación del proceso y calibración de los instrumentos de análisis;
- Capacitación, abarcando los principios de la garantía de calidad y su aplicación;
- Aprobación y vigilancia de proveedores de materiales;
- Aprobación y vigilancia de los fabricantes contractuales;
- Establecimiento y monitoreo de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos;
- Realización y evaluación de los controles en proceso;

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

- Retención de registros;
- Vigilancia del cumplimiento de las exigencias de las BPM;
- Inspección, investigación y obtención de muestras con el fin de controlar los factores que pudiesen influir en la calidad de los productos;
- Establecimiento, implementación y mantenimiento del sistema de calidad;
- Supervisión de las auditorías internas regulares o auto inspecciones;
- Participación en las auditorías externas (auditorías del proveedor);
- Participación en auditorías de Terceras Partes (MPPS);
- Participación en los programas de validación.

4.4. Personal autorizado para la liberación de productos al mercado: La liberación de un lote de producto al mercado no debe ser realizada bajo ningún concepto, sin la previa evaluación de los productos terminados en cuanto a: las condiciones de producción, los resultados de las pruebas durante el procesado y la fabricación (incluido el envasado), la documentación, el cumplimiento de las especificaciones para el producto final y el cumplimiento de los lineamientos y principios de las BPM.

4.5. Las instancias autorizadas o responsables de la liberación de un lote de producto al mercado de la propia empresa o fabricados a Terceros, son la Gerencia de Producción, la Gerencia de Control de Calidad y la Gerencia de Aseguramiento de la Calidad, después que se haya cumplido los Procedimientos Estándar de Operación denominados SOP N° 32-005: Inspección final del producto terminado, SOP N° 32-002: Revisión de la historia técnica del lote y SOP N° 07-006: Liberación del lote de producto terminado. Lo cual significa haber cumplido los pasos que garanticen que el

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código: MAC-001	4. Normativas		
Fecha de vigencia: XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal	Página:

producto cumplió correctamente todas las fases del proceso y los controles necesarios en las etapas a granel, semi terminado y terminado.

- 4.6. La función de aprobar la liberación de un lote de producto puede ser delegada en alguien con la formación y experiencia apropiadas, debidamente autorizado y designado para tal fin. Esta persona es designada por la Gerencia de Aseguramiento de la Calidad y puede liberar el producto de acuerdo a lo establecido en el procedimiento correspondiente, a través de la revisión de la historia técnica del lote.

CAPTITULO V: CAPACITACIÓN

- 5.1. La empresa cuenta con personal competente con la formación, habilidades y experiencias definidas, de acuerdo a lo documentado en el procedimiento SOP N° 26-004: Calificación de personal.
- 5.2. Para asegurar la eficiente capacitación inicial y continua del personal, incluyendo el personal técnico de mantenimiento y de limpieza, se implementa un programa de capacitación del personal, en base a las buenas prácticas de fabricación, dirigido tanto al personal de nuevo ingreso como al personal permanente, para asegurar la formación inicial y continua, y facilitar su adaptación a las responsabilidades, normativas de la empresa, ambiente de trabajo y condiciones en materia de seguridad y salud laboral, de acuerdo a los lineamientos establecidos por la entidad de trabajo.
- 5.3. Todo el personal es evaluado continuamente de forma objetiva en relación a su actuación y potencial de desarrollo dentro de la empresa, según procedimiento SOP N° 26-009: Evaluación de desempeño, con el fin de establecer las necesidades de adiestramiento, capacitación y desarrollo del

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

personal, alineado con el cargo que el personal desempeña y posibilidades de desarrollo dentro de la empresa.

- 5.4. Se mantienen registros del proceso de inducción impartida al personal, de la capacitación (cursos, entrenamientos) recibidos, además de la evaluación de la eficacia de dichos adiestramientos en el expediente del trabajador. Así como, se mantienen los registros de las capacitaciones técnicas (teóricas y prácticas) recibidas, los cuales están custodiados en los departamentos involucrados, según procedimiento SOP N° 39-011: Control de los registros de la calidad.
- 5.5. No es permitido el ingreso de visitantes y personal no autorizado a las áreas de producción y control de calidad, en caso de ser necesario, estas personas son supervisadas e informadas de antemano, acerca de las exigencias de higiene personal y uso del uniforme.
- 5.6. Todos los proveedores que sean subcontratados o que presten servicios que puedan influir en la integridad de los productos, tales como los de mantenimiento, de , calibración, limpieza, fumigación, transporte y salud; son seleccionados, evaluados y calificados, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 07-015: Evaluación y calificación de proveedores subcontratados y de servicios. Los mismos son evaluados, por las personas responsables del contrato o servicio, los cuales informan sobre los resultados para el mantenimiento del estatus de evaluación de los proveedores.

CAPITULO VI: HIGIENE DE PERSONAL

- 6.1. Todo el personal, antes de ser contratado y durante el tiempo de empleo, es sometido a exámenes médicos generales con la finalidad de preservar, mantener y mejorar la salud individual y colectiva de los trabajadores de la

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

empresa, a través de un sistema integrado de vigilancia, asistencia, control y atención médica puesto a disposición del personal sin distinción del nivel jerárquico y/o condiciones del puesto de trabajo que ocupa, según el procedimiento SOP N° 33-014: Vigilancia y control de la salud de los trabajadores. Los objetivos principales de este sistema integrado de vigilancia médica son los siguientes:

- Prevenir y proteger al trabajador de los riesgos relacionados con agentes físicos, químicos, biológicos, condiciones disergonómicas y otros que puedan afectar la salud individual o colectiva en los sitios de trabajo; a través de las evaluaciones médicas pre y post vacacional, transferencias internas y evaluaciones por riesgo laboral.
- Hacer el diagnóstico precoz de las enfermedades que puedan sobrevenir con ocasión al trabajo; lo cual consiste en detectar de manera temprana cualquier alteración en la salud de los trabajadores, con el fin de establecer medidas médicas, técnicas (de ingeniería) y administrativas que permitan reestablecen y mantener la integridad física del personal.
- Someter a controles médicos específicos anualmente al personal, de acuerdo al área de trabajo, procesos y tipo de producto, como por ejemplo oftalmología o exámenes oculares al personal que realiza inspecciones visuales, espirometría, audiometría; entre otros.
- Someter a exámenes de laboratorio al personal que trabaja con antibióticos.
- Rehabilitar, reubicar y mantener al trabajador según sus aptitudes fisiológicas y psicológicas en ocupaciones que puedan desempeñar con un grado adecuado de eficiencia sin poner en peligro su salud, su vida o la de sus compañeros de trabajo; a través del seguimiento y control de médico,

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal
		Página:	

rehabilitación física y psicológica y la tramitación de cambios/ transferencias de puestos de trabajo de los trabajadores lesionados.

6.2. Todo el personal antes de ser contratado y durante el tiempo de permanencia en la empresa:

- Mantiene vigente su certificado de salud expedido por una unidad sanitaria oficial, para asegurar que no es portador de ninguna afección contagiosa que pueda afectar la calidad de los medicamentos. Dicho certificado es renovado cada año.
- Recibe adiestramiento en las prácticas de higiene personal, los registros de adiestramientos son mantenidos en el expediente del trabajador.

6.3. Todo el personal es informado sobre las normas internas en materia de seguridad y salud laboral, y sobre las normas BPM aplicadas al personal de planta y almacenes, las cuales incluyen el mantenimiento de alto nivel de higiene personal, como lavarse las manos antes de ingresar a las áreas de producción, evitar el contacto directo de las manos con materias primas, productos intermedios o a granel durante la fabricación o envasado (cuando sea posible); no fumar, comer, beber, masticar, mantener plantas, alimentos, bebidas medicamentos personales en las áreas de producción, laboratorio y almacén; vestir ropas adecuadas a las tareas que realiza incluyendo cobertores de cabeza; no usar maquillaje o prendas en las áreas de producción. Para favorecer el cumplimiento se colocan carteles alusivos a las obligaciones e instrucciones a cumplir antes de acceder a las áreas. Se mantienen registros de esta notificación al personal.

6.4. El personal con cualquier afección temporal en la piel o enfermedad infectocontagiosa se le impide provisionalmente su ingreso al área de

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal
		Página:	

producción y a la manipulación de materias primas, de envasado, o de procesado, o bien productos farmacéuticos. Su supervisor inmediato, toma las medidas necesarias para el aislamiento temporal del afectado de su área de trabajo hasta que la condición desaparezca, ya que su permanencia podría agravar su estado o ser origen de contaminación en el área y por consiguiente afectar el producto, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 33-013: Notificación y seguimiento de enfermedades infectocontagiosas.

- 6.5. Todos los empleados tienen el deber y derecho de informar a su supervisor inmediato acerca de condiciones (relativas a las instalaciones, equipos, o personal) que consideren que puedan influir negativamente en los productos, o que representen una condición insegura o un riesgo eminente a su salud, para que se tomen las medidas correctivas pertinentes.
- 6.6. Los instructivos de procesos referentes al uso de los uniformes, se aplican a todas las personas que ingresan a las áreas de producción, trátense de empleados temporales o permanentes, o no empleados, como por ejemplo contratistas, visitantes, administradores, inspectores, operarios de limpieza. Todo el personal usa el uniforme correspondiente a cada departamento para ingresar al mismo.
- 6.7. Para asegurar la protección del producto contra la contaminación, la vestimenta se cambia diariamente. Una vez usada, el personal, la coloca en contenedores separados y cerrados hasta que sean lavadas y, en caso necesario desinfectadas o esterilizadas, según procedimiento SOP N° 47-002: Lavado, secado, planchado y distribución de uniformes de planta y áreas de producción.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

CAPITULO VII: INSTALACIONES

- 7.1. El establecimiento farmacéutico, se encuentra ubicado en una zona industrial considerada apta, en el sentido que los establecimientos vecinos no producen subproductos tóxicos contaminantes ni generan volumen excesivo de materia particulada. La construcción es sólida y se mantiene en buen estado de conservación. Los exteriores se mantienen limpios, ordenados, libres de materiales extraños que pudieran representar un peligro potencial para la calidad del producto.
- 7.2. Se determina, proporciona y mantiene la infraestructura necesaria para lograr la conformidad con los requisitos del producto, a través de edificios, espacios de trabajo y servicios asociados, que se encuentran documentados en los planos de las diferentes áreas y memorias descriptivas. Se cuenta con programas de mantenimiento preventivo de las instalaciones y edificios, de acuerdo a lo documentado en el procedimiento SOP N° 25-001: Inspección de mantenimiento de servicios generales en áreas / locales, con evidencias o registros que demuestran su cumplimiento. De esta manera se garantiza que el establecimiento para la elaboración de productos farmacéuticos es mantenido y apropiado para las operaciones que se realizan.
- 7.3. La provisión de electricidad y las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación son tales que no influyen negativamente, ya sea directa o indirectamente, en los productos farmacéuticos durante su fabricación y almacenamiento, o en el funcionamiento apropiado de los equipos. Las condiciones ambientales en las instalaciones son controladas y mantenidas de acuerdo a lo establecido en los procedimientos SOP N° 23-005: Plan de mantenimiento preventivo y correctivo de aire acondicionado "HVAC";

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

SOP N° 09-012: Control de temperatura y humedad de las áreas de producción y SOP N° 08-002: Control de temperatura y humedad de los almacenes. Las áreas de producción se encuentran bien iluminadas, incluyendo donde se efectúan los controles visuales en línea de producción.

7.4. Las instalaciones disponen de áreas específicas y separadas para las diferentes actividades que se realizan: elaboración, acondicionado y empaque, control de calidad, almacenamiento y despacho. Dichas instalaciones están diseñadas y construidas para:

- Facilitar el saneamiento adecuado.
- Ofrecer la máxima protección contra el ingreso de insectos, pájaros y otros animales, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 33-003: Control de plagas rastreras y roedores; y
- Asegurar el adecuado flujo de materiales y personal, según lo establecido en los planos de circulación de personal y flujo de materias primas, productos, materiales y equipos, donde se indica el sentido correcto del flujo de los mismos.

7.5. Cuando se genera polvo (p.ej. durante las operaciones de muestreo, pesada y mezclado, envasado de polvo), se toman medidas destinadas a evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza, como el uso de extractores de aire, uso de esclusas y el control de diferencial de presión entre áreas de diferente grado de limpieza o adyacentes, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 09-019: Control de diferencial de presión.

7.6. Las instalaciones son limpiadas, desinfectadas y cuando se amerita desactivadas, de acuerdo a los procedimientos de limpieza, desinfección y desactivación establecidos para cada área. Esto con la finalidad de asegurar la limpieza y mantenimiento del orden, a fin de evitar la contaminación

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

cruzada, el polvo y la suciedad, y en general toda condición que pueda influir negativamente en la calidad de los productos. Se mantienen registros de los procedimientos de limpieza efectuados en las áreas.

7.7. Las paredes y techos de las instalaciones incluyendo las áreas de almacenes y producción, poseen un terminado suave de revestimiento liso, se encuentran libres de grietas y aberturas, para facilitar las operaciones de limpieza, y evitar el desprendimiento de partículas que pudieran afectar las materias primas, materiales primarios de envasado, productos a granel, intermedios o terminados cuando están expuestos al ambiente.

Áreas accesorias

7.8. Los comedores se encuentran separados de las áreas de fabricación, almacenamiento y control.

7.9. Las instalaciones destinadas al cambio de ropa y su guarda, como también las de limpieza y arreglo personal, se encuentran separados de las áreas de producción y almacenamiento. Se posee vestidores para empleados de cada sexo, los cuales son accesibles y de capacidad adecuada al número de empleados.

7.10. Los baños no se comunican directamente con las áreas de producción o almacenamiento, pero si son accesibles a los vestidores, y están dotados de todos los servicios, para asegurar la higiene.

7.11. Los talleres de mecánica y electricidad están separados de las áreas de producción. Las herramientas de trabajo y repuestos utilizados por mecánicos y electricistas, son guardados en un cuarto dentro del taller, en donde se establece un control de inventario.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

Áreas de almacenamiento

7.12. Las áreas de almacenamiento (almacén de insumos, almacén de producto terminado) son de capacidad suficiente para permitir el almacenamiento ordenado de las distintas categorías de materiales y productos con la adecuada separación y segregación: materias primas, materiales de envasado, productos acabados, en cuarentena, autorizados para expedición, rechazados, devueltos, o retirados del mercado. De esta manera se garantiza una organización adecuada de los insumos y productos, se minimizan las confusiones, los riesgos de contaminación y se garantiza una rotación ordenada de los inventarios aplicando los criterios FIFO (primero en entrar primero en salir) y FEFO (primero en expirar primero en salir), según los procedimientos SOP N° 19-002: Condiciones de almacenamiento de materia prima, SOP N° 19-006: Condiciones de almacenamiento de insumos para envasado y empaque; y SOP N° 20-002: Proceso de almacenamiento de producto terminado; como corresponda.

7.13. Las áreas de almacenamiento son adaptadas para asegurar las buenas condiciones de almacenamiento. Estas son limpias, secas, suficientemente iluminadas y mantenidas a temperaturas adecuadas. En los casos donde se requieren condiciones especiales de almacenamiento (determinada temperatura y humedad) por recomendaciones de proveedores o para no afectar la conservación o estabilidad de insumos, se dispone de áreas acondicionadas, con controles de temperatura y humedad, en especial para aquellos insumos cuya conservación requieren de temperatura inferiores a la temperatura ambiente. Las condiciones ambientales son establecidas, controladas y monitoreadas según el procedimiento

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

SOP N° 08-002: Control de temperatura y humedad en almacenes, a través de equipos de medición y control. Se mantienen registros de control de dichas condiciones.

7.14. Los almacenes poseen las siguientes características:

- Están protegidos del ambiente exterior, para evitar la presencia de aves, insectos, roedores o cualquier otro agente capaz de causar daños a los insumos o productos terminados (por ejemplo las ventanas están protegidas con telas metálicas, y se establece un control de plagas y roedores).
- Las paredes y piso están contruidos de un material resistente y de superficie lisa, para facilitar la limpieza de los mismos.
- Disponen de espacio suficiente para almacenar los insumos o productos suficientes para mantener un inventario disponible y suplir los requerimientos de los clientes.

7.15. Dentro de las áreas de almacenamiento existen zonas delimitadas de: recepción y despacho, cuarentena, aprobado, rechazo y devolución de insumos o productos, las cuales se encuentran identificadas, para facilitar las condiciones de almacenamiento y evitar confusiones. Se pueden verificar dichas zonas en los planos diseñados para las áreas de almacén de insumos y productos terminados. El acceso a las áreas de almacén está restringido a personal autorizado.

7.16. Durante los procesos de recepción y despacho, los insumos y productos recibidos o despachados, son protegidos de las condiciones del tiempo, ya que solo se efectúan cuando las condiciones climáticas externas son secas, es decir, no se transportan mercancía desde la planta hacia los almacenes o viceversa, en condiciones lluviosas, según se establece en los procedimientos: SOP N° 19-001: Recepción de insumos,

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

SOP N°19-003: Preparación y despacho de insumos, SOP N° 20-001: Proceso de recepción de producto terminado, y SOP N° 20-004: Proceso de preparación y despacho.

- 7.17. Las áreas de recepción poseen capacidad suficiente como para limpiar los contenedores de materiales recibidos antes de su almacenamiento.
- 7.18. Las sustancias que presenten riesgos especiales de uso indebido, son almacenados en lugares seguros, bien protegidos, según las condiciones descritas por el proveedor, tal es el caso de los productos inflamables como el alcohol etílico, alcohol isopropílico, esencias, etc; las cuales se almacenan en lugares alejados del calor; y los ácidos, los cuales son peligrosos por corrosión, vapores, venenos, entre otros, según se establece en el procedimiento SOP N° 19-002: Condiciones de almacenamiento de materia prima.
- 7.19. Para evitar la contaminación cruzada, existe un área específica para muestrear e inspeccionar las materias primas no estériles que están almacenadas y serán objeto, de análisis fisicoquímico y microbiológico. El área es un cuarto cerrado, que posee una lámpara de luz anactínica para evitar la descomposición de las materias primas fotosensibles. Una vez muestreadas, las materias primas, el remanente es trasladado al lugar que les corresponde en el almacén, según el SOP N° 34-001: Inspección y muestreo de materias primas no estériles.
- 7.20. Los insumos de envasado y empaque primario y secundario son almacenados en condiciones apropiadas establecidas por el fabricante o proveedor, para garantizar la conservación e integridad de los mismos, según procedimiento SOP N° 19-006: Condiciones de almacenamiento de insumos para envasado y empaque.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal
		Página:	

7.21. En los casos de los materiales de envasado impreso (etiquetas, ampollas), son almacenados de forma segura y resguardados dentro del almacén de insumos, hasta que sea requerido para las diversas operaciones, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 19-006: Condiciones de almacenamiento de insumos para envasado y empaque.

Área de Pesada

7.22. El área de pesada y dispensación de materias primas, forma parte del área de producción de manera independiente, y está diseñada adecuadamente para evitar riesgo de contaminaciones cruzadas, mediante cuartos de pesajes específicos para efectuar el proceso de pesada y dispensación de: antibióticos, endocrinos y otros principios activos, además cada área de pesada cuenta con esclusas para el ingreso de las materias primas, insumos y personal con el fin de mantener el gradiente de presión requerido en las áreas. Se emplean balanzas calibradas, las cuales son verificadas previamente como corresponda, según se establece en el procedimiento SOP N° 37-001: Proceso de pesada y dispensación.

7.23. Existe un área adyacente al área de dispensado, que se encuentra delimitada e identificada, en donde se colocan las materias primas que serán pesadas o medidas y las materias primas dispensadas que se utilizarán en la producción.

7.24. El área de pesada de materias primas, está convenientemente iluminada, y está provista de una unidad manejadora de aire (UMA), convenientemente dotada e iluminada y con extracción suficiente de aire para evitar contaminaciones. Además se controla las condiciones ambientales como temperatura, humedad y presión, para mantener las especificaciones y

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

garantizar la integridad de las materias primas. Se mantienen registro de control de dichas condiciones.

Áreas de Producción

- 7.25. Con el objeto de reducir al mínimo el riesgo de peligro médico serio causado por la contaminación cruzada, se cuenta con instalaciones independientes y autónomas destinadas a la elaboración de productos sensibilizantes (antibióticos y endocrinos) en sus diferentes formas farmacéuticas inyectables, sólidos y líquidas. En algunos casos, se realiza la fabricación en campaña, tomando precauciones especiales y efectuando las validaciones necesarias para garantizar que son efectivas la limpieza y la desactivación de restos de sustancias; para de esta manera evitar contaminación de otros productos y causar daños al personal.
- 7.26. Las áreas de fabricación están ubicadas y diseñadas de tal forma que la producción pueda llevarse a cabo en un orden lógico y concordante con la secuencia de las operaciones de producción, para permitir la adecuada circulación del personal, un correcto flujo de materiales, materias primas, productos, y de esta manera mantener los niveles de limpieza requeridos. En algunos casos se poseen líneas continuas para evitar confusiones, pero en los casos de las líneas separadas, se toman medidas, como identificación de materiales, identificación de líneas, y todas las precauciones necesarias para minimizar contaminaciones cruzadas, errores y confusiones.
- 7.27. Las áreas de fabricación (tanto de elaboración como de envasado y empaque), son áreas funcionales con espacio suficiente para la ubicación de equipos o materiales requeridos en las diferentes etapas de producción,

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

de tal forma que se reduzca al mínimo el riesgo de confusión entre los distintos productos y sus componentes, se evite la contaminación cruzada, y se reduzca el riesgo de omisión y aplicación errónea de cualquiera de las operaciones de fabricación o control.

- 7.28. Las tuberías que conducen los diferentes tipos de fluidos no pasan por las áreas de producción, las instalaciones eléctricas se encuentran convenientemente protegidas en paredes o techos, los cables de electricidad y mangueras que forman parte de los equipos, son ubicados de tal forma que no dificulten el paso del personal, no representen una condición insegura y se facilite la limpieza. El acceso a tuberías, instalaciones y demás servicios es desde fuera de las áreas de producción. Por su parte, los drenajes son de tamaño adecuado, diseñado y equipado para evitar el reflujo y no permitir la contaminación.
- 7.29. Las áreas de producción son ventiladas efectivamente mediante la implementación del sistema de aire acondicionado (HVAC), el cual junto con el adecuado sistema de filtración (HEPA), permite lograr la clasificación adecuada en cada área, y cubrir los requerimientos de temperatura, humedad y presión necesarios. Las unidades de manejo de aire (UMA) que forman parte del sistema HVAC, son las encargadas de acondicionar la temperatura de cada área a las especificaciones requeridas, para el confort del personal y por requerimientos del proceso. Los diferenciales de presión están graduados en cada cuarto y el gradiente de presión disminuye desde el área más crítica hacia la menos crítica, con el fin de favorecer la salida de aire de las zonas más limpias a las menos limpias, e impedir la entrada de aire contaminado y prevenir la contaminación cruzada. Las condiciones ambientales son monitoreadas constantemente durante el proceso de

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal
Página:			

producción y fuera de él, mediante la aplicación de equipos de medición y control, con el fin de asegurar el cumplimiento de las especificaciones de diseño. Se mantienen registros o reportes de monitoreo ambiental, según los procedimientos SOP N° 09-012: Control de temperatura y humedad de las áreas de producción y SOP N° 09-019: Control de diferencial de presión.

7.30. Existe un diferencial de presión entre áreas como se muestra a continuación en la siguiente tabla:

Áreas	Diferencial de presión	
	Pascal	Pulg H₂O
De igual grado de limpieza.	≥5	≥ 0.02
De diferente grado de limpieza	≥15	≥0.06

La presión del aire es positiva respecto al ambiente exterior, es decir, es positiva para áreas más limpias con respecto a las menos limpias, excepto en el caso del departamento de Sólidos donde la presión del aire es positiva en el área adyacente (pasillo de circulación) con respecto a los cuartos de procesos.

7.31. Las especificaciones de temperatura y humedad en las áreas de producción, son las siguientes:

- En las áreas de inyectables, la temperatura oscila entre 18-24 °C y la humedad entre 50-60%.
- Para el resto de las áreas de producción, la temperatura oscila entre 18-24 °C y la humedad entre 50-70%.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código: MAC-001	4. Normativas		
Fecha de vigencia: XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal	Página:

CAPITULO VIII: EQUIPOS

- 8.1. Se asegura que los equipos están diseñados, contruidos, adaptados, ubicados, y son mantenidos de conformidad con las operaciones que se realizan y la forma farmacéutica o producto que se elabora, a través de las validaciones de los procesos y calificación de los equipos.
- 8.2. El diseño y ubicación de los equipos en las áreas productivas, facilita su mantenimiento y limpieza, permiten el adecuado flujo del personal, de las materias primas, productos a granel o terminados, minimizan la posibilidad de confusión o contaminación cruzada, el polvo y la suciedad, y todo aquello que pueda influir negativamente en la calidad de los productos.
- 8.3. Para llevar a cabo las operaciones de producción y control, se cuenta con equipos de medición tales como: balanzas, pH-metros, y conductímetros, con la precisión y exactitud adecuadas, los cuales son verificados y calibrados periódicamente, según los procedimientos SOP N° 42-006: Verificación de los equipos antes de ser utilizados, SOP N° 42-003: Programas de mantenimiento y calibración externo y SOP N° 42-004: Programas de mantenimiento y calibración interno. Se mantienen registros de las calibraciones efectuadas.
- 8.4. Todos los equipos de producción son limpiados, desinfectados y desactivados (cuando aplique), con la frecuencia preestablecida en los procedimientos de limpieza, desinfección y desactivación de los equipos como corresponda. En especial son limpiados entre producciones de productos farmacéuticos diferentes de acuerdo a procedimientos de limpieza validados a los efectos de evitar la contaminación cruzada. Se mantienen los registros de las operaciones de limpieza efectuadas en los equipos.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

- 8.5. Las soluciones de limpieza, desinfección y desactivación a utilizar para la limpieza de los equipos, son verificadas antes de su uso, en cuanto a nombre, concentración y fecha de vencimiento. Los materiales a utilizar para efectuar las operaciones de limpieza, lavado y secado de los equipos, no constituyen una fuente de contaminación para el producto, según lo descrito en los procedimientos de limpieza, desinfección y desactivación de los equipos de las áreas de producción, como corresponda.
- 8.6. Los equipos de producción cuentan con todos los servicios de apoyo crítico necesarios para su adecuado funcionamiento como corresponda (agua, nitrógeno, aire comprimido, electricidad, entre otros).
- 8.7. Todas las mangueras, tubos y tuberías empleadas en la transferencia de fluidos están identificadas. Se colocan carteles que indican su contenido y, la dirección del flujo. Se presta atención, en caso de gases y líquidos, para que las conexiones o adaptadores no sean intercambiables entre sí.
- 8.8. Los materiales de los equipos de producción reúnen ciertas características sanitarias, tales como: de material inalterable (acero inoxidable), paredes lisas, sin fisuras o rugosidades que impiden albergar restos que generen contaminación microbiana y cruzada. No son reactivos, ni adicicionantes, ni absorbentes, por lo que no presentan riesgos para la calidad de los productos.
- 8.9. Cuando se poseen equipos defectuosos en las áreas de producción, se procede según el procedimiento SOP N° 23-002: Mantenimiento correctivo. En el caso de equipos de medición y control defectuosos, se identifican como equipos averiados y se prosigue según lo establecido en el procedimiento SOP N° 42-005: Manejo de las averías.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

8.10. Se mantienen planos/dibujos/diagramas actualizados de los equipos críticos y de los sistemas de apoyo crítico, en los instructivos de operación y manuales de los equipos a efecto de mantenimiento.

CAPITULO IX: MATERIALES

- 9.1. **General.** Para elaborar productos de calidad es necesario contar con materiales de calidad, por lo que la adquisición de las materias primas o materiales de envasado y empaque resulta una operación muy importante que involucra un proceso de selección, evaluación, calificación y validación de los proveedores, verificando su nivel de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), Buenas Prácticas de almacenamiento y distribución, calidad de sus productos, capacidad de respuesta, asistencia técnica, servicio; y cumplimiento de entregas, a fin de reconocer al proveedor como confiable, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 07-009: Selección, evaluación, calificación y validación de proveedores y SOP N° 07-010: Auditorías de proveedores. En este sentido, los insumos solo son adquiridos de proveedores calificados y autorizados.
- 9.2. Ningún material usado en operaciones tales como limpieza o lubricación de equipos, entra en contacto directo con el producto. Cuando se efectúan procesos de mantenimiento o reparaciones mecánicas de los equipos, se realiza inmediatamente el debido proceso de limpieza según los procedimientos correspondientes, para garantizar la eliminación de residuos, polvo, grasas, lubricantes o contaminantes, especialmente en las partes del equipo en contacto directo con el producto; y de esta forma minimizar los riesgos para la salud del consumidor. Se garantiza la

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

ausencia de trazas de agente de limpieza en los equipos, mediante la realización del análisis fisicoquímico de muestras de agua proveniente del último enjuague.

- 9.3. Todas las materias primas, material de envasado o empaque, o cualquier otro insumo utilizado en la fabricación de productos farmacéuticos que ingresa al almacén, son sometidos a cuarentena inmediatamente después de la recepción, hasta que sean analizados, aprobados y autorizados por parte de la Gerencia de Control de Calidad para su uso o distribución a las diferentes áreas, según procedimiento SOP N° 19-001: Recepción de insumos.
- 9.4. Todos los productos terminados recibidos en el almacén, son ubicados en la sección correspondiente, según su condición (aprobado o cuarentena), de acuerdo a lo establecido en el procedimiento SOP N° 20-001: Proceso de recepción de producto terminado. En el caso de los productos con la condición de cuarentena, permanecen en la sección respectiva, hasta que se autorice su liberación por parte de las Gerencias de Control de Calidad y Aseguramiento de la Calidad, para su venta según procedimiento SOP N° 07-006: Liberación del lote de producto terminado para su comercialización. En el caso que el producto sea rechazado, sería colocado en el área de productos rechazados, dentro del almacén.
- 9.5. Todos los materiales y productos son almacenados en condiciones apropiadas establecidas por el fabricante, y en un orden tal que pueda efectuarse la segregación de los lotes y la rotación de las existencias, según la regla los primeros que llegan son los primeros que salen (FIFO) o los primeros que expiran son los primeros que salen (FEFO), según lo establecido en los procedimientos: SOP N° 19-002: Condiciones de

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

almacenamiento de materia prima, SOP N° 19-006: Condiciones de almacenamiento de insumos para envasado y empaque y SOP N° 20-002: Proceso de almacenamiento de producto terminado.

- 9.6. De acuerdo a la frecuencia establecida se llevan a cabo planes y rutinas de mantenimiento de los equipos involucrados en el Sistema de pre-tratamiento y tratamiento de agua; así como monitoreos periódicos realizando análisis fisicoquímicos y microbiológicos del agua potable, desmineralizada y destilada, según lo establecido en los procedimientos SOP N° 25-014: Sistema de pre-tratamiento de agua y SOP N° 25-015: Sistema de tratamiento del agua. Todo esto con el fin de garantizar que el agua utilizada en la fabricación de productos farmacéuticos sea adecuada para el uso previsto. Se mantienen registros de los controles del agua.

Materias primas

- 9.7. Al recibir las materias primas se revisan los contenedores y empaques para comprobar que el envase, sellos y precintos, no hayan sido alterados y que exista concordancia entre la orden de compra, la nota de entrega o factura, y las etiquetas del proveedor.
- 9.8. Todos los materiales (acondicionamiento primario y secundario) recibidos son revisados, para asegurar que el envío corresponda al pedido, en cuanto a cantidad y descripción que están referidos en la orden de compra, considerando los siguientes aspectos: proveedor, descripción del insumo, cantidad descrita contra la recibida, N° de orden de compra y peso o unidad, descritos.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

- 9.9. Los contenedores recibidos deben estar en buen estado, limpios exteriormente, en caso de ser necesario son limpiados, antes de almacenarse, para mantener las condiciones de limpieza en el área.
- 9.10. Si durante la recepción de los insumos se evidencia cualquier daño en los contenedores, discrepancia entre lo solicitado y recibido u otro problema que pueda influir negativamente en la calidad del producto, se comunica a los departamentos correspondientes para la aplicación de acciones correctivas y tomar acciones de común acuerdo.
- 9.11. Todo materia prima, material de envase y empaque que ingresan al almacén de insumos son inspeccionados, y cuando corresponda son sujeto a análisis físico – químico y/o microbiológico por la Gerencia de Control de Calidad. Cuando el envío de materiales está compuesto de diversos lotes, cada lote es considerado independiente para el muestreo, ensayo, y autorización, según los procedimientos SOP N° 34-001: Inspección y muestreo de materias primas no estériles y SOP N° 34-006: Muestreo del material de envase y empaque.
- 9.12. Las materias primas, material de envase y empaque recibidos en el área de almacenamiento son etiquetadas adecuadamente. La etiqueta de identificación describe lo siguiente:
- Descripción del producto.
 - Código del producto.
 - Nombre del Proveedor.
 - Lote externo del proveedor
 - Lote interno integrado por: año de la recepción, mes de la recepción, correlativo ascendente anual. Número de la orden de compra/en

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

caso de clientes terceros se debe colocar el numero orden de producción o el N° de nota de entrega

- Fecha de la recepción.
- Fecha de vencimiento del Producto, o la fecha después de la cual se hace necesaria un nuevo análisis.
- Código de barra, y la identificación de “CUARENTENA” (lapso de tiempo que un insumo permanece a la espera del dictamen de la Gerencia de Control de Calidad para su aprobación ó rechazo).

Cabe destacar que se cuenta con un sistema computarizado denominado SCALA el cual es una herramienta utilizada para el control de inventario, recepción y despacho de los insumos y productos.

9.13. Se adoptan procedimientos o medidas adecuadas para asegurar la identidad del contenido de cada recipiente de materia prima (100% del lote recibido), y se identifica los contenedores ya muestreados.

9.14. Las materias primas sometidas a cuarentena son identificadas con una etiqueta color amarillo, hasta tanto sean aprobadas por Control de Calidad. Para las materias primas aprobadas se coloca una etiqueta verde sobre cada contenedor y son reubicadas en el área de aprobados. En el caso que sean rechazadas se les coloca una etiqueta color rojo y son reubicadas en el área de rechazados, en la espera de la devolución al proveedor o cualquier otra acción necesaria. De esta manera, se minimizan las confusiones del personal y se garantiza el uso exclusivo de materias primas autorizadas por la Gerencia de Control de la Calidad, que estén dentro de su tiempo de conservación.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

- 9.15. Las materias primas son pesadas y dispensadas solo por personas designadas, en las áreas establecidas y con adecuados equipos de medición y control (balanzas), de conformidad con el procedimiento: SOP N° 37-001: Proceso de pesada y dispensación. De esta forma se garantiza que las materias primas respectivas sean correctamente pesadas y medidas, y colocadas en envases limpios e identificados. La ejecución del proceso de pesada debe ser verificado y supervisado por el personal correspondiente. Se mantienen registros de estas operaciones y son adjuntados en el expediente técnico de cada lote de producto.
- 9.16. Las materias primas pesadas y dispensadas para cada lote del producto final se mantienen juntas, colocadas en contenedores visiblemente etiquetados, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 37-001: Pesada y dispensación.
- 9.17. El despacho de los insumos o expedición de materiales, se efectúa por cada lote de producto. Es un proceso controlado en donde se realiza una verificación de la concordancia de los insumos antes de ser despachados, en cuanto a identidad y cantidad, respecto a la nota de entrega interna generada a través del sistema scala, según procedimiento SOP N° 19-003: Preparación y despacho de insumos.

Materiales de envasado

- 9.18. La adquisición, manipulación y control de los materiales de acondicionamiento primario y de los materiales de envasado impreso, se efectúa de la misma manera que en el caso de las materias primas.
- 9.19. Cuando existen materiales de envasado impresos (caso de ampollas, tarros, aluminios) y materiales impresos (etiquetas, estuches), son

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal
		Página:	

almacenados en condiciones seguras a fin de impedir que personas no autorizadas tengan acceso a ellos. Además, solo se expiden a personal designado, según procedimiento SOP N° 19-003: Preparación y despacho de insumos.

- 9.20. Todos los materiales de envasado impresos sueltos, como etiquetas u otros materiales, son almacenados y transportados en contenedores cerrados independientes, para evitar confusión.
- 9.21. A cada envío o lote de material impreso o de material primario de envasado se le asigna un número de lote interno como identificación, según procedimiento SOP N° 19-001: Recepción de insumos.
- 9.22. Todo material de envasado primario o material de envasado impreso desactualizado u obsoleto es destruido y manejado como desecho, según procedimiento SOP N° 33-001: Manejo integral de los desechos. Se mantienen registros de la operación.
- 9.23. Todos los materiales de envasado y empaque antes de ser utilizados en el departamento de producción correspondiente, son examinados en lo que respecta a su identidad, cantidad, y en conformidad con lo establecido en la orden de empaque y fórmula maestra-instrucciones de elaboración, envasado y empaque, según lo indicado en el procedimiento SOP N° 16-002: Verificación del producto a granel y material de empaque antes de su uso.

Productos Intermedios y a granel

- 9.24. Los productos semi-terminados o a granel son manejados como si fueran materias primas; es decir, realizándole todos los controles y tomando las precauciones para su uso y manipulación. Se mantienen en condiciones

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

adecuadas de higiene y seguridad a fin de evitar cualquier foco de contaminación antes de su uso. El manejo o manipulación de los productos intermedios o a granel se efectúa según los instructivos de procesos correspondientes de cada área productiva.

Productos acabados

- 9.25. El despacho o expedición final de los productos terminados solo se efectúa para los productos aprobados, debidamente autorizados por las instancias responsables Gerencia de Producción, Gerencia de Control de Calidad y Gerencia de Aseguramiento de la calidad; una vez se haya revisado la conformidad del producto y proceso mediante la evaluación de la historia técnica del lote, según procedimiento SOP N° 07-006: Liberación del lote del producto terminado.
- 9.26. El despacho de los productos terminados es un proceso controlado que consiste en la preparación del pedido de acuerdo a las facturas emitidas, y en el embalaje y envío de los productos a los diferentes clientes de forma oportuna, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 20-004: Proceso de preparación y despacho. El manejo de las devoluciones por parte de los clientes se realiza según procedimiento SOP N° 38-004: Manejo de quejas y devoluciones de clientes con el fin de tomar las acciones apropiadas respecto a las causas de la no conformidad.

Materiales rechazados, recuperados, reprocesados y reelaborados

- 9.27. Los materiales y productos rechazados, de acuerdo a resultados de inspección y análisis fisicoquímico-microbiológicos como corresponda son identificados y almacenados separadamente en áreas restringidas y exclusiva para los insumos y productos rechazados. Estos son devueltos a

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

los proveedores, reprocesados o eliminados, como corresponda, según el procedimiento establecido.

- 9.28. Sólo en casos excepcionales habrá de reprocesarse los productos rechazados; y será permitido únicamente si no se ve afectada la calidad del producto, si se reúnen todas las especificaciones, y si se efectúa de conformidad con un proceso bien definido y autorizado, una vez hecha la evaluación de los riesgos existentes. Los productos rechazados (que no pueden ser ni recuperados ni reprocesados), son tratados para su disposición o destino final, según el procedimiento SOP N° 33-001: Manejo integral de los desechos.
- 9.29. Para efectuar un proceso de recuperación o la introducción, en forma total o parcial, de lotes anteriores, que tengan la calidad exigida, en otro lote en una etapa definida del proceso de fabricación, se requiere la autorización por parte de las Gerencias involucradas, ya que los lotes a recuperar deben ser sometidos a análisis de calidad fisicoquímicos y microbiológicos correspondientes, y la documentación debe demostrar que la calidad del lote recuperado es equivalente a la del proceso original, de manera que no se afecte la calidad del lote en donde se vaya a incorporar, según se indica en el procedimiento SOP N° 08-009: Lineamientos generales en el reprocesamiento, recuperación y re-trabajos de lotes. La recuperación y el reproceso no aplica para los productos inyectables acabados.
- 9.30. Todos los registros y documentos generados durante el proceso de recuperación y reprocesado de un lote de producto y los resultados del proceso, se mantienen y son adjuntados al sobre del expediente técnico del lote del producto en cuestión, como evidencia de haberse efectuado, según

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

se indica en el procedimiento SOP N° 08-009: Lineamientos generales en el reprocesamiento, recuperación y re-trabajos de lotes.

- 9.31. La Gerencia de control de la calidad tiene presente la necesidad de llevar a cabo pruebas adicionales, análisis fisicoquímicos y microbiológicos correspondientes de cualquier producto que haya sido reprocesado, o bien de un producto en el cual se haya incorporado un producto recuperado, para demostrar documentalmente la calidad del lote. Además, considera la realización de las pruebas de estabilidad necesarias para demostrar que el reproceso no modifica las especificaciones del producto. Cuando a juicio del Comité de Calidad no proceda realizar estudios de estabilidad, esto debe justificarse.

Productos retirados

- 9.32. Cuando se detecta un producto no conforme por notificación de autoridad sanitaria o quejas de clientes, es retirado del mercado, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 07-004: Recolección de productos del mercado, y se establecen controles, responsabilidades y autoridades relacionadas con el tratamiento del producto no conforme, de acuerdo a lo documentado en el procedimiento SOP N° 07-011: Manejo de no conformidades, para evitar la recurrencia. Los productos retirados son identificados y almacenados separadamente en un área segura dentro del almacén, hasta que se decida a la brevedad su destino.

Productos devueltos

- 9.33. En el caso de los productos devueltos por clientes, se procede según el procedimiento SOP N° 38-004: Manejo de quejas y devoluciones de clientes. Se evalúa el producto, se analizan la causa de la no conformidad y

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

se toman acciones para evitar su repetición, según procedimiento SOP N° 07-011: Manejo de no conformidades. Estos productos provenientes del mercado o que hayan sido devueltos son eliminados aplicando el manejo integral de los desechos, a menos que se tenga la certeza de que su calidad es satisfactoria; una vez que haya sido evaluado por las gerencias involucradas. Estas, pueden considerar su reventa, su re-etiquetado o cualquier otra acción que corresponda. En esa evaluación se considera la naturaleza del producto, cualquier condición especial de almacenamiento que requiera, la condición en que se encuentra y su historia, y el tiempo transcurrido desde su expedición. En caso de que exista alguna duda con respecto a la calidad del producto, se considera no apto para un nuevo despacho o uso.

Materiales desechados

9.34. Se adoptan las medidas necesarias para el adecuado manejo integral de los desechos que involucra una serie de etapas como: la segregación o separación de los desechos de la fuente de origen, envasado, etiquetado, registro de los desechos, almacenamiento, transporte, tratamiento y disposición final, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 33-001: Manejo integral de los desechos, con la finalidad de tratarlos bajo un criterio sanitario y medioambiental adecuado de acuerdo a las normativas nacionales. Entre las causas que generan desechos materiales y productos rechazados en la empresa; tenemos las siguientes:

- Pesada y dispensación de materias primas. Procesos productivos (mermas, residuos, desperdicios, pruebas, resultados fuera de especificaciones).
- Limpieza de máquinas, equipos e instalaciones.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

- Análisis y ensayos del laboratorio de Control de Calidad (fisicoquímico, microbiología y estudios de estabilidad). Reactivos químicos.
 - Muestras de retención de materia prima y producto terminado. Materias primas vencidas.
 - Devoluciones de los clientes.
 - Materiales de envasado y empaque
 - Materiales (uniformes desechables, guantes, tapabocas, cubre zapatos) empleados en los procesos de elaboración y/o pesada de productos.
 - Membranas filtrantes, filtros tipo cartucho, filtros de sistemas de aire acondicionado y filtros de aspiradoras.
 - Papel, cartón y anime
 - Lubricantes, lámparas de halógeno, electrodos y pilas
- 9.35. El área de almacenamiento de desechos está separada de las áreas de producción, servicios, oficinas y de los almacenes de materias y productos terminados; y está debidamente señalizada en su exterior como área de desechos (CDS-01). El acceso al almacén está restringido al personal autorizado. Para el almacenamiento de los desechos se toman en cuenta la incompatibilidad de los desechos entre sí, y las medidas de seguridad necesarias, según lo establecido en el manual MPI-02; Manejo integral de desechos sólidos y líquidos del laboratorio farmacéutico.
- 9.36. No se permite la acumulación de materiales desechados. Los desechos, materiales y productos rechazados se colocan en recipientes apropiados, herméticamente cerrados e identificados, los cuales deben ser removidos de las áreas de manufactura a intervalos frecuentes según la cantidad generada por cada departamento.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

Miscelánea

9.37. Los materiales de saneamiento se encuentran ubicados en áreas específicas dentro del almacén de insumos y áreas de producción (cuartos de lavado), para evitar la contaminación de equipos, materias primas, materiales de envasado, materiales de procesado, o productos acabados.

CAPITULO X: DOCUMENTACIÓN

10.1. Principio. Una buena documentación es parte esencial del sistema de garantía de calidad y, como tal, debe existir para todos los aspectos de las BPM. En consecuencia, la organización cuenta con un sólido sistema de documentación para implementar y mantener el sistema de gestión de la calidad. El sistema de documentación tiene por objeto definir las especificaciones y procedimientos de todos los materiales y métodos de fabricación e inspección; asegurar que todo el personal involucrado en la fabricación sepa lo que tiene que hacer y cuándo hacerlo; asegurar que todas las personas autorizadas posean toda la información necesaria para decidir acerca de la autorización de la venta de un lote de medicamentos, garantizar la existencia de evidencia documental, la trazabilidad; proporcionar registros; y permitir la investigación a los auditores. Además, asegura la disponibilidad de los datos necesarios para la validación, revisión y análisis estadístico. En este sentido, permite realizar los procesos de manera estandarizada y rastrear todos los datos inherentes a la fabricación de un lote específico de producto. La estructura del sistema de documentación en la organización es la siguiente:

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:



Figura N°1: Estructura de la documentación del Sistema de Gestión de la Calidad

- 10.2. Todos los documentos son elaborados, revisados, aprobados y distribuidos mediante un control específico, de acuerdo a la metodología definida por la empresa, las BPM y las ISO 9001.
- 10.3. La documentación es revisada y aprobada por personal competente, apto, calificado y directamente involucrado con las actividades o funciones planteadas en los mismos. Ningún documento es modificado sin autorización del departamento de documentación, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 39-006: Control del proceso de elaboración, actualización y distribución de documentos del sistema de gestión de la calidad.
- 10.4. Para el diseño y presentación de los documentos, se considera que el contenido de los documentos esté libre de expresiones ambiguas, se exprese claramente el título, la naturaleza, el objetivo o propósito. El procedimiento se redacte en un orden secuencial y lógico, de acuerdo a como se efectúan las actividades; con la finalidad de garantizar que el

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

personal a través de la documentación, conozca sus responsabilidades, aplicación y el objetivo de cada documento en el que esté involucrado, según lo indicado en el procedimiento SOP N° 39-003: Diseño y contenido de los documentos del sistema de gestión de la calidad. En los documentos se detalla la fecha de emisión y de entrada en vigencia de los mismos.

- 10.5. Se garantiza un adecuado sistema de distribución de los documentos actualizados y vigentes, para su disposición en los diferentes puntos de uso. La reproducción o copia de los documentos se obtiene a partir de lo originales, además se cuenta con medios de reproducción adecuados para garantizar que las copias a distribuir sean claras y legibles, de acuerdo a lo indicado en el MDC-01: Manual de metodología para la elaboración y control de los documentos del sistema de gestión de la calidad.
- 10.6. Los documentos son revisados y actualizados periódicamente de acuerdo a la vigencia del mismo para garantizar que la información no esté obsoleta. Se establecen dos tipos de revisión, las “no programadas” y las “programadas, según lo indicado en el procedimiento SOP N° 39-006: Control del proceso de elaboración, actualización y distribución de documentos del sistema de gestión de la calidad.
- 10.7. Se efectúa el proceso de elaboración, revisión, aprobación y publicación de los documentos del sistema de gestión de la calidad de la empresa a través de un sistema automatizado, el cual, es una herramienta tecnológica que permite el control y manejo electrónico de los documentos y registros que involucra los diversos niveles de la organización.
- 10.8. Cuando un documento es modificado a través del sistema previa autorización, el sistema en sí impide el uso accidental de los documentos que ya hayan sido modificados, ya que solo se permite imprimir documentos

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

en estado de aprobado no en borrador. Esto evita que circule información no actualizada dentro de la organización.

- 10.9. Los documentos inválidos u obsoletos son removidos de todos los lugares de distribución o uso, se destruyen las copias controladas y se archivan los originales (propiedad del departamento de documentación) en el archivo inactivo, por un periodo de tiempo preestablecido, para fines de consulta histórica. Finalizado dicho lapso, estos son destruidos.
- 10.10. En los documentos donde se requiere ingresar datos como en el caso de los formularios, existe suficiente espacio para el ingreso de todos los datos solicitados, y el registro eficiente de todas las actividades, con la finalidad de que los registros generados sean claros, legibles, e indelebles. Sin embargo, existen casos donde los formularios son llenados en digital para que el usuario disponga del espacio requerido para ingresar información, según procedimiento SOP N° 39-003: Diseño y contenido de los documentos del sistema de gestión de la calidad.
- 10.11. Cualquier modificación originada en los documentos permanece registrada en el histórico del respectivo documento del sistema automatizado, para mantener un control de los cambios, en donde se puede consultar las modificaciones realizadas, la fecha de la modificación y firma electrónica de la persona(s) que ejecutó la misma. Toda modificación es evaluada, revisada y aprobada por el personal directamente involucrado con la operación, mediante la recepción de flujos de trabajos (revisión y aprobación) generados a través del sistema.
- 10.12. Los registros de la calidad son la evidencia documental de las actividades que se realizan durante el desarrollo de los procesos, por lo que se consideran los siguientes aspectos a cumplir al momento de registrar datos

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

e información en los formularios: ingresar la información en los formularios única e inmediatamente después de realizada la acción para que las actividades sean trazables. Evitar la omisión de información o espacios en blanco en los registros. Minimizar el número de errores o modificaciones en los mismos al momento que se estén generando, con la finalidad de evitar no conformidades en los registros y garantizar su integridad, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 39-010: Corrección de errores en los registros documentados. Los registros son conservados en el archivo activo de cada departamento, hasta culminar su tiempo de retención, luego se archiva en el archivo inactivo durante al menos un año después de la fecha de caducidad del producto terminado, hasta su disposición final, según procedimiento SOP N° 39-011: Control de los registros de la calidad.

10.13. Se utilizan medios de sistemas electrónicos de procesamiento de datos, donde solo las personas autorizadas pueden ingresar nuevos datos en la computadora o modificar los existentes para las diferentes operaciones de la empresa, tales como procesos, compra, venta, contabilidad, control de inventario, nómina, entre otros. El acceso está restringido mediante contraseñas u otros medios. Se resguarda y protege la información electrónica en el servidor de la empresa, bajo acceso autorizado para permitir el uso de la documentación a los usuarios que lo requieran.

Documentos exigidos

Etiquetas

10.14. Todas las etiquetas colocadas en los recipientes para identificar muestras, soluciones, materiales, los contenedores con productos a granel (tabletas, capsulas, inyectables, polvos), los desechos, los equipos e instalaciones,

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

son claras e inequívocas, preparadas de conformidad con el formulario establecido por la compañía. Cuando sea necesario, sobre las etiquetas se colocan otras con colores para indicar la condición de almacenamiento: en cuarentena, aprobado, rechazado.

10.15. Todos los productos farmacéuticos acabados, son identificados mediante una etiqueta de identificación del producto, adherida sobre el material de embalaje (cajas, paquetes) la cual contiene los siguientes datos:

- h) el nombre del producto farmacéutico;
- i) número de lote asignado;
- j) número de unidades farmacéuticas embalada por caja o paquete;
- k) Fecha de caducidad (mediante dos dígitos para el mes y cuatro para el año)
- l) Fecha de embalado (mediante dos dígitos para el día, dos para el mes y dos para el año)
- m) Iniciales del operario que ejecuta el proceso de embalado
- n) Código de barra

Fórmulas Maestras:

10.16. Se cuenta con fórmulas maestras oficialmente autorizadas y aprobadas por las instancias responsables, para cada producto y tamaño de lote a fabricar.

10.17. La fórmula maestra es la unión de diferentes documentos. Está conformada principalmente por la fórmula unitaria industrial, instrucciones de elaboración y las instrucciones de envasado y empaque. Las fórmulas maestras de todos los productos fabricados coinciden con las presentadas en la documentación para obtención del registro sanitario.

10.18. Las fórmulas maestras, están divididas por fases de producción de cada uno de los procesos de producción, que va desde la dispensación de la

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

materia prima hasta el proceso de embalado, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 09-001: Diseño y manejo de la fórmula maestra.

10.19. Las fórmulas maestras- instrucciones de elaboración, envasado y empaque, se encuentran estructuradas de la siguiente forma:

a) Información general: (En cada encabezado de la fórmulas maestras- instrucciones de elaboración, envasado y empaque)

- La identificación de la empresa
- Código del producto
- Producto: Nombre completo del producto, dosis del producto y concentración.
- Lote: Número de lote del producto a fabricar.
- Fecha: Elaboración del producto, vencimiento, validez de la FM, inicio del lote de producción, término del lote de producción, vigencia del producto, emisión, revisión y sustitución de la F.M.
- Registro Sanitario: Número de la especialidad farmacéutica por F.M.
- Cantidad: Cantidad de unidades del producto a fabricar por lote, expresada en unidades o tamaño del lote.

b) Fórmula unitaria industrial:

- Las especificaciones de la materia prima en cuanto a su código, unidad de medida, dosis en exceso, cantidad de la fórmula industrial según tamaño del lote, porcentaje de potencia por materia prima.
- Las especificaciones del producto terminado con los límites de aceptación, según fichas técnicas establecidas e información oficial aprobada por el ente regulatorio.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

c) Instrucciones de elaboración:

- Precauciones previas a considerar para el proceso, productos o equipos.
- Descripción de los equipos a ser utilizados y su localización, con sus respectivos códigos.
- El método o referencia de los métodos utilizados en la preparación crítica de los equipos y materiales de acondicionamiento primario (si aplica)
- Instrucciones para la realización de despejes de línea, para comprobar que la línea de producción está en condiciones adecuadas antes de iniciar las operaciones.
- Las especificaciones de área con respecto a temperatura, humedad, presión.
- Descripción de los procesos, detalles paso a paso para la elaboración del producto (secuencia para adicionar materiales, tiempo de mezclado y temperaturas, entre otras condiciones), mencionando los distintos procedimientos relacionados con las etapas de producción y operación de equipos.
- Instrucciones para la realización de controles de proceso, inspecciones, pruebas (ya sean microbiológicas o fisicoquímicas) para cada fase.
- Formularios para efectuar cálculos de rendimiento de manera porcentual (%) por cada fase y conciliaciones de material de

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

acondicionamiento y empaque (si aplica), con los límites de aceptación.

d) Instrucciones de envasado y empaque.

- Precauciones previas a considerar en el proceso de envasado y empaque.
- Lista completa de todos los materiales de envasado exigidos para el tamaño del lote, y su descripción, incluyendo tamaño, tipo, código o número de referencia.
- Descripción de los equipos a ser utilizados y su localización, con sus respectivos códigos.
- El método o referencia de los métodos utilizados en la preparación crítica de los equipos.
- Instrucciones para la realización de despejes de línea, para comprobar que la línea de envasado y empaque, está en condiciones adecuadas antes de iniciar las operaciones.
- Las especificaciones de área con respecto a temperatura, humedad, presión.
- Instrucciones del proceso de envasado y empaque, paso a paso de las actividades a realizar para obtener un producto envasado y empacado para su distribución final, mencionando los distintos procedimientos relacionados con las etapas de producción y operación de equipos.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

- Instrucciones para la realización de controles de proceso, inspecciones, pruebas para cada fase.
- Formularios para efectuar cálculos de rendimiento de manera porcentual (%) por cada fase y conciliaciones de material de acondicionamiento y empaque, con los límites de aceptación.

Registros de procesado y envasado de lotes

- 10.20. Se emite una orden de producción y orden de empaque para cada lote de producto procesado. Estos documentos se ajustan a la fórmula maestra correspondiente, y son previamente autorizados por personas asignadas.
- 10.21. Antes de comenzar una operación de procesado o envasado, se verifica si los equipos y el lugar de trabajo están limpios, libres de productos, documentos o materiales que no se requiere para las operaciones de procesado y envasado planificadas, y que los equipos estén limpios y preparados para el uso, de acuerdo a lo establecido en el procedimiento SOP N° 09-003: Inspección de área de procesos-despeje de línea. Dicha verificación se registra en el formulario correspondiente el cual forma parte del expediente técnico del producto a procesar.
- 10.22. Todos los registros y documentación generada durante las operaciones de procesado y envasado del producto, se anexan al sobre expediente técnico del lote de producto en cuestión. Los registros de manufactura, envasado y empaque a conformar el expediente técnico del lote varía según la forma farmacéutica (sólidos, inyectables, semisólidos y líquidos). Estos registros son elaborados al momento de efectuar cada acción, son fechados y firmados (media firma o firma completa) por las personas que ejecutan, verifican y supervisan las operaciones.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

10.23. Durante el procesado, la siguiente información es registrada en los formularios correspondientes:

- a) el nombre del producto;
- b) el número del lote que se está fabricando;
- c) fechas y horas de inicio y fin de las etapas importantes de la producción;
- d) el nombre de la persona responsable de cada etapa de producción;
- e) las iniciales del (los) operador(es) de las diversas etapas de la producción y, cuando corresponda, de la(s) persona(s) que verificaron cada una de estas operaciones (control de peso, por ejemplo);
- f) el número de lote y/o número de análisis de control y las cantidades de cada una de las materias primas que se hayan pesado (incluyendo el número de lote y la cantidad de cualquier material recuperado o reprocesado que se haya agregado);
- g) Cualquier operación relevante durante el procesado o eventos, y equipos utilizados.
- h) los controles efectuados durante el procesado y las iniciales de la(s) persona(s) que los hayan efectuado, como también los resultados obtenidos;
- i) la cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas pertinentes de la fabricación (rendimiento) conjuntamente con comentarios o explicaciones acerca de las desviaciones significativas del rendimiento esperado;
- j) notas detalladas acerca de problemas especiales, incluyendo una autorización firmada referente a toda desviación de la fórmula maestra

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

10.24. Durante las operaciones de envasado y empaque, la siguiente información es registrada en los formularios correspondientes:

- a) el nombre del producto, el número de lote y la cantidad de material a granel a ser envasado, como también el número de lote y la cantidad de producto acabado que se espera obtener, la cantidad real obtenida y la conciliación
- b) la(s) fecha(s) y hora(s) de las operaciones de envasado;
- c) el nombre de la persona responsable de llevar a cabo la operación de envasado
- d) las iniciales de los operadores de las diferentes etapas significativas
- e) los controles efectuados con el fin de verificar la identidad y conformidad con las instrucciones de envasado, incluyendo los resultados de los controles durante el procesado.
- f) los detalles de las operaciones de envasado efectuadas, incluyendo referencias a los equipos y a las líneas de envasado utilizadas.
- g) Muestras de los materiales impresos utilizados en el envasado, incluyendo muestras que tienen el número de lote, fecha de caducidad y cualquier otro dato sobreimpreso.
- h) Notas acerca de cualquier problema especial, incluido detalles de cualquier desviación de las instrucciones de envasado, con la autorización escrita de la persona responsable.
- i) Las cantidades y números de referencia o identificación de todos los materiales impresos usados en el envasado y los productos a granel expedidos, utilizados, eliminados o devueltos al inventario y las cantidades de producto obtenidas con el fin de hacer posible una adecuada conciliación de los materiales.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

Procedimientos de operación estándar y registros

10.25. Dentro del sistema de gestión de documentación, se cuenta con los siguientes procedimientos y registros asociados, relacionados con:

- Validación
- Calibración de equipos de medición y control
- Mantenimiento de áreas
- Limpieza y saneamiento de áreas
- Calificación, capacitación,
- Uso de uniforme e higiene del personal
- Control de condiciones ambientales;
- Control de plagas
- quejas;
- Retiros y devoluciones
- Recepción de materias primas, de materiales primarios y de envasado.
- Etiquetado
- Almacenamiento de las materias primas y de los materiales de envasado
- Uso, calibración, limpieza y mantenimiento de cada equipo.
- Muestreo de materia prima y material de empaque;
- Fabricación, envasado y empaque
- Análisis de materiales y productos en las distintas etapas de la fabricación, describiendo los métodos.
- Autorización y rechazo de los materiales y productos.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

- Liberación del lote.
- Asignación de número de lotes.
- Operación de cada instrumento y equipo.
- Control de cambios.

10.26. Los registros de recepción de materias primas, de materiales primarios y de envasado impresos (notas de entrega interna), se generan en base a una solicitud de material, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 19-003: Preparación y despacho de insumos, los cuales poseen la siguiente información:

- Número de nota de entrega interna
- Número de referencia de la solicitud de material
- La descripción del material con su código
- El número de lote interno del material
- El número de lote o referencia usado por el proveedor
- Unidades recibidas por cada material, y unidad de medida
- La cantidad total de unidades recibidas
- Fecha de emisión y recepción

10.27. Se establece un procedimiento normalizado de operación que incluye los detalles del sistema de numeración de lotes con el objeto de asegurar que cada lote de producto intermedio, a granel o acabado se identifique con un número de lote específico, el cual es el procedimiento SOP N° 08-005: Asignación del número de lote, fecha de expiración para la fabricación de un producto.

10.28. La asignación del número de lote de producto es responsabilidad de la Gerencia de Producción. El número del lote asignado a un producto es el mismo tanto en la etapa de procesado como en la etapa respectiva de

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

envasado, con el objeto de evitar confusiones, garantizar el control en los procesos y la trazabilidad.

- 10.29. Al establecer la numeración de los lotes, se asegura que no se repitan los mismos números de lotes; es decir, dos o más lotes de producto no están identificados con el mismo número de lote, ya que la identificación es única para cada lote.
- 10.30. La asignación de números a los lotes se registra inmediatamente, en un libro diario de operaciones (en la empresa es conocido como agenda de lotes de producción); en donde se registra la fecha de preparación del producto, la identidad del producto (nombre, presentación) y el tamaño el lote.
- 10.31. Se mantienen registros de la distribución de cada lote de un producto, mediante un listado de seguimiento de lote, a fin de facilitar el retiro del lote si fuere necesario.
- 10.32. Se registran en orden cronológico el uso dado a los equipos importantes y críticos, a través de los libros de vida de cada máquina o equipo de producción, donde se describe cada operación efectuada, incluyendo: procesos productivos, validaciones, calibraciones, mantenimiento, limpieza o reparaciones, así como los motivos de parada. Especificando, por cada operación, la fecha, hora e identidad de las personas que realizan esas operaciones, para garantizar la trazabilidad.
- 10.33. Existen procedimientos de limpieza para cada área de producción y almacenes, donde se establecen por escrito la responsabilidad por la limpieza y el saneamiento, los tipos de limpieza, la frecuencia de la limpieza, métodos, equipos y materiales a ser empleados, las instalaciones

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

a limpiarse. Se mantienen registros de la limpieza de las áreas, como evidencia de realización.

CAPITULO XI: PRACTICAS ADECUADAS DE PRODUCCIÓN

11.1. Principio. La calidad se construye durante la producción, por lo tanto, los procesos que originan los productos están definidos en los respectivos procedimientos, fórmulas maestras e instructivos; en donde se establecen las responsabilidades, metodología, materiales, equipos e instrumentos; así como los controles a efectuar, de acuerdo con las especificaciones aprobadas por la entidad nacional competente, para asegurar un control en las operaciones, uniformidad en la realización de los procesos y obtener productos de la calidad requerida.

Generalidades

11.2. Las operaciones de manejo de materiales y productos, tales como recepción, limpieza, cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, despacho, procesado, envasado y distribución, se efectúan de conformidad con procedimientos o instrucciones escritas; y son registradas tal como se establecen en los procedimientos correspondientes.

11.3. Cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos son evitadas en la medida de lo posible, sin embargo, cuando surgen desviaciones en los procesos son tratadas según el procedimiento SOP Nº 07-011: Manejo de no conformidades, con el fin de evaluarlas, determinar la causa raíz, y establecer un plan de acción correctiva, y su seguimiento para evitar la recurrencia.

11.4. Se realizan las conciliaciones y rendimientos correspondientes de los materiales y productos en los formularios específicos de la formula maestra-

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

instrucciones de elaboración, envasado y empaque, para asegurar que no hayan discrepancias que superen los límites aceptables, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 09-013: Conciliación de materiales de acondicionamiento y empaque.

- 11.5. Para evitar riesgos de confusiones o contaminación cruzada, no se llevan a cabo operaciones de productos diferentes en un mismo ambiente o área, según lo establecido en los procedimientos de procesado de las diferentes formas farmacéuticas.
- 11.6. En todo momento, durante el envasado y procesado de los lotes de productos, se mantiene identificada el área en donde se efectúa el proceso, con la etiqueta de identificación de fabricación, la cual se exhibe en un lugar visible de cada estación o línea, y describe el nombre y lote del producto que se está procesando, concentración (si aplica) y la etapa del proceso. Además, se identifican los contenedores que contienen el producto intermedio y/o granel en cualquier fase del proceso con la respectiva tarjeta de identificación del producto (tanto en la parte interna como externa del contenedor). Dichas etiquetas de identificación son adjuntadas al expediente técnico del lote del producto procesado.
- 11.7. El acceso a las instalaciones de producción está restringido solo a personal autorizado. En caso de labores de mantenimiento o servicio por personal externo subcontratados, estos son supervisados por el personal correspondiente; y ellos, deben seguir las mismas normativas aplicadas por el personal de producción, según lo establecido en los instructivos de proceso de circulación de personal para cada área de producción.
- 11.8. Todos los controles realizados a las áreas y productos en cada fase del proceso productivo, son efectuados por personal autorizado, siguiendo las

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

instrucciones establecidas en los procedimientos correspondientes, por lo que no representan ningún riesgo para la calidad de los productos. Existen registros de los controles de proceso y forman parte de toda la documentación del lote del producto fabricado.

Prevención de la contaminación cruzada y de la contaminación bacteriana en la producción

- 11.9. Se establece un control apropiado del suministro y extracción del aire de calidad adecuada en todas las áreas productivas, en especial en las áreas críticas donde se manejan polvos, materiales secos o productos, como el departamento de sólidos y el área de pesada y dispensación. Para prevenir la generación de polvo y su diseminación, se consideran las siguientes precauciones: empleo de aire con flujo unidireccional (laminar) con velocidad uniforme, donde el aire entra a través de filtros HEPA y sale a través de extractores de aire, control de los diferenciales de presión entre los cuartos, para evitar la contaminación entre las áreas; y el empleo de equipos provistos de colectores de polvo que impiden la propagación del mismo en el ambiente, tal como se establece en los procedimientos de procesado de productos del área de sólidos y procedimiento de pesada y dispensación de materias primas.
- 11.10. Se evita la contaminación cruzada de materias de primas o de productos, mediante la adopción de las siguientes medidas técnicas y administrativas:
- Producción en áreas separadas físicamente del exterior y de otras áreas adyacentes, con un sistema de aire independiente.
 - Producción por campañas para los productos antibióticos, en áreas segregadas, con intervalos de tiempo y limpieza adecuada entre una y

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

otra producción, de acuerdo con lo establecido en los procedimientos de limpieza, desinfección y desactivación, correspondientes.

- Provisión de esclusas diseñadas adecuadamente, con diferenciales de presión y sistemas de suministro y extracción de aire;
- Suministro y extracción de aire de calidad adecuada a los requerimientos de cada área.
- Uso de uniformes en todas las áreas productivas, de material adecuado (que no liberen partículas).
- Limpieza y esterilización (cuando aplique) de los uniformes.
- Empleo de procedimientos de limpieza y descontaminación de áreas y equipos.
- Adopción de un "sistema cerrado" de producción;
- Toma de muestras y realización de pruebas para verificar si quedan residuos de productos en los equipos,
- Utilización de etiquetas que indican el estado de limpieza de los equipos (tarjeta de equipo limpio)
- Seguimiento de las instrucciones establecidas en los instructivos de proceso de cada área productiva, relacionado con la circulación del personal, manejo de materias primas, materiales, equipos y producto a granel, uso adecuado del uniforme.
- Cumplir con las normas de higiene de personal y normas BPM.

La eficacia de las medidas destinadas a prevenir la contaminación cruzada, se verifica periódicamente de conformidad con los procedimientos correspondientes.

11.11. Las áreas donde se procesan productos susceptibles son sometidas periódicamente a monitoreos ambientales (controles microbiológicos y

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

partículas, cuando corresponda), según lo establecido en el procedimiento SOP N° 32-001: Monitoreo ambiental y SOP N° 06-010: Control microbiológico del ambiente. Se mantienen registros de realización de estos controles.

Operaciones de procesado y envasado

- 11.12. Antes de iniciar una operación de procesado y envasado, se adoptan medidas necesarias para asegurar que el área de trabajo y los equipos estén limpios, libres de materiales, productos, residuos de productos, etiquetas, o documentos, que no sean necesarios para el nuevo lote de producto, a través de la realización de despeje de línea y uso de una lista de chequeo apropiada, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 09-003: Inspección del área de proceso- despeje de línea.
- 11.13. Durante el procesado de las diferentes formas farmacéuticas, se llevan a cabo controles, incluyendo los controles ambientales, los cuales se registran en la fórmula maestra- instrucciones de elaboración, envasado y empaque, y formularios correspondientes como aplique, según lo establecido en los procedimientos de inspección de cada área productiva. Los registros de los controles efectuados durante el procesado, forman parte del expediente de los lotes.
- 11.14. Durante las operaciones de envasado se trata de reducir al mínimo el riesgo de contaminación cruzada, confusiones y sustituciones. Por lo que no se envasan, etiquetan, embalan diferentes productos en una misma área, o muy cerca uno del otro. Existe una segregación física o adecuada separación entre los diferentes equipos utilizados para el envasado de un producto. Se asegura el correcto acondicionamiento o empaque del

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

producto, efectuando en cada línea de empaque una inspección por atributos.

- 11.15. Se efectúan labores de mantenimiento preventivo de equipos, mediante la aplicación de planes y rutinas de mantenimiento en la frecuencia establecida, para evitar fallas en los equipos y el adecuado suministro de los servicios asociados a los mismos (electricidad, agua, gas, aire comprimido), según lo establecido en el procedimiento SOP N° 23-001: Plan de mantenimiento preventivo. Cuando se poseen equipos defectuosos se procede según procedimiento SOP N° 23-002: Mantenimiento correctivo.
- 11.16. Los equipos de producción, implementos o utensilios, se limpian bajo la frecuencia y métodos establecidos en los procedimientos de limpieza correspondientes, además se mantienen limpios y secos, y se almacenan según corresponda, de manera que se impide la contaminación. Las operaciones de mantenimiento y reparación no presentan ningún riesgo para la calidad de los productos.
- 11.17. Se establece el tiempo de validez de la limpieza de los equipos de las áreas productivas, luego de efectuada la limpieza y antes de ser utilizados nuevamente, para asegurar su estado, de acuerdo a lo establecido en los procedimientos de limpieza de los equipos.
- 11.18. Los contenedores en donde se almacenan materias primas, productos a granel, son limpiados, bajo la frecuencia y el método de limpieza establecido en el procedimiento SOP N° 09-009: Limpieza y desinfección de los contenedores.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

- 11.19. Durante el procesado de productos inyectables y líquidos, se verifica la correcta conexión de las tuberías y de los equipos destinados al transporte de productos de un área a otra, según procedimiento establecido.
- 11.20. Se efectúa el lavado, esterilización y despirogenación del material de empaque primario (viales, ampollas y tapones), antes de que este material sea utilizado en el llenado de un producto, se presta especial atención a la eliminación de contaminantes tales como fragmentos de vidrio y partículas metálicas, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 14-001: Proceso de lavado, despirogenación y esterilización de empaque primario. En el caso de frascos, se efectúa un proceso de soplado con aire filtrado, para asegurar la eliminación de partículas u otros contaminantes antes del llenado del producto, según procedimiento SOP N° 11-017: Proceso de llenado y sellado de frascos para líquidos orales.
- 11.21. Cualquier desviación significativa del rendimiento esperado se registra y justifica, en los campos correspondientes de la fórmula maestra-instrucciones de elaboración, envasado y empaque, además es evaluada e investigada, según procedimiento SOP N° 07-011: Manejo de no conformidades.
- 11.22. Se efectúa el mantenimiento del sistema de tratamiento de agua para la producción de agua desmineralizada y destilada, utilizada como materia prima en la fabricación de especialidades farmacéuticas, incluyendo el monitoreo de los parámetros fisicoquímicos y microbiológicos, para asegurar un agua confiable para la producción, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 25-015: Sistema de tratamiento de agua. Se mantienen registros.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

- 11.23. Los equipos e instrumentos de medición, pesaje, registro, y control son sometidos a servicios de mantenimiento y calibración a intervalos preestablecidos, además son controlados o verificados diariamente o antes de su uso, para asegurar el funcionamiento satisfactorio de los instrumentos, según lo establecido en los procedimientos SOP N° 42-003: Programas de mantenimiento y calibración externo, SOP N° 42-004: Programas de mantenimiento y calibración interno y SOP N° 42-006: Verificación de los equipos antes de ser utilizados. Se indica claramente las fechas en que se efectúan los trabajos de mantenimiento y calibración y las fechas en que deba efectuarse una recalibración, mediante una etiqueta adherida al instrumento.
- 11.24. En el caso de los productos líquidos, el proceso de etiquetado de frascos se efectúa lo más pronto posible después del llenado y sellado de los mismos. En el caso de los productos inyectables el proceso de etiquetado se efectúa en la brevedad al culminar un proceso de revisión óptica de los viales, ampollas o frascos, ya llenados y sellados. En los casos que el proceso se demore, se mantiene la identificación de los contenedores, con el nombre del producto, lote y número de llenado, para minimizar confusiones o errores en el etiquetado, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 16-019: Proceso de etiquetado.
- 11.25. Se verifica la correcta codificación (número de lote, fecha de elaboración, fecha de vencimiento y precio (si aplica) de los artículos de acondicionamiento (estuches, etiquetas, blisters), según lo establecido en la orden de empaque respectiva de cada producto, además que la información impresa o codificada, este bien clara, legible y que no se borre con facilidad. Las primeras muestras de material codificado son firmadas como

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

calidad de aprobadas por parte de la Gerencia de Control de Calidad y adjuntadas en el espacio destinado para tal fin, de la fórmula maestra- instrucciones de envasado y empaque, según se describe en los procedimientos de envasado y empaque correspondientes.

11.26. Para evitar confusiones durante el proceso de etiquetado de los productos inyectables o líquidos, se utilizan etiquetas dispensadas en rollos en las maquinas etiquetadoras. Con la finalidad de llevar un control del proceso, cada vez que se inicia un nuevo rollo de etiquetas, se coloca una muestra en el cuaderno de control de etiquetas, por lote, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 16-019: Proceso de etiquetado.

11.27. Se efectúa regularmente la inspección por atributos en línea, durante el envasado del producto, para verificar lo siguiente:

- f) si es apropiada la apariencia general de los envases;
- g) si los envases están completos;
- h) si se han usado los productos y materiales de envasado correctos
- i) si la impresión o codificación se ha hecho debidamente

Además, se registran periódicamente, los controles en línea de los procesos de envasado por el personal correspondiente.

11.28. Si durante la conciliación se observa alguna discrepancia significativa o inusual entre la cantidad del producto a granel y los materiales de envasado impresos y el número de unidades producidas, el hecho se investiga hasta encontrar una explicación satisfactoria, y se registra en los campos correspondientes de la fórmula maestra- instrucciones de envasado y empaque, antes de autorizar la expedición de los productos, según se establece en el procedimiento SOP N° 09-013: Conciliación de materiales de acondicionamiento y empaque.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

- 11.29. Una vez completada una operación de envasado, todos los materiales de envasado que tengan el código del lote envasado son eliminados, destruidos, y manejado como desechos, según procedimientos de envasado y etiquetado correspondientes. Sin embargo, los materiales impresos no codificados son devueltos al inventario, esta actividad se registra en el formulario devolución de insumos al almacén y en el sistema de control de inventario (SCALA).
- 11.30. Los registros de producción son revisados como parte del proceso de aprobación para la liberación de los lotes antes de la transferencia a la persona autorizada, según se establece en el procedimiento SOP N° 32-002: Revisión de la historia técnica del lote. Cualquier divergencia o falla de un lote de producción es investigada a fondo, según se establece en el procedimiento SOP N° 07-011: Manejo de no conformidades, que implica la investigación, establecimiento de un plan de acción y el seguimiento. La investigación, si es necesario, puede extenderse a otros lotes del mismo producto y a otros productos que pueden estar asociados con la discrepancia de las especificaciones.
- 11.31. El muestreo del producto a granel o semi-acondicionado, para análisis fisicoquímicos o microbiológicos, se lleva a cabo de tal forma que se evita la contaminación u otros problemas que puedan influir negativamente en la calidad del producto, según procedimientos SOP N° 32-008: Inspección de los procesos de fabricación y envasado en los departamentos de inyectables, SOP N° 32-009: Inspección del proceso de elaboración, llenado, sellado, etiquetado y embalado en el departamento de líquidos orales y SOP N° 32-010: Inspección a los procesos del departamento de sólidos.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

- 11.32. Cada lote de materiales de envasado impresos como caso de ampollas, tarros, aluminios y otros materiales impresos (etiquetas, estuches), a utilizar para los procesos de acondicionamiento y envasado, son examinados inmediatamente después de su recepción previo a su utilización, según procedimiento SOP N° 16-002: Verificación del producto a granel y material de empaque antes de su uso.
- 11.33. Antes de la autorización de cada lote de producto farmacéutico, se determina que dicho lote se conforma a las especificaciones establecidas para los productos acabados mediante evaluación realizada por la Gerencia de Control de Calidad y Gerencia de Aseguramiento de la Calidad. Todas las formas farmacéuticas son sometidas a una inspección final antes de ser entregadas al almacén de producto terminado, el muestreo es representativo de acuerdo al tamaño del lote y se realiza según el plan de muestreo correspondiente (simple o estricto), de acuerdo a lo establecido en el procedimiento SOP N° 32-005: Inspección final del producto terminado.
- 11.34. Los productos que no se conforman a las especificaciones establecidas o a los criterios de calidad pertinentes son rechazados. Pueden someterse los productos rechazados a un reprocesamiento, solo si esto es viable, pero los productos a reprocesar deben cumplir con todas las especificaciones y otros criterios de calidad antes de que sean aceptados y autorizados por la Gerencia de Control de Calidad, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 08-009: Lineamientos generales en el reprocesamiento, recuperación y re-trabajo del lote.
- 11.35. Las muestras recogidas de cada lote de producto acabado son generalmente retenidas por un mínimo de un año después de la fecha de

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

caducidad, para efectuar en cualquier momento requerido, controles, ensayos, análisis fisicoquímicos y microbiológicos que den referencia sobre la calidad del producto. Los productos terminados retenidos son mantenidos en su envase final y almacenados en las condiciones recomendadas, según procedimiento SOP N° 34-002: Muestras de retención de materia prima y productos terminados.

CAPITULO XII: BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS ESTÉRILES

- 12.1. **Consideraciones Generales.** Las preparaciones estériles son fabricadas según procedimientos cuidadosamente establecidos y rigurosamente aplicados para minimizar los riesgos de contaminación microbiológica, partículas y por endotoxinas. La calidad obtenida de los productos estériles depende en gran medida a la formación del personal, los locales, los equipos, el ambiente de las áreas de producción, el proceso de fabricación y los controles ambientales.
- 12.2. La producción de preparaciones estériles o formas farmacéuticas inyectables, se realizan en áreas limpias clasificadas (Clase 100, 10.000 y 100.000), bajo las cuales solo se puede ingresar a través de esclusas de aire independientes; tanto para el personal como para las materias primas y materiales, a fin de garantizar el acceso controlado a dichas áreas, según lo establecido en los instructivos: Circulación del personal, flujo de materias primas, productos a granel, productos terminados, materiales y equipos en los departamento de inyectables.
- 12.3. Las áreas limpias se mantienen bajo un estándar de higiene adecuado mediante un suministro suficiente de flujo de aire limpio, el cual pasa a través de filtros HEPA de alta eficiencia (99.99% para partículas mayores o

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

iguales de 0.5 micras). A objeto de garantizar la eficiencia de los pre-filtros y filtros de aire, éstos son mantenidos, de acuerdo a lo establecido en el procedimiento SOP N° 23-005: Plan de mantenimiento preventivo y correctivo de aire acondicionado "HVAC".

12.4. Para la fabricación de preparados farmacéuticos estériles, se distinguen los siguientes grados de limpieza, en los departamentos de inyectables:

- **Clases A y B (100):** son zonas asépticas para las operaciones de alto riesgo tales como: filtrado, llenado, taponado y sellado de productos, bajo las condiciones de flujo de aire unidireccional. Los sistemas de flujo de aire unidireccional o flujo laminar en la clasificación 100 A proporcionan una velocidad de aire homogénea de 0.36 m/s (70.87 pie/ min) y no superior a 0.54 m/s (106.30 pie/min) en una posición de prueba definida de 15-30 cm por debajo del filtro terminal o del sistema distribuidor de aire. Para el resto de las áreas clasificadas, la medición de la velocidad solo será de utilidad para la determinación de los cambios de aire por hora y las mediciones son realizadas a la salida de los difusores o filtros terminales. La uniformidad y la eficacia del flujo de aire unidireccional son demostradas mediante la realización de pruebas para la evaluación de los patrones de distribución de aire, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 41-005: Clasificación de áreas clasificadas. La clase B, es el entorno ambiental de la zona de clase A en el llenado.
- **Clase C (10.000):** Son zonas limpias que involucran operaciones con riesgos de contaminación tales como la preparación de soluciones, que luego serán esterilizadas

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

- **Clase D (100.000):** Son áreas limpias para llevar a cabo las etapas menos críticas en la fabricación de productos estériles o para realizar actividades durante las cuales el producto no está directamente expuesto.

12.5. Las diversas operaciones que se efectúan en las áreas limpias de los departamentos de inyectables tales como: preparación de materiales, preparación del producto, llenado, sellado y esterilización, se realizan en locales separados dentro del área limpia clasificada, las cuales se encuentran ubicadas secuencialmente para garantizar un flujo unidireccional de materiales, productos y personal. De acuerdo al grado de limpieza, las áreas se clasifican de la siguiente manera:

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

Clase 100: 100 partículas/pie³ de aire (Grado A y B)	
Departamentos	Áreas
Inyectables Líquidos	Esclusa de cambio de personal 2
	Llenado de ampollas 1
	Llenado de ampollas 2
	Área común
Inyectables Endocrinos	Pasillo de acceso a zona estéril
	Área de filtrado
	Área común
	Sellado de viales
	Anexo sellado de viales
	Llenado y taponeado de viales
Clase 10.000: 10.000 partículas/pie³ de aire (Grado C)	
Departamentos	Áreas
Inyectables Líquidos	Lavado de frascos
	Esclusa de cambio de personal 1
	Manejo de empaque primario
	Almacén de empaque primario
	Tránsito de materiales
	Esclusa de salida de producto terminado
	Esclusa de personal
	Esclusa de material
Preparación	
Inyectables Endocrinos	Esclusa de cambio de personal 2 zona limpia
	Pasillo de acceso zona limpia
	Cuarto de preparación 1
	Cuarto de preparación 2
	Esclusa de cambio de personal 2 zona estéril
	Esclusa de salida de producto terminado

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

Clase 100.000: 100.000 partículas/pie³ de aire (Grado D)	
Departamentos	Áreas
Inyectables Líquidos	Aseo de personal
	Lavado y esterilización de ampollas
	Entrada de personal
	Entrada de materiales
	Esclusa de personal
	Esclusa de materiales
	Lavado de equipos, instrumentos y piezas
	Área de circulación
Inyectables Endocrinos	Esclusa de entrada de personal
	Pasillo de distribución de personal
	Esclusas de cambio de personal 1 zona limpia
	Ducha de aire zona limpia
	Ducha de agua zona limpia
	Esclusas de cambio de personal 1 zona estéril
	Ducha de aire zona estéril
	Ducha de agua zona estéril
	Esclusa de salida de producto a granel
	Esclusa de salida de producto terminado 2
	Lavado de viales
	Control general de área
	Esclusa de acceso de materia prima
	Limpieza de área gris

12.6. Las operaciones de manufactura de los productos inyectables, se dividen en dos categorías, según los requerimientos de la fórmula maestra- Instrucciones de elaboración, envasado y empaque, de cada producto:

- **Categoría 1**, aquellas en las que se realiza la esterilización terminal del producto por autoclave;

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal
Página:			

- **Categoría 2**, aquellas que se realizan de manera aséptica en una o en todas las etapas, especialmente para los productos sensibles al calor.

Manufactura de preparaciones estériles

12.7. Las áreas limpias para la manufactura de productos estériles se clasifican de acuerdo con las características medioambientales requeridas. Cada operación de fabricación exige un adecuado nivel operativo de limpieza ambiental en estado de funcionamiento para minimizar los riesgos de contaminación del producto o materiales con partículas o microbios.

Las áreas de los departamentos de inyectables cumplen con las siguientes especificaciones según el grado de contaminación del aire por partículas:

Tabla N° 01: Concentración máxima permitida de partículas en el aire

Grado	Eficiencia del filtro (%)	Máximo N° de partículas por m ³ de aire				Máximo N° de partículas por pie ³ de aire			
		0.5-5µm		>5µm		0.5-5µm		>5µm	
		Estática	Dinámica	Estática	Dinámica	Estática	Dinámica	Estática	Dinámica
A	99.995	3500	3500	0	0	100	100	0	0
B	99.995	3500	350.000	0	2.000	100	10.000	0	56.6
C	99.95	350.000	3.500.000	2.000	20.000	10.000	100.000	56.6	566
D	95.0	3.500.000	Sin definir	20.000	Sin definir	100.000	Sin definir	566	Sin definir

12.8.A fin de cumplir las condiciones “en funcionamiento”, las zonas están diseñadas de forma que alcancen ciertos niveles especificados de limpieza del aire cuando están “en reposo”. Considerando que, la situación “en reposo” es

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

aquella en la que la instalación está completa y operativa, con los equipos de producción instalados pero sin operatividad y sin personal. La situación “en funcionamiento” es aquella en la que la instalación está funcionando de la forma definida de trabajo, equipos operando y con presencia de personal.

- 12.9. Se efectúan pruebas de monitoreo ambiental de las áreas clasificadas destinadas a la manufactura de los productos estériles o inyectables, en condiciones dinámicas y estáticas, bajo la frecuencia y método establecido en el procedimiento SOP N° 32-001: Monitoreo ambiental, con la finalidad de verificar que el contenido particular del ambiente se encuentra dentro de los límites establecidos, y evitar riesgos por contaminación microbiana o de partículas de productos o materiales que se estén manipulando.
- 12.10. La verificación del contenido de partículas se realiza en los puntos críticos seleccionados en cada área, según lo indicado en los planos para la toma de muestras correspondientes al departamento, de acuerdo al procedimiento SOP N° 32-001: Monitoreo ambiental.
- 12.11. Se utiliza un equipo contador de partículas que permite determinar la cantidad de partículas ($\geq 0.5 \mu\text{m}$ y $> 5 \mu\text{m}$) presentes en un volumen de muestra mínimo de 1 m^3 por punto de muestreo tomado en un minuto de tiempo. Los resultados, se registran en el reporte de monitoreo ambiental (el número de partículas puede ser reportado en m^3 en el sistema métrico decimal o en pie^3 en el sistema inglés). La evaluación de los datos obtenidos, se efectúan en base a la Tabla N° 01, en donde se define el máximo nivel permitido de concentración de partículas en el aire para cada clase, en condiciones dinámicas y estáticas.
- 12.12. Para obtener las características de aire requeridas de las áreas A, B, C y D, se establece un sistema de suministro de aire de acuerdo a las condiciones

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

establecidas dentro del diseño según la capacidad del área, para la posterior realización de pruebas de desempeño: integridad y diferencial de presión de filtros terminales, velocidad, volumen y renovaciones de aire manejado, patrones de distribución de aire, tiempo de recobro de la calidad del aire, control de temperatura y humedad relativa, presión diferencial entre áreas, concentración de partículas en el aire, nivel microbiológico del aire, según lo establecido en el SOP N° 41-005: Calificación de áreas clasificadas.

- 12.13. Las pruebas de calificación denominada concentración de partículas en el aire se realizan en condiciones estáticas (sistemas de apoyo crítico instalados y funcionando, con equipos de fabricación sin operación y sin personal presente ("at rest"). La clasificación en funcionamiento, se demuestra durante las operaciones normales, operaciones simuladas o durante el llenado aséptico simulado, requiriendo la simulación del peor de los casos, según procedimiento SOP N° 41-005: Calificación de áreas clasificadas.
- 12.14. Las pruebas realizadas para demostrar el cumplimiento continuo de la clasificación de limpieza, se efectúa según lo establecido en el procedimiento SOP N° 41-005: Calificación de áreas clasificadas, en base a lo descrito en la ISO 14644-2:

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

Prueba a realizar	Intervalo máximo de tiempo para realizar el ensayo		
	Clase 100	Clase 10.000	Clase 100.000
Integridad y diferencial de presión de filtros terminales	24 meses	24 meses	24 meses
Patrones de distribución de aire	24 meses	24 meses	24 meses
Tiempo de recobro de la calidad del aire	24 meses	24 meses	24 meses
Velocidad, volumen y renovaciones de aire manejado	12 meses	12 meses	12 meses

Dichas pruebas se ejecutan según lo indicado en los protocolos correspondientes y los resultados se registran en el reporte de calificación de áreas, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 41-005: Calificación de áreas clasificadas. Respecto a la evaluación de los patrones de distribución o flujo de aire, ésta se realiza para demostrar que no existe riesgo de contaminación por partículas generadas por personas, operaciones, o máquinas, provenientes de una zona de mayor riesgo para el producto.

12.15. Los filtros de aire de alta eficiencia, o filtros HEPA por sus siglas en inglés (High Efficiency Particle Arresting), se someten a la prueba de fugas del filtro instalado, y su integridad es evaluada periódicamente. El propósito de realizar pruebas de fugas regularmente es garantizar que no haya fugas en los medios filtrantes ni en el marco ni en la junta del filtro. Las fugas individuales de los filtros deben ser menor a 13cm^2 y la suma de las áreas individuales de las fugas no deben ser mayores al 5% del área total de los filtros, en caso contrario se solicita el cambio del mismo. Si se requiere reparar, se aplica silicón blanco anti-hongos para no alterar la integridad del

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

filtro. El aerosol seleccionado para las pruebas de fugas de filtros terminales no favorece el crecimiento microbiano y está compuesto por un número o una masa suficiente de partículas, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 41-005: Calificación de áreas clasificadas.

12.16. En las áreas limpias se realiza un control microbiológico de acuerdo a su clasificación y tipo de operación aplicado al ambiente, las superficies y el personal, que se efectúa, tal como se describe a continuación:

- Control microbiológico del personal: se efectúa la evaluación microbiológica del personal que labora en las áreas clase 100 (llenado y filtrado), mediante la imposición directa de las manos del personal en placas con Agar Nutritivo (AN) o Agar Trypticase soya (TSA) y Agar Sabouraud (AS), y el hisopado de los uniformes, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 06-006: Control de higiene del personal.
- Control microbiológico de superficies, máquinas y equipos: se efectúa en los equipos del área de llenado y preparación de productos inyectables, mediante la técnica de hisopado. La frecuencia y los puntos de muestreo están establecidos en el procedimiento SOP N° 06-014: Control microbiológico de superficies, máquinas y equipos.
- Control microbiológico del área estéril (clase 100): El monitoreo microbiológico del ambiente clase 100 se efectúa en las áreas de llenado y filtrado de productos inyectables, a través de dos técnicas: impacto en medio sólido y la de sedimentación por placa, según lo establecido en el SOP N° 06-010: Control microbiológico del ambiente.
- Control microbiológico de las áreas clase 10.000: El monitoreo, se efectúa en las áreas de elaboración de productos inyectables, a través de dos

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

técnicas: impacto en medio sólido y la de sedimentación por placa, según lo establecido en el SOP N° 06-010: Control microbiológico del ambiente.

- 12.17. Se realiza el muestreo de las superficies, personal y ambiente durante las operaciones críticas (preparación, filtrado y llenado), según lo establecido en el procedimiento SOP N° 32-008: Inspección de los procesos de fabricación y envasado en los departamentos de inyectables.
- 12.18. Las áreas limpias no son contaminadas por los métodos de muestreo utilizados en las operaciones, ya que son efectuados por personal autorizado y capacitado que sigue instrucciones y procedimientos para el correcto muestreo de áreas, equipos y personal.
- 12.19. Los resultados de los controles microbiológicos forman parte del expediente técnico del lote de producto, y son considerados como información relevante para la evaluación de la documentación del lote para liberar el producto.
- 12.20. Se establecen los límites de alerta y de acción, para la contaminación microbiológica en condiciones de operación de superficies, personal y ambiente. Los límites para el monitoreo microbiológico de áreas limpias están expresados en unidades formadoras de colonias (UFC), y se implementan para evaluar resultados de monitoreos y hacer seguimiento de las tendencias de la limpieza. Si se exceden los límites de acción o se identifica una tendencia en los límites de alerta, se inicia una investigación y se toman las acciones correctivas apropiadas, tal como se describe en los procedimientos correspondientes.

Productos terminalmente esterilizados

- 12.21. La preparación del producto se efectúa en ambiente con una clasificación grado C (clase 10.000), con el objeto de minimizar el riesgo de

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

contaminación microbiana y particulada antes de la filtración, la cual se efectúa a través de un filtro con porosidad 0.45 µm, de acuerdo a lo establecido en el procedimiento SOP N° 09-024: Proceso de elaboración de inyectables.

12.22. El llenado de estos productos, se realiza en un ambiente de clasificación A, bajo flujo laminar, rodeado de un ambiente B. Posteriormente, son esterilizados terminalmente en autoclave, bajo las condiciones establecidas.

Preparación aséptica

12.23. Los componentes durante el lavado, son manejados en un ambiente grado D (clase 100.000).

12.24. La manipulación de materias primas se efectúa en un ambiente grado C (clase 10.000), en el área de elaboración.

12.25. La preparación de las soluciones que se van a esterilizar por filtración durante el proceso, a través de un filtro de retención de microorganismos, se lleva a cabo en un entorno de grado C (clase 10.000).

12.26. La manipulación y el llenado de productos preparados asépticamente, así como el manejo del equipo estéril expuesto, se hace en un entorno de grado A (clase 100) con un ambiente de grado B.

12.27. El proceso de liofilización se lleva a cabo en un ambiente grado A (clase 100) con un entorno grado B.

Personal

12.28. En las áreas limpias sólo está presente el mínimo de personal requerido, especialmente durante los procesamientos asépticos. Solo el personal autorizado efectúa las inspecciones y controles dentro de las áreas limpias,

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

según procedimiento SOP N° 32-008: Inspección de los procesos fabricación y envasado de los departamentos de inyectables.

- 12.29. El personal que labora en las áreas limpias, recibe capacitación inicial y periódica en las disciplinas pertinentes para la correcta fabricación de productos estériles, incluyendo la higiene y los elementos básicos de microbiología, se mantienen registros de dichas capacitaciones. En el caso de personal de limpieza, mantenimiento o personal externo, se presta particular atención en su supervisión.
- 12.30. Para la fabricación de productos estériles, es fundamental conseguir altos estándares de higiene personal y limpieza, por lo que el personal es sometido a controles periódicos de salud para detectar condiciones que representen un riesgo microbiológico indebido, así mismo el personal recibe instrucciones para comunicar cualquier situación que pueda causar la liberación de cantidades o tipos anormales de contaminantes.
- 12.31. Se efectúa el cambio y lavado de los uniformes, para reducir al mínimo la contaminación de la ropa del área limpia o el arrastre de contaminantes a las áreas limpias, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 47-001: Lavado, doblado y distribución de uniformes para áreas clase 100. El tipo de ropa y su calidad, son apropiadas para el proceso y la clase del área. Existe, una instalación separada de lavandería para este tipo de indumentaria.
- 12.32. A cada persona que labora en las áreas clase 100, se le proporciona por sesión de trabajo, prendas de protección limpias y estériles (esterilizadas o desinfectadas adecuadamente). Durante las operaciones se desinfecta los guantes con regularidad. Los guantes son cambiados por lo menos en cada

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

sesión de trabajo. Se prohíbe el uso de ropa de calle en las instalaciones de la planta.

- 12.33. En las áreas limpias se prohíbe el uso de relojes de pulsera, cosméticos y joyas, según lo establecido en las normas BPM aplicadas al personal en planta.
- 12.34. Los uniformes son usados de modo que se proteja el producto contra la contaminación, bajo las instrucciones establecidas en los instructivos de proceso de uso del uniforme correspondiente a cada departamento. El uniforme requerido para cada clase es el siguiente:

Clases A y B. Se minimiza la entrada de personal en las áreas de clase A. Un gorro debe cubrir completamente el cabello, se prohíbe el ingreso de personal con barba y bigote, en su defecto deben estar cubiertos con tapabocas. Se usa un traje de una sola pieza, cerrado en las muñecas y con cuello y capucha para evitar el derramamiento de gotas de sudor. La parte inferior de la capucha se introduce en el cuello del traje. Se portan guantes de material apropiado, esterilizados, sin talco, y calzado esterilizado o desinfectado. Las terminaciones del pantalón se introducen dentro del calzado y las bocamangas del traje se meten dentro de los guantes. La ropa de protección no desprende fibras o partícula alguna y retienen las partículas eliminadas por el cuerpo.

Clase C y D. Un gorro debe cubrir completamente el cabello, se prohíbe el ingreso de personal con barba y bigote, en su defecto deben estar cubiertos con tapabocas. El traje es cerrado en las muñecas y con cuello alto. Se usan zapatos y cubre-zapatos adecuados. Se utiliza una bata. La ropa no desprende prácticamente fibra o partícula alguna. Se adoptan las medidas

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

necesarias para evitar cualquier contaminación procedente de fuera del área limpia.

Instalaciones

- 12.35. Las instalaciones están diseñadas de tal forma, que no permiten el acceso innecesario del personal, especialmente a las zonas críticas, como por ejemplo filtrado y llenado. Las áreas de Clase A y B están diseñadas de modo que todas las operaciones se pueden observar desde el exterior (desde la clase 10.000 y 100.000).
- 12.36. En las áreas limpias todas las superficies expuestas (techos, paredes y pisos) son lisas, impermeables y sin fracturas, para minimizar el desprendimiento o la acumulación de partículas o microorganismos, y facilitar las operaciones de limpieza y desinfección.
- 12.37. Para reducir la acumulación de polvo y facilitar la limpieza no existen ángulos difíciles de limpiar. Las puertas no son corredizas, son puertas batientes con un diseño adecuado, que abren del lado de alta presión y disponen de auto-cierre. Existe un número mínimo de repisas, estantes, armarios y equipos, en las áreas limpias, solo lo necesario para efectuar las operaciones.
- 12.38. No existen techos falsos en las áreas limpias, para evitar la contaminación proveniente de espacios vacíos que queden encima de ellos.
- 12.39. Las tuberías, los ductos y otros servicios son instalados y empotrados, de modo que no creen aberturas no selladas y superficies difíciles de limpiar. Se utilizan tuberías y accesorios sanitarios.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

- 12.40. Los fregaderos y desagües son excluidos de las áreas Clase A y B donde se llevan a cabo las operaciones asépticas, para minimizar los riesgos de contaminación microbiana.
- 12.41. Los vestidores están diseñados como esclusas y se utilizan para proporcionar una separación física de las diferentes fases de cambio de vestimenta, de manera de minimizar la contaminación microbiana y por partículas de la vestimenta protectora. Los vestuarios son barridos de forma eficaz por aire filtrado. Las esclusas poseen el mismo grado de limpieza que la zona a la que conduce. Los vestidores son de un tamaño suficiente para permitir que el cambio se haga con facilidad y están equipados con espejos para que el personal pueda confirmar el ajuste correcto de las prendas antes de salir.
- 12.42. Las puertas de las esclusas no se abren simultáneamente, poseen un sistema de interbloqueo para evitar la apertura de más de una puerta al mismo tiempo.
- 12.43. Se cuenta con un suministro de aire filtrado para mantener la presión positiva y adecuado patrón de flujo, en relación con las áreas de menor grado de limpieza, bajo todas las condiciones de operación. Para asegurar el correcto flujo de aire y evitar la contaminación cruzada, la diferencia de presión entre áreas adyacentes de diferentes clases es de ≥ 15 Pa. La presión es constantemente monitoreada, según procedimiento SOP N° 09-019: Control de diferencial de presión; prestando particular atención a la protección de la zona de mayor riesgo, es decir, al entorno inmediato al que se exponen el producto y los componentes limpios en contacto con éste.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

12.44. Se monitorean los diferenciales de presión constantemente para detectar si se encuentran fuera de especificaciones, según procedimiento SOP N° 09-019: Control de diferenciales de presión. Los instrumentos de control utilizados para medir las diferencias de presión son colocados entre las zonas donde esta diferencia es importante. Se mantienen reportes o registros sobre la data de las presiones, anexados al expediente técnico del lote del producto.

Equipos

12.45. Las cintas transportadoras no pasan a través de una división entre un área limpia de clase A o B a un área de procesamiento con menor pureza del aire.

12.46. Se efectúa la esterilización por calor húmedo (autoclave) de los materiales y equipos a ingresar a las áreas asépticas (clase 100) o a emplear en el filtrado y llenado de los productos estériles, tales como: pistones, agujas, mangueras, porta filtro, tanque de recolección, herramientas, incluyendo uniformes, contenedores de productos a granel, equipos y cualesquiera otros artículos requeridos en el área limpia clase 100, donde se realicen trabajos asépticos; tales como filtración o llenado, según procedimiento SOP N° 09-030: Esterilización de materiales y equipos. Además, son ingresados al área a través de autoclaves de doble puerta empotradas en la pared, para asegurar la esterilidad de los mismos.

12.47. En la medida de lo posible, los accesorios y los servicios de los equipos se diseñan e instalan de modo que las operaciones, el mantenimiento y las reparaciones se puedan llevar a cabo fuera de la zona limpia. Cuando el

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

equipo tiene que ser desmontado para su mantenimiento es re-esterilizado después de su rearmado completo.

- 12.48. Cuando se realizan operaciones de mantenimiento mecánico de la línea (máquinas, equipos) dentro de la zona limpia o mantenimiento del área (instalaciones), la zona es limpiada y desinfectada. En su caso, antes de volver a iniciar un proceso, según procedimiento SOP N° 09-006: Limpieza y desinfección de las áreas de los departamentos de inyectables. Las herramientas e instrumentos utilizados en las áreas limpias para el mantenimiento de equipos y áreas son previamente esterilizados, según procedimiento SOP N° 09-030: Esterilización de materiales y equipos.
- 12.49. Todos los equipos, tales como esterilizadores, sistemas de manejo de aire, filtración, filtros de ventilación de aire y gas, tratamiento de agua, están sujetos a validación y mantenimiento planificado, de acuerdo a las prioridades establecidas en el plan maestro de validación, calificación de equipos y sistemas de apoyo crítico y al programa de mantenimiento preventivo, según procedimiento SOP N° 23-001: Plan de mantenimiento preventivo.
- 12.50. Las plantas de tratamiento de agua y los sistemas de distribución son diseñados, construidos y mantenidos de modo de garantizar una fuente confiable de agua de calidad adecuada, como agua purificada (PW) y agua para inyectables (WFI), las cuales se obtienen a partir de agua potable sometida a un pre-tratamiento inicial. El agua purificada o desmineralizada, es utilizada para los procesos de fabricación de productos no estériles, y el agua para inyectables o destilada, es utilizada como ingrediente, disolvente o diluyente durante la formulación de preparaciones de administración

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

parenteral, además se emplea como enjuague final después de la limpieza de los equipos y componentes que tienen contacto con los productos inyectables. Las aguas tratadas cumplen con las especificaciones de la farmacopea en cuanto a pureza química y microbiológica (incluyendo endotoxinas) con adecuados límites de alerta y de acción, y se protegen de la re-contaminación y la proliferación microbiana. Para ello, se llevan a cabo planes y rutinas de mantenimiento de los equipos involucrados en el sistema de tratamiento de agua, según procedimiento SOP N° 25-015. El agua para inyectables es producida, almacenada y distribuida de una manera tal que impida el crecimiento de microorganismos, por ejemplo, mediante la circulación constante a una temperatura superior a 70°C. El sistema de tratamiento de agua se encuentra validado y se mantienen registros.

Saneamiento

12.51. El saneamiento de las áreas limpias (clase 100, 10.000 y 100.000), es especialmente importante, por esta razón son limpiadas y desinfectadas bajo la frecuencia establecida en el procedimiento SOP N° 09-006: Limpieza y desinfección de las áreas departamento de inyectables, con el objeto de eliminar cualquier foco de contaminación que pueda alterar la calidad del producto final. En los casos que se requieran, se efectúan procedimientos de desactivación en las áreas limpias, al culminar una campaña de productos antibióticos o endocrinos, a fin de eliminar o reducir a límites aceptables, las trazas de principio activo de los productos y por consiguiente, prevenir la contaminación cruzada, según lo indicado en el procedimiento de desactivación correspondiente.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

12.52. Las soluciones de limpieza y desinfección a utilizar en las áreas clase 100, son preparadas con agua destilada filtrada. Las soluciones desinfectantes a utilizar en las áreas clase 100, son previamente filtradas, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 09-008: Proceso de filtración de soluciones de desinfección.

12.53. Las soluciones desinfectantes utilizadas en las áreas clase 100, son rotadas según el programa de rotación de desinfectantes, según lo establecido en el MP-PR001; Método de preparación de soluciones de limpieza y desinfección para áreas limpias.

12.54. Los desinfectantes en su estado concentrado o comercial, son sometidos a control microbiológico, previo a su dilución o preparación, para detectar posible contaminación microbiana. Las soluciones desinfectantes antes de su uso son analizadas microbiológicamente según los ensayos recuento bacteriano y ensayo de efectividad del desinfectante a las diluciones de uso, de acuerdo a lo establecido en el método analítico MA-MB007: Evaluación de la actividad antimicrobiana de desinfectantes. Estas soluciones poseen un certificado de calidad, donde se indican las pruebas de efectividad frente a determinados microorganismos y concentraciones de uso dependiendo de las superficies donde se emplean, con el objeto de definir a que concentración se pueden utilizar los desinfectantes, según su eficacia.

12.55. Las soluciones de limpieza y desinfección, se mantienen en contenedores previamente limpiados y desinfectados, para evitar la contaminación de los agentes de limpieza con resto de otras soluciones o demás contaminantes.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

12.56. Las soluciones de limpieza y desinfección, se preparan al momento de su uso, solo la cantidad necesaria para las operaciones de limpieza y desinfección a efectuar, a fin de evitar el almacenamiento de las mismas en los envases. Sin embargo, se estableció la validez de las soluciones, en caso de requerir su almacenamiento por periodos definidos:

- Solución sanitizante: 15 días
- Soluciones a base de amonio cuaternario biguanidas: una vez trasvasadas: 1 mes

12.57. Se lleva a cabo periódicamente una evaluación microbiológica del aire, de las superficies de máquinas y equipos empleados en la fabricación de productos estériles, para asegurar que el ambiente se encuentre dentro de las especificaciones y demostrar la eficacia de los procedimientos de limpieza y desinfección, según lo establecido en los procedimientos SOP N° 06-010: Control microbiológico del ambiente y SOP N° 06-014: Control microbiológico de superficies, máquinas y equipos.

12.58. Se lleva a cabo la validación de los procedimientos de limpieza de áreas y equipos en contacto directo con el producto, según procedimiento SOP N° 41-008: Validación de procedimientos de limpieza; con la finalidad de demostrar la eliminación de residuos, principios activos, excipientes, productos de degradación, detergentes, desinfectantes y contaminantes microbiológicos o su reducción hasta límites permisibles. Dicha validación incluye la evaluación de la interacción entre los agentes de limpieza y los diferentes materiales utilizados.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

Procesamiento

12.59. Se toman precauciones para minimizar la contaminación durante todas las etapas del procesamiento, incluyendo las etapas previas a la esterilización, las cuales involucran:

- Realización de procedimientos de limpieza y desinfección de áreas y equipos comprobable a través de registros.
- Realización de procedimientos de desactivación al culminar una campaña de antibióticos o endocrinos, comprobando a través de registros la ausencia o reducción a límites permisibles de trazas de principio activo o producto.
- Adecuada circulación del personal, según los instructivos de procesos de circulación de personal.
- Adecuado flujo y manejo de materias primas, materiales, equipos y producto a granel, según instructivos de procesos flujo de materias primas, productos terminados, materiales y equipos.
- Control de las condiciones ambientales (presión, temperatura y humedad)
- Uso correcto del uniforme, según instructivos de procesos uso del uniforme.
- Control del sistema de suministro de aire, entre otras.

12.60. La validación del procesamiento aséptico incluye una prueba de simulación de proceso usando un medio nutriente (llenado aséptico simulado). La selección del medio nutriente se hace con base a la dosis farmacéutica del producto, la selectividad (la cual debe ser adecuada para permitir el crecimiento de la mayoría de los microorganismos incluyendo hongos y levaduras), la concentración e idoneidad para la esterilización del medio nutriente, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 41-010: Validación de llenado aséptico (media fill). Las pruebas de simulación de proceso procuran imitar lo más precisamente posible las

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal
		Página:	

operaciones de llenado normal de producción: complejidad del proceso, materiales, número de personal operando dentro del área, velocidad del llenado, volumen del llenado.

- 12.61. Para garantizar la eficacia de los procesos asépticos, se realizan tres pruebas consecutivas de simulación que sean satisfactorias. Estas pruebas se repiten a intervalos definidos y después de cualquier modificación significativa en el sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC), en los equipos o en los procesos. Las pruebas de simulación incorporan actividades e intervenciones que ocurren durante la producción normal tanto como en situaciones del peor de los casos. Las pruebas de simulación de proceso son representativas para atender aspectos relacionados con el tiempo y las operaciones.
- 12.62. El número de envases primarios usados para el llenado aséptico simulado es suficiente para hacer una evaluación válida con un alto grado de seguridad, considerando el tamaño del lote, para alcanzar el nivel del 95 % de probabilidad de detectar una contaminación del 0,1 %. Se procura alcanzar un nivel de cero crecimiento, siendo considerada no apta cualquier cifra superior a 0.1% de unidades contaminadas. Si el resultado no es aceptable, se investigan las causas y se repiten los tres llenados con medio de cultivo hasta obtener consistencia en la prueba. Se asegura que la validación no comprometa el proceso, según procedimiento SOP N° 41-010: Validación de llenado aséptico (media fill).
- 12.63. Las fuentes y los equipos de tratamiento de agua, así como el agua tratada son monitoreados regularmente para detectar sustancias químicas, contaminación biológica y endotoxinas, a fin de garantizar que el agua cumple con las especificaciones acordes a su uso. Se mantienen registros

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

de los resultados de este monitoreo y de cualquier medida aplicada, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 25-015: Sistema de tratamiento de agua.

- 12.64. Las actividades en áreas limpias, especialmente cuando están en curso operaciones asépticas, son mantenidas al mínimo y el movimiento del personal es controlado y metódico, para evitar desprendimientos excesivos de partículas y organismos debido a una vigorosa actividad. Solo el personal autorizado puede ingresar a las áreas grado A y B (clase 100), según lo establecido en el instructivo de proceso circulación del personal en los departamentos de inyectables.
- 12.65. Se mantiene la adecuada temperatura y la humedad relativa en el ambiente para asegurar el confort del personal, debido a las características de la vestimenta que se utiliza y para reducir el riesgo de contaminación producida por el personal, según procedimiento SOP N° 09-012: Control de temperatura y humedad en las áreas de producción.
- 12.66. En las áreas limpias se evita el ingreso de envases primarios y materiales que puedan generar fibras o desprendimiento de partículas, según lo indicado en el instructivo de proceso correspondiente.
- 12.67. Al finalizar un proceso de esterilización, se toman todas las precauciones necesarias, de modo de garantizar que los materiales, contenedores de productos a granel y equipos no se contaminen, según instructivo de proceso flujo de materias primas, productos terminados, materiales y equipos. Cada etapa de proceso de los materiales, de productos y equipos, como lavado, esterilización, despirogenación, preparación, filtración, llenado, entre otras, se identifican mediante la etiqueta de identificación de fabricación.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

- 12.68. El intervalo entre el lavado, el secado, la esterilización y uso de materiales y equipos, es tan corto como sea posible. Por lo general el lavado, esterilización y despirogenación, del material de empaque primario es realizada antes de que este material sea utilizado en el llenado de un producto sujeto a un tiempo límite apropiado para las condiciones válidas de almacenamiento, según lo establecido en los procedimientos SOP N° 14-001: Proceso de lavado, despirogenación y esterilización de empaque primario y SOP N° 15-001: Proceso de lavado y esterilización de empaque primario.
- 12.69. El tiempo entre el inicio de preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de un filtro retenedores de bacterias es tan corto como sea posible. Cuando el tiempo transcurrido entre la filtración y el llenado sobrepasa el tiempo establecido, se efectúa una segunda filtración a través de un filtro estéril inmediatamente antes del llenado (re-filtrado), según SOP N° 09-026: Proceso de filtración de inyectables.
- 12.70. La biocarga es monitoreada antes de esterilizar. Una vez culminado el proceso de elaboración, se recolecta muestra del producto elaborado antes del filtrado (granel) para análisis microbiológico: recuento bacteriano, esterilidad y endotoxinas, para tener límites de trabajo sobre la contaminación, inmediatamente antes de la esterilización, relacionados con la eficiencia del método a emplear. La prueba de biocarga, se practica en cada lote tanto de productos asépticamente llenados como de productos terminalmente esterilizados, según procedimientos SOP N° 09-026: Proceso de filtración de inyectables de filtración y SOP N° 32-008: Inspección de los procesos de fabricación y envasado en los departamentos de inyectables.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

12.71. La eficacia de cualquier nuevo procedimiento de procesamiento es validado. La validación se repite a intervalos regulares o cuando se hacen cambios significativos en el proceso o el equipo, según procedimiento SOP N° 41-007: Validación de procesos.

Esterilización

12.72. Los productos preparados para ser estériles, son previamente filtrados por un filtro estéril tipo membrana o cartucho de porosidad 0.45 micras, para la posterior esterilización terminal por calor húmedo en su envase final. Donde no es posible realizar la esterilización terminal por calentamiento debido a la inestabilidad de la formulación o a la incompatibilidad de un tipo de empaque, la esterilización del producto se efectúa mediante un filtro estéril de 0.22 micras (*ver punto 12.84*), de acuerdo a las instrucciones de elaboración descritas en la fórmula maestra del producto en cuestión.

12.73. Antes de adoptar cualquier proceso de esterilización, se demuestra, mediante mediciones físicas y por indicadores biológicos, como corresponda, su idoneidad para el producto y su eficacia en el logro de las condiciones de esterilización deseadas en todas las partes de cada tipo de carga a procesar, mediante la ejecución de validaciones al proceso, a objeto de asegurar la esterilidad del lote. Se posee una planificación anual registrada en el Plan Maestro de Validación para la calificación de los equipos autoclaves, estufas y túnel de esterilización- despirogenación, de las áreas de producción, para comprobar el correcto funcionamiento de los equipos en varias corridas. Con la calificación de los equipos empleados en el proceso de esterilización se demuestra documentalmente que los procesos de esterilización de materiales y productos realizados son efectivos, apoyándose en el histórico de productos aprobados bajo esa

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

condición. La validez del proceso es verificada en intervalos programados y siempre que se realicen modificaciones importantes al equipo. Se mantienen registros de los resultados, de acuerdo a lo establecido en el procedimiento SOP N° 41-007: Validación de procesos.

- 12.74. Se prueban diferentes cargas de esterilización y despirogenación durante la calificación de los equipos, según las rutinas de trabajo de los departamentos que apliquen, y se establecen patrones validados para distribuir uniformemente la carga durante los procesos de esterilización, de manera que todo el material sea sometido al tratamiento necesario y la esterilización sea eficaz.
- 12.75. Se emplean indicadores biológicos como un método adicional de control de la esterilización, y se adoptan precauciones estrictas para evitar la transferencia de contaminación microbiana a partir de los mismos.
- 12.76. Cada bandeja portadora de productos a esterilizar se identifica con el nombre del material y número de lote. Los productos que no hayan sido esterilizados se distinguen claramente de aquellos que ya lo fueron colocando una etiqueta “sin esterilizar”, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 14-024: Proceso de esterilización final de productos. Por otra parte, se garantiza un correcto flujo de los materiales esterilizados, mediante autoclaves de doble puerta empotrados en la pared, para evitar confusión entre los no esterilizados, y se sigue lo establecido en el instructivo de proceso flujo de materias primas, productos terminados, materiales y equipos del departamento de inyectables correspondiente.
- 12.77. Los registros de esterilización están disponibles para cada ciclo de esterilización, forman parte del expediente técnico del lote y son evaluados como parte del procedimiento de liberación del lote.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

Esterilización por calor húmedo

- 12.78. El proceso de esterilización por calor húmedo, se efectúa mediante el empleo de autoclaves, requerido para productos y materiales termoestables (tapones, uniformes, equipos de llenado y filtrado, entre otros a utilizar en las áreas estériles). La esterilización por calor húmedo, permite la eliminación de la mayoría de los microorganismos resistentes o viables, y es el método más usado y conveniente para la esterilización de agua, materiales húmedos y soluciones acuosas.
- 12.79. Los parámetros como temperatura, presión y tiempo, son utilizados para monitorear el proceso de esterilización. Durante el proceso de esterilización, toda la parte de la carga se pone en contacto con vapor saturado a la temperatura y tiempo requerido, es decir, la duración total del ciclo de esterilización toma en cuenta el tiempo necesario para llegar a la temperatura requerida por la carga a esterilizar. Las condiciones de operación fundamentalmente son de 121° C durante 20 minutos, a 15 libras de presión. Sin embargo, se pueden utilizar otras combinaciones de tiempo y temperatura, apropiadas a cada tipo o características del producto, según los requerimientos de la fórmula maestra-instrucciones de elaboración, envasado y empaque, de acuerdo a lo establecido en el procedimiento SOP N° 14-024: Proceso de esterilización final de productos.
- 12.80. Se garantiza la calidad microbiológica del vapor puro utilizado en el equipo autoclave/ túnel de esterilización/ despirogenación, mediante la colocación de un filtro de alta eficiencia.
- 12.81. Los artículos a esterilizar se envuelven en un material que permita la eliminación de aire y la entrada de vapor, para evitar la re-contaminación después de la esterilización. Además, se utiliza contenedores de acero

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

inoxidable especialmente diseñados para autoclave, que permiten que entre vapor y salga aire. En el caso de los productos a ser esterilizados, se encuentran sellados herméticamente antes de su esterilización, de manera que no es posible la contaminación.

Esterilización por calor seco

12.82. El proceso de esterilización, por calor seco se efectúa mediante el empleo de estufas o túnel de esterilización, requerido para materiales termoestables como viales o ampollas, a utilizar en el proceso de llenado de productos inyectables. Permite la eliminación de microorganismos viables y no viables como pirógenos y endotoxinas. El proceso incluye la circulación de aire filtrado dentro de la cámara, a través de un filtro de retención de microorganismo y el mantenimiento de una presión positiva para impedir la entrada de aire no estéril. Como parte del proceso de validación se emplean pruebas de reto, contaminando viales con una concentración conocida de endotoxinas, para el posterior análisis que permita asegurar la efectividad del proceso, según método analítico MA-MB025: Determinación de endotoxinas para la calificación de equipos de despirogenación.

Procesamiento aséptico y esterilización por filtración

12.83. El objetivo del procesamiento aséptico es mantener la esterilidad de un producto, tomando en cuenta: medio ambiente, personal, superficies críticas, esterilización del envase y su cierre, periodo máximo de espera del producto antes del llenado del envase final, y filtración por esterilización.

12.84. La esterilización por filtración no se considera suficiente cuando puede realizarse la esterilización en el envase final. Sin embargo, cuando el producto no se puede esterilizar en su envase final, la esterilización se

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

realiza por filtración a través de un filtro estéril tipo membrana esterilizante: de porosidad 0.22 micras (o menos) de tamaño de poro nominal, para garantizar la retención de microorganismos, pasando el producto a un recipiente previamente esterilizado. Estos filtros pueden eliminar la mayor parte de las bacterias y los hongos. Sin embargo, se toman muestras de producto filtrado para demostrar la eliminación de microorganismos, antes del llenado, según procedimiento SOP N° 09-026: Proceso de filtración de inyectables. La filtración se lleva a cabo lo más cerca posible del punto de llenado.

- 12.85. La integridad del filtro, empleado para la filtración de productos, se verifica antes de su utilización y se confirma inmediatamente después que se usó, mediante el método punto de burbuja, con la finalidad de asegurar la filtración conforme de los mismos, según procedimiento SOP N° 09-023: Prueba de integridad de filtros. El gas empleado para la prueba es nitrógeno, el cual tiene adaptado un filtro que garantiza su esterilidad.
- 12.86. El tiempo necesario para filtrar un volumen conocido de solución a granel y la diferencia de presión a utilizar en el filtro se determina durante la validación y cualquier divergencia significativa en estos durante la fabricación de rutina se registra e investiga, según procedimiento SOP N° 09-023: Prueba de integridad de filtros.
- 12.87. El filtro o membrana filtrante utilizado en los procesos de filtración son desechados, según el procedimiento SOP N° 33-001: Manejo integral de los desechos, ya que los mismos tienen contacto directo con el producto.
- 12.88. El filtro no afecta al producto, ya sea porque elimine ingredientes o por que libere sustancias. Las propiedades de liberación de fibras de los filtros son

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

mínimas (prácticamente cero). Bajo ninguna circunstancia se emplean fibras que contengan asbesto.

Acabado de productos estériles

- 12.89. Los envases se cierran mediante métodos validados adecuadamente, según procedimiento SOP N° 41-007: Validación de procesos. El 100% de los envases cerrados por fusión como, por ejemplo, las ampollas son sometidas a una prueba de hermeticidad, después del proceso de llenado a fin de garantizar el sellado conforme y por consiguiente la esterilidad del producto, de acuerdo al procedimiento SOP N° 09-011: Prueba de hermeticidad en el 100 % de las ampollas.
- 12.90. El sistema de cierre de viales llenados asépticamente no está totalmente terminado hasta que el sello de aluminio haya sido insertado en el vial taponado. Por tanto, el proceso de sellado se realiza tan pronto como sea posible después de insertar el tapón, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 14-023: Proceso de llenado y sellado de viales.
- 12.91. Dado que el equipo utilizado para sellar los viales puede generar grandes cantidades de partículas no viables, éste se coloca en una estación separada del área de llenado, dotada de una extracción de aire adecuada.
- 12.92. El tapado de los viales se lleva a cabo como un proceso aséptico utilizando tapones esterilizados. Todos los viales tapados son mantenidos en todo momento bajo condiciones de grado A hasta completar el proceso de sellado.
- 12.93. Los viales que no tienen tapón o cuyo tapón ha sido desplazado son rechazados antes del proceso de sellado.
- 12.94. Se utilizan equipos de sellado con tecnología apropiada y se implementa el uso de barreras de restricción del acceso o aisladores para minimizar las

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	4. Normativas	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

intervenciones humanas, el contacto directo con los viales y evitar la contaminación microbiana.

- 12.95. Los productos inyectables son inspeccionados al 100% para detectar contaminación tanto interna como externa u otros defectos. La inspección ocular se efectúa en condiciones ambientales y de iluminación adecuada y controlada. El personal que realizan la inspección es sometido a exámenes periódicos de la vista, y se le permite hacer recesos frecuentes durante la inspección, 10 minutos por cada hora. Los resultados de la inspección son registrados, según lo establecido en el procedimiento SOP N° 16-017: Control óptico de productos inyectables líquidos y liofilizados en ampollas y viales.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código: MAC-001	5. Glosario		
Fecha de vigencia: XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal	Página:

5. Glosario

- **Acción correctiva:** Cualquier acción a ser tomada cuando resultados de monitoreos indican una pérdida de control.
- **Almacenamiento:** El almacenamiento de los productos farmacéuticos y los materiales hasta su punto de uso.
- **Área:** Cuarto o conjunto de cuartos con espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas.
- **Área aséptica:** Área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de los límites preestablecidos el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente.
- **Área controlada:** Un área dentro de la instalación en la que se definen condiciones ambientales específicas y procedimientos son definidos, controlados y monitoreados para prevenir la degradación o contaminación cruzada del producto.
- **Área limpia (sala limpia):** Es un área (o sala) con un control ambiental definido en cuanto a partículas y contaminación microbiana; es construido y usado de tal manera que se reduzca la introducción, generación y retención de contaminantes dentro de ella.
- **Aseguramiento de calidad:** Conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza, de que un producto o servicio cumple con las especificaciones técnicas.
- **Atributo crítico de la calidad:** Una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que debe estar dentro de un límite apropiado, rango o distribución, para garantizar la calidad del producto deseada.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	5. Glosario	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

- **Auditoría:** Proceso sistemático, independiente y documentado para determinar si las actividades y sus resultados cumplen las disposiciones establecidas.
- **Buenas prácticas de manufactura (BPM):** Conjunto de procedimientos, actividades, condiciones, controles de tipo general que se aplican en los establecimientos que elaboran productos químicos, farmacéuticos, biológicos, aditivos o alimenticios para uso en animales o consumo por éstos, con el objeto de disminuir los riesgos de contaminación física, química o biológica, sin perjuicio de otras disposiciones legales aplicables en materia de salud pública.
- **Calibración:** Es el proceso de comparar los valores obtenidos por un instrumento de medición con la medida correspondiente de un patrón de referencia (o estándar). Según la Oficina Internacional de Pesas y Medidas, la calibración es una operación que, bajo condiciones específicas, establece en una primera etapa una relación entre los valores y las incertidumbres de medida provistas por estándares e indicaciones correspondientes con las incertidumbres de medida asociadas y, en un segundo paso, usa esta información para establecer una relación para obtener un resultado de la medida a partir de una indicación.
- **Calificación:** Es el planeamiento, realización y registro de las pruebas realizadas al equipo y sistema, lo cual forma parte del proceso de validación, con el fin de demostrar que éste se desempeñará según se ha previsto.
- **Calificación de diseño (DQ):** La calificación de diseño (DQ, por sus siglas en inglés) es la revisión documentada de los planos y especificaciones técnicas para dar conformidad del diseño con respecto al proceso, fabricación y reglamentos de las buenas prácticas de manufactura.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	5. Glosario	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

- **Calificación de instalación (IQ):** La calificación de instalación (IQ, por sus siglas en inglés) es la verificación documentada de que los locales, sistemas de soporte y equipos han sido construidos e instalados de acuerdo con las especificaciones de diseño previamente aprobadas.
- **Calificación de operación (OQ):** La calificación de operación (OQ, por sus siglas en inglés) es la evidencia documentada de verificación que los equipos operan de acuerdo a especificaciones de diseño, dentro de sus rangos de operación normal y que se desempeña según se ha previsto durante todo el rango de operación previamente determinado.
- **Calificación de desempeño (PQ):** La calificación de desempeño (PQ, por sus siglas en inglés) es la evidencia documentada de verificación que el proceso y/o los procesos totales relacionados al sistema funcionan según lo previsto, dentro del rango de operación previamente determinado, de forma consistente.
- **Cambios de aire por hora (ACPH):** El volumen de aire suministrado a un área, en m³ / H, dividido por el volumen del área, en m³.
- **Campaña de producción:** Serie de lotes fabricados en un lapso de tiempo.
- **Cascada de presión:** Es el proceso a través del cual el aire fluye desde un área, la cual es mantenida a alta presión, a otra área de menor presión.
- **Concentración:** Cantidad del principio activo o inmunógeno presentes en los productos farmacéuticos o biológicos expresada como peso/peso total, peso/volumen, unidad de dosis/volumen o título.
- **Condiciones de operación:** Es la condición donde la instalación se encuentra funcionando según el procedimiento de operación definido con el número especificado de personal trabajando, o sea, condiciones normales de operación.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	5. Glosario	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

- **Condiciones de reposo:** Es la condición donde la instalación cuenta con el equipamiento de producción instalado y operando pero no con el personal de producción presente.
- **Contaminación:** Presencia de entidades o agentes físicos, químicos o biológicos indeseables.
- **Contaminación cruzada:** Presencia de entidades o agentes físicos, químicos o biológicos indeseables, procedentes de un proceso o producto diferente.
- **Contenedor:** Un contenedor para uso farmacéutico es un artículo que posee o está destinado a contener y proteger el producto y está o puede estar en contacto directo con él. El cierre es una parte del contenedor. El contenedor y su cierre deben no interactuar físicamente o químicamente con la sustancia dentro para no alterar su calidad.
- **Control:** El estado en el cual se han seguido los procedimientos correctos y en el cual se están cumpliendo los criterios establecidos.
- **Controlar:** Realizar todas las acciones necesarias para asegurar el cumplimiento de los criterios establecidos en un plan HACCP.
- **Control de calidad:** Conjunto de técnicas y actividades planeadas y sistemáticas, realizadas para verificar el cumplimiento de las especificaciones técnicas de un producto.
- **Control de cambios:** Es un sistema formal mediante el cual representantes calificados, provenientes de disciplinas (áreas) apropiadas revisan los cambios actuales o propuestos que puedan afectar el estado validado del sistema. La intención es determinar las acciones necesarias que pudieran asegurar que el sistema se mantenga en un estado validado.
- **Controles en proceso:** Controles efectuados durante la producción con el fin de monitorear, y si fuera necesario, ajustar el proceso para asegurar que

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	5. Glosario	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

el producto esté conforme a las especificaciones. El control del medio ambiente o del equipo puede también considerarse como parte del control en proceso.

- **Cuarentena:** Estado de las materias primas o de envasado, o materiales intermedios, o productos a granel o terminados, aislados por medios físicos o por otros medios eficaces, mientras se espera una decisión acerca de su liberación, rechazo o re-procedimiento.
- **Desactivación:** Proceso que se efectúa a equipos, áreas y utensilios, previa limpieza, cuando el último producto procesado fue un antibiótico o endocrino, haciendo uso de un agente desactivante para eliminar o reducir a límites permisibles las trazas de principio y evitar contaminación cruzada en los nuevos lotes de producto a procesar.
- **Desviación:** El no cumplimiento de un límite crítico.
- **Envasado:** Todas las operaciones, incluyendo las de llenado y etiquetado, a las que tiene que ser sometido un producto a granel para que se convierta en un producto acabado. El llenado estéril no sería considerado normalmente como parte del envasado, ya que se entiende por producto a granel el contenedor primario lleno, pero que aún no haya sido sometido al envasado final.
- **Esclusa (airlock):** Es un espacio abierto con dos o más puertas, que se interpone entre dos o más cuartos; por ejemplo de diferentes grados de limpieza, con el propósito de controlar el flujo de aire entre estos cuando se necesita ingresar a alguno de ellos. Una esclusa está diseñada para ser usada tanto por personas como para materiales.
- **Especificaciones:** Documento que escribe detalladamente las condiciones que deben reunir los productos o materiales usados u

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	5. Glosario	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

obtenidos durante la fabricación, hasta obtener el producto terminado. Las especificaciones sirven de base para la evaluación de la calidad.

- **Especificaciones técnicas:** Conjunto de características que le confieren a un producto la capacidad de satisfacer las necesidades para las que fueron creadas.
- **Esterilidad:** Ausencia de microorganismos vivos.
- **Esterilización:** Destrucción y/o remoción de toda forma de vida por medio de agentes físicos o químicos.
- **Etiqueta:** Conjunto de dibujos, figuras, leyendas e indicaciones específicas, grabadas o impresas en envases y embalajes.
- **Etiquetado:** La acción que implica la selección de la etiqueta correcta, con la información requerida, seguido por el despeje de la línea y la aplicación de la etiqueta.
- **Excipiente:** Una sustancia, distinta a la sustancia activa, que ha sido apropiadamente evaluada su seguridad y se incluye en un sistema de administración de fármacos para ayudar en el procesamiento del sistema de administración de fármaco durante su fabricación; protege, sostiene o mejora la estabilidad, bio-disponibilidad, o aceptabilidad del paciente; ayuda en la identificación de productos; mejora cualquier otro atributo de seguridad y la eficacia global del fármaco durante el almacenamiento o el uso.
- **Expediente técnico de lote:** Todos los documentos o registros relacionados con la fabricación de un lote de producto a granel o producto terminado. Estos documentos contienen una historia de cada lote del producto y las circunstancias pertinentes a la calidad del producto final.
- **Fabricación:** Todas las operaciones que incluyan la adquisición de materiales y productos, producción, control de la calidad, autorización de circulación,

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	5. Glosario	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal Página:

almacenamiento, embarque de productos acabados, y los controles relacionados con estas operaciones.

- **Fecha de expiración:** Fecha que señala el final del periodo de eficacia del o los principios activos del medicamento y a partir de la cual no deben administrarse, esta fecha podrá extenderse con base en el análisis del producto y estudios de estabilidad.
- **Fecha de re-análisis:** La fecha en la que un material debe ser re-examinado para asegurarse de que sigue siendo adecuado para su uso.
- **Flujo turbulento:** El flujo turbulento o flujo de aire no unidireccional, es la distribución del aire que se introduce en un espacio controlado y luego se mezcla con el aire del ambiente mediante inducción.
- **Flujo de aire unidireccional:** El flujo de aire unidireccional es un flujo de aire rectificado que cae a velocidad constante y en corriente casi paralela, sobre una sección de la zona limpia.
- **Formas farmacéuticas inyectables:** Los preparados inyectables están constituidos por soluciones, emulsiones, suspensiones preparaciones para infusión, polvos para uso parenteral o implantes estériles, envasados en recipientes que conservan la esterilidad del contenido, destinados a la administración parenteral, esto es, debajo o a través de una o más capas de piel o mucosa.
- **Formas farmacéuticas líquidos:** Son disoluciones, suspensiones o emulsiones que contienen uno o más fármacos en un vehículo apropiado y que están destinados a ser ingeridas sin diluir o previa dilución. También pueden prepararse de forma extemporánea antes de su ingestión a partir de polvos o granulados y de un vehículo apropiado. Los vehículos más apropiados son el etanol, la glicerina, el propilenglicol y el agua purificada.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código: MAC-001	5. Glosario		
Fecha de vigencia: XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal	Página:

- **Formas farmacéuticas semi-sólidos:** Son preparados farmacéuticos muy heterogéneos, caracterizados por su consistencia semi-sólida, están destinadas a ser aplicadas sobre la piel o sobre ciertas mucosas con el fin de ejercer una acción local o dar lugar a la penetración cutánea de los medicamentos que contienen. Constan de un excipiente, sencillo o complejo, en cuyo seno se disuelven o se dispersan los principios activos. Existen varias categorías según sus características fisicoquímicas y su consistencia más o menos blanda, en las que se encuentran: pomadas propiamente dichas (constan de un excipiente de una sola fase en el que se puede dispersar sólidos o líquidos y se encuentran las hidrófobas, absorbentes de agua, hidrófilas.); las cremas (son pomadas multifásicas constituidas por dos fases, una lipofila y otra acuosa); los geles (formados por líquidos gelificados con ayuda de agentes apropiados y se encuentran las hidrófobos y hidrófilos); las pastas (contienen elevadas proporciones de sólidos finamente dispersos en el excipiente por lo que, generalmente, su consistencia es bastante elevada).
- **Fórmula maestra:** Documento o conjunto de documentos que especifican las materias primas con sus cantidades y materiales de empaque y que incluyen una descripción de los procedimientos y precauciones que deben tomarse para producir una cantidad específica de un producto terminado, como también las instrucciones para el proceso y el control durante el proceso.
- **Desinfección:** Proceso mediante el cual se destruyen o inactivan los microorganismos, mediante la aplicación directa de agentes físicos o químicos.
- **Garantía de la calidad:** Es el conjunto de medidas que se adoptan para asegurar que los insumos empleados en la fabricación sean de la calidad requerida para el uso al que están destinados.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	5. Glosario	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

- **Humedad relativa:** Es la relación entre la presión de vapor de agua en el aire y la presión saturada del vapor de agua del aire a la misma temperatura, expresada en porcentaje. De manera más simple es la relación de la masa de agua en el aire, respecto a la masa al 100% de saturación, a determinada temperatura.
- **Indicadores biológicos:** Son preparaciones estandarizadas de microorganismos seleccionados para comprobar la efectividad de los procesos de esterilización.
- **Ingrediente farmacéutico activo (API):** Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a ser utilizadas en la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica y que, cuando se usa en la producción de un fármaco, se convierte en un ingrediente activo de dicho medicamento. Tales sustancias están destinadas a proporcionar actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de la enfermedad, o para afectar la estructura y función del cuerpo.
- **Instalación:** Es un ambiente del edificio dentro del cual la instalación de área limpia y el control de las condiciones ambientales operan juntas mediante una infraestructura de soporte.
- **Instrucciones de elaboración:** Son las instrucciones autorizadas oficialmente para cada producto y tamaño de lote que vaya a ser fabricado. En donde se describe o hace referencia a: Nombre completo del producto, con el código y referencia del producto, dado en las especificaciones, descripción de la forma farmacéutica, dosis, contenido de principio activo y tamaño del lote, contiene todas las informaciones de especificaciones del producto, precauciones previas a considerar para efectuar el proceso, la descripción detallada, paso a paso, de las instrucciones del proceso. (Ejemplo: chequeo de materiales,

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código: MAC-001	5. Glosario		
Fecha de vigencia: XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal	Página:

preparamiento, secuencia de la adición de materiales, tiempo de mezcla, temperaturas etc.), para que el operario al recibir el documento sepa exactamente lo que debe hacer, así mismo describe las instrucciones para los controles en proceso, y límites de aceptación.

- **Instrucciones de envasado-empaque:** Son las instrucciones autorizadas oficialmente para cada producto, tamaño del envase y tipo de producto. En donde se describe o hace referencia a: El nombre del producto, descripción de su forma farmacéutica, potencia y método de aplicación (cuando corresponda), descripción de los materiales de acondicionamiento y empaque (cantidades, tamaños y tipos), con el código o número de referencia relacionados con las especificaciones para cada material de envasado-empaque, precauciones previas a considerar para efectuar el proceso, una descripción detallada, paso a paso, de la operación de envasado y empaque y de los equipos a ser utilizados, y detalles sobre los controles requeridos, con instrucciones para el muestreo y los límites de aceptabilidad.
- **Liberación de lote:** Consiste en autorizar la circulación de los lotes del producto acabado para su venta- comercialización, una vez se haya demostrado la conformidad del producto con las especificaciones establecidas.
- **Límite de acción:** El límite de acción se alcanza cuando el criterio de aceptación de un parámetro determinado ha sido sobrepasado. Los resultados fuera de límite requieren de una acción e investigación especificada previamente.
- **Límite de alerta:** El límite de alerta se alcanza cuando el rango normal de operación de un parámetro crítico ha sido sobrepasado, este límite indica que se necesitan tomar medidas correctivas para evitar alcanzar el límite de acción.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código: MAC-001	5. Glosario		
Fecha de vigencia: XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal	Página:

- **Límites de operación:** Son los valores mínimo y/o máximo que permitirán asegurar la obtención del producto dentro de sus requerimientos de seguridad.
- **Limpieza:** Acción de eliminar suciedad causada por partículas físicas, microbiológicas y químicas, mediante un procedimiento que combine, de forma variable, los cuatro factores siguientes: acción mecánica, acción química, tiempo y temperatura.
- **Lote:** Es una cantidad definida de materia prima, material de envasado, o producto procesado en un solo proceso o en una serie de procesos, de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, que se caracterice por la homogeneidad que se busca en el producto. A veces es preciso dividir un lote en una serie de sub-lotes, que más tarde se juntan de nuevo para formar un lote final homogéneo.
- **Mantenimiento correctivo:** Es el destinado a reparar o poner en condiciones de funcionamiento equipos o instalaciones que dejaron de funcionar o están dañados.
- **Mantenimiento preventivo:** Es el destinado a la conservación de equipos o instalaciones mediante realización de revisión y reparación que garanticen su buen funcionamiento y fiabilidad.
- **Manufactura:** Operaciones involucradas en la producción de químicos, farmacéuticos y biológicos veterinarios, desde la recepción de materiales hasta su liberación como producto terminado.
- **Materia prima:** Toda sustancia de calidad empleada en la fabricación de un producto, excluyendo los materiales de envasado y empaque. Son extraídas de la naturaleza u obtenidos de manera sintética y son transformados para elaborar bienes de consumo o productos terminados.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	5. Glosario	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

- **Materiales:** Término que abarca los insumos y material de empaque.
- **Material de embalaje:** Cualquier material, incluyendo el material impreso, empleado en el embalaje de un producto farmacéutico, pero excluyendo cualquier embalaje exterior utilizado para el transporte o envío.
- **Material de envasado o de empaque:** Cualquier material, incluyendo el material impreso, empleado en el envasado de un producto farmacéutico, excluyendo todo envase exterior utilizado para el transporte o embarque. Los materiales de envasado se consideran primarios cuando están destinados a estar en contacto directo con el producto, y secundarios cuando no lo están.
- **Monitoreo:** El acto de conducir una secuencia planeada de observaciones o mediciones de parámetros de control para reconocer si un PCC está bajo control.
- **Normas BPM:** Constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.
- **Número de lote:** Es una combinación definida de número y letras que responden a una codificación que permite identificar el lote: mes, año de fabricación y número de serie.
- **Orden de Empaque:** Es la solicitud para efectuar el proceso de acondicionamiento primario o secundario de un determinado producto, donde se hace referencia a nombre completo del producto, con el código, número de lote, descripción de la forma farmacéutica, dosis, contenido de principio activo y tamaño del lote, así como la lista de todos los materiales a ser utilizados (material de acondicionamiento primario o secundario como estuches;

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	5. Glosario	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

incluyendo cajas para el embalaje), con su código, cantidad a utilizar y unidad de manejo; y cualquier otra información que se considere necesaria.

- **Orden de Producción:** Es la solicitud para producir determinado producto, donde se hace referencia a nombre completo del producto, con el código, número de lote, descripción de la forma farmacéutica, dosis, contenido de principio activo y tamaño del lote, así como la lista de todos los materiales a ser utilizados (materias primas), con su código, cantidad a dispensar, unidad de medida, formula unitaria y formula industrial para un tamaño de lote específico, y cualquier otra información que se considere necesaria.
- **Parámetros o componentes críticos:** Es un parámetro de procesos (tales como temperatura o humedad) que afectan la calidad del producto, o un componente que puede tener un impacto directo sobre la calidad del producto.
- **Persona autorizada:** Persona responsable de autorizar la liberación de los lotes del producto terminado para su venta.
- **Plan maestro de validación (VMP):** El plan maestro de validación (VMP, por sus siglas en inglés), es un documento de alto nivel, el cual establece un plan paraguas de validación para todo el proyecto, y es usado como guía por el equipo de proyectos como fuente y planeamiento técnico (también conocido como plan maestro de calificación).
- **Procedimientos:** Descripción de las operaciones que deban realizarse, las precauciones que deban tomarse y las medidas que deban aplicarse relacionadas directa o indirectamente con la fabricación de un medicamento.
- **Procedimiento de Operación Estándar (SOP's):** Procedimiento escrito autorizado que contiene instrucciones para realizar operaciones que no necesariamente son específicas para un producto o material determinado, sino de naturaleza más general (por ejemplo: manejo, mantenimiento, y limpieza de

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	5. Glosario	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

equipos; comprobación; limpieza de instalaciones, y control ambiental; muestreo, e inspección). Algunos procedimientos de esta naturaleza pueden utilizarse como complemento de la documentación específica para un producto, sea ésta una documentación maestra o referente a la producción de lotes.

- **Procesamiento aséptico:** Proceso diseñado y conducido a través de técnicas que reducen al mínimo el riesgo de contaminación microbiológica para la obtención de un producto estéril. Se emplea, generalmente, en el procesamiento de productos termolábiles.
- **Proceso crítico:** Proceso expuesto a mayor riesgo que puede causar variación en la calidad del producto galénico o recurso terapéutico natural.
- **Producción:** Todas las operaciones involucradas en la preparación de un producto, desde la recepción de los materiales, a través del proceso y el envasado, hasta llegar al producto terminado.
- **Producto:** Es el resultado de un proceso específico.
- **Producto en granel:** Todo producto que ha completado todas las etapas de producción, pero sin incluir el envasado y empaque final.
- **Producto estéril:** Producto que requiere esterilidad, la cual es diseñada y garantizada a través de la validación. El mismo puede obtenerse a partir de un procesamiento aséptico o mediante un proceso con esterilización en el envase final, esta calidad corresponde tanto a ingredientes activos farmacéuticos como para producto terminado.
- **Producto farmacéutico:** Sustancia simple o compuesta, natural o sintética empleada para el diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades de los seres humanos o para modificar una función fisiológica de seres humanos. Es considerado también, como todo medicamento destinado al uso

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	5. Glosario	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

humano, o todo producto veterinario administrado a animales de los que se obtienen alimentos, presentado en su forma farmacéutica definitiva o como materia prima destinada a usarse en dicha forma farmacéutica, cuando está legalmente sujeto a inspección en el estado miembro exportador y en el estado miembro importador.

- **Producto no conforme:** Producto químico, farmacéutico o biológico que no cumple con las especificaciones establecidas por el elaborador, pudiendo ser producto de devolución o reacondicionamiento.
- **Producto terminado:** Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el empaquetado en su envase final y etiquetado, que se encuentra listo para su distribución, venta, conservación y administración al paciente.
- **Proveedor:** Una persona que proporciona productos farmacéuticos y materiales bajo pedido. Los proveedores pueden ser agentes, intermediarios, distribuidores, fabricantes o comerciantes. Siempre que sea posible, los proveedores deben ser autorizados por una autoridad competente.
- **Punto de extracción:** Extracción de aire para remover polvo, cuyo punto de extracción está ubicado lo más cerca posible de la fuente de origen del polvo.
- **Recuperación:** Introducción, en forma total o parcial, de lotes anteriores, que tengan la calidad exigida, en otro lote en una etapa definida del proceso de fabricación.
- **Reproceso:** Reelaboración de todo o parte de un lote de producto de calidad inaceptable en una etapa definida de la producción de tal forma que su calidad se eleve hasta ser aceptable, por medio de una o más operaciones adicionales.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código:	MAC-001	5. Glosario	
Fecha de vigencia:	XXX	Edición Nº: 01-16	Revisión: Septenal Página:

- **Retrabajos:** Una modificación al proceso original o realización de proceso adicionales, usando métodos, componentes y condiciones diferentes de los aprobados inicialmente para su aplicación.
- **Sanitización:** Es un proceso aplicable a la limpieza por el cual el número de contaminantes que se encuentran en la superficie orgánica se reduce a un nivel de seguridad.
- **Sistema cerrado:** Es un sistema diseñado de forma tal que no permite el intercambio entre el ambiente externo y el producto en proceso y viceversa. Además, debe permitir la adición, extracción y muestreo garantizando la hermeticidad.
- **Sistema de apoyo crítico:** Sistema ingeniero que apoya las actividades de fabricación de productos farmacéuticos teniendo una incidencia directa en la calidad final de los mismos; por ejemplo, sistemas para la producción de agua purificada y para inyección, para el acondicionamiento, calefacción y ventilación de aire, para la producción de vapor limpio, para la producción de aire comprimido limpio.
- **Sustancia o producto peligroso:** Un producto o sustancia que pueda presentar un riesgo sustancial de daño a la salud o al medio ambiente.
- **Trazabilidad:** Es el conjunto de aquellos procedimientos preestablecidos que permiten conocer el histórico, la ubicación y la trayectoria de un producto o lote de productos a lo largo de la cadena de suministros en un momento dado, a través de herramientas determinadas.
- **Unidad de tratamiento de aire** (Air-handling unit): La unidad de tratamiento de aire (AHU, por sus siglas en inglés) sirve para acondicionar el aire y proveer el desplazamiento requerido de este dentro de una instalación.

Empresa Farmacéutica XXX		MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO	
Título:	Manual Práctica Adecuadas de Fabricación de un Laboratorio Farmacéutico		
Código: MAC-001	5. Glosario		
Fecha de vigencia: XXX	Edición N°: 01-16	Revisión: Septenal	Página:

- **Validación:** Comprobación y verificación de la efectividad, reproducibilidad de una técnica, una operación o un proceso.
- **Verificación:** Confirmación mediante la aportación de evidencia objetiva de que se han cumplido los requisitos especificados.

ANEXO MAC-001-A01
Guía de Inspección

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
Capítulo I: Garantía de calidad de los medicamentos. Consideraciones generales				
1.1.	¿Existe una política de garantía de la calidad definida y está documentada?			
1.1.	¿Se desarrolla, establece y aplica una política de garantía de la calidad, con la finalidad de ofrecer medicamentos de calidad, seguros y eficaces?			
1.1.	¿La política de calidad es divulgada en todos los niveles?			
1.1.	¿Existen registros?			
1.2.	¿Se poseen evidencia documentada del compromiso de la alta dirección para el cumplimiento de la política de la calidad?			
1.2.	¿Existen procedimientos de auto-inspección y/o auditoría de calidad mediante el cual se evalúe regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de la garantía de la calidad?			
1.2.	¿Se efectúan revisiones por la dirección, para evaluación y mejora continua de los procesos? ¿Se mantienen registros?			
1.3.	El sistema de garantía de calidad asegura que: ¿Los medicamentos se diseñan y desarrollan de forma que se tenga en cuenta lo requerido por las Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF)?			
Capítulo II: Prácticas adecuadas de fabricación de productos farmacéuticos (PAF)				
2.1.	Bajo las prácticas adecuadas de fabricación de productos farmacéuticos, la industria farmacéutica, cumple los principios siguientes:			
2.1.	a) Uso de materias primas, materiales de envase y materiales de empaque de proveedores aprobados, previamente analizados y considerados conformes por el departamento de Control de Calidad			
2.1.	b) Procesos de fabricación y empaque en áreas limpias, clase 100.000 para medicamentos no estériles y clase 10.000 y 100 para los estériles			
2.1.	c) Equipos calificados			
2.1.	d) Instrumentos calibrados			
2.1.	e) Procesos validados			
2.1.	f) Personal calificado, entrenado y capacitado periódicamente			
2.1.	g) Laboratorios y equipos adecuados para efectuar los controles en proceso			
2.1.	h) Fórmulas maestras y procedimientos de fabricación definidos claramente, debidamente aprobados			
2.1.	i) Documentos controlados			
2.1.	j) Registro de toda acción realizada, debidamente firmados y guardados en las historias de lotes.			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
2.1.	k) Registros de las historias de lote			
2.1.	l) Investigación exhaustiva de las desviaciones ocurridas para evitar su recurrencia.			
2.1.	m) Revisión completa de las historias de lote antes de liberar los productos a la venta o distribución			
2.1.	n) Almacenamiento de las historias de lote por un período de tiempo de un año después de su fecha de expiración.			
2.1.	o) Correcto almacenamiento y distribución de los productos.			
2.1.	p) Aplicación de un sistema de retiro de cualquier producto no conforme o de calidad dudosa, sea en la etapa de suministro o de venta, así como la evaluación de toda queja contra un producto ya comercializado			
Capítulo III: Sanitización e higiene				
3.1.	¿Se mantiene alto nivel de higiene y saneamiento en todos los aspectos de la fabricación de productos farmacéuticos? Abarcando: personal, instalaciones, equipos, recipientes y materiales?			
3.1	Existen programas de saneamiento y limpieza, a través de Procedimientos Estándar de Operación (POE's), siguientes:			
3.1.	<ul style="list-style-type: none"> • Limpieza, desinfección de equipos, utensilios, contenedores o recipientes utilizados para almacenar materias primas, productos a granel o semi-terminados 			
3.1.	<ul style="list-style-type: none"> • Desactivación de trazas de principio activo que puedan quedar en equipos, y utensilios de trabajo 			
3.1.	<ul style="list-style-type: none"> • Lavado, esterilización y despirogenación de material de empaque primario (ampollas, viales, tapones y sellos) 			
3.1.	<ul style="list-style-type: none"> • Esterilización de materiales, uniformes y equipos empleados en el filtrado y llenado de los productos inyectables 			
3.1.	<ul style="list-style-type: none"> • Manejo integral de los desechos y residuos no utilizables 			
3.1.	<ul style="list-style-type: none"> • Pre-tratamiento y tratamiento de agua desmineralizada y agua destilada, utilizadas para la fabricación de las especialidades farmacéuticas 			
3.1.	<ul style="list-style-type: none"> • Control de plagas rastreras y roedores 			
3.1.	<ul style="list-style-type: none"> • Flujo del Personal y de los materiales 			
3.1.	<ul style="list-style-type: none"> • Normas de higiene del personal 			
3.2.	¿Se mantienen registros de las operaciones de saneamiento e higiene?			
3.2.	¿El personal es capacitado en normas de higiene a cumplir? ¿Se mantienen registros?			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
Capítulo IV: Personal				
4.1.	La empresa cumple con los siguientes requisitos:			
4.1.	a) ¿Se cuenta con un número suficiente de empleados que posean la experiencia y las calificaciones adecuadas?			
4.1.	a) ¿Se demuestra la calificación y experiencia suficiente?			
4.1.	b) ¿Las personas contratadas cumplen los requerimientos establecidos en el perfil de la posición de las correspondientes descripciones de cargo?			
4.1.	c) ¿El establecimiento dispone organigramas vigentes que involucra todas las áreas? ¿Establece los niveles jerárquicos e interrelación entre los departamentos?			
4.1.	d) ¿Están claramente definidas y documentadas las funciones o responsabilidades del personal en las descripciones de cargo?			
4.1.	e) ¿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?			
4.1.	f) ¿En las descripciones de cargo del personal responsable (Gerentes o Jefes), se especifica el nivel de autonomía y autoridad que poseen para el desarrollo de sus funciones? ¿Se tienen definidas las suplencias del personal principal Gerentes y/o Jefes?			
4.1.	g) ¿Todo el personal conoce los principios que rigen las BPM, incluyendo las instrucciones de higiene relevantes a sus necesidades? ¿Registros?			
4.1.	h) ¿Se adoptan medidas necesarias para impedir el ingreso de personas no autorizadas a las áreas de producción, almacenamiento, y control de la calidad?			
4.1.	i) ¿Existen letreros o avisos alusivos de prohibición referente al ingreso de personas no autorizadas a las áreas?			
4.1.	j) ¿Existe evidencia que el personal conoce las normas e instrucciones para el ingreso a las áreas productivas?			
4.1.	k) ¿Las áreas de producción, control de calidad y almacenes están delimitadas? ¿No se encuentran comunicadas con el resto de las áreas?			
4.2.	¿Se ha designado personal principal para supervisar la producción y calidad de los productos farmacéuticos?			
4.2.	¿El personal principal incluye: Gerente de Producción, Gerente de Planta, Gerente de Control de Calidad y Gerente de Aseguramiento de la Calidad y Gerente de Validación? ¿Dichas figuras se encuentran incluidas dentro del organigrama de la empresa?			
4.2.	¿Los cargos principales están ocupados por personal			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
	farmacéutico o profesionales calificados, contratados a tiempo completo, con funciones independientes entre sí? ¿Poseen suficiente autoridad para desempeñar sus funciones?			
4.2.	¿Se tienen descripciones de cargo donde se especifican las funciones del personal principal: Gerente de Producción, Gerente de Planta, Gerente de Control de Calidad y Gerente de Aseguramiento de la Calidad y Gerente de Validación?			
4.3.	<p>Cumplen el Gerente de Producción, Gerente de Planta, Gerente de Aseguramiento de la Calidad, Gerente de Control de la calidad y Gerente de Validación con responsabilidades compartidas, las cuales son las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autorización de procedimientos escritos u otros documentos, incluyendo modificaciones; • Vigilancia y control del lugar de fabricación; • Higiene de la planta; • Validación del proceso y calibración de los instrumentos de análisis; • Capacitación, abarcando los principios de la garantía de calidad y su aplicación; • Aprobación y vigilancia de proveedores de materiales; • Aprobación y vigilancia de los fabricantes contractuales; • Establecimiento y monitoreo de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos; • Realización y evaluación de los controles en proceso; • Retención de registros; • Vigilancia del cumplimiento de las exigencias de las BPM; • Inspección, investigación y obtención de muestras con el fin de controlar los factores que pudiesen influir en la calidad de los productos; • Establecimiento, implementación y mantenimiento del sistema de calidad; • Supervisión de las auditorías internas regulares o auto inspecciones; • Participación en las auditorías externas (auditorías del proveedor); 			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
	<ul style="list-style-type: none"> • Participación en auditorías de Terceras Partes (MPPS); • Participación en los programas de validación. 			
4.4.	¿El personal autorizado para la liberación de productos al mercado, asegura se cumplieron los requisitos de autorización de venta y fabricación para el lote de producto en cuestión, según BPM y procedimiento aprobado?			
4.5.	¿Se designan las instancias autorizadas o responsables de la liberación de un lote de producto para comercialización?			
4.5.	¿El proceso de liberación de lotes se efectúa a través de un procedimiento documentado y aprobado?			
4.6.	¿Se delega la función de aprobar la liberación de un lote de producto a alguien con la formación y experiencia apropiadas, normalmente de la Gerencia de aseguramiento de la calidad, a través de la revisión del lote?			
4.6.	¿Se demuestra la calificación y competencia del personal con base a la educación, formación, habilidades y experiencias?			
Capítulo V: Capacitación				
5.1.	¿La empresa cuenta con personal calificado?			
5.2.	¿Existen procedimientos o programa de capacitación para los empleados de nuevo ingreso y permanentes, específico de acuerdo a sus funciones y atribuciones asignadas?			
5.2.	¿Existen registros de los programas de capacitación?			
5.3.	¿Se evalúa continuamente el desempeño del personal dentro de la empresa, para establecer las necesidades de adiestramiento, capacitación y desarrollo del personal?			
5.4.	¿Se mantienen registros de la capacitación (cursos, entrenamientos) recibidos por el personal?			
5.4.	¿Se mantienen registros de la evaluación de la eficacia de los entrenamientos impartidos?			
5.4.	¿Se cuenta con programas especiales de capacitación para el personal que trabaja en áreas donde existe peligro de contaminación, como por ejemplo, las áreas limpias y se dispone de los registros de dichas capacitaciones?			
5.5.	¿Se encuentra restringido el acceso a las áreas de producción a personal diferente involucrado en la manufactura?			
5.5.	¿En caso de ser, inevitable son informadas de antemano, acerca de las exigencias de higiene personal y de uso de ropas adecuadas?			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
5.6.	¿Todos los proveedores subcontratados o que presten servicios que puedan influir en la integridad de los productos, como mantenimiento, técnicos, calibración, limpieza, fumigación, transporte y salud son seleccionados, evaluados y calificados? ¿Se mantienen registros?			
Capítulo VI: Higiene de personal				
6.1.	¿La admisión / contratación del personal es precedida de un examen médico (incluyendo prueba de sensibilidad a sustancias, si corresponde)?			
6.1.	¿Existe un programa de vigilancia médica para garantizar la protección del personal y del producto?			
6.1.	¿De acuerdo a las áreas de desempeño, el personal es sometido a exámenes médicos, al menos una vez al año?			
6.1.	¿Se somete a controles médicos específicos al personal, de acuerdo al área de trabajo, procesos y tipo de producto? ¿Como exámenes de agudeza visual?			
6.2.	¿Todo el personal antes de ser contratado y durante el tiempo de permanencia en la empresa mantiene en vigencia su certificado médico, expedido por una unidad sanitaria oficial?			
6.3.	¿El personal es informado sobre las normas internas de higiene personal, y sobre las normas BPM, aplicadas en planta y almacenes? ¿Se mantienen registros?			
6.3.	En las áreas de producción y almacenamiento existe la prohibición de: <ul style="list-style-type: none"> • Comer, beber, fumar, masticar, así como guardar comida, bebida, cigarrillos, medicamentos personales • Utilizar maquillaje, joyas, relojes, teléfonos celulares, radio localizadores, u otro elemento ajeno al área • Llevar barba o bigote al descubierto durante la jornada de trabajo en los procesos de dispensado, producción y subdivisión • Salir fuera del área de producción con el uniforme de trabajo 			
6.3.	¿Se mantienen registros que el personal conozca tales prohibiciones?			
6.3.	¿Existen carteles alusivos de las obligaciones y de las instrucciones antes de acceder a las áreas?			
6.3.	¿Existen carteles, rótulos alusivos que indiquen al personal la obligación de lavarse las manos después de utilizar los servicios sanitarios y después de comer?			
6.4.	¿Se prohíbe el ingreso de personal enfermo a las áreas o cualquier estado de salud que influya negativamente en la producción? ¿Se mantienen registros?			
6.5.	¿El personal informa a su supervisor inmediato acerca de condiciones (relativas a las instalaciones, equipos, o			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
	personal) que consideren que puedan influir negativamente en los productos?			
6.5.	¿Se toman acciones correctivas?			
6.6.	¿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?			
6.6.	¿Existe instructivo de proceso relacionado con el uso correcto del uniforme de las diferentes áreas productivas?			
6.7.	¿Existe procedimiento documentado referente a la limpieza, desinfección y esterilización de los uniformes (cuando aplique), para mantenerlos limpios y en buenas condiciones?			
Capítulo VII: Instalaciones				
7.1.	El aspecto externo del edificio ¿presenta buena conservación?			
7.1.	Los espacios libres (exteriores) y no productivos pertenecientes a la empresa ¿se encuentran en condiciones de orden y limpieza? ¿libres de plagas y focos de contaminación?			
7.1.	¿Existen fuentes de contaminación ambiental en el área circundante al edificio? En caso afirmativo, ¿se adoptan medidas de resguardo?			
7.1.	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?			
7.2.	¿Se encuentran actualizados los planos y diagramas de las instalaciones y edificios?			
7.2.	¿Existen procedimientos, programa y registros del mantenimiento realizado a las instalaciones y edificios?			
7.3.	¿Las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación, para la producción y almacenamiento, están acordes con los requerimientos del producto?			
7.3.	¿Las condiciones ambientales en las instalaciones son controladas y mantenidas? ¿Se mantienen registros?			
7.4.	¿Las instalaciones disponen de áreas específicas y separadas para las diferentes actividades que se realizan?			
7.4.	Las instalaciones están diseñadas y construidas de tal forma para:			
7.4.	• ¿Facilitar el saneamiento adecuado?			
7.4.	• ¿Ofrecer la máxima protección contra el ingreso de insectos y animales?			
7.4.	• ¿Permitir el flujo de materiales, procesos y personal evitando la confusión, contaminación y errores?			
7.5.	¿Se toman medidas destinadas a evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza, cuando se genera polvo (p.ej. durante las operaciones de muestreo, pesada y			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
	mezclado, envasado de polvo)?			
7.6.	¿Se efectúa la limpieza y desinfección de las instalaciones según procedimientos documentados? ¿Se mantienen registros?			
7.7.	¿Las paredes y techos se encuentran libres de grietas y aberturas?			
Áreas accesorias				
7.8.	¿Los comedores están separados de las demás áreas productivas y de control de calidad? ¿Son mantenidos en buenas condiciones de orden y limpieza?			
7.9	¿Los vestidores están comunicados directamente con las áreas de producción?			
7.9 7.10.	Los vestidores y servicios sanitarios tienen las siguientes condiciones: <ul style="list-style-type: none"> • Identificados correctamente • La cantidad de servicios sanitarios para hombres y mujeres está de acuerdo al número de trabajadores • Se mantienen limpios y ordenados • Cuentan con lavamanos y duchas provistas de agua, están dotados de todos los servicios. • Dispone de espejos, toallas de papel jaboneras con jabón líquido desinfectante y papel higiénico • Casilleros, zapateras y las bancas necesarias (no de madera) • Rótulos o letreros que enfatizan la higiene personal (lavarse las manos antes de salir de este lugar) • Se prohíbe mantener, guardar, preparar y consumir alimentos en esta área, manteniendo rótulos que indiquen esta disposición. • Se prohíbe fumar en estas áreas (rótulo) 			
7.10.	¿Están los servicios sanitarios accesibles a las áreas de trabajo, y vestidores; y no se comunican directamente con las áreas de producción?			
7.11.	¿Existe un área separada a las áreas de producción destinada al mantenimiento de equipos (talleres) y al almacenamiento de herramientas y repuestos?			
Áreas de almacenamiento				
7.12.	¿Tienen las áreas de almacenamiento suficiente capacidad para permitir el almacenamiento ordenado de las diferentes categorías de materiales y productos?			
7.12.	¿Se almacenan los materiales y productos de manera que faciliten la rotación y adecuada segregación de las existencias?			
7.13.	¿Los pisos, paredes, techos de los almacenes están contruidos de tal forma que no afectan la calidad de los materiales y productos que se almacenan y permite la fácil limpieza?			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
7.13.	¿Las áreas de almacenamiento se mantienen limpias y ordenadas, suficientemente iluminadas y mantenidas a temperaturas aceptables?			
7.13.	¿Se mantienen registros de limpieza?			
7.13.	¿En los casos necesarios, se controla y monitorea la temperatura y humedad?			
7.13.	¿Hay instrumentos para medir la temperatura y humedad y estas mediciones están dentro de los parámetros establecidos para los materiales y productos almacenados? ¿Se mantienen registros?			
7.13.	¿Las materias primas y productos que requieren condiciones especiales de refrigeración, se encuentran en áreas acondicionadas?			
7.14.	Los almacenes poseen las siguientes características			
7.14.	¿Están protegidos del ambiente exterior, para evitar la presencia de aves, insectos, roedores o cualquier otro agente?			
7.14.	¿Las paredes y piso están contruidos de un material resistente y de superficie lisa, para facilitar la limpieza?			
7.14.	Disponen de espacio suficiente para almacenar los insumos o productos			
7.15.	¿Existen áreas físicamente separadas para impedir la mezcla de materiales y productos de diversas categorías (aprobados, cuarentena, rechazados, retirados y devueltos)? ¿Están identificadas?			
7.15.	¿El acceso a las mismas está limitado sólo al personal autorizado? ¿Se posee avisos o letreros de restricción?			
7.16.	¿Los materiales y productos están protegidos de las condiciones ambientales en los lugares de recepción y despacho?			
7.17.	¿El área de recepción está diseñada de tal manera que los contenedores de materiales puedan limpiarse antes de su almacenamiento?			
7.18.	¿Existe un local para almacenamiento de productos inflamables y explosivos?			
7.18.	¿Está el área alejada de las otras instalaciones, es ventilada y cuenta con medidas de seguridad contra incendios o explosiones, según la legislación nacional?			
7.19.	¿El área de muestreo para las materias primas está separada de las áreas de almacenamiento?			
7.19.	¿Posee el área de muestreo de una lámpara no actínica, para materias primas fotosensibles?			
7.20.	¿Los insumos de envasado y empaque primario y secundario son almacenados en condiciones apropiadas establecidas por el fabricante o proveedor?			
7.21.	¿Existe un área separada y de acceso restringido para almacenar material impreso (etiquetas, estuches, insertos			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
	y envases impresos)?			
Área de Pesada				
7.22.	¿Existe un área separada e identificada, para llevar a cabo las operaciones de dispensación de materias primas?			
7.22.	¿Está el área equipada con balanzas calibradas de acuerdo al rango de medida de los materiales a dispensar?			
7.22.	¿Los equipos utilizados están dentro de un programa de calibración?			
7.23.	¿Existe un área adyacente al área de dispensado, que se encuentre delimitada e identificada en donde se coloquen las materias primas que serán pesadas o medidas y las materias primas dispensadas que se utilizarán en la producción?			
7.24.	¿Cuenta con un sistema de inyección y extracción de aire que garanticen la no contaminación cruzada y seguridad del operario?			
7.24.	¿Se controla las condiciones ambientales como temperatura, humedad y presión?			
7.24.	¿Se mide la presión diferencial periódicamente? ¿Existen registros?			
7.24.	¿Se llevan registros de temperatura y humedad?			
Áreas de Producción				
7.25.	¿Se cuenta con instalaciones independientes y autónomas destinadas a la elaboración de productos sensibilizantes como antibióticos y endocrinos en sus diferentes formas farmacéuticas?			
7.25.	¿Existen áreas específicas para elaborar los diferentes productos, según forma farmacéutica? ¿Están identificadas?			
7.25.	¿Se efectúan trabajos por campañas?			
7.25.	En caso afirmativo, ¿se toman precauciones especiales para evitar daños al personal y contaminaciones cruzadas?			
7.25.	¿Se efectúan validaciones de los procesos de limpieza?			
7.26.	¿El diseño de las áreas permite el adecuado flujo de materiales, equipos y personal?			
7.26.	¿Existen planos que indiquen el correcto flujo de los mismos?			
7.27.	¿Son áreas funcionales con espacio suficiente para la ubicación de equipos o materiales, de tal forma que se eviten confusiones, contaminación o contaminaciones cruzadas?			
7.28.	¿Las tuberías que conducen los diferentes tipos de fluidos no pasan por las áreas de producción?			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
7.28.	¿Las instalaciones eléctricas se encuentran empotradas en paredes o techos?			
7.28.	¿Los cables de electricidad y mangueras que forman parte de los equipos, son ubicados de tal forma que no representen una condición insegura?			
7.28.	¿Las tuberías, artefactos de iluminación, puntos de ventilación y otros servicios ¿están diseñados de tal forma de permitir su fácil limpieza?			
7.28.	¿El acceso a tuberías, instalaciones y demás servicios es desde fuera de las áreas de producción?			
7.28.	¿Los drenajes no permiten la contracorriente y tienen tapa sanitaria?			
7.29.	La ventilación ¿es efectiva y con adecuado sistema de filtración (HEPA)?			
7.29.	¿El sistema de ventilación HVAC, permite cubrir los requerimientos de temperatura, humedad y presión necesarios en cada área?			
7.29.	¿Se mantiene gradiente de presión entre áreas de igual y diferente clasificación?			
7.29.	¿Las condiciones ambientales (T, H, P) son monitoreadas constantemente?			
7.29.	¿Se mantienen registros o reportes del monitoreo ambiental?			
7.30. 7.31.	¿Las condiciones ambientales (T, H, P), se encuentran dentro de las especificaciones establecidas?			
Capítulo VIII: Equipos				
8.1.	¿Está el equipo utilizado en la producción diseñado, construido, adaptado y ubicado de acuerdo a la operación que en él se realice?			
8.1.	¿Se evidencia documentalmente? ¿Están calificados?			
8.2.	La ubicación de los equipos:			
8.2.	¿Facilita su limpieza así como la del área en la que se encuentran?			
8.2.	¿Facilita el correcto flujo de personal, materiales y productos?			
8.2.	¿Minimizan la posibilidad de confusión o contaminación?			
8.3.	¿Todos los instrumentos de medición son de rango y precisión adecuados?			
8.3.	¿Se realiza calibración de los instrumentos de medición?			
8.3.	¿La calibración se realiza a intervalos planificados?			
8.3.	¿Se mantienen registros de las calibraciones?			
8.3.	¿Se realiza la calibración de cada equipo y dispositivos usando patrones de referencia certificados?			
8.3.	¿Los instrumentos están correctamente rotulados indicando la fecha de calibración?			
8.4.	¿Los equipos incluyendo utensilios son limpiados de			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
	acuerdo a instrucciones escritas en los procedimientos respectivos?			
8.4.	¿Se establece la frecuencia y validez de la limpieza?			
8.4.	¿Se mantienen registros de la limpieza?			
8.4.	¿Si el equipo es muy pesado, está diseñado para que se pueda ejecutar su limpieza, sanitización o esterilización en el área de producción?			
8.4.	¿Los equipos se identifican con la tarjeta de equipo limpio una vez realizada las operaciones de limpieza?			
8.4.	¿Se establece las soluciones de limpieza, desinfección y desactivación (cuando aplique) así como los materiales a utilizar para la limpieza de los equipos en los procedimientos correspondientes?			
8.5.	¿Las soluciones de limpieza, desinfección y desactivación son verificadas antes de utilizarlas?			
8.5.	¿Los materiales a utilizar para efectuar las operaciones de limpieza, lavado y secado no constituyen una fuente de contaminación para el producto?			
8.6.	Todos los equipos de producción cuentan con todos los servicios de apoyo crítico necesarios para su adecuado funcionamiento como corresponda (agua, nitrógeno, aire comprimido, electricidad, etc.)			
8.7.	¿Hay ductos o tuberías expuestos dentro del área?			
8.7.	¿Todas las mangueras, tubos y tuberías empleadas en la transferencia de fluidos están identificadas?			
8.7.	¿Se colocan carteles que indican su contenido y, la dirección del flujo?			
8.8.	¿Los materiales empleados en la construcción de los equipos son de material adecuado?			
8.8.	¿Son las superficies de los equipos que tienen contacto directo con las materias primas, productos en proceso, de acero inoxidable u otro material que no sea reactivo con los principios activos manipulados, aditivo, ni adsorbente?			
8.9.	¿Existen programas de mantenimiento preventivo a los equipos?			
8.9.	¿Se efectúa mantenimiento correctivo a los equipos defectuosos?			
8.9.	¿Se mantienen registros de los mantenimientos correctivo y preventivo?			
8.9.	Los equipos en reparación ¿se identifican como tales?			
8.9.	¿Se corrigen las averías de los instrumentos de medición y control? ¿Se mantienen registros?			
8.9.	¿Los equipos declarados fuera de servicio son identificados como tales y retirados de las áreas productivas?			
8.10.	¿Se mantienen planos/dibujos/diagramas actualizados de			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
	los equipos críticos y de los sistemas de apoyo crítico?			
Capitulo IX: Materiales				
9.1.	¿Proceden los materiales o insumos solamente de proveedores aprobados?			
9.1.	¿Existen registros de la calificación, evaluación y aprobación de proveedores?			
9.2.	¿Los materiales usados en operaciones tales como limpieza, lubricación de equipos, control de plagas, no están en contacto directo con el producto?			
9.3.	¿Todos los materiales y productos terminados que ingresan son sometidos a cuarentena inmediatamente después de su recepción o procesamiento?			
9.3.	¿Permanece cada lote de materiales en cuarentena mientras no sea muestreado, examinado, analizado y aprobado por Control de Calidad?			
9.3.	¿Control de Calidad emite la aprobación o rechazo de los materiales y productos?			
9.3.	Los insumos aprobados, ¿son debidamente identificados?			
9.4.	¿Existe un procedimiento para el almacenamiento de los materiales y productos según su condición?			
9.5.				
9.4.	¿Los materiales y productos se manejan y almacenan de tal manera que se evite cualquier contaminación o situación que pongan en riesgo su calidad?			
9.5.				
9.5.	¿Existe adecuada segregación de lotes y rotación de las existencias durante la preparación y despacho de insumos y productos?			
9.5.	¿Existen procedimientos documentados de preparación y despachos de insumos y productos?			
9.6.	¿Se llevan a cabo programas de mantenimiento al Sistema de pre-tratamiento y tratamiento de agua? ¿Existen registros?			
9.6.	¿Se efectúan monitoreos periódicos (análisis fisicoquímicos y microbiológicos) del agua potable, desmineralizada y destilada?			
9.6.	¿Se mantienen registros de los controles del agua?			
Materias primas				
9.7.	¿Los recipientes o contenedores de materias primas son inspeccionados visualmente, para verificar su estado físico en el momento de su ingreso?			
9.8.	¿Se comprueba la correspondencia entre la nota de entrega y la etiqueta colocada en el recipiente de materiales que entrega el proveedor, en cuanto a cantidad y descripción?			
9.8.	¿Existe espacio suficiente para realizar la inspección y limpieza de los contenedores en caso de ser necesario?			
9.11.	¿Es toda la materia prima muestreada, examinada y analizada de acuerdo a procedimientos escritos?			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
9.11.	¿Si una entrega de material está compuesta por diferentes lotes, se considera cada lote por separado para efectos de muestreo, análisis y aprobación?			
9.12.	¿Las materias primas son etiquetadas adecuadamente con la siguiente información? e) Nombre y código del material f) Número(s) de lote(s) g) condición de los contenidos (en cuarentena, aprobado, rechazado) h) Fecha de vencimiento			
9.12.	¿La etiqueta está adherida al cuerpo del contenedor y no a su parte removible?			
9.13.	¿Se identifica los contenedores ya muestreados?			
9.14.	¿Las materias primas, son almacenadas en áreas restringidas, implementando condiciones adecuadas de almacenamiento para evitar potencial contaminación y asegurar su identidad?			
9.14.	¿Las materias primas están identificadas con etiquetas que reflejan su condición (cuarentena, aprobado o rechazado)?			
9.14.	¿Se utilizan únicamente las materias primas aprobadas? ¿Existen registros?			
9.14.	¿Todas las materias primas disponibles se encuentran dentro de su plazo de validez?			
9.15.	¿Las materias primas son dispensadas por personal designado para tal fin?			
9.15.	¿Con adecuados equipos de medición y control (balanzas)?			
9.15.	¿Existe procedimiento escrito que garantice que se pesan o midan de forma precisa y exacta?			
9.15.	¿Los contenedores están limpios e identificados?			
9.15.	¿El peso y volumen de cada material dispensado, es verificado y supervisado por personal correspondiente? ¿Se mantienen registros?			
9.16.	¿Los materiales expedidos para cada lote de producto se mantienen juntos, y son visiblemente etiquetados?			
9.17.	¿Durante la preparación y despacho de los insumos se verifica la concordancia de los mismos antes de ser despachados, respecto a la nota de entrega interna? ¿Se registra?			
Materiales de envasado				
9.18.	¿La adquisición, manipulación y control de los materiales de envasado, se efectúa de la misma manera que en el caso de las materias primas?			
9.19.	¿Los materiales de envasado impresos se mantienen almacenados bajo condiciones seguras?			
9.19.	¿Todos los materiales impresos se manipulan por			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
	personal autorizado de forma tal que se evite cualquier confusión?			
9.21.	¿A los materiales de envasado recibidos se le asigna un número de lote interno como identificación?			
9.22.	¿Todo material de envasado primario o material de envasado impreso desactualizado u obsoleto es destruido?			
9.22.	¿Se mantienen registros?			
9.23.	¿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?			
9.23.	¿Existe un procedimiento de verificación del producto a granel y material de empaque antes de su uso?			
Productos intermedios y a granel				
9.24.	¿Los productos intermedios o granel son manejados como si fueran materias primas, con todos los controles y precauciones para su uso y manipulación?			
9.24.	¿Existe un área de almacenamiento de productos intermedios y a granel?			
9.24.	¿En dónde están ubicados? _____			
9.24.	¿Se identifican todos los productos intermedios o a granel?			
9.24.	¿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?			
9.24.	¿Existen instrucciones para el manejo o correcto flujo de los productos intermedios y a granel?			
Productos acabados				
9.25.	¿Los productos terminados son despachados, expedidos o comercializados solamente después de su aprobación?			
9.25.	¿Todos los medicamentos disponibles para su despacho están dentro de su plazo de validez?			
9.26.	¿Se despachan los productos terminados de acuerdo a su orden de ingreso (el primero que entra el primero que sale)?			
9.26.	¿El despacho de los productos terminados, se prepara de acuerdo a las facturas emitidas?			
9.26.	¿Existe procedimiento sobre el manejo de quejas y devoluciones de los clientes?			
9.26.	¿Existen registros de las acciones tomadas?			
Materiales rechazados, recuperados, reprocesados y reelaborados				
9.27.	¿Existen procedimientos escritos para el manejo de materiales, productos intermedios, a granel y productos terminados que han sido rechazados?			
9.27.	¿Los materiales y productos rechazados son almacenados separadamente en áreas restringidas?			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
9.27.	¿Son identificados mediante el uso de una etiqueta roja?			
9.27.	¿Existen registros donde se justifica la causa del rechazo?			
9.27.	¿Son devueltos a los proveedores o destruidos los materiales rechazados?			
9.28.	¿Existen procedimientos para la recuperación o reprocesado de productos?			
9.28.	¿Se efectúa una evaluación de riesgos antes de reprocesar o recuperar productos? ¿Se mantienen registros?			
9.28.	¿Existen procedimiento para el manejo y disposición final de productos rechazados (que no pueden recuperarse ni reprocesarse)?			
9.29.	¿El proceso de recuperación o reprocesado de productos es previamente aprobado por las gerencias involucradas? ¿Se evidencia?			
9.30.	¿Se mantienen registros generados durante el proceso de recuperación y reprocesado de un lote de producto?			
9.31.	¿La gerencia de control de la calidad tiene presente la necesidad de llevar a cabo pruebas adicionales a cualquier producto que haya sido reprocesado o recuperado?			
Productos retirados				
9.32.	¿Los productos retirados son identificados y almacenados separadamente en un área segura hasta se decida su destino?			
9.32.	¿Existe procedimiento para recolección de productos del mercado?			
9.32.	¿Se evalúa la(s) causa(s) de la no conformidad del producto?			
9.32.	¿Se aplican acciones correctivas? ¿Existen registros?			
9.32.	¿Se efectúan simulacros de recolección de productos del mercado? ¿Existen registros?			
Productos devueltos				
9.33.	¿Existen procedimientos para el manejo de devoluciones de clientes?			
9.33.	¿Define este procedimiento las personas responsables y los criterios de tratamiento de los productos devueltos?			
9.33.	¿Se investiga la causa de la devolución y se determina si afecta cualquier otro lote?			
9.33.	¿Existe registro de las acciones correctivas?			
9.33.	¿Son almacenados los productos devueltos en un área separada y con acceso restringido?			
9.33.	¿Se encuentran identificados como tales?			
Materiales desechados				
9.34.	¿Existen procedimiento para el manejo integral de los desechos?			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
9.34.	¿Los desechos son tratados bajo un criterio sanitario y medioambiental adecuado de acuerdo a las normativas nacionales?			
9.34.	¿Existen registros relacionados con el manejo de los desechos?			
9.35.	¿Existe un área para el almacenamiento de desechos? ¿Está separada de las áreas de producción, oficinas y almacenes?			
9.35.	¿Se toman precauciones especiales para el almacenamiento de sustancias peligrosas, tóxicas o inflamables?			
9.35.	¿Se toman en cuenta la incompatibilidad de los desechos?			
9.36.	¿No se permite acumulación de materiales de desechos?			
9.36.	¿Los desechos, materiales y productos rechazados se colocan en recipientes apropiados, herméticamente cerrados e identificados?			
9.36.	¿Los desechos son eliminados de forma inocua y sanitaria a intervalos regulares y frecuentes?			
Miscelánea				
9.37.	¿Existen áreas específicas dentro del almacén de insumos y áreas de producción (cuartos de lavado) para el almacenamiento de materiales de saneamiento?			
Capítulo X: Documentación				
10.1.	¿La empresa cuenta con un sólido sistema de documentación para implementar y mantener el sistema de gestión de la calidad?			
10.1.	¿El sistema de documentación abarca: manual, procedimientos, instructivos, registros?			
10.2.	¿Están los documentos diseñados, revisados, aprobados y distribuidos mediante un control específico según procedimiento escrito?			
10.3.	¿Están los documentos aprobados, firmados y fechados por las personas autorizadas, competentes, aptos, calificados y directamente involucrado con las actividades?			
10.3.	¿Figuran las firmas / inicial del personal que emite, revisa y aprueba el documento?			
10.3.	¿Las modificaciones están autorizadas?			
10.4.	Tienen los documentos las siguientes características: d) ¿Están redactados en forma clara, ordenada y libre de expresiones ambiguas, permitiendo su fácil comprensión?			
10.4.	Para cada procedimiento, ¿están claramente definidos el propósito, alcance, referencias y responsabilidades?			
10.4.	¿La descripción detallada, precisa y en forma secuencial			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
	de la rutina operativa?			
10.4.	¿Se detalla la fecha de emisión y de entrada en vigencia?			
10.5.	¿Se garantiza un adecuado sistema de distribución de los documentos actualizados y vigentes?			
10.5.	¿Existen registros de distribución de documentos?			
10.5.	¿Se cuenta con medios de reproducción adecuados para garantizar que las copias a distribuir sean claras y legibles?			
10.6.	¿Los documentos se revisan periódicamente y se mantienen actualizados?			
10.7.	¿Se emplea algún sistema para el control y manejo electrónico de los documentos?			
10.8.	¿Se establece un sistema para impedir el uso accidental de documentos que ya hayan sido modificados previo a su aprobación?			
10.9.	¿Son retirados los documentos invalidados u obsoletos de todos los puntos de uso?			
10.9.	¿Los documentos obsoletos son retenidos durante un período específico de tiempo?			
10.10.	¿Hay en los documentos que lo requieran, espacio para permitir la realización del registro de datos?			
10.10.	¿La introducción de datos se realiza con letra clara legible y con tinta indeleble?			
10.11.	¿Existen un sistema para el control de cambios y modificaciones a los documentos?			
10.11.	¿Cualquier modificación realizada en un documento permanece registrada para la consulta?			
10.11.	¿Toda modificación es evaluada, revisada y aprobada por el personal apropiado?			
10.12.	Los formularios ¿Se completa en el momento en que se desarrollan las acciones?			
10.12.	¿Existe registro de todas las acciones efectuadas?			
10.12.	¿Los registros aseguran la trazabilidad de todas las operaciones de los procesos de fabricación de los productos farmacéuticos?			
10.12.	¿Se mantienen todos los registros incluyendo lo referente a los procedimientos de operación, un año después de la fecha de expiración del producto terminado?			
10.13.	¿Se encuentran documentos y registros en medios electrónicos?			
10.13.	¿Existen controles especiales?			
10.13.	¿Sólo las personas autorizadas accesan o modifican los datos en la computadora?			
10.13.	¿Está el acceso restringido por contraseñas u otros medios?			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
Etiquetas				
10.14.	Las etiqueta adheridas a los recipientes, equipos y otros elementos auxiliares de producción y áreas ¿son claras e inequívocas?			
10.14.	¿Las etiquetas indican el estado (en cuarentena, aceptado, rechazado, o estéril) de los materiales?			
10.15.	¿Todos los productos farmacéuticos acabados, son identificados mediante una etiqueta de identificación del producto?			
Fórmulas maestras				
10.16.	¿Disponen de una fórmula maestra para cada producto?			
10.16.	¿Está la fórmula maestra actualizada y autorizada?			
10.16.	¿Quién la actualiza y autoriza?_____			
10.17. 10.19.	¿La fórmula maestra está conformada por fórmula unitaria industrial y las instrucciones de elaboración e instrucciones de envasado y empaque?			
10.17.	¿Coinciden las fórmulas maestras de todos los productos fabricados con las presentadas en la documentación para obtención del registro sanitario?			
10.17.	¿Si se hace cambio de la fórmula cuali-cuantitativa, estos cambios son comunicados y aprobados por el Ministerio?			
10.17.	¿Se espera la autorización de la Autoridad Sanitaria competente antes de poner el cambio en ejecución?			
10.18.	¿Las fórmulas maestras, están divididas por fases de producción según la forma farmacéutica?			
Registros de procesado y envasado de lotes				
10.20.	¿Se emite una orden de producción y orden de empaque para cada lote de producto procesado?			
10.20.	¿Se ajusta a la fórmula maestra del producto?			
10.20.	¿Está autorizada por personal responsable?			
10.21. 11.12	¿Antes de comenzar una operación de procesado y envasado, se verifica si los equipos y el lugar de trabajo están limpios, libres de productos, documentos o materiales que no se requiere para el proceso planificado?			
10.22.	¿Todos los registros generados durante las operaciones de procesado y envasado del producto se mantienen?			
10.22.	¿Dónde?_____			
10.22.	¿Los registros son fechados y firmados por las personas que ejecutan, verifican y supervisan las operaciones de procesado?			
Procedimientos de operación estándar y registros				
10.25.	¿Se dispone de procedimientos escritos para el control de la producción y demás actividades relacionadas?			
10.25.	¿Existen procedimientos y registros escritos correspondientes a las actividades realizadas sobre?: • Validación			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
	<ul style="list-style-type: none"> • Calibración de equipos de medición y control • Mantenimiento de áreas • Limpieza y saneamiento de áreas • Calificación, capacitación, vestimenta e higiene del personal • Control del medio ambiente; • Control de plagas • quejas; • Retiros y Devoluciones • Recepción de materias primas, de materiales primarios y de envasado. • Etiquetado • Almacenamiento de las materias primas y de los materiales de envasado • Uso, calibración, limpieza y mantenimiento de cada equipo. • Muestreo de materia prima y material de empaque; • Fabricación, envasado y empaque • Para análisis de materiales y productos en las distintas etapas de la fabricación, describiendo los métodos y equipos empleados. • De autorización y rechazo de los materiales y productos. • De autorización de venta de un producto acabado por una persona autorizada • De asignación de número de lotes 			
10.26.	¿Se manejan registros durante la recepción de materias primas, de materiales primarios y de envasado impresos?			
10.26.	¿Dichos registros, se emiten en base a una solicitud de material?			
10.26.	Dichos registros incluyen la siguiente información: <ul style="list-style-type: none"> • Número de la solicitud de material • El nombre del material con su código. • Fecha de recepción; • El número de lote o referencia usado por el fabricante; • Unidades recibidas por cada material, y unidad de medida. • La cantidad total de unidades recibidas; • El número de lote interno. 			
10.27.	¿Existe un sistema de numeración de lotes?			
10.27.	¿Existe procedimiento normalizado de operación que incluye los detalles del sistema de numeración de lotes?			
10.27.	¿Cada lote de producto intermedio, a granel o acabado se identifica con un número de lote específico?			
10.28.	¿El número del lote asignado a un producto es el mismo			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
	tanto en la etapa de procesado como en la etapa respectiva de envasado?			
10.29.	¿La identificación es única para cada lote? ¿Es decir, dos o más lotes de producto no están identificados con el mismo número de lote?			
10.30	¿La asignación de números a los lotes se registra en un libro diario de operaciones?			
10.30.	¿El registro incluye al menos la fecha de asignación, la identidad del producto y el tamaño del lote?			
10.31.	¿Se mantienen registros de la distribución de cada lote de un producto, a fin de facilitar el retiro del lote si fuere necesario?			
10.32.	¿Se mantienen registros de las operaciones efectuadas en los equipos importantes y críticos, como: validaciones, calibraciones, mantenimiento, limpieza o reparaciones, incluyendo las fechas e identidad de las personas que lleven a cabo esas operaciones?			
10.32.	¿Existen libros de vida para cada máquina y equipo de producción?			
10.32.	¿Se registran en los mismos todas las operaciones efectuadas en las máquinas y equipos? ¿Incluyendo fechas, horas y responsables?			
10.33.	¿Se registra la limpieza de las áreas en que han sido procesados los productos?			
10.33.	¿Dónde? _____			
10.33.	En los procedimientos de limpieza se describe: <ul style="list-style-type: none"> • El responsable de efectuar la limpieza. • Los tipos de limpieza, • La frecuencia de la limpieza, • Los métodos, equipos y materiales a ser empleados, • Las instalaciones y equipos a limpiarse (como corresponda) 			
Capítulo XI: Prácticas Adecuadas de Producción				
11.1.	¿Cada área de producción cuenta con procedimientos operativos normalizados (POE) relacionados con los procesos que se desarrollan?			
11.2.	Existen procedimientos o instrucciones escritas para el manejo de materiales, graneles y productos en las operaciones de: <ul style="list-style-type: none"> • Recepción, • Limpieza, • Cuarentena, • Muestreo, • Almacenamiento, • Etiquetado, despacho, • Procesado, 			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
	• Envasado y distribución			
11.2.	¿Se llevan registro de la ejecución de estos?			
11.3.	¿Se evita cualquier desviación a las instrucciones o procedimientos?			
11.3.	¿Existe procedimiento sobre manejo de desviaciones o no conformidades?			
11.3.	¿En el caso de desviaciones, son evaluadas, se determina la causa raíz, y se establece un plan de acción correctiva?			
11.3.	¿Existen registros?			
11.4.	¿Se realizan conciliaciones y rendimientos correspondientes de los materiales y productos?			
11.4.	¿Se encuentra dentro de los límites aceptables?			
11.4.	¿En caso de discrepancias que superen los límites aceptables, son justificados?			
11.5.	¿No se llevan a cabo operaciones con diferentes productos simultánea o consecutivamente en la misma área?			
11.5.	En un área de producción ¿se lleva a cabo una sola operación de un determinado producto?			
11.5.	¿Los procedimientos de procesado indican esta normativa de prevención de contaminación cruzada?			
11.6.	¿Durante el envasado y procesado de los lotes de producto, se mantiene identificada el área en donde se efectúa el proceso, con la etiqueta de identificación de fabricación?			
11.6.	La etiqueta de identificación de fabricación posee la siguiente información: producto que está siendo procesado, su concentración (si se aplica), el número de lote, y la etapa de producción.			
11.6.	¿Se identifican los contenedores que contienen el producto intermedio y/o granel en cualquier fase del proceso con la respectiva tarjeta de identificación del producto?			
11.6.	¿Las etiquetas de identificación de área, equipos y productos son adjuntadas al expediente técnico del lote?			
11.7.	¿El acceso a las instalaciones de producción está restringido solo a personal autorizado?			
11.7.	¿El personal ajeno a la empresa son supervisados y siguen las mismas normativas aplicadas por el personal de producción?			
11.7.	¿Existen instructivos para la circulación de personal dentro de planta?			
11.7.	¿Son conocidos por el personal involucrado?			
11.7.	¿Existen registros?			
11.8.	¿Se realizan controles durante el proceso en las distintas etapas de producción?			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
11.8.	¿Estos controles se realizan dentro de las áreas de producción?			
11.8.	¿Estos controles no ponen en riesgo la producción del producto?			
11.8.	¿Los controles de proceso son efectuados por personal autorizado? ¿Siguen las instrucciones establecidas en los procedimientos correspondientes?			
11.8.	¿Existen registros de los controles de proceso y forman parte de toda la documentación del lote del producto fabricado?			
Prevención de la contaminación cruzada y de la contaminación bacteriana en la producción				
11.9.	¿Se toman precauciones especiales para prevenir la generación de polvo y su diseminación? ¿Cómo: suministro y extracción de aire de calidad adecuada, flujo de aire unidireccional (laminar) y control de diferenciales de presión?			
11.10.	¿Se toman medidas preventivas para evitar la contaminación cruzada en todas las fases de producción, de materias primas y productos? ¿Cuáles? _____			
11.10.	¿Se verifica la eficacia de las medidas destinadas a prevenir la contaminación cruzada?			
11.11. 11.13	¿Se efectúan controles de proceso, monitoreos ambientales (controles microbiológicos y partículas, en las áreas de producción, cuando corresponda)? ¿Según procedimiento?			
11.11. 11.13.	¿Se mantienen registros de realización de estos controles?			
11.11. 11.13.	¿Estos controles se realizan dentro de las áreas de producción?			
Operaciones de procesado y envasado				
11.14.	¿No se envasan, etiquetan, embalan diferentes productos en una misma área, o muy cerca uno del otro.			
11.14.	¿Existe una segregación física o adecuada separación entre los diferentes equipos utilizados para el envasado de un producto?			
11.15.	¿Se establecen medidas para evitar fallas en los equipos y el adecuado suministro de los servicios asociados a los mismos (electricidad, agua, gas, aire comprimido)?			
11.15.	¿Se efectúan labores de mantenimiento preventivo y correctivo de los equipos?			
11.15.	¿Se mantienen registros?			
11.15.	¿Se impide el uso de equipos defectuosos hasta que el defecto se corrija?			
11.16.	¿Los equipos de producción se limpian bajo la frecuencia			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
	y métodos establecidos en los procedimientos de limpieza correspondientes?			
11.16.	¿Los equipos se almacenan limpios y secos, de manera que se impide la contaminación?			
11.17.	¿Existen procedimientos en donde se establece el tiempo de validez de la limpieza de los equipos de las áreas productivas, luego de la limpieza y antes de ser utilizados nuevamente?			
11.18.	¿Los contenedores son limpiados, bajo una frecuencia y método de limpieza establecido según procedimiento?			
11.18.	¿Se registra la limpieza de los contenedores?			
11.19.	¿Se verifica la correcta conexión de las tuberías y de los equipos destinados al transporte de productos de un área a otra, durante el procesado de productos?			
11.20.	Los materiales de empaque primario como viales, ampollas, frascos son lavados, esterilizados y despirogenizados antes del llenado?			
11.20.	¿Se sigue un procedimiento escrito y aprobado para efectuar dicha operación?			
11.20.	¿Se manejan registros/ gráficas de esterilización/ despirogenación?			
11.20.	¿En el caso de frascos, se efectúa un proceso de soplado con aire filtrado, antes del llenado del producto?			
11.21.	¿Cualquier desviación significativa del rendimiento esperado del lote de un producto, se registra y justifica?			
11.21.	¿Además es evaluada e investigada para evitar su recurrencia?			
11.21.	¿Se mantienen registros de estas desviaciones y de las acciones tomadas?			
11.22.	¿Se efectúa mantenimiento al sistema de tratamiento de agua para la producción de agua desmineralizada y destilada?			
11.22.	¿Se monitorean los parámetros fisicoquímicos y microbiológicos?			
11.22.	¿Se mantienen registros?			
11.23.	¿Los equipos e instrumentos de medición, pesaje, registro, y control son sometidos a servicios de mantenimiento y calibración a intervalos preestablecidos?			
11.23.	¿Además son controlados o verificados diariamente o antes de su uso?			
11.23.	¿Se mantienen registros de estas operaciones?			
11.23.	¿Se indica claramente las fechas en que se efectúan los trabajos de mantenimiento y calibración y las fechas en que deba efectuarse una re-calibración, mediante una etiqueta adherida al instrumento?			
11.24.	¿Se efectúa la operación de etiquetado después del			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
	llenado y sellado?			
11.24.	¿Si se demora, se adoptan medidas apropiadas para asegurar que no haya confusión o error en el etiquetado?			
11.24. 11.26.	¿Cómo se dispensan las etiquetas? ¿Se utilizan etiquetas dispensadas en rollos para efectuar en el proceso de etiquetado?			
11.25.	¿Se verifica la correcta codificación (número de lote, fecha de elaboración, fecha de vencimiento y precio (si aplica) de los artículos de acondicionamiento?			
11.25.	¿Se verifica que la información impresa o codificada en las etiquetas y materiales de acondicionamiento, está bien clara, legible y no se borra con facilidad?			
11.25.	¿Se mantienen registros de estas verificaciones?			
11.25.	¿Las primeras muestras de material codificado son firmadas como calidad de aprobadas por parte del personal correspondiente?			
11.25.	¿Existe evidencia de esta actividad?			
11.27.	¿Se realizan controles en línea durante el envasado y empaque de un producto?			
11.27.	Estos controles incluyen lo siguiente: j) si es apropiada la apariencia general de los envases; k) si los envases están completos; l) si se han usado los productos y materiales de envasado correctos m) si la impresión o codificación se ha hecho debidamente n) si se efectúan periódicamente y se registran, los controles en línea de los procesos de envasado.			
11.28.	¿Se realizan conciliaciones entre la cantidad del producto a granel y los materiales de envasado impresos y el número de unidades producidas, según un procedimiento escrito y aprobado?			
11.28.	¿Se realiza una evaluación de las diferencias encontradas (si aplica)?			
11.28.	¿Se investigan las causas de estas diferencias?			
11.28.	¿Existen registros de estos resultados, conclusiones y de las acciones correctivas?			
11.29.	¿El material impreso y codificado sobrante se destruye, y son manejados como desechos?			
11.29.	¿Existen registros?			
11.29.	¿El material impreso no codificado sobrante, se devuelve al inventario y son almacenados en el almacén correspondientes, hasta sean requeridos para un nuevo lote del mismo producto?			
11.29.	¿Existen registros de este material devuelto?			
11.30.	¿Los registros de producción son revisados como parte del proceso de aprobación para la liberación de los lotes?			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
11.30.	¿Cualquier divergencia o falla de un lote de producción para cumplir con las especificaciones es investigada?			
11.30.	¿Se establece plan de acción y seguimiento?			
11.30.	¿Se mantienen registros?			
11.31.	¿Se toman precauciones durante el muestreo del producto a granel o semi-acondicionado, para evitar la contaminación?			
11.31.	¿El muestreo se efectúa según procedimiento documentado?			
11.32.	¿Los materiales de envasado impresos a utilizar son examinados antes de su utilización? ¿Según procedimiento aprobado?			
11.33.	¿Antes de la autorización de cada lote de producto farmacéutico, es evaluado por las gerencias correspondientes?			
11.33.	¿Se someten a inspección final todos los productos terminados?			
11.33.	¿El muestreo es representativo de acuerdo al tamaño del lote?			
11.33.	¿Se realiza según un plan de muestreo?			
11.34.	¿Los productos que no se conforman a las especificaciones establecidas o a los criterios de calidad pertinentes son rechazados? ¿Se identifican como tales?			
11.35.	¿Las muestras de productos terminados retenidas son almacenadas en las condiciones recomendadas, por un mínimo de un año después de la fecha de caducidad?			
Capítulo XII: Buenas Prácticas de Manufactura para productos farmacéuticos estériles				
12.1.	¿Existen procedimientos relacionados con la preparación de productos estériles?			
12.2.	¿La producción de productos farmacéuticos estériles se realiza en áreas asépticas clasificadas para minimizar el riesgo de contaminación?			
12.2.	¿El ingreso de materiales, equipo y personal, a las áreas estériles se realiza por medio de esclusas?			
12.3.	¿Las áreas limpias se mantienen bajo un estándar de higiene adecuado mediante un suministro suficiente de flujo de aire limpio, el cual pasa a través de filtros HEPA de alta eficiencia?			
12.4.	¿Las áreas limpias están clasificadas como (Clase 100, 10.000 y 100.000)?			
12.4.	¿Se mantienen registros que demuestran la clasificación de las áreas?			
12.4.	¿Para la fabricación de preparados farmacéuticos estériles, se distinguen cuatro clases de áreas limpias: A, B, C y D?			
12.4.	¿La Clase A: son zonas estériles para operaciones de alto			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A																													
	riesgo para el producto?																																
12.4.	¿La clase B, es el entorno ambiental de la zona de clase A en el llenado?																																
12.4.	¿La Clase C: Son zonas estériles que involucra operaciones asépticas en un sistema cerrado?																																
12.4.	¿La Clase D: Son las áreas limpias para llevar a cabo las etapas menos críticas en la fabricación de productos estériles?																																
12.5.	¿Las siguientes operaciones se llevan a cabo en áreas separadas dentro del área limpia? : Preparación de materiales, formulación del producto, llenado, sellado y esterilización.																																
12.5.	¿Las áreas se encuentran ubicadas secuencialmente para garantizar un flujo unidireccional de materiales, productos y personal?																																
12.6.	¿La metodología de esterilización de los productos fabricados, es la siguiente?																																
12.6.	a) Producción aséptica																																
12.6.	b) Esterilización por filtración																																
12.6.	c) Esterilización terminal																																
Manufactura de preparaciones estériles																																	
12.7.	¿Las áreas limpias para la manufactura de productos estériles se clasifican de acuerdo con las características medioambientales requeridas, clase 100, 10000 y 100000?																																
12.7.	¿Cumplen las áreas de fabricación de estériles con las siguientes características exigidas del aire, según el grado de contaminación particular?																																
12.7.	<p>Tabla 1 Concentración máxima permitida de partículas en el aire</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Clase</th> <th colspan="2">En Reposo_a</th> <th colspan="2">En funcionamiento_b</th> </tr> <tr> <th>5.0 µm</th> <th>0.5 µm</th> <th>5.0 µm</th> <th>0.5 µm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>3 520</td> <td>20</td> <td>3 520</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>3 520</td> <td>29</td> <td>352 000</td> <td>2 900</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>352 000</td> <td>2 900</td> <td>3 520 000</td> <td>29 000</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>3 520000</td> <td>29 000</td> <td>No definido</td> <td>No definido</td> </tr> </tbody> </table>	Clase	En Reposo _a		En funcionamiento _b		5.0 µm	0.5 µm	5.0 µm	0.5 µm	A	3 520	20	3 520	20	B	3 520	29	352 000	2 900	C	352 000	2 900	3 520 000	29 000	D	3 520000	29 000	No definido	No definido			
Clase	En Reposo _a		En funcionamiento _b																														
	5.0 µm	0.5 µm	5.0 µm	0.5 µm																													
A	3 520	20	3 520	20																													
B	3 520	29	352 000	2 900																													
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000																													
D	3 520000	29 000	No definido	No definido																													
12.8.	¿Para cumplir las condiciones “en funcionamiento”, las zonas están diseñadas de forma que alcancen ciertos niveles especificados de limpieza del aire cuando están “en reposo”?																																
12.8.	¿Existen registros?																																
12.9.	¿Se efectúan pruebas de monitoreo ambiental de las áreas clasificadas en condiciones dinámicas y estáticas?																																
12.9.	¿Se establece métodos y frecuencia de monitoreo ambiental en procedimiento escrito y aprobado?																																

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
12.10.	¿Existen planos donde se establece los puntos de muestreo para la verificación del contenido particular en cada área?			
12.11.	¿Se utiliza un equipo contador de partículas que permite determinar la cantidad de partículas ($\geq 0.5 \mu\text{m}$ y $> 5 \mu\text{m}$) presentes en un volumen de muestra mínimo de 1 m^3 por punto de muestreo tomado en un minuto de tiempo?			
12.11.	¿Se mantienen registros de los resultados?			
12.12.	Para obtener las características de aire requeridas para las áreas A, B, C y D, se establece un balance del sistema de suministro de aire de acuerdo a las condiciones establecidas dentro del diseño, adecuado a la capacidad del área?			
12.12.	Se realizan periódicamente pruebas de desempeño como: integridad y diferencial de presión de filtros terminales, velocidad, volumen y renovaciones de aire manejado, patrones de distribución de aire, tiempo de recobro de la calidad del aire, control de temperatura y humedad relativa, presión diferencial entre áreas, concentración de partículas en el aire, nivel microbiológico del aire.			
12.13.	¿Las pruebas de calificación denominada concentración de partículas en el aire se realizan en condiciones estáticas ("at rest")?			
12.13.	¿La clasificación en funcionamiento, se demuestra durante las operaciones normales, operaciones simuladas o durante el llenado aséptico simulado?			
12.14.	¿Las pruebas a efectuar para demostrar el cumplimiento continuo de la clasificación de limpieza designada es según un procedimiento establecido?			
12.14.	¿Se mantienen registros de la realización de tales pruebas?			
12.15.	¿Los filtros de aire de alta eficiencia, o filtros HEPA se someten a pruebas de fugas del filtro instalado, y su integridad es evaluada periódicamente?			
12.15.	¿El aerosol seleccionado para las pruebas de fugas de filtros HEPA no favorece el crecimiento microbiano y está compuesto por un número o una masa suficiente de partículas?			
12.16.	¿En las áreas donde se realiza operaciones en condiciones asépticas se realiza monitoreo o controles microbiológicos de acuerdo al grado de limpieza?			
12.16.	¿Entre los métodos de monitoreo microbiológico utilizado (hisopo, placas de contacto, sedimentación en placa, muestreador de aire?			
12.17.	¿Se realiza el muestreo de las superficies, personal y ambiente durante de las operaciones críticas (preparación, filtrado y llenado)? ¿Existen registros?			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
12.18.	¿El método de muestreo asegura la no contaminación de las áreas y producto?			
12.18.	¿Los métodos de muestreo utilizados en las operaciones, son efectuados por personal autorizado y capacitado que sigue instrucciones y procedimientos definidos?			
12.19.	¿Los resultados del muestreo microbiológico se toman en cuenta para la liberación del lote fabricado?			
12.20.	¿Están definidos los límites de alerta y de acción para la contaminación microbiológica en condiciones de operación para superficie, personales y ambiente?			
12.20.	¿Si se exceden los límites de acción o se identifica una tendencia en los límites de alerta, se inicia una investigación y se toman las acciones correctivas apropiadas?			
12.20.	¿Existen registros?			
Productos terminalmente esterilizados				
12.21.	¿La preparación de los productos se realiza como mínimo en un ambiente de grado C (clase 10.000)?			
12.22.	¿El llenado de preparaciones parenterales se efectúa en un área de trabajo con flujo laminar grado A (clase 100), rodeado de un ambiente grado B (clase 100)?			
Preparación aséptica				
12.23.	¿La operación de lavado de componentes, se efectúa en un área grado D (clase 100.000) como mínimo?			
12.24.	¿La manipulación de materias primas se efectúa en un ambiente grado C (clase 10.000), en el área de elaboración?			
12.25.	Para productos que se esterilizan por filtración, la preparación de la solución en tanques abiertos ¿se realiza en un ambiente grado C?			
12.26.	¿El manejo y llenado de productos preparados asépticamente, así como el manejo del equipo estéril expuesto, es realizado en un ambiente Grado A con un área circundante Grado B?			
12.27.	¿Se realiza el liofilizado en un ambiente grado A con un entorno grado B?			
Personal				
12.28.	¿Se tiene establecido el número mínimo de personal que debe ingresar a áreas limpias y asépticas?			
12.28.	¿Solo el personal autorizado efectúa las inspecciones y controles dentro de las áreas limpias?			
12.29.	¿El personal que labora en las áreas limpias, recibe capacitación inicial y periódica referente a la fabricación de productos estériles, incluyendo la higiene y los elementos básicos de microbiología?			
12.29.	¿Existen procedimientos o programa de capacitación para los empleados?			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
12.29.	¿Se encuentran disponibles los registros de la capacitación y de la evaluación periódica de la eficacia del entrenamiento y capacitación?			
12.29.	¿En el caso de personal de limpieza, mantenimiento o personal externo, se presta particular atención en su supervisión?			
12.30.	En la selección del personal que va a trabajar en las áreas limpias y asépticas, ¿Está establecida la evaluación de las condiciones de salud, la capacidad del mismo para observar códigos de prácticas adecuadas, así como altos estándares de limpieza e higiene personal de tal manera que no pongan en riesgo la integridad del producto microbiológicamente o de otro tipo de contaminación?			
12.30.	¿El personal conoce las normas y/o procedimientos establecidos de limpieza e higiene?			
12.30.	¿Se capacita al personal para que informe sobre cualquier enfermedad tales como: diarrea, tos, infecciones en la piel o cabello, fiebre de origen desconocido, heridas, entre otras?			
12.31.	¿Se cuenta con procedimientos referente al cambio y lavado de uniformes?			
12.31.	¿La calidad del uniforme a ser empleado es apropiado para el proceso y clase de área de trabajo?			
12.31.	¿Existen instructivos sobre el uso de uniforme para las áreas limpias?			
12.32.	¿El personal que labora en las áreas clase 100, se le proporciona por sesión de trabajo prendas de protección limpias y estériles (esterilizadas o desinfectadas adecuadamente)?			
12.32.	¿Durante las operaciones se desinfecta los guantes con regularidad?			
12.32.	¿Los guantes son cambiadas por lo menos en cada sesión de trabajo?			
12.32.	¿Se prohíbe el uso de ropa de calle exterior en las instalaciones de planta?			
12.33.	¿En las áreas limpias se prohíbe el uso de relojes de pulsera, cosméticos y joyería?			
12.34.	¿Existen un uniforme específico para cada grado de área (A, B, C y D)?			
Instalaciones				
12.35.	¿Las instalaciones están diseñadas de tal forma, que permite el acceso innecesario del personal, especialmente a las zonas críticas?			
12.35.	¿Las instalaciones están diseñadas a fin de permitir que todas las operaciones puedan ser observadas desde el exterior, para fines de supervisión y control?			
12.36.	¿Las superficies internas de las diferentes áreas (paredes,			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
	pisos y techos) son lisas, no presentan grietas y son de fácil limpieza y desinfección?			
12.37.	¿No existen puertas corredizas en estas áreas? ¿Abren del lado de alta presión y disponen de auto-cierre?			
12.38.	¿Los techos no son falsos, son lisos y sellados herméticamente??			
12.39.	¿Las tuberías, ductos y otros servicios se encuentran empotrados e instalados de manera que faciliten su limpieza?			
12.40.	¿Los fregaderos y desagües son excluidos de las áreas Clase A y B donde se llevan a cabo las operaciones asépticas?			
12.41.	¿Los vestidores se utilizan para proporcionar una separación física de las diferentes fases de cambio de vestimenta?			
12.41.	¿Los vestidores están diseñados con esclusas con diferenciales de presión? ¿Son barridos de forma eficaz por aire filtrado?			
12.41.	¿El vestidor en su etapa final tiene en estado de reposo, el mismo grado del área a que conduce como mínimo?			
12.41.	¿Los vestidores son de un tamaño suficiente para permitir que el cambio se haga con facilidad y están equipados con espejos?			
12.42.	¿Disponen las esclusas de un sistema para prevenir la apertura simultánea de las puertas?			
12.43.	¿Se cuenta con un suministro de aire filtrado para mantener la presión positiva y adecuado patrón de flujo, en relación con las áreas de menor grado de limpieza?			
12.43.	¿Existen gradientes de presión entre las áreas?			
12.43.	¿La diferencia de presión entre áreas adyacentes de diferente clase es de ≥ 15 Pa? ¿La presión es constantemente monitoreada?			
12.44.	¿Se dispone de manómetros para registrar diferenciales de presión? ¿o algún otro equipo o sistema de medición y control?			
12.44.	¿Los diferenciales de presión se registran periódicamente? ¿Se mantienen reportes o registros?			
Equipos				
12.45.	¿Las cintas transportadoras no pasan entre un área limpia de clase A o B y un área de procesamiento con menor pureza?			
12.46.	¿Se utilizan métodos para la esterilización de los equipos, materiales? ¿Calor húmedo?			
12.47.	¿El diseño de los equipos, accesorios y servicios permiten que las operaciones de mantenimiento y las reparaciones se realicen fuera de las áreas limpias?			
12.47.	¿Se sanitiza y esterilizan las partes de los equipos que			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
	fueron reparados antes de ingresar a las áreas?			
12.47	¿Existen registros de estas esterilizaciones?			
12.48.	¿Se lleva a cabo el mantenimiento a los equipos dentro del área limpia?			
12.48.	¿Los instrumentos y herramientas se sanitizan y esterilizan antes de ingresar?			
12.48.	¿Se limpia y desinfecta el área, después de efectuado el mantenimiento del equipo o instalaciones?			
12.49.	¿Existe un procedimiento de mantenimiento preventivo de equipos?			
12.49.	¿Existe un programa de mantenimiento preventivo para: equipos, sistema de aire, sistema de tratamiento y almacenamiento del agua?			
12.49.	¿Se mantienen registros?			
12.49.	¿Se dispone de los protocolos y reportes relacionados con la calificación de diseño, instalación, operación y desempeño de los diferentes equipos usados en la fabricación de productos estériles?			
12.49.	¿Se realizan y registran las calibraciones y calificaciones de los instrumentos y equipos usados en la fabricación de productos estériles?			
12.50.	¿Las plantas de tratamiento de agua y los sistemas de distribución son diseñados, construidos y mantenidos a modo de garantizar una fuente confiable de agua de calidad adecuada?			
12.50.	¿El agua para inyección es producida, almacenada y distribuida, mediante la circulación constante a una temperatura superior a 70°C?			
Saneamiento				
12.51.	¿Existen procedimientos escritos con responsabilidades asignadas sobre la forma, frecuencia y medios de limpieza o desinfección a emplear en las áreas limpias?			
12.51.	¿Existen registros de limpieza y desinfección de las áreas limpias?			
12.51.	¿Se efectúan procesos de desactivación de las áreas al culminar una campaña de productos antibióticos o endocrinos?			
12.52.	¿Las soluciones de limpieza y desinfección a utilizar en las áreas clase 100, son preparadas con agua destilada filtrada?			
12.52.	¿Las soluciones desinfectantes a utilizar en las áreas clase 100, son previamente filtradas?			
12.53.	¿Existe un programa de rotación de los desinfectantes?			
12.53.	¿Existen registros de estas rotaciones?			
12.54.	¿Los desinfectantes son sometidos a control microbiológico?			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
12.54.	¿Se determina las concentraciones de uso de acuerdo a su efectividad?			
12.55.	¿Las soluciones de limpieza y desinfección, se mantienen en contenedores previamente limpiados?			
12.56.	¿Existe un procedimiento para la preparación almacenamiento, rotulación y conservación o periodo de validez de las soluciones de limpieza y desinfección?			
12.57.	¿Se lleva a cabo una evaluación microbiológica de las áreas, máquinas y equipos, que asegure la eficacia de los procedimientos de limpieza y desinfección?			
12.57.	¿Existen registros de estos monitoreos?			
12.58.	¿Se realiza validación de los procedimientos de limpieza de áreas y equipos en contacto directo con el producto?			
12.58.	¿La validación incluye la evaluación de la interacción entre los agentes de limpieza y los diferentes materiales utilizados?			
Procesamiento				
12.59.	¿Se toman precauciones para minimizar la contaminación durante todas las etapas del proceso, incluyendo las etapas antes de la esterilización?			
12.59.	Entre las precauciones se incluye:			
12.59.	Realización de procedimientos de limpieza y desinfección de áreas y equipos			
12.59.	Adecuada circulación del personal			
12.59.	Adecuado flujo y manejo de materias primas, materiales, equipos y producto a granel			
12.59.	Control de las condiciones ambientales (presión, temperatura y humedad)			
12.59.	Uso correcto del uniforme			
12.59.	Control del sistema de suministro de aire			
12.60.	¿La validación de los procesos asépticos incluye la prueba de simulación de un proceso usando un medio nutritivo (llenado aséptico simulado)?			
12.60.	¿La selección de los medios nutritivos se basa en la forma de dosificación de los productos, la selectividad, concentración e idoneidad para la esterilización del mismo?			
12.60.	¿La prueba de simulación simula lo más fielmente posible a la rutina del proceso de manufactura aséptica?			
12.61.	¿Las pruebas de simulación de procesos realizadas como parte de la validación contemplan la corrida de tres pruebas de simulación consecutivas satisfactorias?.			
12.61.	¿Estas pruebas son repetidas en intervalos definidos y después de cualquier modificación significativa del sistema de aire (HVAC), los equipos o los procesos?			
12.61.	¿Las pruebas de simulación de procesos incluyen			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
	actividades e intervenciones que ocurren durante la producción normal así como una situación del peor caso?			
12.61.	¿Las pruebas de simulación de procesos son representativas para atender cualquier característica relacionada con el tiempo y las operaciones?			
12.62.	¿El número de contenedores usados para los llenados de medios son suficientes para permitir una evaluación válida considerando el tamaño del lote?			
12.62.	¿Se considera no conforme el ensayo que obtiene una cifra mayor al 0.1% de las unidades contaminadas?			
12.62.	¿Cuándo se obtienen resultados no satisfactorios, se investigan las causas?			
12.62.	¿Existen registros de las acciones tomadas en estos casos?			
12.62.	¿Se asegura que la validación no comprometa el proceso?			
12.63.	¿Las fuentes y los equipos de tratamiento de agua, y el agua tratada es monitoreada regularmente para detectar sustancias químicas, contaminación biológica y por endotoxinas?			
12.63.	¿Se mantienen registros de los resultados de este monitoreo?			
12.64.	¿Es el movimiento del personal controlado y metódico?			
12.64.	¿Está restringido el acceso a las áreas clase 100?			
12.65.	¿Se controla la temperatura y la humedad en las áreas limpias?			
12.66.	¿Se reduce al mínimo la presencia de envases y materiales que puedan desprender fibras?			
12.66.	¿Se evita completamente estos materiales cuando se está efectuando un proceso aséptico?			
12.67.	¿Existe un procedimiento para la manipulación de los materiales, producto y equipos de forma que no se contaminen después de su esterilización?			
12.67.	¿Se identifican adecuadamente cada etapa de proceso?			
12.68.	Se determina de acuerdo a un procedimiento el tiempo máximo permitido para el intervalo de las operaciones de:			
12.68.	Lavado			
12.68.	Esterilización de materiales			
12.68.	Esterilización de equipos y utensilios			
12.69.	¿Se define un tiempo máximo entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de un filtro de retención microbiana, para los productos?			
12.69.	¿Cuándo el tiempo transcurrido entre la filtración y el llenado sobrepasa el tiempo establecido, se efectúa una segunda filtración (re-filtrado)?			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
12.70.	¿La biocarga es monitoreada antes de la esterilización?			
12.70.	¿Existen límites de trabajo en cuanto a la contaminación inmediatamente antes de la esterilización?			
12.70.	¿El ensayo de biocarga es realizado en cada lote tanto para los productos llenados asépticamente como para productos esterilizados terminalmente?			
12.71.	¿La eficacia de cualquier nuevo procedimiento de procesamiento es validado? ¿Registros?			
Esterilización				
12.72.	¿Los productos son esterilizados terminalmente por calor en su contenedor final?			
12.72.	¿Los productos preparados para ser estériles, son previamente filtrados por un filtro estéril tipo membrana o cartucho de porosidad 0.45 micras?			
12.72.	¿Se usa un método alternativo de esterilización para los productos sensibles al calor?			
12.72.	¿Qué método de esterilización se emplea?			
12.72.	c) Calor húmedo o seco			
12.72.	d) Óxido de etileno			
12.72.	e) Filtración 0.22 micras			
12.72.	f) Radiación ionizante			
12.73.	¿Se validan y documentan los procesos de esterilización?			
12.73.	¿Se demuestra que el proceso de esterilización es eficaz para alcanzar los niveles de esterilización deseados, según procedimiento escrito?			
12.73.	¿Existen registros?			
12.73.	¿Se posee una planificación anual registrada en el Plan Maestro de Validación para la calificación de los equipos autoclaves, estufas y túnel de esterilización-despirogenación de las áreas de producción?			
12.73.	¿Se verifica cada vez que se han realizado modificaciones significativas al equipo?			
12.74.	¿Se tienen establecidos patrones de validación de carga para asegurar la efectiva esterilización de la totalidad de la materia?			
12.75.	¿Los indicadores biológicos son considerados como un método adicional de monitoreo del proceso de esterilización?			
12.75.	¿Cuándo se utilizan indicadores biológicos, se toman precauciones para evitar la transferencia de contaminación microbiana a partir de los mismos?			
12.76.	¿Existen procedimientos escritos para evitar la confusión de los productos que han sido esterilizados de aquellos que no lo han sido?			
12.76.	¿Los componentes esterilizados ingresan al área clase			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
	100 a través de autoclaves de doble puerta empotradas a la pared?			
12.77.	¿Existen registros de cada ciclo de esterilización?			
12.77.	¿Estos son evaluados y aprobados como parte del proceso de liberación de lote?			
Esterilización por calor húmedo				
12.78.	¿Se utiliza la esterilización por calor húmedo para esterilizar materiales y sustancias termoestables?			
12.79.	¿Se monitorea en el proceso la temperatura y presión de los ciclos?			
12.79.	¿Se determina el tiempo necesario para que la carga alcance la temperatura requerida, antes de iniciar el tiempo de esterilización?			
12.79	¿Durante el proceso de esterilización, toda la parte de la carga se pone en contacto con vapor saturado a la temperatura requerida y por el tiempo requerido?			
12.79.	¿Las condiciones de operación fundamentalmente son de 121° C por 20 minutos?			
12.80.	¿Se garantiza la calidad microbiológica del vapor puro utilizado en el equipo autoclave/ túnel de esterilización/ despirogenación?			
12.81.	¿Los artículos a esterilizar, se envuelven en un material que permita la eliminación de aire y la entrada de vapor, para evitar la re-contaminación después de la esterilización?			
12.81.	¿En algunos casos se utiliza contenedores de acero inoxidable especialmente diseñados para autoclave, que permiten que entre vapor y salga aire?			
Esterilización por calor seco				
12.82.	¿Se utiliza la esterilización/ despirogenación por calor seco de materiales y sustancias termoestables?			
12.82.	¿El aire suministrado a la cámara de esterilización pasa a través de filtro HEPA?			
12.82.	¿El aire suministrado a la cámara de esterilización circula manteniéndose con presión positiva?			
12.82.	¿Se realizan pruebas con endotoxinas cuando mediante este proceso de esterilización se eliminan pirógenos?			
Procesamiento aséptico y esterilización por filtración				
12.83.	¿Se mantiene la esterilidad de los componentes y del producto durante el procesamiento aséptico? ¿Cómo?			
12.84.	¿Se utiliza un filtro bacteriológico de 0.22 micras o menos para los productos que no se esterilizan en su envase final?			
12.84.	¿Se toman muestras de producto filtrado para demostrar la eliminación de microorganismos, antes del llenado?			
12.84.	¿Existe el procedimiento de filtración, en este se incluye la especificaciones del filtro?			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
12.85.	¿Se comprueba la integridad del filtro antes y durante o después de su utilización con el siguiente método aprobado: punto de burbuja?			
12.85.	¿Los resultados de la verificación de la integridad de filtro forman parte del expediente del producto?			
12.85.	¿El gas empleado para la prueba es nitrógeno? ¿Tiene adaptado un filtro que garantiza su esterilidad?			
12.85.	¿Existen registros o resultados del control microbiológico del nitrógeno?			
12.86.	¿Se determina el tiempo empleado en filtrar un volumen conocido de solución a granel?			
12.86.	¿Estos valores se determinan durante la validación?			
12.86.	¿Se investiga cualquier diferencia importante que se de en estos parámetros durante la fabricación normal?			
12.87.	¿Se utiliza un filtro o membrana filtrante por producto? ¿Al finalizar son desechados?			
12.88.	¿Se demuestra que el filtro no afecta al producto reteniendo componentes de éste, ni le añade sustancias?			
Acabado de productos estériles				
12.89.	¿El método de cierre de los envases se encuentra validado?			
12.89.	¿Los envases que son cerrados por fusión, ampollas de vidrio son sometidas 100% a la prueba de hermeticidad?			
12.90.	¿El sellado de viales es realizado inmediatamente después de la inserción del tapón?			
12.91.	¿El equipo de sellado de viales está ubicado en una estación separada equipada con una adecuada extracción de aire?			
12.92.	¿Los viales y tapones son esterilizados?			
12.92.	¿Los viales con tapón son protegidos con una provisión de aire grado A hasta que hayan sido sellados?			
12.93.	¿Se rechazan los viales sin tapón o cuando él mismo ha sido desplazado?			
12.94.	¿Se previene la contaminación microbiológica durante el proceso de sellado?, mediante:			
12.94.	• El empleo de equipos de sellado con tecnología apropiada			
12.94.	• El uso de barreras de restricción del acceso o aisladores			
12.95.	¿Los productos parenterales son inspeccionados individualmente al 100%?			
12.95.	¿Si la inspección es visual son adecuadas y controladas las condiciones de iluminación y ambientales?			
12.95.	¿El personal es sometido a inspecciones regulares de medición de su capacidad visual?			
12.95.	¿Si al personal se les han formulados lentes los usan			

Numeral	Aspecto de la inspección	SI	NO	N/A
	durante las actividades de inspección visual de producto?			
12.95.	¿Está establecida la duración y frecuencia de periodos de descanso para el personal que realice actividades de inspección visual de producto, en un procedimiento documentado?			

ANEXO 6: Plan de capacitación del personal

1. Objetivo General.

Garantizar el desarrollo y la capacitación de los trabajadores de la empresa farmacéutica en las Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF), a fin de asegurar el cumplimiento de los procesos y por ende la calidad, seguridad y eficacia de los productos fabricados, así como la satisfacción del cliente.

2. Objetivos Específicos.

- Establecer un cronograma donde se planifiquen las distintas actividades relacionadas con la capacitación del personal en las normas PAF.
- Realizar la inducción a todos los trabajadores de nuevo ingreso, sobre los aspectos básicos PAF, a fin de sensibilizarlos y concientizarlos sobre la importancia de su implementación.
- Capacitar al personal de producción, almacenamiento, mantenimiento y limpieza en las normas PAF.
- Asegurar la continuidad y el mantenimiento de la capacitación del personal.

3. Alcance.

La capacitación va dirigida a todo el personal de la empresa, asociado a los siguientes procesos críticos: producción de formas farmacéuticas (sólidas, semisólidas, líquidas e inyectables), almacenamiento de insumos y productos, mantenimiento y limpieza.

Empresa Farmacéutica XXX	MANUAL PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO
Título:	Plan de capacitación Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF)

Estrategias	Desarrollo	Responsabilidades
1. Elaborar un cronograma donde se planifique las distintas actividades relacionadas con la capacitación del personal en la aplicación de las Prácticas Adecuadas de Fabricación	Estructurar el cronograma para la realización de cursos y talleres, considerando al personal involucrado en los procesos de producción, almacenamiento, mantenimiento y limpieza.	Jefes de los procesos/ Jefes de Almacenes/ Jefes de Ingeniería y mantenimiento/ Supervisor de limpieza/ Recursos humanos/ Aseguramiento de la Calidad
2. Concientizar a todos los trabajadores de nuevos ingreso, sobre los aspectos relacionados con las PAF.	Dictar charlas de inducción al personal de nuevo ingreso para dar a conocer la política de la empresa con relación a las PAF. El personal firma un compromiso individual de cumplimiento, sin el cual no podrá iniciar su trabajo.	Recursos humanos/ Aseguramiento de la Calidad
3. Capacitar al personal de la empresa en las PAF.	Los temas para la capacitación PAF, están establecidos en la tabla a continuación,	Aseguramiento de la Calidad
4. Asegurar la continuidad y el mantenimiento de la capacitación del personal.	<ul style="list-style-type: none"> • Revisar periódicamente el indicador establecido para medir la capacitación del personal. • Realizar auditorías a los procesos sobre la implementación y mantenimiento de las PAF. • Organizar eventos participativos, ayudas audiovisuales: cartelera, folletos, videos y correos electrónicos para mantener al personal informado respecto a los resultados, avances del plan, logros, indicadores. 	Jefes de los procesos/ Recursos humanos/ Aseguramiento de la calidad.

Indicadores de efectividad : Porcentaje de avance del programa de capacitación. Este indicador muestra el total de talleres/cursos que se han hecho efectivos, con relación al total programados; y permitirá medir el desempeño en términos cuantitativo.

Talleres/cursos realizados

Avance en los programas de capacitación= ----- x 100%

Talleres/cursos planificados

Es importante, medir la efectividad de los talleres/cursos impartidos mediante evaluaciones prácticas- teóricas y evaluando el desempeño del personal periódicamente.

Título: Plan de capacitación Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF)

Contenido	Personal de Producción (áreas no estériles)	Personal de Producción (áreas estériles)	Personal de Almacenes	Personal de Ingeniería y mantenimiento	Personal de limpieza
Generales					
Introducción en las BPM e importancia de su aplicación	X	X	X	X	X
Principios/ Conceptos básicos relacionados con las BPM	X	X	X	X	X
Normas BPM- Aplicadas al personal de planta y almacenes	X	X	X	X	X
Instrucciones para la circulación del personal de planta	X	X	X	X	X
Procedimientos específicos para el personal de almacenes			X		
Procedimientos específicos para el personal de fabricación	X	X			
Procedimientos específicos para el personal de envasado y empaque	X	X			
Sanitización e higiene					
Limpieza de áreas de almacenamiento			X		X
Limpieza de áreas de fabricación	X	X			X
Limpieza de áreas de envasado y empaque	X	X			X
Limpieza de equipos y utensilios	X	X			
Limpieza de contenedores utilizados para almacenar materias primas, productos a granel o productos semi-terminados.	X	X	X		
Lavado, esterilización y despirogenación de material de empaque primario (ampollas, viales, tapones y sellos)		X			
Esterilización de materiales, uniformes y equipos		X			
Manejo integral de los desechos y residuos no utilizables.	X	X	X	X	X
Sistema de pre-tratamiento y tratamiento del agua				X	
Análisis fisicoquímicos y microbiológicos del agua potable, desmineralizada y destilada		X		X	
Control de plagas rastreras y roedores	X	X	X	X	X
Personal					
Importancia del personal en la garantía de la calidad y control de los procesos.	X	X	X	X	X

Título: Plan de capacitación Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF)

Contenido	Personal de Producción (áreas no estériles)	Personal de Producción (áreas estériles)	Personal de Almacenes	Personal de Ingeniería y mantenimiento	Personal de limpieza
Personal (Continuación)					
Personal principal y sus funciones.	X	X	X	X	X
Responsables de la liberación del lote- aspectos a considerar	X	X			
Capacitación					
Capacitación de personal y su importancia	X	X	X	X	X
Desarrollo e implementación de un programa de capacitación	X	X	X	X	X
Evaluación de la eficacia de las capacitaciones	X	X	X	X	X
Calificación del personal	X	X	X	X	X
Higiene de personal					
Higiene y aseo personal y su importancia	X	X	X	X	X
Uso correcto del uniforme	X	X	X	X	X
Lavado del uniforme	X	X	X	X	X
Control de salud del personal	X	X	X	X	X
Notificación y seguimiento de enfermedades infectocontagiosas	X	X	X	X	X
Instalaciones					
Planes de mantenimiento preventivo y correctivo de áreas e instalaciones				X	
Plan de mantenimiento preventivo y correctivo del sistema de aire acondicionado "HVAC"				X	
Condiciones ambientales (temperatura, humedad y presión) en las áreas productivas y sus especificaciones.	X	X		X	
Áreas accesorias: comedores, vestidores y servicios sanitarios.	X	X	X	X	X
Áreas de almacenamiento			X		
Criterios para el almacenamiento.			X		
Condiciones de almacenamiento de materiales de envasado impreso	X	X	X		

Título: Plan de capacitación Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF)

Contenido	Personal de Producción (áreas no estériles)	Personal de Producción (áreas estériles)	Personal de Almacenes	Personal de Ingeniería y mantenimiento	Personal de limpieza
Instalaciones (Continuación)					
Áreas de Pesaje: Pesada y dispensación de materias primas, aspectos fundamentales.	X	X			
Áreas de Producción	X	X		X	X
Ubicación de tuberías y drenajes				X	
Equipos					
Características de los equipos de las áreas productivas	X	X		X	
Programas de mantenimiento y calibración de los equipos de medición y control	X	X		X	
Servicios de apoyo crítico para el funcionamiento de equipos (agua, nitrógeno, aire comprimido, electricidad, entre otros)	X	X		X	
Mantenimiento preventivo y correctivo de máquinas y equipos	X	X		X	
Manejo de averías en los equipos de medición y control	X	X		X	
Instructivos de operación de equipos	X	X		X	
Materiales					
Selección, evaluación, calificación y validación de los proveedores.			X		
Control de recepción, almacenamiento, preparación y despacho de materias primas, materiales, insumos y productos.			X		
Control y manejo de materias primas, material de envasado, productos intermedios, a granel y acabados.	X	X	X		
Lineamientos generales en el reprocesamiento, recuperación y re-trabajos de lotes.	X	X			
Manejo de materiales y productos rechazados	X	X	X		
Trazabilidad y retiro de productos	X	X	X		
Manejo de quejas y devoluciones de clientes			X		

Título: Plan de capacitación Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF)

Contenido	Personal de Producción (áreas no estériles)	Personal de Producción (áreas estériles)	Personal de Almacenes	Personal de Ingeniería y mantenimiento	Personal de limpieza
Materiales (Continuación)					
Manejo de químicos para mantenimiento, saneamiento y limpieza.	X	X	X	X	X
Documentos					
Control de documentos	X	X	X	X	X
Importancia de la documentación	X	X	X	X	X
Tipos de documentación	X	X	X	X	X
Procedimientos operativo estándar básicos	X	X	X	X	X
Etiquetas	X	X	X	X	X
Formularios	X	X	X	X	X
Fórmulas maestras	X	X	X	X	X
Control de los registros	X	X	X	X	X
Expediente técnico del lote	X	X	X	X	X
Trazabilidad	X	X	X	X	X
Prácticas adecuadas de producción					
Prevención de la contaminación cruzada y de la contaminación bacteriana en la producción	X	X		X	X
Aspectos básicos de la microbiología	X	X			
Factores de riesgo en el desarrollo microbiológico	X	X			
Control microbiológico	X	X			
Monitoreos ambientales (controles microbiológicos y partículas) y su registro	X	X			
Criterios básicos sobre las operaciones de procesado y envasado	X	X			
Controles de procesos durante el procesado y envasado de productos	X	X			
Conciliaciones de materiales e insumos.	X	X			
Registros de procesado y envasado, y la liberación del lote.	X	X			

Título: Plan de capacitación Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF)

Contenido	Personal de Producción (áreas no estériles)	Personal de Producción (áreas estériles)	Personal de Almacenes	Personal de Ingeniería y mantenimiento	Personal de limpieza
Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles					
Áreas limpias, clasificación de las áreas		X		X	X
Preparaciones estériles		X			
Manufactura de preparaciones estériles		X			
Control del sistema de suministro de aire/ Filtros HEPA		X		X	
Instalaciones de las áreas limpias/ Características		X		X	
Monitoreo y controles microbiológicos en las áreas clasificadas (ambiente, superficies y personal)		X		X	
Instrucciones para el ingreso del personal al área estéril		X		X	
Uso correcto del uniforme en el área estéril		X		X	
Requerimientos para el ingreso y uso de equipos o materiales en el área estéril		X		X	
Aspectos a considerar durante las operaciones de mantenimiento mecánico de equipos y mantenimiento del área.		X		X	
Limpieza de las áreas limpias, tipos de limpieza y frecuencia.		X			X
Precauciones para evitar contaminación durante el procesamiento		X			
Validación del procesamiento aséptico		X			
Productos esterilizados terminalmente, esterilización por calor húmedo y seco		X			
Procesamiento aséptico y esterilización por filtración		X			
Acabado de productos estériles		X			

