

ACUERDO No. 506-2002

Guatemala, 31 de octubre de 2002

La Ministra de Economía,

CONSIDERANDO.

Que en los términos del artículo 59, numerales 6 y 7 del Protocolo al Tratado General de Integración Económica Centroamericana -Protocolo de Guatemala-, las resoluciones emitidas por el Consejo de Ministros de Integración Económica entrarán en vigor en la fecha en la cual se adopten, salvo que en las mismas se señale otra fecha; debiendo publicarse por los Estados parte;

CONSIDERANDO:

Que mediante Resolución número 93-2002 (COMIECO XXIV) de fecha 27 de septiembre de 2002 el Consejo de Ministros de Integración Económica aprobó significativos avances en el marco del proceso de establecimiento de la Unión Aduanera, como el reconocimiento mutuo de los registros sanitarios entre, El Salvador, Honduras y Nicaragua en la forma que se indica en la aludida Resolución.

POR TANTO:

En ejercicio de las funciones que le asigna el artículo 27, literal m) del Decreto 114-97 del Congreso de la República, Ley del Organismo Ejecutivo,

ACUERDA:

Publicar la Resolución número 93-2002 (COMIECO XXIV) del Consejo de Ministros de Integración Económica, la que aparece como anexo del presente Acuerdo.

COMUNÍQUESE

Patricia Ramírez Ceberg

El Viceministro de Inversión y Competencia

Guillermo Orlando Rodas.

RESOLUCIÓN No. 93-2002 (COMIECO-XXIV)

EL CONSEJO DE MINISTROS DE INTEGRACIÓN ECONÓMICA

CONSIDERANDO:

1. Que de conformidad con el artículo 15 del Protocolo al Tratado General de Integración Económica Centroamericana (Protocolo de Guatemala), los Estados Parte se comprometen a construir una Unión Aduanera entre sus territorios, la que se alcanzará de manera gradual y progresiva, sobre la base de programas que se establezcan al efecto, aprobados por consenso;

2. Que de acuerdo con el artículo 6 del Protocolo de Guatemala el avance del proceso de integración hacia la Unión Económica se realizará mediante la voluntad de los Estados Parte, expresada conforme al artículo 52

del mismo instrumento, lo que significa que todos o algunos de los Miembros podrán avanzar con la celeridad que acuerden dentro de ese proceso;

3. Que conforme al artículo 30 del Protocolo de Guatemala, los Estados Parte han convenido en amortizar, entre otros, los requisitos sanitarios;

4. Que mediante Resolución No. 27-96 (COMRIEDRE-IV) de fecha 22 de mayo de 1996, el Consejo de Ministros Responsables de la Integración Económica y Desarrollo Regional, reiteró el interés de los países centroamericanos para avanzar hacia la Unión Aduanera dentro de sus territorios y manifestó su acuerdo por la decisión de los Gobiernos de El Salvador y Guatemala de iniciar un proceso acelerado para alcanzar la Unión Aduanera entre sus territorios;

5. Que mediante Resoluciones Nos. 56-2002 (COMIECO) y 57-2000 (COMIECO) ambas del 29 de agosto de 2000, este Foro manifestó su acuerdo por la decisión de los Gobiernos de Nicaragua y de Honduras, respectivamente, de incorporarse formalmente al proceso de unión aduanera iniciado por El Salvador y Guatemala;

6. Que los Gobiernos de El Salvador, Honduras y Nicaragua han comunicado a este órgano regional que, en el marco del proceso de Unión Aduanera se han alcanzado importantes acuerdos en materia de registros de medicamentos que requieren la aprobación del Consejo.

POR TANTO:

Con fundamento en lo dispuesto en los artículos 18 del Protocolo de Tegucigalpa a la Carta de la Organización de Estados Centroamericanos (ODECA); y 6, 15, 16, 17, 30, 36, 37, 38, 39, 52 y 55 del Protocolo al Tratado General de Integración Económica Centroamericana (Protocolo de Guatemala);

RESUELVE:

1. Aprobar, en el marco del proceso de establecimiento de la Unión Aduanera, el siguiente acuerdo en materia de registros de medicamentos:

a) El Salvador, Honduras y Nicaragua acuerdan el reconocimiento entre sí de los registros sanitarios de productos farmacéuticos que estén vigentes en dichos países antes del perfeccionamiento de la Unión Aduanera.

b) Para los efectos anteriores se aplicará el Procedimiento de Reconocimiento de Registros Sanitarios que aparece como Anexo 1 de la presente Resolución y forma parte de la misma.

c) Establecer, a partir de la entrada en vigor de esta Resolución, el Formato Único de Certificado de Producto Farmacéutico para comercializarse dentro de la Unión Aduanera, que aparece como Anexo 2 de la presente Resolución y forma parte de la misma.

d) Aplicar, a partir de la vigencia de la esta Resolución, el Reglamento de Buena Prácticas de Manufactura de la Industria Farmacéutica, que aparece como Anexo 3 de esta Resolución, el cual se adoptará con carácter de urgencia, por ser requisito indispensable para hacer efectivo el reconocimiento mutuo del registro de medicamento.

e) Fijar, a partir de la entrada en vigor de esta Resolución, el listado de farmacopeas y literatura con base científica para aplicar en la evaluación farmacológica y analítica, que aparece como Anexo 4 de la presente Resolución, el cual se adoptará con carácter de urgencia, por ser requisito indispensable para hacer efectivo el reconocimiento mutuo del registro de medicamentos.

f) Establecer, a partir de la vigencia de esta Resolución, la Codificación Alfanumérica para los Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Afines, que aparece Anexo 5 de esta Resolución.

g) Fijar, a partir de la entrada en vigencia de esta Resolución, el listado de número de muestras requeridas para evaluación de la calidad para registro sanitario, que aparece como Anexo 6 de la presente Resolución.

h) Utilizar, a partir de la vigencia de esta Resolución, la Guía de Inspección y Autoinspección de Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, que aparece como Anexo 7 de esta Resolución, el cual se adoptará con carácter de urgencia, por ser requisito indispensable para hacer efectivo el reconocimiento mutuo del registro de medicamentos.

i) Establecer, a partir de la vigencia de esta Resolución, que las empresas están en libertad para optar al reconocimiento de registro en cada uno de los países miembros de la Unión Aduanera.

j) Recomendar a las autoridades correspondientes para que procedan a llevar a cabo los trabajos necesarios para armonizar las tarifas en concepto de reconocimiento del Registro Sanitario y vigilancia sanitaria del mismo con base en los trabajos realizados por el Subgrupo de Medicamentos; el referido Registro tendrá, en cualquier caso, una vigencia de cinco (5) años.

k) Establecer, a partir de la vigencia de la presente Resolución, que la fecha de expiración del reconocimiento será la misma del registro sanitario del país de origen. El costo de la vigilancia sanitaria para el reconocimiento de registro será cubierto por el solicitante, de acuerdo a lo armonizado por los países.

l) Establecer, a partir de la vigencia de esta Resolución, que la vigencia del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura y del Certificado Ubicado de Producto Farmacéutico para comercialización dentro de la Unión Aduanera, será de dos (2) años, a partir de la fecha de emisión por la autoridad reguladora.

m) Fijar, a partir de la entrada en vigor de la presente Resolución, las causas para la cancelación del reconocimiento del Registro Sanitario de Medicamentos, que aparecen como Anexo 8 de esta Resolución.

2. Los Anexos de la presente Resolución forman parte integrante de la misma.

3. Esta Resolución no es aplicable ni surte efectos en Costa Rica y Guatemala.

4. La presente Resolución entra en vigencia treinta (30) días después de la presente fecha y será publicada por los Estados Parte.

San José, Costa Rica, 27 de Septiembre de 2002

Alberto Trejos
Ministro de Comercio Exterior
de Costa Rica

Miguel Ernesto Lacayo
Ministro de Economía
de El Salvador

Gabriela Llobet
Viceministra de Comercio Exterior
En representación del
Presidente del Banco Central
de Costa Rica

Eduardo Ayala Grimaldi
Viceministros de Economía
En representación del Presidente del
Banco Central de Reserva
de El Salvador

Patricia Ramírez Ceberg
Ministra de Economía
de Guatemala

Juliet Hadal de Castillo
Ministra de Industria y Comercio
de Honduras.

Marco Antonio Ventura
Viceministro de Economía
En representación del Presidente del
Banco de Guatemala

Irving Guerrero
Viceministro de Comercio Exterior
En representación de la Presidenta del
Banco Central
de Honduras

Mario Arana Sevilla
Ministro de Fomento, Industria y Comercio
de Nicaragua

Julio Posada
En representación del
Presidente del Banco Central
de Nicaragua

ANEXO 1 DE LA RESOLUCIÓN No. 93-2002 (COMIECO-XXIV)

PROCEDIMIENTO PARA EL RECONOCIMIENTO MUTUO DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS CON REGISTRO SANITARIO ANTERIOR A LA ENTRADA EN VIGENCIA DE LA UNIÓN ADUANERA PARA LOS PAÍSES MIEMBROS

ÁMBITO DE APLICACIÓN

Este procedimiento de reconocimiento de registro sanitario de productos farmacéuticos será aplicable únicamente a los productos originarios de los países miembros de la Unión Aduanera.

REQUISITOS

1. Solicitud original para el Reconocimiento de Registro firmada y sellada por el Químico Farmacéutico responsable ante las autoridades sanitarias de cualquiera de los países de la Unión Aduanera.
2. Poder de representación legalizado del Químico Farmacéutico. (Este poder se presentará por una única vez).
3. Fotocopia autenticada de la Representación Legal (En El Salvador y Nicaragua, Representante Legal y En Honduras representante comercial) quien asume la responsabilidad legal.

4. Formato Único de Certificado de Producto Farmacéutico para comercializarse dentro de la Unión Aduanera, debidamente legalizado, que incluye la fórmula cuali-cuantitativa del producto y el cumplimiento de al menos el 70% de Buenas Prácticas de Manufactura en original y fotocopia.

MECANISMO DE RECONOCIMIENTO DE REGISTRO SANITARIO

1. El Químico Farmacéutico responsable presenta los requisitos establecidos antes las autoridades sanitarias.
2. Las autoridades sanitarias verifican los requisitos presentados.
3. Las autoridades sanitarias resuelven en un término de 8 días hábiles la solicitud.
4. El registro de producto no podrá ser reconocido en los siguientes casos:
 - a) Cuando exista confusión o igualdad marcaría. En cuyo caso, el interesado deberá resolver su situación. (Podrá aceptarse por ejemplo, la realización de convenios entre empresas cuando no exista riesgo sanitario; el cambio de marca o bien el uso de nombre genérico con la identificación del fabricante).
 - b) Cuando el medicamento contenga ingredientes activos o combinaciones de los mismos, que no cuenten con evidencia científica documentada de su seguridad y eficacia.
 - c) Cuando la asociación esté comprendida dentro de los criterios para la evaluación de las asociaciones a dosis fijas no permitidas, que se presentan a continuación:
5. En caso de aprobación, las autoridades sanitarias emiten la orden de pago para Vigilancia Sanitaria.
6. El Químico Farmacéutico responsable efectúa el pago de la Vigilancia Sanitaria.
7. Las autoridades sanitarias colocan el sello de Reconocimiento en el original y copia del Formato Único de Certificado de Producto Farmacéutico para comercializarse dentro de la Unión Aduanera.

CRITERIOS PARA EVALUACIÓN DE ASOCIACIONES DE MEDICAMENTOS A DOSIS FIJAS NO PERMITIDAS

No.	CRITERIOS	JUSTIFICACION
1	No se aceptan las asociaciones de antidiarréicos con antimicrobianos	Los antimicrobianos requieren manejo individual y la asociación no ofrece ventajas terapéuticas.
2	No se aceptan las asociaciones con fenacetina, acetanilida de uso sistémico	El índice riesgo/beneficio es desfavorable
3	No se aceptan las asociaciones con aminofenazona, antipirina, fenilbutazona, oxifenbutazona, propifenazona de uso sistémico	El índice riesgo/beneficio es desfavorable
4	No se aceptan antibacterianos con mucolíticos o expectorantes o antihistamínico o descongestionantes o antitusivos, con excepción de la combinación de amoxicilina con bromhexina o ambroxol	No han demostrado ventajas terapéuticas
5	No se aceptan las asociaciones con cisaprida	Porque requiere manejo individual
6	No se aceptan asociaciones de antiprotozoarios entre sí, excepto la asociación de metronidazol con diloxanida	No han demostrado ventajas terapéuticas
7	No se aceptan las asociaciones con carbonato de litio	Por su margen de seguridad, requiere manejo individual

8	No se aceptan asociaciones de benzodiazepinas con vitaminas	No han demostrado ventajas terapéuticas
9	No se aceptan las asociaciones con bromuros	El índice riesgo/beneficio es desfavorable
10	No se aceptan las asociaciones de vitaminas con expectorantes, descongestionantes, antitusivos y antihistamínicos	No han demostrado ventajas terapéuticas
11	No se aceptan las asociaciones con tartrato de potasio y antimonio	El índice riesgo/beneficio es desfavorable
12	No se aceptan las asociaciones de agonistas beta 2 adrenergicos con antitusivos de acción central	No han demostrado ventajas terapéuticas
13	No se aceptan las asociaciones con cresota para uso sistémico	Por falta de evidencia científica que lo respalde
14	No se aceptan las asociaciones de uso sistémico de alcanfor, cloroformo, bromoformo y iodoformo	El índice riesgo/beneficio es desfavorable
15	No se aceptan las asociaciones con buclizina como estimulante del apetito	Por falta de evidencia científica que lo respalde
16	No se aceptan las asociaciones de corticosteroides con aines	Por falta de evidencia científica que lo respalde y no ofrece ventajas terapéuticas
17	No se aceptan las asociaciones con estircina	El índice riesgo/beneficio es desfavorable
18	No se aceptan las asociaciones con yohimbina	El índice riesgo/beneficio es desfavorable
19	No se aceptan las asociaciones de metitestosterona con vitaminas y minerales	Por falta de evidencia científica que lo respalde
20	No se aceptan asociaciones de analgésicos con aines, excepto todas aquellas asociaciones que presenten documentación científica o estudios clínicos que las avalen	Por falta de evidencia científica que lo respalde
21	No se aceptan las asociaciones de fenazopiridina con antimicrobianos genitourinarios	Porque los antimicrobianos requieren manejo individual y el índice riesgo/beneficio es desfavorable
22	No se aceptan las asociaciones de laxantes entre sí	No ofrecen ventajas terapéuticas
23	No se aceptan las asociaciones con fenolfaleina	El índice riesgo/beneficio es desfavorable
24	No se aceptan las asociaciones de antisépticos y desinfectantes con antihistamínicos para uso estomatológico	No han demostrado ventajas terapéuticas
25	No se aceptan las asociaciones con vitaminas para vía oftálmica	No han demostrado ventajas terapéuticas
26	No se aceptan asociaciones con ácido pangámico	El índice riesgo/beneficio es desfavorable
27	No se aceptan las asociaciones de vitaminas con analgésicos o aines a excepción de vitaminas neurotropas con diclofenaco	No han demostrado ventajas terapéuticas
28	No se aceptan las asociaciones con dipirona en formulas antigripales	El índice riesgo/beneficio es desfavorable
29	No se aceptan las asociaciones con fenilpropanolamina	El índice riesgo/beneficio es desfavorable
30	No se aceptan las asociaciones de acetaminofen con anticolinergicos	No han demostrado ventajas terapéuticas

31	No se acepta la asociación de dipirona con anticolinérgico	No ofrecen ventajas terapéuticas
32	No se aceptan las asociaciones de antiprotozoarios con antifúngicos y sulfonamidas para uso vaginal	No han demostrado ventajas terapéuticas
33	No se aceptan las asociaciones de expectorantes con ipecacuana	El índice riesgo/beneficio es desfavorable
34	No se acepta la asociación de ambroxol con dextrometorfano	No han demostrado ventajas terapéuticas
35	No se aceptan las asociaciones con citrato de sodio como expectorante	Evidencia de ineficacia del citrato de sodio
36	No se aceptan las asociaciones de alcanfor o salicilato de metilo para inhalaciones	El índice riesgo/beneficio es desfavorable
37	No se acepta asociación de ambroxol con terbutalina	No ha demostrado ventajas terapéuticas
38	No se aceptan las asociaciones de lactobacilos con aminoácidos	No han demostrado ventajas terapéuticas
39	No se aceptan las asociaciones de antieméticos con vitaminas	No han demostrado ventajas terapéuticas
40	No se aceptan las asociaciones de dimetilpolisiloxano con benzodiazepínicos y anticolinérgicos	No han demostrado ventajas terapéuticas
41	No se aceptan las asociaciones de diclofenaco sódico con metacarbamol	No han demostrado ventajas terapéuticas
42	No se acepta la asociación de metamizol con orfenadrina	No ha demostrado ventajas terapéuticas
43	No se acepta la asociación de ibuprofeno con orfenadrina	No ha demostrado ventajas terapéuticas
44	No se acepta las asociaciones de antimicrobianos con anticolinérgicos	Los antimicrobianos requieren manejo individual y la asociación no ofrece ventajas terapéuticas.
45	No se aceptan las asociaciones con albendazol	Falta de evidencia de ventajas terapéuticas
46	No se acepta la asociación de betametasona con ketoconazol	Falta de evidencia de ventajas terapéuticas
47	No se aceptan las asociaciones de atenolol con bendroflumetiazida e hidralazina	Falta de evidencia de ventajas terapéuticas
48	No se aceptan las asociaciones de ibuprofeno para vía tópica	Falta de evidencia de uso combinado y de la vía de administración
49	No se aceptan las asociaciones de antimicrobianos con vitaminas	No han demostrado ventajas terapéuticas
50	No se aceptan asociaciones de antipirina, benzocaina y sulfato de oxiquinoleína para uso tópico	Falta de evidencia de ventajas terapéuticas
51	No se aceptan asociaciones de antivirales con antigripales	No han demostrado ventajas terapéuticas
52	No se acepta la asociación de eucaliptol gomenol para vía inyectable	El índice riesgo/beneficio es desfavorable
53	No se acepta la asociación de bálsamode tulo y terpinol	Pruebas documentadas de ineficacia
54	No se acepta la asociación de trimetoprim con dexametasona para uso oftálmico	Falta de evidencia de ventajas terapéuticas

55	No se acepta la asociación de neomicina sulfato con gramicidina, clorfeniramina maleato y fenilefrina para uso oftálmico	Falta de evidencia de ventajas terapéuticas
56	No se aceptan las asociaciones de antihistamínicos con rubefacientes	Falta de evidencia de ventajas terapéuticas

ANEXO 2 DE LA RESOLUCIÓN No. 93-2002 (COMIECO-XXIV)

FORMATO ÚNICO DE CERTIFICADO DE PRODUCTO FARMACÉUTICO PARA COMERCIALIZARSE DENTRO DE LA UNIÓN ADUANERA¹

Este certificado está de acuerdo con el formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud (Se adjuntan instrucciones generales y notas aclaratorias)

No. de este certificado

País exportador (certificador):

País importador (solicitante):

1. Nombre y forma farmacéutica del producto:

1.1 Principio(s) activo(s)² y cantidad(es) por unidad de dosis.³

Para la composición completa inclusive excipientes, ver anexo.⁴

1.2 Está este producto autorizado para ser puesto en el mercado en el país exportador?⁵ (Marcar según corresponda)

sí/no

1.3 ¿Está este producto realmente en el mercado del país exportador? (Marca según corresponda)

Si la respuesta a 1.2 es sí, continuar con la sección 2A y omitir la sección 2B. Si la respuesta a 1.2 es No omitir la sección 2A y continuar con la sección 2B.⁶

2.A.1.: Número de autorización⁷ del producto y fecha de emisión;

2.A.2: Titular de la autorización del producto (nombre y dirección);

2.A.3.: Condición del titular de la autorización del producto⁸; (Marcar la categoría que corresponda según se define en la nota 8) a/b/c

2.A.3.1.

Para las categorías b y c, el nombre y la dirección del fabricante que produce la forma farmacéutica es⁹:

2.A.4.

¿Se adjunta el resumen de las bases técnicas para aprobación del Registro Sanitario?¹⁰ (Marca según corresponda)

sí/no

2.A.5.

La información de las condiciones de aprobación del producto que se adjunta, ¿es completa y conforme con la autorización?¹¹ (Marcar según corresponda)

2.A.6

Solicitante del certificado, si es diferente del titular de la autorización (nombre y dirección)¹² ;

2.B.1

Solicitante del certificado (nombre y dirección);

2.B.2

Condición del solicitante:
(Marcar la categoría que corresponda según se define en la nota 8)
a/b/c

2.B.2.1

Para las categorías (b) y (c), el nombre y dirección del fabricante que produce la forma farmacéutica es⁹ :

2.B.3

¿Por qué no se dispone de la autorización de comercialización?
(Marcar según corresponda)
no necesaria/no solicitada/
/en evaluación/denegada

2.B.4.

Comentarios¹³ : 3. La Autoridad certificadora ¿efectúa inspecciones periódicas de la planta de fabricación en la que se produce la forma farmacéutica?

(Marcar según corresponda) Si no procede, continuar con la pregunta 4.
sí/ no/ no procede⁴

3.1 Periodicidad de las inspecciones rutinarias (años):

3.2 ¿Se ha inspeccionado la fabricación de este tipo de forma farmacéutica?
(Marcar según corresponda)

sí/ no

3.3

¿Las instalaciones y procesos cumplen con las Buenas Prácticas de Manufactura como recomienda la Organización Mundial de la Salud?¹⁵ , (Marcar según corresponda)

sí/ no/ no procede¹⁴

4.

¿La información presentada por el solicitante satisface a la Autoridad certificadora en todos los aspectos de la fabricación del producto?¹⁶ (Marcar según corresponda) Si la respuesta es No explicar:

sí/ no

Dirección de la autoridad certificadora:

Teléfono: Fax No:

Nombre de la persona autorizada:

Firma:

Sello y fecha:

Instrucciones Generales

Para más amplias informaciones sobre el Sistema de Certificados OMS y los conceptos que aparecen en el certificado, referirse a la documentación de OMS.

El formato del certificado permite su información.

Los certificados tienen que ser proporcionados con las anotaciones impresas en lugar que escritas a mano.

Si es necesario, se agregarán hojas adicionales para proporcionar aclaraciones y comentarios.

Notas explicativas

1. Este certificado, cuyo formato cumple con las recomendaciones de la OMS, describe la situación en el país exportador de un producto y de quien solicita el certificado. Cada certificado se refiere a una única presentación porque la fabricación y la situación regulatoria puede ser diferente para diferentes formas y concentraciones.

2. Use, cuando posible, la Denominación Común Internacional (DCI) u otra denominación no protegida.

3. La composición completa de la forma farmacéutica debe aparecer en el certificado o ser anexada.

4. Es preferible proporcionar la fórmula cuali-cuantitativa completa si el titular de la autorización de comercialización (registro) lo permite.

5. Cuando corresponda, proporcionar información sobre restricciones de venta, distribución, o uso del producto que se aplican en el país exportador.

6. Las secciones 2A y 2B se excluyen recíprocamente.

7. Indicar, cuando corresponda, si la autorización de comercialización es provisoria o el producto aun no está aprobado.

8. Especificar si la persona responsable de la comercialización:

(a) fabrica la forma farmacéutica final;

(b) empaca y/o etiqueta una forma fabricada por otra empresa; ó

(c) no realiza ninguna de las operaciones arriba mencionadas.

9. Esta información puede ser proporcionada solamente cuando el titular de la autorización de comercialización o, en el caso de productos sin autorización, el solicitante del certificado lo permita. La ausencia de esta información indica que la persona correspondiente no ha permitido su inclusión. Cabe subrayar que la información sobre el lugar de fabricación es parte de la autorización de comercialización. Si ese lugar cambia, la autorización debe ser actualizada o dejará de ser válida.

10. Esto se refiere al documento, que algunas autoridades acostumbran preparar, que constituye la base técnica sobre la cual se ha emitido la autorización de comercialización.

11. Esto se refiere a la información sobre el producto (indicaciones, contraindicaciones, etc.) aprobada por la autoridad competente.

12. En este caso, es necesario que el titular de la autorización de comercialización permita que se otorgue el certificado. El solicitante debe obtener este permiso.

13. Indicar por cual razón el solicitante no ha pedido autorización de comercialización:

(a) el producto ha sido desarrollado exclusivamente para tratar enfermedades -sobre todo tropicales- que no son endémicas en el país exportador;

(b) el producto ha sido reformulado para mejorar su estabilidad en clima tropical;

(c) el producto ha sido reformulado para excluir excipientes que no son aceptados en el país importador;

(d) el producto ha sido reformulado para respetar límites máximos diferentes para un ingrediente activo;

(e) otra razón, por favor explicar.

14. No se aplica significa que la fabricación tiene lugar en un país diferente del que emite el certificado y la inspección es responsabilidad de la autoridad del país de fabricación.

15. Los requisitos para buenas prácticas en la fabricación y el control de calidad de medicamentos mencionados en el certificado son los incluidos en el trigésimo segundo informe del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones de Preparaciones Farmacéuticas (OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 823, 1992, Anexo

1). Recomendaciones específicas para productos biológicos han sido preparadas por el Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos (OMS, Serie de

Informes Técnicos, No. 822, 1992, Anexo 1).

16. Esta parte se completa cuando el titular de la autorización o el solicitante del certificado pertenecen a los casos (b) y (c) de la nota 7 indicada arriba. Es particularmente importante cuando empresas extranjeras intervienen en la fabricación. En estos casos, el solicitante debe proporcionar a la autoridad certificadora toda información que permita identificar los fabricantes responsables por cada etapa de la producción de la forma final, y el grado y tipo de control que el solicitante eventualmente tenga sobre éstos.

ANEXO 3 DE LA RESOLUCIÓN No. 93-2002 (COMIECO-XXIV)

Reglamento de Buenas Prácticas de Manufactura de la Industria Farmacéutica

TITULO I

DISPOSICIONES GENERALES

CAPITULO I OBJETIVO Y DEFINICIONES

ARTICULO 1.

El objetivo del presente reglamento es establecer LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA que regulen todos los procedimientos involucrados, en la manufactura, control y manejo de productos farmacéuticos a fin de asegurar la eficiencia, seguridad y calidad de los mismos. La revisión del reglamento de Buenas Prácticas de Manufactura deberá hacerse al menos cada dos años y en consenso con las partes.

ARTICULO 2.

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

2.1 AUTORIDAD COMPETENTE : Es la autoridad sanitaria reguladora de cada uno de los miembros de la Unión Aduanera.

2.2 AIRE, CLASES: Criterio número de partículas individuales por volumen de aire.

Clase 100= Conteo de partículas, no es mayor de 100/pie cúbico de aire de un tamaño mayor o igual a 0.5 micras.

Clase 10,000= Conteo de partículas no es mayor de 10,000/pie cúbico de aire, de un tamaño mayor o igual a 0.5 micras y no más de 70 mayores o iguales a 5.0 micras.

Clase 100,000= Conteo de partículas, no es mayor de 100,000/ pie cúbico de aire de un tamaño mayor o igual a 0.5 micras y no más de 700 partículas mayores o iguales de 5.0 micras.

2.3 ÁREA ESTÉRIL: Área limpia que cumple con los requisitos de aire clase 100.

2.4 ÁREA LIMPIA: Área en la que puede ser debidamente controlado el número de partículas, gérmenes, humedad y temperatura. Los controles son ajustados para cada situación particular.

2.5 ASEGURAMIENTO O GARANTÍA DE CALIDAD: Vigilancia continua destinada a garantizar en todo momento la manufactura uniforme de lotes de medicamentos que cumplan con las especificaciones de calidad asignadas.

2.6 AUDITORIA TÉCNICA O INSPECCIÓN: Revisión efectuada por personal externo al fabricante, para asegurar el fiel cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes.

2.7 AUTOINSPECCIÓN: Inspección efectuada por personal técnico calificado propio de Empresa; que evalúa periódicamente la aplicabilidad y efectividad de las buenas prácticas de manufactura.

2.8 AUTORIDAD COMPETENTE. Es la autoridad sanitaria reguladora de cada uno de los miembros de la Unión Aduanera.

2.9 BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA: Conjunto de normas y procedimientos relacionadas entre sí destinados a garantizar que los productos farmacéuticos tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas durante su período de vida útil.

2.10 CERTIFICADO DE ANÁLISIS: Documento relativo a las especificaciones del producto o de las materias primas, donde se anotan los resultados de los análisis realizados a las materias primas y materias empleados en la elaboración del producto, así como los resultados de los análisis practicados al producto en proceso, a granel o terminado para asegurar el ajuste del mismo a las especificaciones.

2.11 CERTIFICADO DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA VIGENTES: Documento extendido por la autoridad competente del país en donde esta localizado el fabricante, en el cual se indica que las instalaciones donde se fabrican los productos, son sometidos a inspecciones regulares, y que cumplen con Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes.

2.12 CONCENTRACIÓN: Es la cantidad de principio activo presente en el medicamento, como: peso / peso (masa / masa), peso / volumen (masa / volumen), o unidad de dosis / volumen ó peso (masa).

2.13 CONTAMINACIÓN: Es la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables en el producto.

2.14 CONTAMINACIÓN CRUZADA: Contaminación de materia prima, producto intermedio o final con otra materia prima o producto intermedio o final durante la producción.

2.15 CONTROL DE CALIDAD: Es la parte de las buenas prácticas de manufactura que se refiere al muestreo, especificaciones, metodología, procedimientos de organización, documentación y aprobación de tal forma que los materiales sean autorizados para su uso y los productos aprobados para su distribución y venta hasta que su calidad haya sido considerada satisfactoria.

2.16 CONTROLES EN PROCESO: Medios por los cuales los procesos de manufactura son limitados, monitoreados o ajustados, de tal forma que exista una alta probabilidad de obtener un producto de calidad reproducible y homogénea.

2.17 CUARENTENA: Situación de aislamiento de materiales tales como materias prima, material de acondicionamiento, productos semi elaborados, a granel o terminados. La cuarentena es una situación en la que dichos materiales se encuentran separados del resto, mientras se espera la decisión del departamento de control de calidad para su aprobación, rechazo o reprocesamiento.

2.18 ENVASE/EMPAQUE PRIMARIO: Es todo recipiente que tiene contacto directo con el producto, con la misión específica de protegerlo de su deterioro, contaminación o adulteración y facilitar su manipulación. También se designa simplemente como "envase".

2.19 ENVASE/EMPAQUE SECUNDARIO: Es todo recipiente que tiene contacto con uno o más envases/empaques primario, con el objeto de protegerlos y facilitar su comercialización hasta llegar al consumidor final. El envase/empaque secundario es usado habitualmente para agrupar en una sola unidad de expendio uno o varios envases/empaque primarios.

2.20 **ESPECIFICACIONES:** Es la descripción de cada material o sustancia que incluye la definición de sus principales propiedades y características, así como la descripción de todas las pruebas y análisis utilizados para determinar dichas propiedades.

2.21 **EXCIPIENTE, VEHÍCULO O INGREDIENTE INACTIVO:** Toda sustancia que se incluye en la formulación de los medicamentos y actué como conservados o modificador de algunas de sus características, para favorecer su eficacia, seguridad, administración, estabilidad, apariencia o aceptación.

2.22 **FECHA DE EXPIRACIÓN.** Fecha que señala el final del período de eficacia del o los principio 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.

2.23 **FORMA FARMACÉUTICA:** Combinación de uno o más fármacos con otras sustancias químicas para administrar al organismo con el fin de alcanzar su acción terapéutica que facilite una adecuada dosificación, conservación y administración.

2.24 **FORMULA MAESTRA:** Documento integrado por la formula completa del producto (debe ser igual a las presentadas en la documentación de Registro), que comprende todos los aspectos relacionados con las instrucciones de fabricación, controles, acondicionamiento del producto y su almacenamiento; todos aprobados y validos.

2.25 **GUÍA DE AUDITORÍA TÉCNICA O GUÍA DE INSPECCIÓN DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA VIGENTES:** Documento utilizado por la Sección de Inspección de la entidad reguladora, para la verificación del cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes y su Certificación de cumplimiento, si procediera, o por la misma Industria Farmacéutica para hacer sus Auto-inspecciones.

2.26 **IDENTIDAD:** Identificación positiva de la naturaleza química y física de las materias primas y de las características de los materiales de empaque.

2.27 **IDENTIFICACIÓN:** Número de lote de producto en proceso, a granel y terminado, materias primas o material de empaque/envase.

2.28 **INSPECCIÓN O AUDITORIA:** Es una revisión efectuada por personal externo al fabricante a fin de asegurar el fiel cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura.

2.29 **LOTE:** Es una cantidad específica de cualquier material que haya sido manufacturado bajo las mismas condiciones de operación y durante un período determinado, que asegura carácter y calidad uniforme dentro de los ciertos límites especificados y es producido en un ciclo de manufactura.

2.30 **MANUFACTURA (FABRICACIÓN, PRODUCCIÓN):** Conjunto de operaciones o condiciones adecuadas necesarias para la producción y empaque de un determinado producto hasta llegar a su presentación final.

2.31 **MAQUILA:** Elaboración parcial o total de productos farmacéuticos para terceros.

2.32 **MATERIA PRIMA:** Sustancia activa o inactiva que se utiliza directamente para la producción de medicamentos.

2.33 **MATERIAL DE EMPAQUE/ENVASE O DE ACONDICIONAMIENTO:** Cualquier material empleado en el acondicionamiento de medicamentos, a excepción de los embalajes utilizados para el transporte o envío. El material de acondicionamiento se clasifica en primario o secundario, según que esté o no en contacto directo con el producto.

2.34 **MEDICAMENTO O 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.

2.35 **MÉTODO ANALÍTICO:** Descripción detallada de los procedimientos que se han de seguir cuando se realizan pruebas sobre los componentes de la fórmula y material de empaque, y se verifican la conformidad de estos con sus especificaciones.

2.36 **MUESTRA DE RETENCIÓN:** Muestra destinada a ser conservada por el tiempo especificado para cualquier futura referencia o ensayo eventual que sobre ella quiera efectuarse.

2.37 **MUESTRA REPRESENTATIVA :** Muestra que consiste en un determinado número de unidades o porciones tomadas al azar de un lote, debiendo asegurar que las muestras representan a un lote completo.

2.38 **NÚMERO DE LOTE:** Es cualquier combinación de letras, número o símbolos que sirven para la identificación de un lote, y bajo el cual se amparan todos los documentos referentes a su manufactura y control.

2.39 **ORDEN MAESTRA DE PRODUCCIÓN:** Fórmula maestra que se transforma en orden maestra de producción cuando se le asigna un número de lote; es una copia auténtica de la fórmula maestra y debe constituir una guía para cada lote de fabricación, de manera que se asegure que cada orden de producción se elabore de acuerdo con los procedimientos aprobados y validados.

2.40 **PERÍODO DE VALIDEZ:** (Vida Útil) Intervalo de tiempo en que se espera que un medicamento, después de su fabricación, permanezca dentro de las especificaciones aprobadas. Este período es utilizado para establecer la fecha de expiración individual de cada lote.

2.41 **POTENCIA:** Es la actividad terapéutica real de un principio activo y que se mide por pruebas adecuadas de laboratorio, comparada en iguales condiciones con estándares apropiados. La potencia es directamente proporcional a la concentración.

2.42 **PRINCIPIO O INGREDIENTE ACTIVO:** Toda sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifica por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamentos o ingredientes de un medicamento.

2.43 **PROCEDIMIENTOS:** Descripción de las operaciones que deben realizarse, las precauciones que deben tomarse y las medidas que deben aplicarse relacionadas directa o indirectamente, con la fabricación de un medicamento.

2.44 **PRODUCTO A GRANEL:** Es el que se encuentra en su forma farmacéutica definitiva sin haberse empacado ni rotulado en los envases finales de distribución y comercialización.

2.45 **PRODUCTO EN PROCESO:** Es el que se encuentra en alguna de las fases intermedias de su proceso de manufactura, y que antecede a la forma farmacéutica definitiva.

2.46 **PRODUCTO TERMINADO:** Medicamento en la forma dosificada que se encuentra listo para su distribución y/o venta, conservación y administración al paciente.

2.47 **PUREZA:** Grado en el cual las materias primas, los gránulos y los productos terminados se encuentran respecto a un nivel de calidad farmacéutico, que podrá ser dado por farmacopeas o por estándares internos.

2.48 **RENDIMIENTO INTERMEDIO:** Cantidad producida en una fase cualquier del proceso de manufactura de un producto en particular referido al rendimiento teórico.

2.49 **RENDIMIENTO NORMAL Ó ESTÁNDAR:** Rendimiento esperado al tomar en cuenta las mermas inherentes al proceso.

2.50 **RENDIMIENTO REAL O FINAL:** Cantidad comprobada de un producto terminado, obtenida al final del proceso de manufactura.

2.51 **RENDIMIENTO TEÓRICO:** Cantidad de producto que deberá obtenerse a través de un proceso de manufactura basado en la cantidad de materias primas empleadas, y contemplando pérdida del proceso en sí.

2.52 **REPROCESO:** Operaciones realizadas sobre un lote de material defectuoso, para adecuarlo a los estándares de calidad establecidos.

2.53 **TOLERANCIA O CRITERIO DE ACEPTACIÓN:** Variación dentro de ciertos límite de los parámetros de calidad de materias primas, productos y materiales.

2.54 **VALIDACIÓN:** comprobación y verificación de la efectividad, reproducibilidad de una técnica, una operación o un proceso.

CAPITULO II REQUISITOS

ARTICULO 3.

Los requisitos necesarios para el funcionamiento de los establecimientos que se dediquen a la manufactura, control y manejo de productos farmacéuticos son:

- A) Autorización de funcionamiento extendida por la autoridad competente del Estado Parte.
- B) Nombramiento del farmacéutico responsable, de conformidad con la legislación de cada uno de los Estados Parte.
- C) Planos actualizados de las instalaciones del edificio, debidamente autorizado por la autoridad competente de cada uno de los Estados Parte.
- D) Certificado o tarjeta de salud de personal directamente involucrado en las operaciones de manufactura.
- E) Expediente de registro sanitarios de cada producto.
- F) Cualquier otra información o documento que se considere conveniente para el funcionamiento.

TITULO II

PERSONAL Y ORGANIZACIÓN

CAPITULO I ORGANIZACIÓN

ARTICULO 4.

Habrá un organigrama de la empresa donde se indique claramente:

- A) Que los responsables de la producción y del control de calidad no se reportan uno al otro.

B) Que existe el número adecuado de personal calificado para realizar y supervisar las funciones operativas: producción, empaque, almacenamiento y control de calidad de cada producto farmacéutico. Para cada uno de los puestos se especificarán los conocimientos y habilidades que el personal deberá poseer para ocuparlos, así como sus obligaciones, su nivel de autoridad, responsabilidad y línea de reporte.

ARTICULO 5.

Cada persona dedicada a la producción, empaque y almacenamiento de un producto farmacéutico deberá tener educación, adiestramiento, experiencia, o cualquier combinación de éstas, que se le permitan realizar las funciones asignadas.

Todo el personal debe conocer las buenas prácticas de manufactura que le competen y debe recibir formación inicial y continua.

ARTICULO 6.

Cada persona responsable de supervisar la producción, empaque o almacenamiento y control de calidad de un producto farmacéutico deberá tener la educación, adiestramiento y experiencia, o cualquier combinación de estas, para realizar las funciones asignadas, de tal manera que pueda proveer garantía de que el producto farmacéutico tenga la seguridad, identidad, potencia, calidad y pureza que pretende tener o que se asegura posee.

ARTICULO 7.

Los responsables de producción y control de calidad deben ser los profesionales idóneos de acuerdo a la legislación de cada país.

ARTICULO 8.

La experiencia que deben poseer los profesionales en la manufactura y control de calidad de los medicamentos pueden adquirirse durante un periodo preparatorio en el que ejerzan sus funciones bajo la dirección de un profesional idóneo.

Deberá poseer la experiencia práctica y los conocimientos científicos para poder formarse un juicio objetivo, basado en principios científicos y el conocimiento de los problemas prácticos que plantea la manufactura y control de calidad de los medicamentos.

ARTICULO 9.

Debe establecerse por escrito, las obligaciones, responsabilidades y autoridad suficiente para el desempeño del puesto. Debiéndose informar oportunamente al personal involucrado.

CAPITULO II RESPONSABILIDADES

ARTICULO 10.

Los responsables de los departamentos de Manufactura y Control de Calidad deben tener conocimiento de los métodos y procedimientos empleados en ambos Departamentos.

ARTICULO 11.

El personal dedicado a la manufactura, empaque o almacenamiento de un producto farmacéutico, deberá usar vestimenta limpia, adecuada para los deberes que realiza, no deberá usar joyas, ni maquillaje en áreas de riesgo para el producto. Deberá usarse vestimenta de protección como gorros que cubran la totalidad del cabello, mascarillas, guantes y zapatos especiales según sea necesario para proteger los productos farmacéuticos de contaminación. Los requerimientos de indumentaria para cada tipo de área se definirán por escrito.

ARTICULO 12.

El personal observará buenos hábitos de higiene y salud. Será obligación del personal lavarse las manos antes de ingresar a las áreas de manufactura especialmente después de usar los servicios sanitarios y después de comer.

ARTICULO 13.

Solamente el personal autorizado entrará a aquellas áreas de los edificios e instalaciones designadas como áreas de acceso limitado.

ARTICULO 14.

Para efecto de este reglamento las responsabilidades del Departamento de Manufactura son:

Manufacturar productos dentro de las especificaciones.

- A) Cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura.
- B) Elaborar los métodos de producción.
- C) Elaborar las especificaciones para los materiales conjuntamente con el departamento de Control de Calidad y/o Departamento de investigación y desarrollo.
- D) Mantener el equipo en buenas condiciones de operaciones.
- E) Elaborar los procedimientos de limpieza para el equipo y áreas de trabajo.
- F) Supervisar los hábitos de higiene , el orden y la limpieza del personal.
- G) Todas las responsabilidades y procedimientos aplicables al Departamento de manufactura se harán constar por escrito.

ARTICULO 15.

Para efectos de este reglamento la responsabilidad del departamento de Control de Calidad son:

- A) Aprobar o rechazar, según procede las materias primas, productos intermedios, a granel y terminado y material de acondicionamiento.
- B) Revisar los registros de manufactura a fin de asegurarse que no hubiesen ocurrido errores, o si han ocurrido que estos hubiesen sido investigados plenamente.
- C) Aprobar o rechazar productos farmacéuticos fabricados por otra compañía.
- D) Autorizar los procedimientos o especificaciones que garanticen la identidad, potencia, calidad y pureza del producto farmacéutico.
- E) Todas las responsabilidades y procedimientos aplicables al departamento de control de calidad se harán constar por escrito.
- F) Vigilar el cumplimiento de las Buenas Practicas de Manufactura.
- G) Aprobar las especificaciones, instrucciones de muestreo o métodos de ensayo y demás procedimientos de Control de Calidad.
- H) Comprobar el mantenimiento de locales y equipo del departamento.
- I) Garantizar que se da la formación inicial y continua para el personal de su departamento y que dicha formación sea adecuada a las necesidades.

CAPITULO III ENTRENAMIENTO

ARTICULO 16.

Deberá existir un programa escrito de entrenamiento para el personal en las funciones asignadas y en lo referente a las Buenas Practicas de Manufactura. Se dará especial atención al entrenamiento del personal que trabaje en áreas estériles o con materiales potencialmente peligrosos.

ARTICULO 17.

El desarrollo, implementación y seguimiento de los programas de entrenamiento del personal serán responsabilidad del Departamento en el que labore dicho personal.

CAPITULO IV HIGIENE Y SALUD DEL PERSONAL.

ARTICULO 18.

El personal nuevo pasara examen médico antes de poder ingresar a laborar en la planta, cuyo alcance será establecido por cada empresa de acuerdo a la naturaleza de su producción. Dicho examen tendrá por objeto determinar la presencia o ausencia de problemas de salud, tales como infecciones o enfermedades contagiosas que pudieran afectar adversamente a los productos o al resto del personal.

ARTICULO 19.

Anualmente se hará el mismo examen médico a todo el personal de planta. Dicho examen tendrá el mismo objetivo establecido en el artículo anterior. Artículo No. 21. Cualquier persona de quien se demuestre en cualquier momento (ya sea por examen médico u observación por los supervisores) que tengan una enfermedad aparente o lesiones abiertas que puedan afectar adversamente la seguridad o calidad de productos farmacéuticos será excluida del contacto directo con materias primarias, envases para productos farmacéuticos, cierres materiales en proceso y productos terminados hasta que la condición sea corregida o se determine por personal médico competente de que no se pone en peligro la seguridad o calidad de los productos farmacéuticos.

Se instruirá a todo el personal que deberá informar al personal de supervisión cualesquiera condiciones de salud que puedan tener un efecto adverso sobre los productos farmacéuticos.

ARTICULO 20.

Hay que establecer programas escritos y detallados de higiene y adaptarlos a las diferentes necesidades de la fabrica. Estos programas deben incluir procedimientos relativos a la salud, practicas higiénicas y ropa del personal. El personal que desarrollo su trabajo en las zonas de producción y control deben comprender y seguir estrictamente dichos procedimientos. La dirección de la empresa debe fomentar estos programas de higiene y discutirlos ampliamente durante las sesiones de formación.

TITULO III

EDIFICIOS E INSTALACIONES

CAPITULO I CARACTERÍSTICAS

ARTICULO 21.

La planta física de un laboratorio de manufactura de productos farmacéuticos, en lo posible, debe ser diseñada por un equipo integrado por los responsables de las distintas áreas; esto permitirá que de acuerdo a la capacidad de la producción y a la diversidad de productos que se manufacturen, puedan planificarse todas las áreas apropiadas. Los planos deberá ser autorizados por la autoridad competente.

ARTICULO 22.

El edificio o edificios usados en la manufactura, empaque y almacenamiento de un producto farmacéutico, será de tamaño, construcción y ubicación apropiadas para facilitar la limpieza, mantenimiento y operaciones para los cuales fueron diseñados. Podrán utilizarse locales diseñados originalmente para otros fines, previamente adaptados para que cumplan con lo señalado en este título, y cuyo uso será exclusivo para manufactura farmacéutica. Los planos para una remodelación de este tipo deberán ser autorizados por la autoridad competente.

ARTICULO 23.

Cualquier edificio tendrá espacio para la colocación adecuada y el flujo de equipo y materiales para impedir que se mezclen las distintas materias primas, envases de productos farmacéuticos, cierres, rotulación, materiales en proceso o productos terminados para impedir la contaminación.

Estos edificios se caracterizarán por:

A) Los pisos, paredes y techos de las áreas de manufactura serán lisos y estarán contruidos de materiales que no desprenda polvo, que sea impermeable y sin grietas. Se tomarán medidas para impedir el acceso de insectos, roedores y otras plagas.

B) Existirán áreas específicas para diferentes etapas de manufactura, tomando en cuenta la compatibilidad de esta operaciones con otras que puedan llevarse a cabo en el mismo local o en otros locales adyacentes.

C) Habrá una separación física entre las áreas de bodega, producción y el laboratorio de análisis. Estas áreas serán restringidas al paso de personas ajenas al proceso de fabricación.

D) Las instalaciones destinadas para la residencia de animales de laboratorio o bioterio se aislarán de las áreas de manufactura.

CAPITULO II ÁREAS

ARTICULO 24.

Las operaciones se realizarán dentro de áreas específicamente definidas de tamaño, espacio, iluminación y ventilación adecuada, a fin de prevenir la contaminación.

HABRÁ LAS SIGUIENTES ÁREAS:

1. Bodegas: Estas serán de tamaño, espacio, iluminación y ventilación adecuados. Tendrán tarimas, o estanterías para evitar que los materiales o productos se encuentran directamente sobre el piso. Contará con las siguientes áreas:

1.1 Recepción y cuarentena: Deberán ser áreas claramente delimitadas para el almacenamiento de materia prima, de envase y empaque, cuyo propósito será evitar su uso antes que sea aprobado o rechazado por el departamento de control de calidad.

1.2 Almacenamiento de materia prima, material de envase y empaque: Será un área aislada, diseñada y construida, de tal forma que evite el riesgo de contaminación cruzada de los materiales que allí se guardan. Deberá tener tarimas y/o estanterías para evitar que los materiales se encuentren sobre el piso.

1.3 Almacenamiento de materias primas sujetas a control especial. En caso de que se manejen materias primas sujetas a control especial, de acuerdo a reglamentaciones oficiales vigentes, existirá un área cerrada y adecuada para las mismas.

1.4 Pesado de materias primas: Será un área cerrada y debidamente acondicionada para evitar la contaminación cruzada. Contando con sistemas de inyección y extracción de aire y extracción puntual de polvos, así como con balanzas adecuadas para el tamaño de pesajes que se efectúen.

Cuando sea necesario podrá haber un área de pre pesado, adecuada de manera que se evite la contaminación cruzada.

1.5 Bodega de materias primas y materiales para destrucción. Esta es un área definida donde se colocan aquellas materias primas, materiales de acondicionamiento, producto en proceso y producto terminado que no cumplan con las especificaciones establecidas y que están destinadas a ser destruidos.

1.6 Devoluciones. Área definida donde se colocarán los productos devueltos al establecimiento y que se encuentran pendientes de la decisión correspondiente por parte del departamento de control de calidad.

1.7 Almacenamiento de productos inflamables. En caso de que se manejen productos o materiales inflamables, éstos se almacenarán en un área debidamente ventiladas, protegidas y separadas del resto de la bodega, a fin de evitar incendios.

1.8 Almacenamiento de materiales en proceso. Es el área definida para almacenar productos en forma de granel o semi-terminados.

1.9 Almacenamiento en cuarentena de productos terminados. En esta área se localizarán los productos farmacéuticos pendientes de la decisión final del departamento de control de calidad para autorizar su distribución en el mercado.

1.10 Almacenamiento de Producto Terminados Aprobados. Es un área definida para almacenar los productos farmacéuticos autorizados para su distribución en el Mercado.

1.11 Áreas Especiales. Si se manejan productos que por sus características requieran condiciones ambientales especiales de almacenamiento, deberá existir un área destinada a ellos. Ejemplo: Cuartos fríos.

2.0 Áreas de fabricación o manufactura.

2.1 Operaciones de fabricación o manufactura

a) De acuerdo a las formas farmacéuticas que se fabrican, se contará con áreas que posean el tamaño diseño, construcción y servicios adecuados para efectuar los procesos de manufactura correspondientes.

b) El conjunto de las áreas de fabricación tendrá espacio suficiente y funcional a fin de facilitar el flujo de los materiales. Las áreas de fabricación serán seguras y de acceso restringido. Todas las áreas deben estar construidas de una manera que faciliten la limpieza y la desinfección.

c) Cuando las operaciones de pesado se hagan en la bodega, ésta contará con un área de pesado debidamente acondicionada y equipada para evitar la contaminación cruzada.

d) Cuando sea necesario se adoptarán las medias de seguridad y protección especiales en las áreas que por su naturaleza así lo requieren.

2.2 Operaciones de empaque. Deberán contar con áreas separadas físicamente de las que se utilizan para otro tipo de operaciones, a fin de evitar mezclas y contaminaciones.

2.3 Operaciones de Control y Laboratorio. De acuerdo a los procesos de control y pruebas analíticas que se realicen dentro de las instalaciones, existirá un área específicamente definida con las instalaciones y equipos requeridos y adecuados para realizar estas operaciones.

2.4 Producción aséptica. Es un área que incluye, adecuados:

a) Pisos, paredes y techos de superficies lisas y duras, fáciles de limpiar. Las uniones entre pisos, paredes y techos deben tener curvas sanitarias.

b) Controles de temperatura y humedad.

c) Un suministro de aire filtrado a través de filtros de alto rendimiento con presión positiva, independientemente de que el flujo sea laminar o no.

d) Un procedimiento de monitoreo de las condiciones ambientales.

e) Procedimiento para limpiar y desinfectar áreas y equipos a fin de producir condiciones asépticas.

f) Un procedimiento para mantener en óptimas condiciones cualquier equipo que se use para controlar las condiciones asépticas.

g) Un área para el lavado y esterilización de uniformes.

h) En el caso de productos farmacéuticos que deben ser estériles pero que no se pueden esterilizar en sus envases definitivos se dispondrá de un área independiente, cerrada, especialmente construida para este fin y accesible por puertas especiales para este tipo de áreas (exclusas neumáticas). Deberán estar libres de polvo y ventilados con aire inyectando a través de filtros antimicrobianos con presión positiva.

El buen funcionamiento de los filtros deberá comprobarse en el momento de la instalación y después a intervalos periódicos. Antes de iniciarse el proceso de producción y en el curso de éste se hará regularmente recuentos microbianos en muestras tomadas de los locales donde sea necesario.

Los resultados de estos recuentos deberán registrarse en forma adecuada.

i) Para la fabricación de productos farmacéuticos que si pueden esterilizarse en su envase definitivo son también esenciales los parámetros descritos en el inciso anterior.

Los locales deben disponerse de manera que se excluya la posibilidad de que los productos ya esterilizados se puedan mezclar o confundir con los productos que se van a esterilizar. Con este fin pueden utilizarse aparatos de esterilización cuya entrada y salida se encuentren en locales distintos e incommunicados entre sí. Todos los recipientes que contengan lotes de productos que se van a esterilizar deberán identificarse claramente.

j) Un sistema para la revisión de productos inyectables (vitales y ampollas)

ARTICULO 25.

Las operaciones relacionadas con la producción y empaque de productos betalactámicos, biológicos, hormonas, citotóxicos y radiofármacos se realizaran en áreas separadas de aquellas usadas para otros productos farmacéuticos para el consumo humano.

ARTICULO 26.

Debe existir un área destinada a la Administración debidamente separada del área de producción, organizada en tal forma que permita un ágil flujo de recepción, manejo y egreso de documentos relacionados con la producción. El archivo de documentos debe realizarse adecuadamente por el personal capacitado. Deberá existir inventarios actualizados.

ARTICULO 27.

Deben planificarse áreas para preparación y consumos de alimentos separadas del área de producción, clínica de primeros auxilios, áreas de lavandería que garantice la adecuada limpieza de la indumentaria del personal y evite riesgos de contaminación si se producen productos penicilínicos debe existir un área de lavandería específica para lavar la indumentaria utilizada y así evitar contaminación cruzada.

CAPITULO III ILUMINACIÓN

ARTICULO 28.

Se proveerá iluminación adecuada que no afecten negativamente directa o indirecta a los productos farmacéuticos durante su fabricación y almacenamiento, ni a la precisión de funcionamiento del equipo. Las lámparas deberán contar con protectores de fácil limpieza que impidan la acumulación de polvo y otros contaminantes.

CAPITULO IV VENTILACIÓN, FILTRACIÓN, CALENTAMIENTO Y ENFRIAMIENTO DEL AIRE

ARTICULO 29.

Se proveerá ventilación adecuada.

ARTICULO 30.

Se proveerá equipo para el control de la presión del aire, microorganismos, polvo, humedad y temperatura de acuerdo a los requerimientos del tipo de producto que se elabora.

ARTICULO 31.

Se usarán sistemas de filtración de aire, incluyendo pre-filtros y filtros de aire para partículas, en los suministros de aire de las áreas de producción. Si se recircula el aire a las áreas de producción debe tomarse medidas para controlar la recirculación de polvo, vapores y contaminantes derivados de la producción. En las áreas donde ocurra contaminación del aire durante la producción, habrá sistemas adecuados de escape u otros sistemas apropiados para controlar los contaminantes.

ARTICULO 32.

Los sistemas de manejo de aire para a la fabricación y empaque de productos Betalactámicos, biológicos, hormonas, citotóxicos y radiofármacos deben ser independientes para garantizar la no contaminación de otros productos farmacéuticos y del ambiente.

CAPITULO V TUBERÍAS Y CAÑERÍAS

ARTICULO 33.

Todas las tuberías y cañerías fijas serán identificadas adecuadamente respecto al material que conducen. Para ellos se recomienda emplear letreros, código de colores, o la combinación de ambos y en todo caso dichas tuberías o cañerías serán construidas con materiales adecuados para proteger el fluido que conduzcan y prever que una eventual fuga no perjudique todas las áreas, además deberán estar libres de defectos que pudieran aportar contaminación a cualquier producto farmacéutico.

ARTICULO 34.

Los desagües serán de tamaño adecuado y cuando están conectados directamente a una alcantarilla, estarán provistos de una salida de aire, una trampa o algún dispositivo mecánico que evite el sifoneo (retro- sifonaje). Estos deben terminar en tal forma que no contaminen el ambiente y deben incorporarse al sistema general de desagües o una fosa séptica.

ARTICULO 35.

Cualquier canal abierto será poco profundo para facilitar su limpieza.

CAPITULO VI AGUAS NEGRAS Y DESECHOS

ARTICULO 36.

Las aguas negras, basura y otros desechos en y desde el edificio y las áreas vecinas serán recolectados y eliminados en forma segura y sanitaria para evitar contaminar el medio ambiente, de acuerdo a la legislación vigente (Ley de Protección del Medio Ambiente).

CAPITULO VII FACILIDADES DE LAVADO Y SERVICIOS SANITARIOS

ARTICULO 37.

Deberán contarse con facilidades adecuadas de lavado, provistas de agua fría y caliente así como toallas de papel, y/o secadores de aire, jaboneras con jabón o detergente líquido, papel sanitario.

ARTICULO 38.

Los servicios sanitarios deberán ser de fácil limpieza y accesibilidad a las áreas de trabajo.

ARTICULO 39.

Es necesario que los sanitarios estén provistos solamente de artículos de limpieza desechables. Por ello, resulta inadecuada la utilización de objetos tales como toallas para uso colectivo, jabones en pastilla, etc.

ARTICULO 40.

Deberá contarse con rótulos o afiches que enfatizen la higiene personal.

CAPITULO VIII SANEAMIENTO

ARTICULO 41.

Cualquier edificio que se use, en la producción, empaque o almacenamiento de un producto farmacéutico, será mantenido en una condición limpia y sanitaria.

Deberá mantenerse libre de infestación por roedores, aves, insectos y otras plagas, se retendrá la basura y desperdicios orgánicos y se dispondrá de ellos en forma adecuada y sanitaria.

ARTICULO 42.

Las áreas adyacentes, vecinas o circundantes al edificio deberán permanecer limpias, convertirse en áreas verdes o recubrirse de material apropiado para evitar contaminaciones de polvo, deben estar libres de basura, desechos, plagas y otros focos de contaminación.

ARTICULO 43.

Las áreas estériles, deben contar con exclusas de vestuario para el cambio de ropa, el ambiente de trabajo en estas áreas deberá ser tratado en forma conveniente, para eliminar al máximo la presencia de microorganismos.

ARTICULO 44.

En las áreas de manufactura no se permitirá comer, ni fumar y se prohibirá toda práctica antihigiénica.

ARTICULO 45.

Los alimentos deben guardarse, prepararse y comerse sólo en lugares especialmente designados para ese propósito, fuera del área de producción.

ARTICULO 46.

Deberán establecerse y seguirse procedimientos escritos que asignen la responsabilidad para el saneamiento y que describan con suficiente detalle los horarios de limpieza, métodos, equipo y materiales que se utilizarán en limpieza de los edificios e instalaciones.

ARTICULO 47.

Se establecerán y seguirán procedimientos escritos para el uso de raticidas, insecticidas, fungicidas, agentes fumigadores, agentes de limpieza y saneamiento adecuados.

Estos procedimientos escritos deben estar regulados y diseñados para prevenir la contaminación de equipo, materia prima, envases de productos farmacéuticos, cierres, empaques, materiales de rotulación o productos farmacéuticos terminados.

Los raticidas, insecticidas y fungicidas que se utilizarán deben estar registrados y autorizados de acuerdo con la legislación nacional vigente debiéndose llevar registro de su uso.

CAPITULO IX MANTENIMIENTO

ARTICULO 48.

Cualquier edificio e instalaciones empleados en la producción, empaque o almacenamiento de un producto farmacéutico deberán recibir un mantenimiento adecuado.

Debe destinarse un local especial para guardar todo el equipo que sea necesario para dar a todas las instalaciones un mantenimiento continuo y programado.

Existirán instrucciones precisas de seguridad, con el fin de evitar accidentes.

TITULO IV

EQUIPO

CAPITULO I DISEÑO, TAMAÑO Y UBICACIÓN

ARTICULO 49.

El equipo usado en la manufactura, empaque o almacenamiento de un producto farmacéutico será de diseño apropiado, tamaño y ubicación adecuados, para facilitar las operaciones y el uso a que esta destinado, así como para su limpieza y mantenimiento.

CAPITULO II CONSTRUCCIÓN

ARTICULO 50.

El equipo se construirá de tal manera que las superficies en contacto con las materias primas, materiales en proceso, deberán ser de acero inoxidable; si se requiere otro material, este no deberá ser reactivo, aditivo o absorbente para asegurar que no se alterará la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza del producto farmacéutico más allá de los requisitos oficiales u otros establecidos.

ARTICULO 51.

El diseño del equipo será el adecuado, a fin de eliminar el riesgo de contaminación para el personal que opere o haga tareas de mantenimiento. La contaminación por ruido debe estar debajo de los decibeles permisibles de acuerdo a la legislación vigente, así como la vibración, emisión de gases y calor.

CAPITULO III LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO

ARTICULO 52.

La limpieza y mantenimiento del equipo incluyendo utensilios deberá realizarse a intervalos adecuados para impedir el mal funcionamiento o contaminación que pudiera alterar la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza del producto farmacéutico, más allá de los requisitos oficiales u otros establecidos.

ARTICULO 53.

Se establecerán procedimiento escritos para la limpieza y mantenimiento del equipo, incluyendo utensilios usados en la producción, empaque o almacenamientos de un producto farmacéutico. Estos procedimientos incluirán, como mínimo pero no necesariamente los siguientes datos:

a) Nombre del equipo o instrumento.

- b) Descripción clara y simple de la operación.
- c) Nombre del responsable del equipo por parte de producción y del técnico de mantenimiento que ejecuto las operaciones.
- d) Frecuencia de las operaciones de limpieza, lubricación, y revisiones preventivas.
- e) Programa de verificación y calibración.
- f) Remoción de la identificación del lote anterior.
- g) Protección del equipo limpio de contaminación antes de usarse.
- h) Inspección del equipo para determinar que este limpio inmediatamente antes de usarse.

ARTICULO 54.

Deberán mantenerse registros escritos del mantenimiento, limpieza; saneamiento e inspección de los equipos, a través de una bitácora de equipo técnico la cual debe incluir como mínimo:

- a) Nombre y código del equipo técnico.
- b) Modelo y marca.
- c) Número correlativo de página.
- d) Hora y fecha de inicio de la operación.
- e) Descripción breve o código de operación realizada.
- f) Hora y fecha de finalizada la operación.
- g) Firma de la persona que realizó la operación.
- h) Firma de la persona que superviso la correcta realización de la operación.
- i) Lista de los códigos de operaciones, si existiera.
- j) Nombre y número de lote del producto fabricado.

CAPITULO IV EQUIPO, DISTRIBUCIÓN Y MANEJO

ARTICULO 55.

Todo equipo empleado en la producción, empaque o almacenaje de productos farmacéuticos se ubicara de manera que:

1. No obstaculice los movimientos de personal.
2. Se asegure el orden durante los procesos y se minimice el riesgo de confusión, omisión de alguna etapa del proceso.
3. Se faciliten las operaciones para las cuales será utilizado, así como su limpieza y mantenimiento.
4. Esté físicamente separado y cuando sea necesario, aislado de cualquier otro equipo, para evitar el congestionamiento de las áreas de producción; así como la posibilidad de contaminación cruzada.
5. Todo equipo empleado en la producción, empaque o almacenaje de productos farmacéuticos deberá contar con anexo, o bien un documento donde se especifiquen en forma clara las instrucciones y precauciones para su manejo.
6. Todo equipo que por su naturaleza requiera de precauciones especiales durante su manejo será operado únicamente por personal capacitado para ello.

CAPITULO V EQUIPO AUTOMÁTICO, MECÁNICO Y ELECTRÓNICO.

ARTICULO 56.

El equipo automático, mecánico o electrónico usado en la producción empaque y manejo de productos farmacéuticos será periódicamente calibrado e inspeccionado de acuerdo a un programa establecido por escrito esto será registrado y archivado.

ARTICULO 57.

Se llevarán los controles apropiados sobre computadoras y sistemas relacionados para asegurar que los cambios en los registros maestros de producción y control solo sean realizados por personal autorizado.

ARTICULO 58.

El estado de funcionamiento de todo aparato de esterilización se verificará por medio de diversos dispositivos de registro, que se calibrarán previamente y que después se comprobarán a intervalos adecuados, valiéndose de métodos apropiados. Para comprobar la eficacia del proceso de esterilización pueden usarse indicadores microbiológicos estandarizados.

ARTICULO 59.

Todo el equipo empleado para la elaboración de los productos al igual que las balanzas e instrumentos de medición utilizados en producción y control de calidad se calibrarán y comprobarán a intervalos adecuados. Todas las calibraciones deben quedar registradas por escrito.

CAPITULO VI FILTROS

ARTICULO 60.

Todos los filtros empleados en el manejo de fluidos en el proceso de elaboración de productos farmacéuticos no deberán desprender fibras en dichos productos.

ARTICULO 61.

Todo filtro empleado en la esterilización de un producto deberá contar con pruebas de integridad antes y después de realizar el proceso de filtración.

ARTICULO 62.

No podrán utilizarse filtros que libren fibras en la elaboración o empaque de productos farmacéuticos inyectables, a menos que no fuera posible fabricar tales productos sin el uso de estos.

ARTICULO 63.

Si resulta necesario el uso de un filtro que libere fibras deberá utilizarse un filtro adicional que no libere fibras de 0.22 micrones de porosidad y máxima de 0.45 micrones, si así lo requieren las condiciones de fabricación para reducir el contenido de partículas en el producto farmacéutico inyectable.

ARTICULO 64.

No esta permitido el uso de filtros de asbesto y de candelas de sílice.

TITULO V

CONTROL DE MATERIAS PRIMAS MATERIAL DE ENVASE Y EMPAQUE

CAPITULO I REQUERIMIENTOS GENERALES

ARTICULO 65.

Se especificarán y explicarán claramente por escrito los procedimientos a seguir para la recepción, identificación, almacenaje, manejo, muestreo y análisis, así como los criterios de aprobación y rechazo de materias primas y materiales de envase y empaque para productos farmacéuticos.

ARTICULO 66.

Las materias primas, envases, empaques y cierres de productos farmacéuticos deberán manejarse y almacenarse en todo momento de forma tal que impida su contaminación.

ARTICULO 67.

Las materias primas, envases y cierres colocados en bolsas o cajas deberán almacenarse separados del piso y paredes con espacios adecuados entre si para permitir su limpieza e inspección.

ARTICULO 68.

Cada lote de materia prima o material de envase o empaque estará siempre debidamente identificado.

Esta identificación incluirá como mínimo lo siguiente.

- a) Nombre del material.
- b) Cantidad recibida
- c) Código del material, que debe ser distinto para las diferentes materias primas.
- d) Número de lote asignado por el establecimiento receptor para cada lote en cada entrega recibida.
- e) Situación del material o materia prima; aprobado, rechazado o en cuarentena.

CAPITULO II RECEPCIÓN Y ALMACENAJE

ARTICULO 69.

Cualquier envío de materia prima o de material de envase o empaque deberá inspeccionarse visualmente, y comprobar que los envase (s) o recipiente (s) se encuentran debidamente identificado y que tanto el contenido como la cantidad recibida coinciden con el envío de proveedor. También se vera que los recipientes sean adecuados, que se encuentren debidamente cerrados y sellados y que no presenten deterioro o daño de cualquier tipo que pudieran afectar las características de calidad de la materia prima o del material que contienen.

ARTICULO 70.

Al recibir un envío de materia prima o de material de envase o empaque, se llenara un registro de ingreso que contendrá datos relativos a la recepción de dichos materiales, con la siguiente información como mínimo:

- a) Nombre de materia prima o material de envase o empaque.
- b) Cantidad recibida.
- c) Nombre del proveedor.
- d) Número de recepción y/o número de lote asignado por la empresa.
- e) Fecha de recepción.
- f) Nombre de la persona que muestreo y fecha en que se efectuó el muestreo.
- g) Registro de los análisis o inspecciones efectuadas a materiales o materias primas, acompañadas del dictamen correspondiente.
- h) Registro de inventario individual de cada materia prima y material de envase, indicando la cantidad suministrada de dichos materiales para bodega y el uso para el que fueron destinados.
- i) Documentos sobre el examen y revisión de etiquetas y rotulación para determinar su conformidad con especificaciones establecidas.
- j) Destino final de los materiales rechazados.

ARTICULO 71.

Todos los recipientes que contengan materia prima o material de envase o empaque se almacenarán de manera que se prevenga toda posibilidad de contaminación, confusión o deterioro de dichos materiales. También se inspeccionará regularmente todos los recipientes para verificar que se encuentran debidamente cerrados identificados y en buen estado.

ARTICULO 72.

Todos los recipientes deben colocarse sobre tarimas o estanterías separadas entre sí, con una distancia que facilite su limpieza e inspección, así como su manipulación. Las tarimas y estanterías estarán separadas por lo menos 20 centímetros de la pared, y deberá pintarse una línea blanca sobre el piso en la unión entre este y la pared, para facilitar la detección de posibles infestaciones por insectos o roedores.

ARTICULO 73.

Toda materia prima o material de envase o empaque recibido por el establecimiento quedará almacenado en el área de cuarentena y solo podrá utilizarse hasta que haya sido aprobado por Control de Calidad.

CAPITULO III MUESTREO

ARTICULO 74.

Cada lote de materia prima, envase o empaque y cierres para productos farmacéuticos debe ser muestreado, analizado y autorizado antes de su uso por el departamento de control de calidad.

ARTICULO 75.

El muestreo será representativo y estar basado en planes de muestreo establecidos por escrito. Las cantidades o números de unidades serán las necesarias para un análisis completo. En el muestreo realizado se separará una muestra de retención en cantidad y número de unidades suficientes para la repetición de dos análisis completos como mínimo; los cuales podrán realizarse cuando sea requerido.

ARTICULO 76.

Se deberá contar con utensilios limpios necesarios para efectuar el muestreo de materias primas. Los recipientes de materia prima seleccionados deberán limpiarse antes de introducirlos al área destinada para el muestreo. La limpieza de los recipientes se realizara de acuerdo a procedimientos escritos.

Las materias primas estériles se muestrearán en un área adecuada empleando utensilios esterilizados y técnicas asépticas, de acuerdo a procedimientos escritos.

ARTICULO 77.

Los recipientes serán abiertos; muestreados y resellados en un área apropiada y en forma adecuada para prevenir la contaminación de su contenido y de otras materias primas, envases o empaques para productos farmacéuticos.

ARTICULO 78.

Si resulta necesario tomar muestras de materia prima de la parte superior, intermedia y del fondo de su envase; estas subdivisiones de la muestra no se unirán, realizándose la prueba individualmente a cada fracción tomada.

ARTICULO 79.

Los recipientes donde se coloquen las muestras se identificarán con los siguientes datos como mínimo:

- a) Nombre del material muestreado.
- b) Código de identificación.
- c) Número de lote interno asignado.
- d) El recipiente del cual se tomó la muestra.
- e) Nombre de la persona que muestrea.
- f) Fecha de muestreo.

Todos los recipientes que hayan sido muestreado deberán ser identificados con una etiqueta de cuarentena.

ARTICULO 80.

El personal que efectúe el muestreo de materiales que presentan riesgo en su manejo, llevaran la indumentaria adecuada para su protección.

CAPITULO IV MUESTRAS DE RETENCIÓN

ARTICULO 81.

Las muestras de retención correspondientes a cada lote de materia prima se conservarán hasta cinco años después de utilizado dicho material, o bien hasta un año después de la fecha de expiración del último producto en que dicha materia prima haya sido empleada. En caso de productos farmacéuticos radioactivos las muestras de retención de materia prima debe conservarse por:

a) Tres meses después de la fecha de expiración del último lote del producto fabricado con el ingrediente activo analizado, si el período de expiración del producto es de 30 días o menos.

b) Seis meses después del período de expiración del último lote del producto fabricado con el ingrediente activo analizado, si el período de expiración del producto es más de 30 días.

ARTICULO 82.

La cantidad de muestras retenidas serán suficientes para efectuar dos análisis completos, de acuerdo a los procedimientos establecidos.

ARTICULO 83.

Las muestras de retención estarán en un sitio específicamente designado para su almacenamiento y bajo las condiciones ambientales prescritas para su adecuada conservación.

CAPITULO V ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA

ARTICULO 84.

Toda materia prima deberá contar con especificaciones determinadas por la empresa e incluirán como mínimo:

- a) Nombre de la materia prima.
- b) Código o número de clave interno
- c) Fabricantes o proveedores aprobados.
- d) Formula y/o descripción física.
- e) Límites de aceptación.
- f) Procedimientos de muestreo.
- g) Procedimientos analíticos y su bibliografía o referencia.

- h) Condiciones de almacenamiento.
- i) Precauciones en el manejo
- j) Período de reevaluación o reanálisis
- k) Cantidad requerida para la muestra de retención.

Toda materia prima cumplirá con las especificaciones prescritas anteriormente, antes de ser liberadas para su uso por el Departamento de Control de Calidad, debiendo realizarse por lo menos una prueba para verificar su identidad.

ARTICULO 85.

Se harán los análisis necesarios para identificar y determinar la pureza y potencia de todas las materias primas recibidas en el establecimiento, su aprobación o rechazo, estará sujeto al cumplimiento o no de las especificaciones prescritas, cuando el establecimiento receptor haya demostrado la confiabilidad de los análisis del fabricante de una materia prima, mediante la validación adecuada de sus resultados analíticos, la materia prima podrá ser aprobada en base al certificado de análisis de fabricante después que se haya comprobado la identidad de la misma mediante las pruebas correspondientes. La validez de los resultados analíticos del proveedor se verificará periódicamente, de acuerdo a los procedimientos escritos y elaborados para ello.

ARTICULO 86.

A toda materia prima se le asignara una fecha de reanálisis, previendo la posibilidad de períodos prolongados de almacenaje que pudieran afectar sus características de calidad.

ARTICULO 87.

Cuando resulte apropiado, las materias primas serán examinadas microscópicamente.

ARTICULO 88.

Cada lote de materia prima que sea susceptible a contaminación por suciedad, infestación de insectos u otro adulterante extraño deberá ser examinado según procedimientos establecidos para determinar tal contaminación.

ARTICULO 89.

Cada lote de materia prima que haya sido expuesto a posible contaminación microbiológica, que pueda afectar el uso al que esta destinada, deberá someterse a pruebas microbiológicas, antes de ser utilizadas.

ARTICULO 90.

Cualquier lote de materia prima que reúna las especificaciones escritas adecuadas en términos de identidad, potencia, calidad y pureza y las pruebas referidas en los artículos 84, 85, 86 y 88 de este capítulo, podrá ser aprobado y autorizado para su uso.

Cualquier lote de tal materia que no satisfaga tales especificaciones será rechazado.

CAPITULO VI EVALUACIÓN DE MATERIAL DE ENVASE Y EMPAQUE

ARTICULO 91.

Todo material de envase o empaque, deberá contar con especificaciones determinadas por la empresa e incluirá como mínimo las pruebas necesarias para comprobar que los materiales se ajusten a las especificaciones.

Dichas especificaciones deberán incluir:

1. Nombre del material.
2. Código o número de código interno.
3. Proveedores aprobados.
4. Dibujos con tolerancias.
5. Características de los materiales.
6. Procedimientos o planes de muestreo y evaluación.
7. Clasificación de defectos y niveles aceptables de calidad.

En materiales impresos es recomendable conservar una muestra patrón de referencia.

ARTICULO 92.

Para evitar confusiones entre materiales impresos, los empaques colectivos que los contengan deberán ser seguros, estar bien cerrados y debidamente identificados.

ARTICULO 93.

Cada lote de envases, empaques o cierres para productos farmacéuticos que sean susceptible a contaminación con suciedad, infestación de insectos u otro adulterante extraño deberá ser examinado según especificaciones establecidas para su aprobación o rechazo.

ARTICULO 94.

Cada lote de envases, empaques o cierres para producto farmacéuticos que haya sido expuesto a posible contaminación microbiológica que pueda afectar el uso al que está destinado deberá someterse a pruebas microbiológicas antes de su utilización.

ARTICULO 95.

Cada lote de envases, empaques o cierres para producto farmacéuticos que reúna las especificaciones escritas adecuadas en términos de identidad, calidad y las pruebas referidas en los artículos 91, 92, 93 y 94 de este capítulo, podrá ser aprobado y autorizado para su uso.

Cualquier lote de tal material que no satisfaga tales especificaciones será rechazado.

CAPITULO VII USO DE MATERIAS PRIMAS, MATERIALES DE ENVASE Y EMPAQUES APROBADOS.

ARTICULO 96.

Toda materia prima o material aprobado se identificará como tal y se trasladará del área de cuarentena a la bodega de materiales aprobados salvo en casos en los cuales el volumen de los materiales en cuestión haga difícil su traslado en cuyo caso deberá identificárseles adecuadamente como materiales aprobados.

ARTICULO 97.

Como regla general, las materias primas y los materiales de envase o empaque aprobados con mayor antigüedad serán los que se despachen primero, según lo requiera el Departamento de Producción.

Podrá permitirse una desviación de este requisito si tal desviación es temporal y adecuada.

ARTICULO 98.

Se llevará un sistema de inventario por lote de cada materia prima y material de envase y empaque que permita controlar adecuadamente su utilización.

CAPITULO VIII REANÁLISIS DE MATERIAS PRIMAS APROBADAS

ARTICULO 99.

Toda materia prima aprobada será realizada de acuerdo a un programa establecido, o bien cuando hayan sido expuestas a condiciones que pudieran afectar sus características de calidad.

ARTICULO 100.

Todo reanálisis se efectuará sobre nuevas muestras de la materia prima en cuestión tomadas según lo establecido en el capítulo III sobre técnicas de muestreo. En caso que los resultados de dicho análisis indicaran que la materia prima continua cumpliendo con las especificaciones, esta podrá ser nuevamente liberada para su uso, fijando la nueva fecha de reanálisis.

ARTICULO 101.

Toda materia prima que se encuentre en proceso de reanálisis no podrá utilizarse antes de ser nuevamente liberada por Control de Calidad. Por ello deberá ser marcado con una etiqueta de cuarentena.

CAPITULO IX MATERIAS PRIMAS, MATERIALES DE EMPAQUE Y ENVASES RECHAZADOS.

ARTICULO 102.

Toda materia prima o material de envase o empaque rechazados deberá ser identificado claramente como tal y trasladado a un área específica y aislada designada para el almacenaje de materias primas y materiales rechazados para prevenir su uso en cualquier proceso productivo. Estos materiales y materias primas deberán destruirse o devolverse al proveedor correspondiente.

CAPITULO X ENVASES PRIMARIOS Y CIERRES PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

ARTICULO 103.

Los envases primarios para productos farmacéuticos no estarán hechos de materiales reactivos, aditivos o absorbentes de tal forma que puedan alterar la seguridad identidad, potencia, calidad o pureza del producto.

ARTICULO 104.

Estos envases deberán proporcionar una protección adecuada al producto, contra factores externos durante su almacenamiento y uso que pudieran causar su deterioro o contaminación.

ARTICULO 105.

Los envases primarios deberán ser sometidos a procedimientos de limpieza antes de ser puestos en contacto con el medicamento, empleando técnicas claramente establecidas por escrito y aprobadas por Control de Calidad.

ARTICULO 106.

Cuando la naturaleza del producto así lo requiera, los componentes de los envases primarios se podrán esterilizar y/o procesar para eliminar propiedades pirógenas antes de ser puestos en contacto con el medicamento a fin de asegurar que serán adecuados para el uso que se les ha destinado.

ARTICULO 107.

Las normas o especificaciones, métodos de análisis, métodos de limpieza, esterilización y procesos para remover propiedades pirógenas de los envases y cierres constarán por escrito. Todas las unidades de envases y cierres deberán someterse antes de su uso a uno o más de estos métodos según el procedimiento escrito. Estas técnicas adecuadas estarán debidamente validadas y aprobadas por Control de Calidad.

TITULO VI
CONTROLES DE PRODUCCIÓN Y MANUFACTURA
CAPITULO I GENERALIDADES

ARTICULO 108.

Se establecerán procedimientos escritos para la producción y manufactura diseñados para asegurar que los productos farmacéuticos tengan la identidad, potencia, calidad y pureza que se pretende o se declara que poseen.

ARTICULO 109.

Todo procedimiento escrito aplicable a la producción o manufactura de productos farmacéuticos deberá revisarse para realizar los cambios que fuesen necesarios y aprobarse nuevamente por las unidades responsables al menos una vez al año y cuando fuese necesario. La revisión y cambios efectuados deberán ser conocidos y aprobados por Control de Calidad.

ARTICULO 110.

Se seguirán estos procedimientos escritos para la producción y manufactura y se documentan al momento de su realización.

ARTICULO 111.

Debe instruirse al personal de producción acerca de los objetivos que persiguen las medidas especiales adoptadas para la producción y manufactura de cada producto farmacéutico. El personal de supervisión deberá estar seguro de que dichas medidas han sido comprendidas perfectamente y que se siguen y cumplen totalmente.

CAPITULO II FORMULA MAESTRA DE PRODUCCIÓN Y PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN.

ARTICULO 112.

Para cada producto farmacéutico, deberá existir la siguiente documentación:

I- ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO : Estas incluirán:

- a) Nombre del producto.
- b) Forma farmacéutica.
- c) Descripción de la presentación o presentaciones del producto y del tipo de envases primarios y secundarios.
- d) Período de vida útil (validez)
- e) Cuidados y precauciones para el manejo y almacenamiento del producto en proceso, granel y terminado.
- f) Características de los productos en proceso, granel y terminado.
- g) Procedimientos de muestreo del producto en proceso, granel y terminado, según procedimiento general de muestreo, salvo casos específicos no contemplados en dicho procedimiento.
- h) Procedimientos analíticos y de inspección para el producto en proceso, granel y terminado, según procedimiento general de análisis e inspección, salvo casos específicos no contemplados en dicho procedimiento.
- i) Procedimiento de manejo de muestra de retención. Según procedimiento general; salvo casos específicos no contemplados en dicho procedimiento.

II- ORDEN MAESTRA DE PRODUCCIÓN : Esta incluirá:

- 1. Protocolo de desarrollo de la formula.
- 2. Información básica.
 - a) Fecha de emisión.
 - b) Departamento y persona responsable que la emitió y su firma.
 - c) Fecha de aprobación
 - d) Departamento y persona responsable que la aprobó y su firma.
- 3. Formula cuali- cuantitativa que incluye:
 - a) Código de materia prima.
 - b) Nombre de la materia prima.
 - c) Cantidad exacta.
 - d) Potencia y excesos, cuando proceda (estos últimos deben especificarse y estar de acuerdo con la U.S.P. o cualquier otra farmacopea equivalente).
- 4. Técnicas analíticas de las materias primas a utilizarse con sus especificaciones de aceptación.
- 5. Proceso de manufactura que incluye:

- a) Precauciones
- b) Equipo a usar.
- c) Descripción detallada del proceso.
- d) Análisis intermedios (control en proceso)
- e) Especificaciones finales
- 6. Técnicas de análisis de producto en proceso y análisis del producto terminado.
- 7. Especificaciones de materiales de empaque primario y secundario y/o pruebas técnicas o métodos para determinarlas.
- 8. Pruebas de estabilidad acelerada.
- 9. Cualquier otro documento que se considere necesario.

III- ORDEN DE PRODUCCIÓN:

Es una copia del archivo maestro en el sistema de producción que al asignarle un número de lote se transforma en ORDEN DE PRODUCCIÓN. Debe estar autorizada por los responsables de los departamentos involucrados e incluirá:

- a) Nombre, concentración, forma farmacéutica del producto, presentación del producto, Tamaño y número de lote.
- b) El nombre y peso o medida de cada ingrediente activo por unidad de dosis o por unidad de peso o medida del producto farmacéutico y una declaración del peso o medida total de cualquier unidad de dosis.
- c) Una lista completa de materias primas designadas por nombre o código suficientemente específicos para indicar la característica de cualquier cualidad especial.
- d) Una declaración exacta de peso o medida de cada materia prima. Podrán permitirse variaciones razonables en la cantidad necesaria de materias primas, para la preparación en la forma de dosis, siempre y cuando se justifiquen en la orden maestra de producción. Deberá reservarse un espacio en un lugar adecuado para registrar el peso real a usar y la firma de la persona que peso cada ingrediente y de la que verifico tanto el peso como la identidad.
- e) Una declaración relativa a cualquier exceso o merma calculada del principio activo o excipientes.
- f) Una declaración del peso o medida teórica en fases apropiadas de la producción.
- g) Instrucciones completas y detalladas para la manufactura del producto. Las operaciones deben ser firmadas por la persona que las realiza, y aquellas consideradas críticas deben ser firmadas por la persona que verificó su realización, así como las precauciones especiales que deberán tomarse durante el proceso.
- h) Indicaciones convenientes para las modificaciones de cantidades cuando se requieran.
- i) Una indicación del rendimiento teórico, incluyendo las cantidades máximas y mínimas aceptables en los rendimientos del granel.

- j) Descripción del equipo que se empleará en el proceso.
- k) Indicaciones de las precauciones necesarias para el almacenamiento de gráneles.
- l) Instrucciones para la toma de muestras en las etapas que sea necesarias.

IV- ORDEN DE EMPAQUE Y ROTULACIÓN . Esta se transforma en orden de empaque y rotulación cuando se le asigna número de lote, debe estar autorizada por los responsables de los departamentos involucrados, e incluirá:

- a) Nombre, concentración, forma farmacéutica presentación del producto y tamaño y número del lote.
- b) Lista completa de los materiales de envase y empaque (primarios y secundarios designados por nombre y código)
- c) Instrucciones completas y detalladas para el envasado, etiquetado y empacado del producto. Todas las operaciones deben ser firmadas por la persona que las realiza y aquellas consideradas críticas deben ser firmadas por la persona que las verifica.
- d) Indicación de las cantidades mínimas y máximas aceptables en el rendimiento.
- e) Indicaciones de las precauciones necesarias para el almacenamiento de productos.
- f) Instrucciones y formas de registrar la inspección y tomas de muestras en las etapas que esta sea necesario.
- g) Una descripción de los envases para el producto farmacéutico materiales de empaque incluyendo una muestra de etiqueta y toda otra rotulación, firmada y fechada por la persona o personas responsables de la aprobación de tal rotulación.
- h) Indicaciones para el lavado y cuando sea necesario, la esterilización del equipo y envases primario.

ARTICULO 113.

Cada lote procesado se controlará mediante una orden de producción numerada individualmente y verificada por personal autorizado la cual se preparara a partir de la orden maestra de producción empleando métodos de reproducción que eviten errores y se le deberá anexar toda la documentación generada en los procesos de producción, muestreo y análisis de dicho lote.

ARTICULO 114.

Cuando se requiera efectuar ajustes de concentración a los ingredientes de la fórmula maestra, estos serán calculados, verificados y aprobados por personal autorizado. Dichos cálculos y su verificación deberán quedar registrados en la orden de producción.

ARTICULO 115.

El procedimiento de producción asegurará la reproductividad de las técnicas y operaciones empleadas en la obtención de productos que cumplan con las especificaciones de calidad requeridas.

ARTICULO 116.

Cualquier desviación en la orden de producción requiere ser documentada, revisada y aprobada por los responsables de los Departamentos de Producción y Control de Calidad.

CAPITULO III PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS

ARTICULO 117.

Las materias primas se pesarán o mediarán con precisión y exactitud pre establecidas, empleado equipo e instrumentos de capacidad y sensibilidad adecuadas y serán surtidas por personal capacitado, siguiendo un procedimiento escrito que asegure que los materiales surtidos, debidamente identificados y aprobados por Control de Calidad, están en las cantidades señaladas en la orden de producción. Para el pesado o medición de materiales se emplearán recipientes limpios adecuados e identificados correctamente.

ARTICULO 118.

La persona que lleva a cabo la operación de pesado y/o surtido de materias primas verificará lo siguiente:

- a) La identificación de cada recipiente que contenga cada uno de los ingredientes indicados en la orden de producción.
- b) La integridad de las materias primas y recipientes que las contenga.
- c) Número de lote y número de control del material.
- d) Fecha de expiración del material, cuando lo posea.
- e) Fecha de reanálisis del material.

ARTICULO 119.

Si la materia prima es removida de su envase original hacia otro, el nuevo envase será identificado con la siguiente información:

- a) Nombre del a materia prima o codificación.
- b) Número de lote o control del material.
- c) Peso o medida en el nuevo envase.
- d) Lote para el cual se despacho la materia prima, incluyendo el nombre del producto, concentración y número de lote.

ARTICULO 120.

Los pesos y medidas efectuadas se registrarán en la orden de producción por la persona que lleve a cabo la operación y su verificación por una segunda persona, quien chequeará si el peso o medida es correcto según aparece en la orden de producción y además deberá comprobar que cada material empleado fue previamente aprobado por Control de Calidad y que los recipientes empleados están limpios, sean adecuados, y se encuentren debidamente identificados.

ARTICULO 121.

El material surtido se manejará de forma que asegure su identidad e integridad a lo largo del proceso y evite riesgos de confusión y contaminación.

CAPITULO IV CONTROL DEL PROCESO

ARTICULO 122.

Antes de iniciar la producción, el responsable del proceso verificará que el equipo, utensilios y áreas por emplear estén limpios y debidamente identificados.

ARTICULO 123.

El área de trabajo deberá estar libre de materiales, documentos e identificaciones de lotes procesados, con anterioridad o ajenos al lote que se va a procesar.

ARTICULO 124.

El responsable del proceso verificará que la indumentaria y los equipos de seguridad de las personas que intervengan en la producción, estén limpios y sean apropiados.

ARTICULO 125.

Antes de iniciar la producción, el encargado del proceso tendrá a la vista la orden de producción, la cual revisará con el profesional responsable con el fin de aclarar cualquier duda.

ARTICULO 126.

Todos los recipientes empleados en la producción y almacenaje, así como el equipo y el área de trabajo deberán permanecer identificados a lo largo del proceso indicando el nombre del producto, número de lote y la fase de producción.

ARTICULO 127.

Se identificarán los equipos principales mediante un número o código distintivo de identificación que será registrados en la orden de producción para controlar el equipo específico utilizado en la manufactura de cada lote de un producto farmacéutico. Cuando exista sólo un equipo de cierto tipo en la fábrica podrá usarse el nombre de éste en lugar de un número o código de identificación.

ARTICULO 128.

La adición de cada materia prima al lote respectivo será efectuada por una persona calificada y autorizada.

ARTICULO 129.

Para asegurar la uniformidad de los lotes e integridad de los productos farmacéuticos se establecerán y seguirán procedimientos escritos que describirán los controles en proceso y pruebas o exámenes a realizarse sobre muestras adecuadas de materiales en proceso de cada lote.

ARTICULO 130.

Los controles en proceso que aseguren la calidad del producto final deberán precisarse claramente en el procedimiento de producción, con especificaciones y límites debidamente autorizados y acordes con las características de calidad establecidas para el producto final. Donde resulte indicado, se establecerá control en el proceso de acuerdo a la forma farmacéutica.

ARTICULO 131.

Cuando resulte adecuado, los materiales en proceso se someterán a pruebas para identidad, potencia, pureza y serán aprobados o rechazados por Control de Calidad durante el proceso de producción; ej. Al inicio o al final de fases significativas o después del almacenamiento por períodos largos.

ARTICULO 132.

Todo producto en proceso será identificado con una etiqueta que indique lo siguiente:

- a) Nombre del producto
- b) Número de lote.
- c) Cantidad.
- d) Número del recipiente y número total de recipientes que contienen el mismo producto en proceso.
- e) Situación del producto aprobado, rechazado, en cuarentena.

ARTICULO 133.

Los resultados de las pruebas analíticas efectuadas a productos en proceso por el departamento de control de calidad, deberán quedar registrados y anexados a la documentación de cada lote, en sus respectivos formatos.

ARTICULO 134.

Se contará con un procedimiento de cuarentena para productos en proceso que se encuentren pendientes de aprobación.

ARTICULO 135.

Los productos en proceso rechazados deberán identificarse y controlarse bajo un sistema diseñado para evitar su uso.

ARTICULO 136.

El rendimiento final, así como cualquier otro rendimiento intermedio de importancia serán registrados en la orden de producción y comparados con el rendimiento teórico. Toda merma o exceso significativo deberá documentarse. Estos cálculos serán realizados por una persona y revisados independientemente por una segunda persona.

ARTICULO 137.

Cuando resulte apropiado, se establecerán tiempos de referencia para la terminación de cada fase de producción a fin de asegurar la calidad del producto farmacéutico.

Cualquier desviación excepcional de tiempo de referencia deberá documentarse.

CAPITULO V CONTROL DE LA CONTAMINACIÓN MICROBIANA

ARTICULO 138.

Con el objeto de minimizar la contaminación microbiana en productos no estériles, existirán procedimientos escritos, revisados y aprobados por los responsables de los departamentos involucrados. Estos procedimientos deberán seguirse y cumplirse.

ARTICULO 139.

Con objeto de prevenir la contaminación microbiana de productos estériles, existirán procedimientos escritos que se seguirán y cumplirán con el fin de asegurar la esterilidad del producto final. Tales procedimientos incluirán la validación de cualquier proceso de esterilización.

CAPITULO VI CONTROL DE LA CONTAMINACIÓN CRUZADA

ARTICULO 140.

Todas las operaciones de producción se harán en locales cerrados e independientes destinados exclusivamente para ese fin y con un equipo completo que sólo se utilizarán en el local que le corresponda. De no hacerse lo anterior se adoptarán las medidas necesarias debidamente documentadas para excluir los riesgos de contaminación cruzada y de confusión.

ARTICULO 141.

Los productos sometidos a operaciones estériles se protegerán contra la contaminación aplicando, entre otras, técnicas de flujo laminar, y asegurándose que el personal utilice vestimenta, gorros, mascarillas, guantes de hule y cubre zapatos limpios, y estériles. Antes de vestirse y entrar a la zona estéril, el personal se lavará las manos y usará un desinfectante adecuado.

ARTICULO 142.

En aquellas áreas de trabajo donde se produzcan desprendimiento de polvo o cualquier sustancia que pueda contaminar el producto que se fabrique en áreas adyacentes, deberán existir sistemas adecuados de extracción de polvo y/o separación que lo eviten.

ARTICULO 143.

Todas las operaciones con medicamentos muy activos especialmente penicilínicos, durante las cuales se desprenda polvo se realizarán en locales separados, completamente cerrados y provistos de sistemas adecuados de extracción de aire o mantenidos a la presión necesaria para evitar la contaminación cruzada. Además se tomará las precauciones adecuadas para impedir que el aire contaminado entre de nuevo en circulación.

ARTICULO 144.

Deberá evitarse el acceso de personal ajeno o no autorizado a áreas de producción restringidas.

ARTICULO 145.

La vestimenta empleada en áreas de producción que presenten riesgos especiales no deberá ser utilizada en otra área. El proceso de lavado se efectuará de manera tal que no exista la posibilidad de contaminación para otras áreas o productos.

ARTICULO 146.

Deben establecerse procedimientos especiales para monitorear y prevenir la posible contaminación de productos con agentes sensibilizantes y/o potentes a bajas concentraciones provenientes de otros productos.

CAPITULO VII CONTAMINACIÓN CON PENICILINICOS

ARTICULO 147.

Con el objeto de prevenir la contaminación con penicilina y derivados a productos farmacéuticos no penicilínicos, las operaciones relacionadas con la producción y empaque de penicilina y derivados se realizarán en instalaciones completamente separadas.

ARTICULO 148.

Para minimizar el riesgo de contaminación por penicilina, los sistemas de distribución de aire para la manufactura y empaque se mantendrán completamente separados de otros productos farmacéuticos para el consumo humano.

ARTICULO 149.

Si existe una posibilidad razonable de que un producto farmacéutico que no contenga penicilina haya sido expuesto a contaminación con penicilina, será sometido a prueba para determinar la presencia de penicilínicos. Este producto farmacéutico no podrá comercializarse si se detectan niveles que sobrepasen los límites permitidos, según procedimientos establecidos.

CAPITULO VIII MAQUILAS

ARTICULO 150.

Las responsabilidades correspondientes entre el maquilador y el contratante deben ser entendidas claramente y aceptadas con el objeto de evitar la obtención de productos de calidad no satisfactoria.

ARTICULO 151.

En el contrato de Maquila, el contratante titular del registro debe asumir la responsabilidad final de asegurar que el producto cumpla con las especificaciones de calidad establecidas así como todos los requisitos legales correspondientes.

ARTICULO 152.

El contratante deberá proporcionar al maquilador toda la información referente a la manufactura y/o control de calidad del producto, necesarias para asegurar que el producto final cumpla con las especificaciones de calidad establecidas.

ARTICULO 153.

El maquilador deberá proporcionar la documentación referente a la manufactura y control de calidad del producto maquilado.

CAPITULO IX REPROCESO, RECUPERACIÓN Y REMANENTES DE PRODUCTOS

ARTICULO 154.

Se establecerán y seguirán procedimientos escritos que provean un sistema adecuado para reprocesar o recuperar lotes que no se ajusten a las especificaciones.

ARTICULO 155.

Los productos pueden ser reprocesables o recuperados por métodos adecuados, previamente revisados y aprobados por los departamentos de producción y control de calidad, siempre y cuando dichos métodos garanticen que el producto resultante cumpla con las especificaciones y características establecidas y no sufra cambios en su calidad. Todo reproceso deberá quedar debidamente documentados.

ARTICULO 156.

El procedimiento de la inclusión de remanentes de productos a lotes sub-secuentes del producto en cuestión, debe ser autorizado por control de calidad y registrarse en la orden de producción del producto al cual fueron agregados los remanentes y efectuarse previo al análisis final del lote.

TITULO VII

CONTROL DE EMPAQUE Y ROTULACIÓN

CAPITULO I REQUERIMIENTO GENERALES

ARTICULO 157.

Se establecerán y seguirán procedimientos escritos que describan detalladamente la recepción identificación, almacenamiento, manejo, muestro, examen y/o pruebas de materiales para rotulación y empaque.

Los materiales de rotulación y empaque serán muestreados en forma representativa y examinados a su recibo y antes de usarse en el empaque o rotulación de un producto farmacéutico.

ARTICULO 158.

Todas las operaciones de empaque y rotulación deberán realizarse mediante una orden de rotulación y empaque numerada individualmente y verificada por personal autorizado, la cual se prepara a partir de la orden maestra de rotulación y empaque empleando métodos de reproducción que eviten errores y se le deberá anexar toda la documentación generada en los procesos de rotulación y empaque, muestreo y análisis de dicho lote.

ARTICULO 159.

El encargado de operaciones de empaque y rotulación deberá documentar cada uno de los pasos efectuados durante el acondicionamiento y llevará acabo los controles en proceso especificados en la orden correspondiente.

ARTICULO 160.

Cualquier desviación de los procedimientos aprobados para el empaque y rotulación se documentará y se justificará en toda orden correspondiente, debiendo ser antes aprobado por control de calidad.

ARTICULO 161.

Los materiales empleados en el empaque y rotulación se mantendrán identificados y separados a lo largo del proceso para prevenir mezclas y contaminaciones.

ARTICULO 162.

Todas las operaciones de empaque y rotulación deberán efectuarse en áreas separadas físicamente de la utilizadas para otro tipo de operaciones, a fin de evitar mezclas y contaminaciones.

ARTICULO 163.

En cada línea de empaque y rotulación sólo podrá acondicionarse un lote y presentación del producto a la vez.

ARTICULO 164.

Las operaciones de empaque y rotulación correspondientes a productos o recipientes semejantes en apariencia, no se realizarán en forma simultánea en áreas comunes, a menos que éstas se encuentren físicamente separadas y en todo caso, se empleará un procedimiento que evite el riesgo de confusión.

ARTICULO 165.

Cualquier material de empaque o rotulación que cumpla con las especificaciones escritas adecuadas, podrán ser aprobados y autorizados para su uso. Las que no cumplan con tales especificaciones serán rechazados para impedir su utilización y ser retirados del almacén.

ARTICULO 166.

Se mantendrán registro para cada envío recibido de cada material de empaque y rotulación, debiendo indicarse: fecha de recepción, análisis o pruebas y si se aceptó o se rechazó.

ARTICULO 167.

Las etiquetas y otros materiales de rotulación para cada producto farmacéutico y sus distintas presentaciones, concentraciones, formas de dosis y contenido, deberán almacenarse separadamente con identificación apropiada.

ARTICULO 168.

Las etiquetas, rotulación y otros materiales de empaque obsoletos y anticuados deberán destruirse.

ARTICULO 169.

Se comprobará e inspeccionar los dispositivos de impresión utilizados para imprimir rotulación sobre la etiqueta o caja del producto farmacéutico para garantizar que toda la impresión cumpla con las especificaciones descritas en la orden de producción de lotes.

CAPITULO II SURTIDO DE ENVASES PRIMARIO Y SECUNDARIOS

ARTICULO 170.

Se ejercerá un control estricto sobre los materiales que se usarán en las operaciones de empaque y rotulación de productos farmacéuticos.

El responsable de empaque verificará y registrará con su firma lo anterior.

ARTICULO 171.

Una vez solicitados a bodega los materiales necesarios para efectuar el empaque y la rotulación, el encargado de bodegas surtirá anotará en la orden de empaque y rotulación el número de lote de cada material aprobado y surtido, firmado el renglón correspondiente.

CAPITULO III OPERACIONES DE EMPAQUE Y ROTULACIÓN

ARTICULO 172.

Se establecerán y seguirán procedimientos escritos diseñados para asegurar que se utilicen las etiquetas, rotulación y demás materiales de empaque correctos y apropiados para productos farmacéuticos. Estos procedimientos incluirán:

a) Prevención de mezclas y contaminación mediante la separación física o especial de operaciones entre diferentes productos farmacéuticos.

b) Identificación del producto farmacéutico con un número de lote o control que permita la determinación del historial de manufactura y control de lote.

c) Previo al inicio de las operaciones de empaque y rotulación deberán examinarse los materiales para determinar si son adecuados y correctos; los resultados del examen deben registrarse en la orden de producción del lote.

ARTICULO 173.

Antes de iniciar las operaciones de empaque y rotulación y después de haberlo corroborado el responsable del área notificará al supervisor de control de calidad a fin de que se verifique lo siguiente:

a) Que las líneas de empaque y etiquetado se encuentren libre de remanentes de materias procedentes de operaciones anteriores, o cualquier otro material ajeno al producto.

b) Que el área y equipo de empaque y rotulación se encuentren limpios y debidamente identificados con los datos del producto que se requiere acondicionar.

c) Que el producto a granel haya sido autorizado para su empaque y rotulación y esté debidamente identificado. (orden de empaque)

d) Que las personas encargadas de las operaciones de empaque y rotulación posean las instrucciones para ello. (orden de empaque)

e) Que el granel, los envases primarios, secundarios y las etiquetas correspondan al producto por acondicionar.

f) Que el personal cuente con la indumentaria adecuada.

g) Que en los materiales impresos aparezca el número de lote y la fecha de expiración asignados por control de calidad.

h) Que se hayan registrados en la orden de empaque y rotulación los datos relativos a los materiales para acondicionarse.

ARTICULO 174.

Se deberán llevar a cabo los controles del proceso indicados en la orden de empaque y rotulación para garantizar que los productos empacados y rotulados tengan el envase, la etiqueta y empaque correctos y los resultados deberán anotarse.

ARTICULO 175.

Durante el proceso al completarse las operaciones de empaque y rotulación se tomará una muestra representativa y se examinará visualmente para determinar su rotulación correcta. El resultado de este examen deberá registrarse en la orden de empaque.

ARTICULO 176.

Al finalizar la operación de empaque y rotulación se calcularán los rendimientos, comprobando si el número de etiquetas y empaque entregados coincide con el número de productos etiquetados y empacados más el material empleado. Este dato se anotará en la orden de empaque y rotulación correspondiente, así como las diferencias respectivas y su justificación.

ARTICULO 177.

El material remanente que se encuentre impreso y codificado con el número de lote o control, deberá separarse de cualquier otro material, y destruirse en presencia de personal autorizado por control de calidad. Esta destrucción deberá documentarse en la orden de empaque y rotulación correspondiente.

CAPITULO IV APROBACIÓN DEL PRODUCTO Y ALMACENAMIENTO O CUARENTENA

ARTICULO 178.

Una vez concluidas las operaciones de empaque y rotulación, el responsable de la producción revisará que hayan registrado todos los datos necesarios, cerrará y firmará dicha orden. Una personal designada por el departamento de control de calidad verificará y firmará la orden de empaque previo a la aprobación del producto y archivo del documento.

ARTICULO 179.

Una vez terminado el empaque y rotulación del producto, éste se almacenará en un área de cuarentena hasta que control de calidad emita la decisión sobre su aprobación o rechazo.

ARTICULO 180.

Control de calidad muestreará y analizará el producto para concluir sobre su aprobación o rechazo. Si el producto fuera aprobado, será liberado para su venta y/o su distribución.

En caso de rechazo el producto se mantendrá en un área controlada y de acceso restringido en tanto control de calidad decide al respecto de su destrucción o reproceso.

CAPITULO V FECHAS DE EXPIRACIÓN

ARTICULO 181.

Para asegurar que un producto farmacéutico satisface las normas de potencia y calidad al momento de su utilización deberá mostrar una fecha de expiración determinada por pruebas apropiadas de estabilidad.

ARTICULO 182.

El responsable de asignar la fecha de expiración a los lotes de productos farmacéuticos será el departamento de control de calidad, teniendo en cuenta las particularidades de cada lote de fabricación y otros estudios realizados al respecto. El procedimiento contará por escrito.

ARTICULO 183.

La fecha de expiración estará referida a las condiciones de almacenamiento señaladas.

ARTICULO 184.

Si el producto farmacéutico ha de reconstruirse al momento de su administración, su rotulación debe contener información sobre la fecha de expiración.

TITULO VIII

ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN

CAPITULO I PROCEDIMIENTOS DE ALMACENAMIENTO

ARTICULO 185.

Se establecerán y seguirán procedimientos escritos describiendo el almacenamiento de productos farmacéuticos. Estos incluirán:

a) La cuarentena de productos farmacéuticos antes de su autorización por control de calidad para su distribución.

b) Almacenamiento de productos farmacéuticos bajo condiciones adecuadas de temperatura, humedad e iluminación de modo que la potencia y calidad de los productos farmacéuticos no se afecten.

CAPITULO II PROCEDIMIENTOS DE DISTRIBUCIÓN

ARTICULO 186.

Se establecerán y seguirán procedimientos escritos describiendo la distribución de productos farmacéuticos, que incluyan un sistema mediante el cual la distribución de cada lote de producto farmacéutico pueda determinarse fácilmente, el mismo deberá contar con nombre y concentración del producto, la forma farmacéutica, el nombre y dirección del consignatario, la fecha y cantidad enviada, y el número de lote o control del producto farmacéutico lo que permite agilizar su retiro del mercado si resultara necesario.

ARTICULO 187.

Todo producto farmacéutico deberá ser distribuido, tomando en cuenta lo siguiente:

a) Que se tomen las precauciones necesarias para preservar la integridad de los envases.

b) Que los productos no sean expuestos a condiciones desfavorables que pudieran afectar su calidad, identidad, pureza o potencia.

c) Que el sistema de distribución este fundamentado en un procedimiento mediante el cual el inventario más antiguo de un producto farmacéutico sea distribuido primero (primeras entradas - primeras salidas).

d) Que los productos que requieran condiciones especiales de almacenaje sean distribuidos de forma que mantengan las condiciones requeridas.

TITULO IV

CONTROL DE CALIDAD

CAPITULO I REQUERIMIENTOS GENERALES

ARTICULO 188.

Todo laboratorio que manufacture productos farmacéuticos debe tener un Departamento de Control de Calidad dirigido por un Químico Farmacéutico debidamente calificado, independiente de los demás Departamentos, pero responsable ante la dirección o gerencia y con capacidad para tomar decisiones en todo aquello que afecte la calidad de los productos.

ARTICULO 189.

En el caso de análisis y pruebas que requieran material o equipo costosos y/o personal técnico muy especializado, se puede recurrir a laboratorios externos independientes o bien a los laboratorios de Control de Calidad de otras empresas farmacéuticas debidamente autorizados y/o acreditados, los cuales deben quedar reflejados en los protocolos de control de calidad.

ARTICULO 190.

El departamento de Control de Calidad establecerá las especificaciones, normas planes de muestreo y procedimientos de pruebas u otros mecanismos de control, diseñados apropiadamente para garantizar que las materias primas, envases, cierres, materiales en proceso, rotulación y productos terminados satisfacen las normas establecidas de identidad, potencia, calidad y pureza.

ARTICULO 191.

Deberá de contar con un manual de procedimientos estándar de operación para todas las actividades que realiza.

CAPITULO II REQUISITOS PARA EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD

ARTICULO 192.

Se contará con procedimientos escritos, debidamente aprobados de las operaciones que se deben efectuar, los cuales deben ser firmados por la persona que emite el documento y el responsable de Control de Calidad.

ARTICULO 193.

Se contará con el personal calificado y capacitado para el trabajo que va a desempeñar.

ARTICULO 194.

Se contará con las áreas, instalaciones, equipos y materiales específicos para cada prueba.

ARTICULO 195.

Se contará con procedimientos escritos de seguridad para: el almacenamiento, despacho y uso de los materiales y reactivos de manera que se evite su confusión, deterioro y riesgo.

ARTICULO 196.

Se contará con procedimientos escritos para el desecho o descarte de los materiales y reactivos de manera que los mismos no ocasionen daño al medio ambiente.

ARTICULO 197.

Todas las actividades que se realicen se harán siguiendo el procedimiento establecido de cada empresa y se registrará la información pertinente.

ARTICULO 198.

Contará con las instalaciones requeridas para realizar las pruebas químicas, físicas y fisicoquímicas, biológicas y/o microbiológicas, según sean necesarias. Así como con un área de documentación.

ARTICULO 199.

Los sectores posicionados de forma que permita el flujo lógico del personal, de la documentación de las muestras. Su ubicación considerará la posibilidad de excluir toda contaminación consigo misma y con otros servicios de la empresa.

El departamento de control de calidad contará con un laboratorio analítico cuyas características son las siguientes:

- 1) Instalaciones requeridas para realizar las pruebas fisicoquímicas, biológicas y/o microbiológicas según sean necesarias.
- 2) Reactivos debidamente identificados y patrones de referencia certificados para efectuar las pruebas y análisis requeridos.

3) Equipado para realizar todas las pruebas y análisis que sean necesarios efectuar.

4) Biblioteca.

CAPITULO III FUNCIONES DE CONTROL DE CALIDAD

Para efecto de cumplimiento de los artículos correspondientes de este documento se establecen como funciones del departamento de Control de Calidad los siguientes:

ARTICULO 200.

Aprobar y mantener actualizadas las especificaciones y los métodos de análisis de acuerdo al diseño del producto.

ARTICULO 201.

Establecer por escrito instrucciones detalladas correspondientes al muestreo y a la realización de cada prueba o análisis. La exactitud, sensibilidad, especificidad y reproducibilidad de los métodos utilizados, será comprobada y documentadas. Las muestras será representativas e identificadas adecuadamente. Los procedimientos escritos comprenderán también el someter a reanálisis o nuevas pruebas, cualquier materia prima, envase o cierre para productos farmacéuticos que lo requieran.

ARTICULO 202.

Mantener bajo su cuidado los reportes de los análisis efectuados a todos los materiales y productos, junto con los datos obtenidos en los exámenes de todas las muestras tomadas en los que figuren:

- a) Las especificaciones y normas aplicadas
- b) Fuente de las especificaciones
- c) Firma de la persona (s) que hayan realizado el o los análisis.
- d) Resultados obtenidos, observaciones y cálculos pertinentes.
- e) Informe final con la decisión tomada el que deberá estar firmando y fechado, con autorización de control de calidad.

ARTICULO 203.

Autorizar o rechazar el uso de cada Lote de materia prima, materiales de envase o empaque, productos intermedios, productos a granel y productos terminados, de acuerdo a los resultados obtenidos en las pruebas correspondientes. (En lotes específicos de productos radio-fármacos de corta vida, podrán autorizarse para su distribución en el desarrollo del análisis).

ARTICULO 204.

Asignar las fechas de expiración y las condiciones de almacenamiento para cada lote de producto terminado y verificar la fecha de expiración de acuerdo a un programa escrito de pruebas diseñadas para determinar las características de estabilidad de los productos farmacéuticos. Este programa escrito incluirá:

a- Tamaño de la muestra e intervalos de prueba, basados en criterios estadísticos para cada característica analizada a fin de asegurar estimados válidos de estabilidad.

b- Condiciones de almacenamiento para muestras retenidas para pruebas y análisis.

c- Métodos de pruebas confiables, significativos y específicos.

d- Pruebas a las que se someterá el producto terminado en el mismo sistema de empaque con que se distribuye en el mercado.

e- Pruebas a las que se someterán los productos farmacéuticos en términos de reconstitución al momento de administrarse (según se indica en la etiqueta), así como también de haberse reconstituído.

f- La estabilidad de los productos deberá realizarse de acuerdo a la norma de estabilidad vigente.

ARTICULO 205.

Revisar la documentación referente a la manufactura de cada lote, a fin de verificar que se encuentre completa y correcta, antes de dar la aprobación del producto. Al encontrarse cualquier discrepancia se deberá establecer un procedimiento para la investigación de fallas. La investigación se extenderá a otros lotes del mismo producto y otros productos que puedan estar asociados en la falla. Se hará un registro de la investigación incluyendo las conclusiones y seguimiento.

ARTICULO 206.

Establecer métodos y procedimientos de autoinspección y modificarlos cuando sea necesario.

ARTICULO 207.

Verificar y aprobar procedimientos relacionados con el establecimiento de cualquier especificación, norma o plan de muestreo.

ARTICULO 208.

Informar al responsable de la producción sobre la(s) anomalía(s) constatada(s) en el transcurso de las operaciones de fabricantes y/o empaque, en el caso que las hubiere.

ARTICULO 209.

Habrà un programa de evaluación de los procedimientos de calificación de los proveedores de materiales y servicios a fin de asegurar que cumplan con las especificaciones requeridas.

ARTICULO 210.

El departamento de Control de Calidad contará con la sección de inspección cuyas características y funciones son:

1) Personal calificado que posea la experiencia necesaria para la inspección del control en proceso durante la manufactura.

2) Efectuar la toma de las muestras de materia prima, material de empaque, productos semi-terminados y terminados en cantidad suficiente de acuerdo a los métodos establecidos.

3) Inspeccionar:

a) Las diferentes etapas durante la producción, empaque y rotulación.

b) El estado de limpieza del personal, las áreas y equipo durante las operaciones de producción, rotulación y empaque.

4) Verificar:

a) Los envases y el material de empaque, con el fin de que reúnan las especificaciones requeridas.

b) Que las materias primas a utilizar estén aprobadas para ello.

c) Que durante los procesos de producción y acondicionamiento el personal que los realiza tenga disponible la orden de producción, con las instrucciones correspondientes y se hagan todas las anotaciones y registros necesarios.

d) Los productos devueltos.

5) El personal de esta área notificará al jefe de Control de Calidad sobre los resultados obtenidos durante la inspección de las diferentes actividades relativas a la manufactura, a fin de que se tomen las decisiones correspondientes.

CAPITULO IV INSTRUMENTOS Y EQUIPO

ARTICULO 211.

El departamento de control de calidad estará dotado de los instrumentos, equipos y aparatos necesarios para realizar un control objetivo reproducible, específico y confiable, en respuesta a las exigencias analíticas. La colocación de los mismos deben garantizar su fácil utilización limpieza y mantenimiento.

ARTICULO 212.

Todos los equipos deben poseer:

a) Una descripción operativa que garantice su uso correcto y constante.

b) Normas de mantenimiento.

c) Plan periódico de calibración.

d) Un registro para cada equipo en el cual se documentará: Limpieza, calibración, mantenimiento preventivo y mantenimiento correctivo, toda la documentación debe ser fechada y firmada por la persona responsable.

CAPITULO V AUTOINSPECCION

ARTICULO 213.

A fin de asegurar que se cumplan todas las normas correspondientes a las Buenas Prácticas de Manufactura se establecerá un programa de autoinspección.

ARTICULO 214.

Se designará a un grupo de empleados idóneos que supervisen periódicamente el conjunto de las operaciones de manufactura y control de calidad lo que deberá registrarse en un informe que incluirá los

resultados obtenidos y las decisiones o medidas correctivas necesarias y el programa de seguimiento respectivo.

ARTICULO 215.

Todo establecimiento que practique la autoinspección no queda dispensado de las inspecciones oficiales exigidas por ley o por los reglamentos respectivos.

CAPITULO VI DOCUMENTACIÓN

ARTICULO 216.

Toda la documentación relativa a la producción, empaque, rotulación y control de todos y cada uno de los lotes de productos manufacturados, será archivados en un lugar seguro y de fácil acceso.

ARTICULO 217.

Los registros de manufactura y control correspondiente a cada lote serán accesibles, legibles y se conservarán por un lapso de 1 año después de la fecha de expiración. Los documentos deben estar redactados:

- a) En forma clara que evite toda ambigüedad.
- b) Tienen que estar aprobados o rechazados con la firma de una persona autorizada.
- c) Si se reproducen debe hacerse de forma que no se produzcan errores.
- d) No deben ser manuscritos, salvo cuando requieran la introducción de datos, fecha y firma, que se pondrán en el momento que se requiera y no a posteriori.
- e) Cualquier modificación que se haga deben fecharse y firmarse por la persona responsable y la modificación de impedir la lectura del dato inicial.
- f) Aseguren la posibilidad de evaluar la conformidad o no del producto con relación a los límites establecidos.
- g) Prevean un autocontrol que garantice la contabilidad de los datos analíticos.
- h) Posibiliten la recuperación histórica de los mismos.
- i) Permitan la identificación de las fechas de análisis, fabricación del producto, personas que realicen el muestreo y el análisis.

TITULO X

QUEJAS, MANEJO DE PRODUCTOS DEVUELTOS Y RECUPERADOS.

CAPITULO I QUEJAS

ARTICULO 218.

Toda acción tomada respecto a quejas recibidas sobre cualquier producto manufacturado por el establecimiento debe llevarse a cabo de acuerdo a procedimientos establecidos por escrito.

ARTICULO 219.

Se establecerán y seguirán procedimientos escritos que describan el manejo de todas las quejas con relación a un producto farmacéutico.

ARTICULO 220.

Se designará un profesional responsable calificado de tratar las quejas y seguir el procedimiento escrito sobre el manejo de las mismas.

ARTICULO 221.

Toda queja exigirá una investigación, en la que intervendrá control de calidad, si es por causa farmacotécnica, o el departamento médico si es por causa de tipo médico.

ARTICULO 222.

Este procedimiento contendrá la siguiente información:

- a) El nombre y concentración del producto farmacéutico
- b) Número de partida (Control o Lote.)
- c) Nombre y datos generales del reclamante

- d) El motivo de la queja.
- e) La revisión de las muestras
- f) Las investigaciones que se efectúen en el mercado para evaluar las quejas.
- g) La determinación de la responsabilidad, si la hubiera.
- h) La determinación de las posibles acciones correctivas y de las medidas adoptadas.

ARTICULO 223.

Las quejas una vez investigadas así como las decisiones y medidas adoptadas deberán registrarse y se hará referencia de las mismas en el protocolo del Lote, informando por escrito a la gerencia los resultados obtenidos y las medidas adoptadas.

CAPITULO II PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DEVUELTOS

ARTICULO 224.

Los productos que hayan sido devueltos se deberán almacenar en un área separada, a fin de evitar su redistribución o bien su confusión con otros materiales. Dichos productos deberán ser manejados mediante un sistema de cuarentena hasta que control de calidad emita la decisión correspondiente. Los productos devueltos deberán inspeccionarse por control de calidad conforme a procedimientos establecidos por escrito y tanto los resultados de dicha inspección como las decisiones al respecto deberán conservarse en los registros correspondientes.

Estos incluirán:

- a) Nombre y concentración según la etiqueta de la forma farmacéutica del producto.
- b) Número de partida (control o Lote).
- c) Razón de la devolución.
- d) Cantidad devuelta.
- e) Acciones a tomar con el producto devuelto ya sea su destrucción, reproceso, reempaque o reingreso a bodega de producto terminado.
- f) Fecha de disposición final del producto devuelto.

ARTICULO 225.

Se recomienda establecer un sistema de evaluación de las causas de devolución de productos a fin de tomar las medidas convenientes para evitarlas.

ARTICULO 226.

Los productos devueltos deberán inspeccionarse por control de calidad conforme a un sistema de cuarentena el cual debe de contener el procedimiento escrito del manejo del producto; así como los resultados de las inspecciones, muestreo, condiciones de almacenamiento, análisis realizados o exámenes adicionales que permitan que control de calidad emita la decisión correspondiente sobre el destino final del producto.

ARTICULO 227.

El producto devuelto será destruido si las condiciones bajo las cuales a sido mantenido almacenado o transportado antes o durante su devolución, o si la condición de producto farmacéutico su envase, su cajo o rotulación como resultado del almacenaje o transporte, causa dudas sobre su seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza. La destrucción podrá evitarse si se realizan exámenes pruebas o otras investigaciones que establezcan que el producto satisface las normas apropiadas de seguridad, identidad, potencia, calidad y pureza.

ARTICULO 228.

Podrá reprocesarse un producto farmacéutico siempre y cuando el producto reprocesado satisfaga las normas y especificaciones.

ARTICULO 229.

Cuando se devuelve un producto farmacéutico que involucra a lotes asociados, deberá realizarse una investigación para determinar si estos lotes presentan la falla o discrepancia específica.

CAPITULO III RECUPERACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

ARTICULO 230.

Los productos farmacéuticos que hayan sido sometidos a condiciones extremas de temperatura, humedad, humo, presión o radiación, debido a desastres naturales; incendios, accidentes o fallas de equipo serán retirados del mercado.

ARTICULO 231.

Cuando exista duda en cuanto a si los productos farmacéuticos han sido sometidos a las condiciones referidas en el Artículo 230, podrán realizarse operaciones de recuperación únicamente si existe:

a) Evidencia de pruebas de laboratorio y en el sentido que los productos satisfacen todas las normas aplicables de identidad, potencia, calidad y pureza.

b) Evidencia de la inspección de los locales en el sentido que los productos y su empaque no fueron sometidos a condiciones de almacenamiento indebidos como consecuencia del desastre o accidente.

Se aceptarán exámenes organolépticos únicamente como evidencia adicional de que los productos satisfacen normas adecuadas de identidad, potencia, calidad y pureza.

Se mantendrán registros incluyendo el nombre, número de control o lote y disposición para productos farmacéuticos recuperados.

TITULO XI

REGISTROS E INFORMES

CAPITULO I REQUERIMIENTOS GENERALES

ARTICULO 232.

Todos los documentos existentes en un establecimiento farmacéutico deben mantenerse actualizados y ordenados, según su naturaleza. La documentación es de vital importancia pues su propósito es reducir el riesgo de error inherente al manejo de la información mediante comunicación verbal, y constituye un instrumento de ayuda esencial en la investigación de la viabilidad de los procesos.

ARTICULO 233.

Todos los documentos serán escritos en forma clara y empleando vocabulario sencillo indicando la naturaleza, propósito y uso del documento. En caso de contener algunas instrucciones, estas serán escritas en secuencia lógica, continua y, en lo posible, numerada.

ARTICULO 234.

Todos los documentos maestros serán preparados, firmados y fechados por una persona competente y responsable.

Después serán verificados, firmados y fechados por lo menos por otra persona que sea independiente de la primera, para efectuar una doble revisión y así minimizar la posibilidad de errores. Las personas se identifican en el documento con su nombre y posición en la organización.

ARTICULO 235.

Cualquier modificación o cancelación de un documento, será aprobada por una persona de reconocida autoridad dentro de la organización. Estas modificaciones se redactarán e incorporarán al documento nuevo cumpliendo lo recomendado en el artículo 233.

ARTICULO 236.

Todos los documentos se emitirán a través de un método de reproducción que evite cualquier posibilidad de error durante la transcripción. Dichos documentos no deberán estar escritos a mano ni contener borraduras o enmiendas.

ARTICULO 237.

Todos los documentos y registros se archivarán en forma tal que permita su fácil acceso cuando sean requeridos.

ARTICULO 238.

Se elaborará un registro cronológico y sistemático de desviaciones y excepciones de resultados analíticos, de tal manera que la información pueda ser evaluada periódicamente con el objeto de establecer la necesidad de cambios en las especificaciones, procedimientos de manufactura o en sistemas de control de calidad. Se deberá disponer de un procedimiento escrito.

ARTICULO 239.

Se establecerán sistemas que aseguren que todo el personal involucrado reciba la información de las modificaciones aprobadas.

ARTICULO 240.

Todos los documentos relacionados con la producción de un lote se mantendrán por lo menos un año después de la fecha de expiración. Dicha documentación deberá estar disponible físicamente o almacenada en sistemas de procesamiento de todos, medios fotográficos o cualquier otra reproducción exacta del documento original. Cuando la documentación sea almacenada en sistema de procesamiento electrónico de datos, debe existir copia de seguridad para evitar que esta información pueda destruirse.

ARTICULO 241.

Todos los documentos destinados a registrar datos se diseñarán con espacios suficientes para ellos.

ARTICULO 242.

Todos los documentos con sus copias se mantendrán accesibles para inspección autorizada durante el período de retención. Estos registros o sus copias estarán sujetos a que se fotocopien o reproduzcan de otra manera, como parte de tal inspección.

ARTICULO 243.

Los documentos se mantendrán de modo que los datos que contengan puedan utilizarse para evaluar, por lo menos anualmente las normas de calidad de cada producto farmacéutico a fin de determinar la necesidad de cambios en las especificaciones o manufactura o procedimientos de control del producto.

Se establecerá y se seguirán procedimientos escritos para todas estas evaluaciones y se incluirán disposiciones para:

- a) Una revisión de cada lote, que haya sido aprobado o rechazado y donde resulte aplicable, los registros asociados con el lote.
- b) Una revisión de quejas, productos farmacéuticos retirados del mercado, devueltos o recuperados e investigaciones realizadas al respecto para cada producto.

LISTADO DE FARMACOPEAS Y LITERATURA CON BASE CIENTÍFICA, PARA APLICAR EN LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA Y ANALÍTICA

ANÁLISIS FÍSICO-QUÍMICO Y MICROBIOLÓGICO DE MEDICAMENTOS DE ACUERDO A CRITERIOS DE RIESGO

La evaluación fisicoquímica y microbiológica del producto deberá cumplir con las especificaciones establecidas en :

- Farmacopea Alemana
- Farmacopea Argentina
- Farmacopea Británica
- Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y el Formulario Nacional de los Estados Unidos (USP/NF)
- Farmacopea Española
- Farmacopea Europea
- Farmacopea Francesa
- Farmacopea Helvética
- Farmacopea Internacional
- Farmacopea Japonesa
- Farmacopea Mexicana
- Y otras que en consensos los cuatro países parte acuerden incluir.
- En el caso de productos nuevos no incluidos en las farmacopeas anteriores se aceptará la metodología desarrollada por el fabricante. En cualquiera de los casos deberá cumplir con los criterios de riesgo.

EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA

Para la evaluación farmacológica de los productos se consideran como libros de referencia:

- Bases Farmacológicas de la Terapéutica Goodman y Gilman
- Farmacia Práctica de Remington
- Martindale
- Normas Farmacológicas de Centroamérica y República Dominicana.
- USP DI

Para los productos de venta libres se consideran además:

- EI PDR-OTC

- y Rote Liste

Y como literatura complementaria o de apoyo:

- Ama Drug Evaluations

- Annal of Internal Medicine

- Bristish Medical Journal

- Drug and Therapeutics Bulletin,

- Japonese pharmacology and Terapeutics

- Journal of Medicine

- Journal Pharmacology and Therapeutics

- Lancet Circulation Drug. CFR (Cap. 21)

- Medical Letter

- New England

- Y otras que en consenso los cuatro países parte acuerden incluir, y las investigaciones propias del fabricante que deberán estar fundamentadas científicamente y certificadas por la autoridad competente.

ANEXO 5 DE LA RESOLUCIÓN No. 93-2002 (COMIECO-XXIV)

CODIFICACIÓN ALFANUMÉRICA PARA LOS REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS AFINES

INTRODUCCIÓN

La identificación del registro sanitario de medicamentos y productos afines, dentro de la Unión Aduanera será una codificación alfanumérica.

El propósito de la codificación es fortalecer la inscripción y el otorgar los registros de manera uniforme y comprensible para las oficinas de registro de los Estados Parte y, además, para facilitar la transmisión electrónica de datos, dentro del sistema de información de la Unión Aduanera.

CODIFICACIÓN

El sistema de codificación es un sistema jerárquico de tres niveles, según la categoría y el tipo de medicamentos y productos afines de que se trate, así:

NIVEL 1.

Indica la procedencia y el país de la Unión Aduanera en donde se registra el producto. Esta compuesto por dos (2) campos: Un (1) dígito y una (1) literal, de la manera siguiente:

Campo 1. Identifica el país de la Unión Aduanera, en donde se registra el producto.

1. Producto registrado en El Salvador
2. Producto registrado en Guatemala
3. Producto registrado en Nicaragua
4. Producto registrado en Honduras

Campo 2. Indica si el producto es originario, o no, del territorio de la Unión Aduanera.

U Producto originario del territorio de la Unión Aduanera

E Producto originario de países fuera de la Unión Aduanera

Ejemplo:

1U Producto originario de la Unión Aduanera, registrado en El Salvador

NIVEL 2.

Identifica a medicamentos y productos afines de la manera siguiente:

- a) Por la letra mayúscula (C) cuando se trate de productos cosméticos;
- b) Por la letra mayúscula (F) cuando se trate de productos farmacéuticos o medicamentos;
- c) Por la letra mayúscula (H); cuando se trate de productos higiene del hogar,
- d) Por la letra a mayúscula (M) cuando se trate de productos médico quirúrgicos; y
- e) Por la letra mayúscula (R) cuando se trate de reactivos para diagnóstico.

GRUPO C: PRODUCTOS COSMÉTICOS Y DE HIGIENE DEL HOGAR

Cosméticos y productos de tocador

GRUPO F: PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

- Especialidad farmacéutica
- Producto homeopático
- Producto herbolario
- Productos fitoterapéuticos y productos zoterapéuticos

- Otros productos farmacéuticos

GRUPO H: PRODUCTOS DE HIGIENE DEL HOGAR

- Pesticidas de uso casero
- Productos de higiene del hogar
- Productos de higiene personal

GRUPO M: PRODUCTOS MÉDICO QUIRÚRGICOS

- Material médico quirúrgico

GRUPO R: REACTIVOS DE DIAGNÓSTICO

- Reactivos para diagnóstico clínico

NIVEL 3.

Campo 1. Corresponde al número de identificación, o número correlativo otorgado por la autoridad correspondiente del Ministerio de Salud del país miembro de la Unión Aduanera en donde se registra el producto, en la categoría del medicamento o producto afin que corresponda.

Está compuesto de la manera siguiente:

Campo 2. Consta de cuatro (4) dígitos de la manera siguiente: dos (2) que corresponden al mes y dos (2) que corresponden a los dos últimos dígitos del año en que se registró renovó el registro.

EJEMPLO DE CODIFICACIÓN

2	E	C	0	0	0	1	1	1	0	1
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Significa:

Producto cosmético, originario de un país fuera de la Unión Aduanera, registrado en Guatemala con el correlativo 0001, el mes de noviembre del año 2001.

PROCEDIMIENTO DE MODIFICACIÓN DE LA CODIFICACIÓN

El nivel 2 de la codificación alfanumérica se modifica a solicitud de uno de los Estados Parte; dicha modificación consistirá en agregar o quitar productos de dicho nivel.

El Estado Parte que propone un cambio, deberá dar las razones técnicas en las que basa su propuesta.

ANEXO 6 A LA RESOLUCIÓN No. 93-2002 (COMIECO-XXIV)

LISTADO DE NUMERO DE MUESTRAS REQUERIDAS PARA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD PARA REGISTRO SANITARIO

PRODUCTO	CANTIDAD
AEROSOLES (SPRAY)	6
AEROSOLES CON ANTIBIOTICO	6
CAPSULAS	120
COSMETICOS MEDICADOS	6
ELIXIR	6
EMULSIONES	6
GRAGEAS	120
GRAGEAS MASTICABLES	120
GRANULADOS	6
INYECTABLE DE 0.5 ml	200
INYECTABLE DE 1ml	100
INYECTABLE DE 2ml	50
INYECTABLE DE 3ml	35
INYECTABLE DE 5ml	20
INYECTABLE DE 10ml	12
INYECTABLE DE 20ml	5
INYECTABLE DE 50ml	3
JARABES	6
MAGMA CON ANTIBIOTICO	6
MAGMAS	6
OVULOS	40
PARCHES TRANSDERMICO	30
POLVOS ESTERILES	15
POLVOS PARA RECONSTRUIR (PPR)	6
CREMAS, POMADAS, GELES	6
PRODUCTOS A BASE DE EXTRACTOS NATURALES	6
PRODUCTOS DE TOCADOR, LIMPIEZA, TOCADOR MEDICADO	3
REPELENTES CON PRINCIPIOS ACTIVOS PARA USO HUMANO	4
SALES DE REHIDRATACIÓN ORAL	25
SOLUCIONES MASIVAS PARENTERALES	4
SOLUCIONES NASALES	6
SOLUCIONES NASALES INHALACIONES	6
SOLUCIONES OFTALMICAS COLIRIOS	10
SOLUCIONES OFTALMICAS COLIRIOS CON ANTIBIOTICOS	10

SOLUCIONES ORALES DE REHIDRATACION	6
SOLUCIONES OTICAS	10
SOLUCIONES OTICAS CON ANTIBIOTICOS	10
SUPOSITORIOS	40
SUSPENSIONES	6
SUSPENSIONES CON ANTIBIOTICOS	6
TABLETAS	120
TABLETAS MASTICABLES	120
UNGÜENTO OFTALMICO	15
UNGÜENTO OFTALMICO CON ANTIBIOTICO	15

ANEXO 7 DE LA RESOLUCIÓN No. 93-2002 (COMIECO-XXIV)

GUÍA DE INSPECCIÓN Y AUTOINSPECCION DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

OBJETIVO

Evaluar el grado de cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes en las empresas Farmacéuticas que poseen plantas de producción con el objeto de reducir errores en procesos tan complejos y delicados como son la elaboración de productos de uso humano.

ALCANCE

Todas las Empresas que posean plantas de producción de productos farmacéuticos y afines.

INTRODUCCIÓN

La guía de inspección de Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes para la Industria Farmacéutica es fruto de la labor desarrollada por las entidades reguladoras con el apoyo técnico de profesionales farmacéuticos idóneos, la cual será de utilidad a los entes reguladores en el desarrollo de la evaluación del cumplimiento de las mismas en las empresas farmacéuticas con planta de producción. Además podrá ser utilizada para efectuar auto-inspecciones en las plantas de producción. Esto será de mucho beneficio en el caso que los empresarios deseen autoevaluarse en cuanto al cumplimiento de las buenas practicas de manufactura vigentes en el momento que se requiera, para de esa manera conocer en forma objetiva que aspectos o requerimientos de las buenas practicas de manufactura vigentes necesiten mejorarse, de acuerdo a los resultados obtenidos.

Mediante este instrumento los Gobiernos, a través de los entes reguladores controlan y regulan el funcionamiento de las plantas fabricantes de productos farmacéuticos, como responsables de la vigilancia sanitaria y como defensor de la salud y la vida de los consumidores.

PROPÓSITO

La guía de auto-inspección de Buenas Prácticas de Manufactura de la Industria Farmacéutica tiene el propósito de establecer una valoración numérica, para determinar el porcentaje de cumplimiento de la misma, en las empresas inspeccionadas o auditadas, este cumplimiento no deberá ser menor de 70% . El porcentaje mínimo es requisito indispensable para seguir funcionando. El Incremento de éste, es necesario para el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes, facilitando así la certificación de las mismas.

METODOLOGÍA DE APLICACIÓN DE LA GUÍA

1. La entidad reguladora a través de la sección de Inspectoría, entregará con acuse de recibo, un ejemplar de la Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura a los gerentes de cada laboratorio. A partir de la fecha de entrega, el Laboratorio tendrá un plazo de 15 días hábiles, para dar contestada la Guía y devolverla.
2. La sección o unidad encargada de las inspecciones procederá a la investigación del historial del Laboratorio e Inspeccionará según programa establecido.
3. Presentación de los Inspectores a la empresa, identificándose con los carné respectivos con el Gerente y Director Técnico para realizar la Inspección de las instalaciones de la Planta. El Gerente puede nombrar a otra persona para que lo sustituya.
4. Inspección de las instalaciones, acompañados del Equipo de Producción, Control de Calidad y Director Técnico o Regente.
5. Reunión con el Gerente de la Planta, Director Técnico o Regente y la entidad reguladora para informarles la situación del Laboratorio y el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.
6. Después de efectuar la inspección, se elaborará un Acta de la que se entregará, el mismo día, copia al laboratorio inspeccionado.
7. Dentro de los siguientes 15 a 30 días calendario, se enviará el informe definitivo con las recomendaciones correspondientes al Laboratorio inspeccionado quedando el laboratorio, responsable del cumplimiento de las mismas en un plazo de tres a seis meses o un cronograma concertado de acuerdo a criterios de riesgos entre el Laboratorio Inspeccionado y Autoridad Reguladora.
8. A través de la Entidad Reguladora se realizarán auditorías de cumplimiento al plan presentado por el Laboratorio responsable, si se encontrara un no-cumplimiento de lo acordado, se procederá a trasladar el uniforme al organismos correspondiente para que se tomen las medidas administrativas pertinentes.

INSTRUCCIONES PARA USAR LA GUÍA DE INSPECCIÓN DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA VIGENTES PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

La Guía de inspección esta organizada en 11 capítulos, para facilitarle al inspector su labor de inspección, siendo estos los siguientes.

1. ORGANIZACIÓN Y PERSONAL
2. HIGIENE Y SANEAMIENTO
3. EDIFICIOS E INSTALACIONES
4. PRODUCTOS ESTÉRILES
5. EQUIPO
6. EMPAQUE
7. OPERACIONES DE CALIDAD
8. MANTENIMIENTO

9. PROCEDIMIENTOS Y DOCUMENTACIÓN

10. SEGURIDAD INDUSTRIAL

11. AUTO INSPECCIÓN.

Cada capítulo tiene una puntuación total que esta dada por la suma de los puntos obtenidos por pregunta. La puntuación por pregunta fue asignada de acuerdo a la importancia de la misma, así las preguntas que se hacen sobre puntos o desviaciones críticas tienen asignadas el valor de 20 puntos, las preguntas relacionadas con una desviación mayor tienen 15 puntos, y las siguientes, de acuerdo a su importancia tienen del 1 a 10 puntos.

Aún cuando el laboratorio puede ser autorizado con un promedio total de 70 puntos, se les dará seguimiento hasta que se logre un promedio de 70 puntos en cada capítulo.

El inspector debe anotar la puntuación que le asigne a una pregunta en la columna de CALIFICACIÓN, y si es auto inspección, en la columna correspondiente, o si es Auditoría externa en esa columna.

Para calificar con 20 puntos el inspector deberá analizar si la pregunta se cumple en un 100%, y si no considerará en que situación esta para asignarle una puntuación proporcional a su cumplimiento, así deberá seguir con los demás, asignando solamente número enteros para facilitar la calificación.

Existe una columna de No Aplicables (No Apli.) a ésta el Evaluador, deberá trasladar la calificación que tiene esa pregunta, cuando en ese caso particular esa pregunta no se aplique, por ejemplo: en la pregunta 3.03 dice ¿"Hay áreas separadas para la fabricación de medicamentos con principios activos que son: penicilínicos, beta lactámicos, hormonas, citostáticos, aerosoles u otras sustancias delicadas"? Si la empresa no produce ninguno de estos productos, la pregunta es "No apli." por lo tanto los 20 puntos de calificación se trasladara a la columna "No Apli." y al final de ese capítulo se hará la sumatoria de todos los "No Apli." del mismo.

Puede suceder también que una empresa sea "No Apli." todo un capítulo, por ejemplo: los que no fabrican productos Estériles, en este caso se trasladará toda la puntuación del capítulo 246 puntos a la columna "No Aplic".

El inspector deberá tener cuidado al manejar los "No Apli.", pues estos solo se aceptan para casos especiales, como el ejemplo; y no se aceptan en situaciones en las que no se tiene lo que se pregunta, pero según las buenas Practicas de Manufactura Vigentes deberían efectuarse y/o tenerse.

Al final de cada capítulo deben sacarse los sub-totales del puntaje obtenido, tanto en la inspección como en los "No Apli.", y trasladarlos a la hoja de evaluación en la columna B y columna "No Apli.".

Puede anotar cualquier observación en la columna de "COMENTARIOS", que le servirá para el análisis y recomendaciones finales.

INSTRUCCIONES PARA LLENAR LA FICHA DE EVALUACIÓN

1. En la columna A se indica la puntuación máxima alcanzable en cada capítulo.
2. La Columna B es la suma de todos los puntos obtenidos en el capítulo de la inspección.
3. La columna suma de "No aplicables", es igual a la suma de todos los puntos "No aplicables" de cada capítulo.
4. La columna C* es la calificación por capítulo, y se obtiene utilizando la formula siguiente:

$$\frac{C}{A - \sum \text{no aplic.}} = \frac{B}{100} \times 100$$

El valor de la columna B se divide entre el valor de la columna A menos la sumatoria de los "No Apli" de este capítulo, y se multiplica por 100. Este resultado se puede colocar de forma gráfica en las columnas de porcentaje, en donde se visualizará en que porcentaje está.

5. La calificación Total CT, se obtiene de la sumatoria de todos los puntos obtenidos por capítulo, dividido entre 1763 menos la suma de todos los "No Apli." Multiplicado por 100. Lo que le dará el resultado final de la evaluación.

$$\frac{C}{A - \sum 61669 - \sum 61472 \text{no aplic.}} = \frac{B}{100} \times 100$$

DEFINICIONES

1.1 AUTORIDAD COMPETENTE: Es la autoridad sanitaria reguladora de cada uno de los miembros de la Unión Aduanera.

1.2 AIRE CLASES: Criterio número de partículas individuales por volumen de aire. Clase 100 = Conteo de partículas, no es mayor de 100/pie cúbico de aire de un tamaño mayor o igual a 0.5 micras. Clase 1,000 = Conteo de partículas no es mayor de 10,000 / pie cúbico de aire, de un tamaño mayor o igual a 0.5 micras y no más de 70 mayores o iguales a 5.0 micras. Clase 100,000 = Conteo de partículas, no es mayor de 100,000/ pie cúbico de aire de un tamaño mayor o igual a 0.5 micras y no más de 700 partículas mayores o iguales de 5.0 micras.

1.3 ÁREA ASEPTICA: Área limpia que cumple con los requisitos de aire clase 100.

1.4 ÁREA LIMPIA: Área en la que puede ser debidamente controlado el número de partículas, gérmenes, Humedad y temperatura. Los controles son ajustados para cada situación particular.

1.5 ASEGURAMIENTO O GARANTÍA DE CALIDAD: Vigilancia continua destinada a garantizar en todo momento la manufactura uniforme de lotes de medicamentos que cumplan con las especificaciones de calidad asignadas.

1.6 AUDITORIA TÉCNICA O INSPECCIÓN: Revisión efectuada por personal externo al fabricante, para asegurar el fiel cumplimiento de las Buenas Practicas de manufactura Vigentes.

1.7 AUTOINSPECCION: Inspección efectuada por personal técnico calificado propio de la empresa, para asegurar el fiel cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes.

1.8 AUTORIDAD COMPETENTE: Es la autoridad sanitaria reguladora de cada uno de los miembros de la Unión Aduanera.

1.9 CERTIFICADO DE ANÁLISIS: Documento relativo a las especificaciones del producto o de las materias primas; donde se anotan los resultados de los análisis realizados a las materias primas y materiales empleados en la elaboración del producto, así como los resultados de los análisis practicados al producto en proceso, a granel o terminado para asegurar el ajuste del mismo a las especificaciones.

1.10 CERTIFICADO DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA VIGENTES. Documento extendido por la autoridad competente del país en donde esta localizado el fabricante, en el cual se indica que las instalaciones donde se fabrican los productos, son sometidos a inspecciones regulares, y que cumplen con Buenas Practicas de Manufactura Vigentes.

1.11 CONCENTRACIÓN: Es la cantidad de principio activo presente en el medicamento, como: peso / peso (masa /masa), peso / volumen (masa /volumen), o unidad de dosis /volumen ó peso (masa).

1.12 **CONTAMINACIÓN:** Presencia de entidades indeseables en el producto, sea estas físicas, químicas o biológicas.

1.13 **CONTAMINACIÓN CRUZADA:** Es la contaminación de un material (materia prima) de un producto, con el material de otro producto.

1.14 **CONTROL DE CALIDAD:** Es la parte de las buenas practicas de manufactura que se refiere al muestreo, especificaciones, metodología, procedimientos de organización, documentación y aprobación de tal forma que los materiales sean autorizados para su uso y los productos aprobados para su distribución y venta hasta que su calidad haya sido considerada satisfactoria.

1.15 **CONTROLES EN PROCESO:** Medios por los cuales los procesos de manufactura son limitados, monitoreados o ajustados, de tal forma que exista una alta probabilidad de obtener un producto de calidad reproducible y homogénea.

1.16 **CUARENTENA:** Situación de aislamiento de materiales tales como materias prima, materia de acondicionamiento, productos semi elaborados, a granel o terminados. La cuarentena es una situación en la que dichos materiales se encuentran separados del resto, mientras se espera la decisión del departamento de control de calidad para su aprobación, rechazo o reprocesamiento.

1.17 **DESVIACIÓN CRÍTICA:** Es aquella que causa que el sistema de BPMV falle en su funcionamiento.

1.18 **DESVIACIÓN MAYOR:** Es aquella que reduce la efectividad o puede ocasionar fallas en el funcionamiento de las BPMV.

1.19 **DESVIACIÓN MENOR:** Es aquella que no reduce la efectividad de las BPMV, pero produce un pequeño efecto reductor sobre el funcionamiento de las mismas.

1.20 **ENVASE PRIMARIO:** Es todo recipiente que tiene contacto directo con el producto, con la misión específica de protegerlo de su deterioro, contaminación o adulteración y facilitar su manipuleo. También se designa simplemente como "envase".

1.21 **ENVASE SECUNDARIO:** Es todo recipiente que tiene contacto con uno o más envase primario, con el objeto de protegerlos y facilitar su comercialización hasta llegar al consumidor final. El envase secundario es usado habitualmente para agrupar una sola unidad de expendio uno o varios envases primarios. También se designa como empaque.

1.22 **ESPECIFICACIÓN:** Descripción de cada material o sustancia que incluye la definición de sus principales propiedades y características, así como la descripción de todas las pruebas y análisis utilizados para determinar dichas propiedades.

1.23 **EXCIPIENTE, VEHÍCULO O INGREDIENTE INACTIVO:** Toda sustancia que se incluye en la formulación de los medicamentos y actué como conservados o modificador de algunas de sus características, para favorecer su eficacia, seguridad, administración, estabilidad, apariencia o aceptación.

1.24 **FECHA DE EXPIRACIÓN:** Fecha que señala el final del período de eficacia del o los principio activos del medicamento y a partir de la cual no deben administrarse; esta fecha podrá extenderse basados en el análisis de 1 producto y estudios de estabilidad.

1.25 **FORMULA MAESTRA:** documento los principios activos del medicamento y a partir de la cual no deben administrarse; esta fecha podrá extenderse basados en el análisis del producto y estudios de estabilidad.

1.26 **FORMA FARMACÉUTICA.** Combinación de uno o más fármacos con otras sustancias químicas para administrar al organismo con el fin de alcanzar su acción terapéutica que facilite una adecuada dosificación, conservación y administración.

1.27 **FORMULA MAESTRA:** Documento integrado por la formula completa del producto (debe ser igual a las presentadas en la documentación de Registro), que comprende todos los aspectos relacionados con las instrucciones de fabricación, controles, acondicionamiento del producto y su almacenamiento; todos aprobados y validados.

1.28 **GUÍA DE AUDITORÍA TÉCNICA O GUÍA DE INSPECCIÓN DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA VIGENTES:** Documento utilizado por la Sección de Inspectoría de la entidad reguladora, para la verificación del cumplimiento de Buenas Practicas de Manufactura Vigentes y su Certificación de cumplimiento, si procediera, o por la misma Industria Farmacéutica para hacer sus Auto-inspecciones.

1.29 **IDENTIDAD:** Identificación Positiva de la naturaleza química, física y número de lote de las materias primas y de las características de los materiales de empaque.

1.30 **IDENTIFICACIÓN:** Número de lote de producto en proceso a granel y terminado.

1.31 **LOTE:** Cantidad específica de cualquier materia que haya sido manufacturado bajo las mismas condiciones de operación durante un período determinado.

1.32 **MANUFACTURA (FABRICACIÓN, PRODUCCIÓN):** Conjunto de operaciones o condiciones adecuadas necesarias para la producción y empaque de un determinado producto hasta llegar a su presentación final.

1.33 **MAQUILA:** Elaboración parcial o total de productos farmacéuticos para terceros.

1.34 **MATERIA PRIMA:** Sustancia activa o inactiva que se utiliza directamente para la producción de medicamentos.

1.35 **MATERIAL DE EMPAQUE O DE ACONDICIONAMIENTO:** Cualquier material empleado en el acondicionamiento de medicamentos, a excepción de los embalajes utilizados por el transporte o envío. El material de acondicionamiento se clasifica en primario o secundario, según que este o no en contacto directo con el producto.

1.36 **MEDICAMENTO O PRODUCTO FARMACÉUTICO:** Sustancia simple o compuesta, natural o sintética, destinado al diagnóstico, tratamiento prevención de las enfermedades de los seres humanos.

1.37 **MÉTODO ANALÍTICO:** Descripción detallada de los procedimientos que se han de seguir cuando se realizan pruebas sobre los componentes de la formula y material de empaque, y se verifican la conformidad de estos con sus especificaciones.

1.38 **MUESTRA DE RETENCIÓN:** Muestra destinada a ser conservada por el tiempo especificado para cualquier futura referencia o ensayo eventual que sobre ella quiera efectuarse.

1.39 **MUESTRA REPRESENTATIVA:** Cantidad o número de unidades o porciones tomadas al azar de un lote, debiendo asegurar que la muestra representa el lote completo.

1.40 **NÚMERO DE LOTE:** Es cualquier combinación de letras, número o símbolos que sirven para la identificación de un lote, y bajo el cual se amparan todos los documentos referentes a su manufactura y control.

1.41 **ORDEN MAESTRA DE PRODUCCIÓN:** Fórmula maestra que se transforma en orden maestra de producción cuando se le asigna un número de lote; es una auténtica formula maestra y debe constituir una guía para cada lote de fabricación, de manera que se asegure que cada orden de producción se elabore de acuerdo con los procedimientos aprobados y validados.

1.42 **PERÍODO DE VALIDEZ:** (Vida Útil) Intervalo de tiempo en que se espera que un medicamento, después de su fabricación, permanezca dentro de las especificaciones aprobadas. Este período es utilizado para establecer la fecha de expiración individual de cada lote.

1.43 **POTENCIA:** Es la actividad terapéutica real de un principio activo y que se mide por pruebas adecuadas de laboratorio, comparada en iguales condiciones con estándares apropiados. La potencia es directamente proporcional a la concentración.

1.44 **PRINCIPIO O INGREDIENTE ACTIVO:** Toda sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifica por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamentos o ingrediente de un medicamento.

1.45 **PROCEDIMIENTOS:** Descripción de las operaciones que deben realizarse, las precauciones que deben tomarse y las medidas que deben aplicarse relacionadas directa o indirectamente, con la fabricación de un medicamento.

1.46 **PRODUCTO A GRANEL:** es el que se encuentra en su forma farmacéutica definitiva sin haberse empacado ni rotulado en los envases finales de distribución y comercialización.

1.47 **PRODUCTO EN PROCESO:** Es el que se encuentra en algunas de las fases intermedias de su proceso de manufactura, y que antecede a la forma farmacéutica definitiva.

1.48 **PRODUCTO TERMINADO:** Medicamento en la forma dosificada que se encuentra listo para distribución y/o venta, conservación y administración al paciente.

1.49 **PUNTOS CRÍTICOS:** Se les denomina así a los requerimientos de Buenas Prácticas de Manufactura señaladas en este Guía de Inspección que son básicos en un laboratorio de fabricación, que DEBEN CUMPLIRSE y sin los cuales no se autoriza su funcionamiento.

1.50 **PUREZA:** Grado en el cual las materias primas, los gránulos y los productos terminados se encuentran respecto a un nivel de calidad farmacéutico, que podrá ser dado por farmacopeas o por estándares internos.

1.51 **RENDIMIENTO INTERMEDIO :** Cantidad producida en una fase cualquiera del proceso de manufactura de un producto en particular referido al rendimiento teórico.

1.52 **RENDIMIENTO NORMAL O ESTÁNDAR :** Rendimiento esperado al tomar en cuenta las mermas inherentes al proceso.

1.53 **RENDIMIENTO REAL O FINAL:** Cantidad comprobada de un producto terminado, obtenida al final del proceso de manufactura.

1.54 **RENDIMIENTO TEÓRICO:** Cantidad de Producto que deberá obtenerse a través de un proceso de manufactura basado en la cantidad de materias primas empeladas, y contemplando pérdida del proceso en sí.

1.55 **REPROCESO:** Operaciones realizadas sobre un lote de materia defectuoso, para adecuarlo a los estándares de calidad establecidos.

1.56 **SUB - LOTE:** División de un lote, a cuyas partes se les aplica por separado una fase determinada de producción.

1.57 **TOLERANCIA O CRITERIOS DE ACEPTACIÓN:** Variación dentro de ciertos límite de los parámetros de calidad de materias primas, productos y materiales.

1.58 **VALIDACIÓN:** Comprobación y verificación de la efectividad, reproducibilidad de una técnica, una operación o un proceso.

INDUSTRIA FARMACÉUTICA

GUÍA DE INSPECCIÓN DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA VIGENTES PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

INCIDE

No.	Nombre	Puntos	Pag.	Items	Total Items
1	ORGANIZACIÓN Y PERSONAL (Critico)	115	4	9	9
	1.01 a 1.09 (115 pts.)				
2	HIGIENE Y SANEAMIENTO	140	5	22	22
	2.01 a 2.22 (140ptos.)				
3	EDIFICIOS E INSTALACIONES (Critico)	546	6	4	226
	3.01 a 3.04 (48 pts.)				
	Vestidores y Servicios Sanitarios		7	5	
	3.05 a 3.09 (6 pts.)				
	Bodega de Materia Prima		7	30	
	3.10 a 3.19 (41ptos.)				
	Muestreo		9	5	
	3.19 a 3.20 (6 pts.)				
	Área de Cuarentena		9	3	
	3.21 a 3.23 (6ptos.)				
	Área de Aprobado				
	Bodega de Materia Prima		10	13	
	3.24 a 3.29 (28 pts.)				
	Área de Rechazos		10	2	
	3.30 a 3.31 (5 pts.)				
	Área de Metrología		11	37	
	3.32 a 3.42 (41 pts.)				
	Bodega de Material de Acondicionamiento.				
	3.43 a 3.47 (15 pts.)		12	13	
	Bodega de Producto Terminado				
	3.48 a 3.55 (34 pts.)		13	18	
	Área de Devoluciones				
	3.56 a 3.56 (4 pts.)		14	4	

	Área de Graneles				
	3.57 a 3.58 (9 ptos.)		14	9	
	Área de Producción de formas Farmacéuticas Sólidas				
	3.59 a 3.59 (63 ptos.)		15	21	
	Área de Producción Farmacéuticas Líquidas y Semisólidas				
	3.60 a 3.60 (59 ptos.)				
	Sistema de Agua (Crítico)		16	25	
	3.61 a 3.77 (115 ptos.)				
	Sistema de Aire (Crítico)		18	15	
	3.78 a 3.84 (66 ptos.)				
4	PRODUCTOS FARMACÉUTICOS ESTERILES	246	19	72	72
	4.01 a 4.44 (246 ptos.)				
5	EQUIPO	84	23	18	18
	5.01 a 5.12 (84 ptos.)				
6	EMPAQUE	62	24	19	19
	6.01 a 6.01 (62 ptos.)				
7	OPERACIONES DE CALIDAD	137	25	32	32
	7.01 a 7.12 (137 ptos.)				
8	MANTENIMIENTO	30	26	6	6
	8.01 a 8.06 (30 ptos.)				
9	PROCEDIMIENTOS, DOCUMENTOS E INFORMACION	329	27		112
	Producción		27	75	
	9.01 a 9.13 (130 ptos.)				
	Control de Calidad		30	17	
	9.14 a 9.22 (100 ptos.)				
	Muestras de Referencia		31	6	
	9.23 a 9.28 (35 ptos.)				
	Pruebas de Estabilidad		31	8	
	9.29 a 9.33 (34 ptos.)				
	Bodega de Producto Terminado		32	2	
	9.34 a 9.35 (10 ptos.)				
	Quejas y Reclamos, Productos Devueltos y Recuperables		32	4	
	9.36 a 9.39 (20 ptos.)				
10	SEGURIDAD INDUSTRIAL	20	32	9	9

	1.01 a 10.04 (20 pts)				
11	AUTOINSPECCION	55			
	11.01 a 11.07 (55 pts.)		33	7	7
	TOTAL	1761			*532
* Estos totales Variaran de acuerdo si los ítems son o no aplicables (Columna No. Apli.)					

BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA VIGENTES PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

No.	Título	CALIFICACION				COMENTARIOS
		PUNTOS Max. Item	No. Apli	PUNTAJE Autoinspec	PUNTAJE Auditoría	
1	ORGANIZACIÓN Y PERSONAL PUNTAJE TOTAL 115					
1.0 1	¿Tiene la empresa Organigramas generales y específicos expuestos de cada departamento y descripción de Responsabilidades y Funciones de los Cargos?	15				
1.0 2	¿Está el Gerente de la planta o quien ejerza esas funciones, apoyando técnicamente por un Responsable de Producción y un Responsable de Control de Calidad, los cuales deben ser profesionales del ramo y estar contratados a tiempo completo?	15				
1.0 3	¿Existe un registro de firmas de las personas que intervienen en los procesos?	10				
1.0 4	¿Vela el director Técnico por el cumplimiento de las Buenas Practicas de Manufactura, participando activamente en todas las inspecciones de la Planta?	10				
1.0 5	¿Está el personal calificado en relación a las funciones por las cuales fue contratado?	10				
1.0 6	¿Es el personal de nuevo ingreso sometido a un programa de inducción y formación, durante su período de ingreso?	10				
1.0 7	¿Existen programas escrito de Capacitación Continua para el personal sobre BPMV, y sobre labores específicas según las funciones y responsabilidades para las que fueron contratados? (Critico)	20				
1.0 8	¿Existen registros personales de las evaluaciones efectuadas en la capacitación?	15				
1.0 9	¿Existe un departamento/sección/ o encargado de compras dentro del organigrama de la empresa?	10				
2	HIGIENE Y SANEAMIENTO PUNTAJE TOTAL 140					
2.0 1	¿Está el personal que labora en la planta, libre de enfermedades infectocontagiosas y lesiones abiertas, tienen su control medico por lo menos dos veces al año?	10				
2.0 2	¿Hay controles médicos adecuados para prevenir los efectos de principios activos de productos a base de hormonas, antibióticos penicilínicos, etc.?	5				
2.0	¿Existe un local destinado a primeros auxilios suficientemente	5				

3	dotado para un adecuado funcionamiento?					
2.0 4	¿Existe un expediente médico actualizado para cada persona involucrada en las operaciones de la planta?	5				
2.0 5	¿Es el uniforme de personal completo y adecuado para las funciones que desempeña en cada área de producción?	10				
2.0 6	¿Se le proporciona al personal, los implementos adecuados de protección como zapatos especiales, mascarar, anteojos, guantes, protección auditiva y otros elementos protectores para el manejo de sustancias altamente activas o tóxicas?	10				
2.0 7	¿Está controlado el acceso a las áreas de producción al personal ajeno a la planta?	5				
2.0 8	¿Las personas ajenas a la planta, llevan uniforme al ingresar a ella?	5				
2.0 9	¿Está el uniforme del personal limpio y presentable?	5				
2.1	¿Se cambia uniforme diariamente el personal?	5				
2.1 1	¿Existen procedimientos escritos e instalaciones para el lavado y secado de las manos?	5				
2.1 2	¿Existen en todas las áreas de vestidores y sanitarios rótulos que indiquen la obligación de "Lavarse las manos antes de salir de este lugar?"	5				
2.1 3	¿Realiza control de calidad, control microbiológico de las manos del personal para verificar el cumplimiento de buenos hábitos higiénicos y esta todo esto documentado?	15				
2.1 4	¿Existe la prohibición de No comer, beber, fumar, portar joyas y no usar maquillaje en todas las áreas de producción?	5				
2.1 5	¿Usa el personal masculino en caso de tener bigote y/o barba algún dispositivo para mantenerlo cubierto?	5				
2.1 6	¿Están las áreas de producción libres de desechos y protegidas contra insectos pájaros, roedores u otros animales?	5				
2.1 7	¿Existe programa de fumigación en los alrededores de la planta y registros de la ejecución del mismo?	6				
2.1 8	¿Existe un registro de los rodenticidas e insecticidas utilizados?	6				
2.1 9	¿Esta el uso de los uniformes restringido a las áreas de producción de la planta?	5				
2.2 0	¿Existen procedimientos escritos para el lavado y cambio de uniformes del personal en la planta?	6				
2.2 1	¿Existe un sistema adecuado de recolección clasificación y manejo de los desechos?	6				
2.2 2	¿La basura dentro de la planta se remueve a intervalos apropiados y existe procedimiento escrito?	6				
3	EDIFICIOS E INSTALACIONES PUNTAJE TOTAL 546					
	(48 PUNTOS)					
3.0 1	¿Esta la planta farmacéutica ubicada en un área alejada de fuentes Contaminantes?	3				
3.0	¿Existen espacios adecuados y delimitados para la manufactura,	20				

2	empaque, control y almacenamiento de los medicamentos fabricados?					
	(Critico)					
3.0 3	¿Hay áreas separadas para la fabricación de medicamentos con principios activos que son beta lactámicos, hormonas, citostáticos, aerosoles u otras sustancias delicadas?	20				
	(Critico)					
3.0 4	¿Existe un programa de mantenimiento general de edificios e instalaciones y hay registro del mantenimiento de los mismos?	5				
	VESTIDORES Y SERVICIOS SANITARIOS (6 PUNTOS)					
3.0 5	¿Existen vestidores y servicios sanitarios para damas en condiciones sanitarias higiénicas, en orden y número suficiente para la calidad de personal?	1				
3.0 6	¿Existen vestidores y servicios sanitarios para caballeros en condiciones sanitarias higiénicas, en orden y número suficiente para la calidad del personal?	1				
3.0 7	¿Existen un número adecuado para la cantidad del personal, duchas, lavamanos en condiciones sanitarias higiénicas, así como suficiente agua, jabón desinfectante, espejos y secadores de mano?	1				
3.0 8	¿Tienen los vestidores lockers y zapateras individuales?	1				
3.0 9	¿Existe un programa de mantenimiento, limpieza y sanitización de servicios sanitarios, duchas, vestidores y lavamanos y están estos documentados?	2				
	PUNTAJE TOTAL 38 PUNTOS					
	BODEGAS DE MATERIAS PRIMAS					
3.1	¿Cumple la bodega de Materias Primas con las siguientes condiciones?					
	a) Debidamente identificado.	1				
	b) Tamaño adecuado a las necesidades de la empresa	1				
	c) Limpio y ordenado.	1				
	d) El material de la construcción y su estado no afectan la calidad de los productos que se almacenan.	1				
	e) Las condiciones de piso, ventanas, paredes y techos son Adecuadas.	1				
	f) El área debe ser exclusiva y no debe estar invadida por otros materiales.	1				
	g) Suficiente iluminación.	1				
	h) Ventilación funcionando.	1				
	i) Control de Temperatura y Humedad relativa con su registro al día.	1				
	j) Tarimas y estanterías separadas de la pared 20-25 cms ordenadas y limpias.	1				
3.1 1	¿Los contenedores o recipientes de materia prima cumplen con las siguientes condiciones?					

	a) No presentar daños que afecten a la calida de su contenido.	1				
	b) Estar identificados correctamente. (En casos de materias primas, nombre completo, concentración y condiciones de almacenamiento)	1				
	c) Indican el nombre del fabricante o proveedor	1				
	d) Tiene el número de lote.	1				
3.1 2	¿Están las Materias Primas dentro de la bodega en las siguientes condiciones?					
	a) Identificados Internamente	1				
	b) Contenidos en recipientes o envases adecuados	1				
	c) Mantenidos en cuarenta a la espera de la aprobación de control de Calidad.	1				
	d) Aprobado con protocolos escritos en Control de Calidad, antes de ser introducidos en el ciclo de producción o expendios fuera de la empresa.	1				
3.1 3	Tiene cada materia prima las especificaciones escritas para las siguientes características:					
	a) Químicas	1				
	b) Físicas	1				
	c) Biológicas /o Microbiológicas	1				
3.1 4	¿Existen registros (Orden de compra/Factura/nota de Recepción) para todas las Materias Primas que ingresan y tienen la siguiente información?					
	a) Nombre de la materia Prima	1				
	b) Número de ingreso.	1				
	c) Procedencia y proveedor	1				
	d) Cantidad y número de recipientes.	1				
	e) Número de lote del proveedor	1				
3.1 5	Se exige en la orden de compra lo siguiente:					
	a) Certificados analíticos del fabricante	1				
	b) Nombre del fabricante y proveedor	1				
	c) Fecha de fabricación y vencimiento	1				
3.1 6	¿Existen áreas especiales para el almacenamiento de materia prima Termolabil. Existe un registro de la temperatura y esa al día?	3				
3.1 7	¿Existe un número adecuado de extinguidores debidamente revisados y cargados de acuerdo al tipo de materiales que se almacenan?	3				
3.1 8	¿Existe alarma contra incendios y procedimientos escritos que indiquen las rutas de evacuación en caso de siniestros, se hacen simulacros encontrándose todo documentado?	3				
3.1 9	¿Esta completamente cerrada, tanto que evita el ingreso de insectos, roedores, pájaros, etc.? ¿Existe un programa de procedimientos escritos para evitar la entrada de insectos y	3				

	roedores y están adecuadamente documentados y al día?					
	MUESTREO (6 PUNTOS)					
3.2 0	¿El muestreo de las Materias Primas se efectúa bajo las siguientes condiciones?					
	a) Realizado por el departamento de Control de Calidad	1				
	b) Después de la recepción de los mismos una vez cumplido los requisitos de recepción.	1				
	c) Bajo la responsabilidad de una persona calificada.	1				
	d) Las muestras debidamente identificadas.	1				
3.2 1	¿Existen procedimientos escritos de muestreo de Materia Prima y componentes)	2				
	ÁREA DE CUARENTA (6 PUNTOS)					
3.2 2	¿Existe un área de cuarenta debidamente identificada, delimitada, limpia y ordenada?	2				
3.2 3	¿Se encuentra almacenada la Materia Prima sobre tarimas o estanterías, estando los recipientes limpios y ordenados?	2				
3.2 4	¿Están identificados todos los recipientes del Área de Cuarentena con etiquetas de color amarillo que indique la situación de CUARENTENA?	2				
	PUNTAJE TOTAL 28 PUNTOS					
	ÁREA DE APROBADO					
	BODEGA DE MATERIA PRIMA					
3.2 5	¿Están todos los recipientes de esta área identificados con una etiqueta de color verde que indique APROBADO, sobre las tarimas y estanterías limpias y ordenadas y el área separada delimitada?	3				
3.2 6	¿Las etiquetas de materia primas y otros componentes tienen la siguiente información?					
	a) Nombre	1				
	b) Proveedor	1				
	c) Número de Lote	1				
	d) Fecha de Recepción	1				
	e) Número de análisis y fecha	1				
	f) Fecha de reanálisis (Si fuera necesario)	1				
	g) Fecha de Expiración	1				
	h) Firma de Analista	1				
3.2 7	¿Existe un área fuera de la planta destinada al almacenamiento de productos inflamables con área separadas y delimitadas de Aprobado, Rechazado y cuarentena, identificadas adecuadamente?	6				
3.2 8	¿Existe un área separada y bajo llave para Sicotrópicos y estupefacientes identificada adecuadamente?	6				
3.2 9	Para la utilización de la materia prima almacenada se sigue el sistema PEPS y la fecha de reanálisis más corta?	2				

3.3	¿Se lleva un registro de la fecha de caducidad de la materia Prima?	3				
ÁREA DE RECHAZOS PUNTAJE TOTAL 5 PUNTOS						
3.3 1	¿Están todos los recipientes de esta área identificados con una etiqueta de color rojo que indique RECHAZADO, sobre tarimas y estanterías limpias y ordenadas y el área separada y delimitada?	3				
3.3 2	¿Se indica el motivo del rechazo de la materia prima?	2				
PUNTAJE TOTAL 41 PUNTOS						
PESADO MATERIAS PRIMAS						
3.3 3	¿Tiene el área de pesada de materia prima las siguientes condiciones?					
	a) Esta identificada y separada físicamente	1				
	b) Esta limpia y ordenada.	1				
	c) Tiene tamaño adecuado.	1				
	d) Tiene paredes, pisos y techo lisos, impermeables y de fácil limpieza?	1				
	e) Tiene iluminación adecuada.	1				
	f) Tiene control de humedad	1				
	g) Tiene sistema de inyección y extracción de aire al 85% de eficiencia.	1				
3.3 4	Los recipientes de la Materias Primas al ingresar a esta área están:					
	a) ¿Limpios en su exterior antes de abrirse?	1				
	b) ¿Cerrados perfectamente antes y después de dispensar la materia prima?	1				
3.3 5	¿Se llena a la vista la orden de fabricación que se dispensará?	3				
3.3 6	Las materias primas necesarias para la producción de un lote una vez pesadas y medidas en sus recipientes:					
	a) ¿Son reagrupados?	1				
	b) ¿Están debidamente identificados?	1				
	c) ¿Son transportados al área de producción sin que exista riesgo de confusión?	1				
3.3 7	Los utensilios utilizados en el área de pesado:					
	a) ¿Se manifiesta limpios y se lavan adecuadamente después de sus uso?	1				
	b) ¿Existe un lugar específico para los mismos?	1				
3.3 8		1				
		1				
		1				
		1				

3.3 9	El personal responsable de pesado:					
	a) ¿Usa ropa adecuada como uniforme completo incluyendo zapatos (cerrados, lisos y de fácil limpieza), gorro, mascarilla adecuada, guantes, etc.?	1				
	b) Tiene capacitaciones en relación a su trabajo y esta documentada?	1				
3.4 0	¿Tienen las etiquetas de pesado de las Materias Primas la siguiente información?					
	a) Nombre de la materia prima	1				
	b) Número de lote	1				
	c) Fecha de Expiración	1				
	d) Nombre del producto a fabricar	1				
	e) Número de lote del producto a fabricar	1				
	f) Peso Neto (Sistema métrico Decimal)	1				
	g) Fecha de Pesado	1				
	h) Nombre y Firma de la persona que peso	1				
	i) Nombre y firma de la persona que revisó	1				
3.4 1	Los recipientes que contienen las Materias Primas pesadas para una orden de Fabricación tienen la siguiente información?					
	a) Nombre del producto a fabricar	1				
	b) Número de lote	1				
	c) Fecha	1				
3.4 2	¿Se pesa la materia prima siguiendo los procedimientos que garantizan que no se produce contaminación cruzada?	2				
3.4 3	¿Existe en el área y son del conocimiento del personal los siguientes documentos?					
	a) Procedimientos para medir pesos y volúmenes de las Materias Primas	1				
	b) Procedimientos para el manejo de materia prima	1				
	c) Procedimientos de limpieza y sanitización del equipo, utensilios auxiliares y área.	1				
	d) Registro de la limpieza y sanitización del área, equipo y utensilios auxiliares, después de la dispensación de una orden de producción	1				
	PUNTAJE TOTAL 15 PUNTOS					
	BODEGA O ALMACEN DE MATERIAL DE					
	ACONDICIONAMIENTO (ENVASES Y EMPAQUES)					
3.4 4	¿Tiene la bodega de materia de Acondicionamiento las siguientes condiciones?					
	a) Esta debidamente identificado	1				
	b) Tamaño adecuado	1				
	c) Esta limpio y ordenado	1				

	d) El material de la construcción y su estado no afecta la calidad de los productos que se almacenan.					
	e) Las condiciones de piso, ventanas, paredes y techos son adecuados.	1				
	f) El área debe ser exclusiva y no esta invadida por otros materiales.	1				
	g) Tiene iluminación y ventilación adecuada	1				
3.4 5	¿Está el material de Acondicionamiento almacenado en las siguientes condiciones?					
	a) En tarimas y/o estanterías adecuadas y separadas de la pared.	1				
	b) Correctamente identificadas las etiquetas o envases.	1				
	c) Con etiquetas de Aprobado por Control de Calidad	1				
3.4 6	¿Existen especificaciones escritas para cada Material de Acondicionamiento?	2				
3.4 7	¿Existe un registro de manejo de todo el material de Acondicionamiento?	2				
3.4 8	¿Es de acceso restringido el área destinada al almacenamiento de etiquetas?	1				
	PUNTAJE TOTAL 34 PUNTOS					
	BODEGA O ALMACEN DE PRODUCTO TERMINADO					
3.4 9	¿ Tiene la bodega de Producto Terminado las siguientes condiciones?					
	a) Esta debidamente identificado	1				
	b) Tamaño adecuado.	1				
	c) Esta limpio y ordenado	1				
	d) El material de la construcción y su estado no afectan la calidad de los productos que se almacenan.	1				
	e) Las condiciones de piso, ventanas, paredes y techos son adecuadas.	1				
	f) El área debe ser exclusiva y no invadida por otros materiales.	1				
	g) Tiene iluminación y ventilación adecuada.	1				
	h) Control de Temperatura y Humedad con sus resportes respectivos.	1				
	i) Termómetros e higrómetros con sensibilidad adecuada y debidamente calibrados.	1				
3.5 0	¿Está todo el producto Terminado almacenado en?					
	a) Tarimas y/o estanterías adecuadas y separadas de la pared	3				
	b) Debidamente identificado con su nombre y número de lote	3				
	c) Existe evidencia de aprobación por Control de Calidad	3				
3.5 1	¿Existen precauciones para evitar la entrada de insectos y roedores?	2				
3.5 2	¿Existen registros (Nota de Recepción) de todo el Producto Terminado que ingresa?	2				

3.5 3	¿Existen áreas especiales para el almacenamiento de Productos Temolábiles?												
	¿Se registra la temperatura?								3				
3.5 4	¿Existen áreas restringidas para el almacenamiento de Productos Tóxicos, estupefacientes y/o Sicotrópicos?								3				
3.5 5	¿Existe un número adecuado de extinguidores debidamente revisados y cargados de acuerdo al tipo de materiales que se almacenan?								3				
3.5 6	¿Existe alarma contra incendios y procedimientos escritos que indiquen las rutas de evacuación en caso de siniestros, se hacen simulacros encontrándose todo documentado?								3				
	PUNTAJE TOTAL 4 PUNTOS												
	ÁREA DE DEVOLUCIONES												
3.5 7	Tiene el área de Devoluciones las siguientes condiciones?												
	a) Está debidamente identificada.								1				
	b) Tiene tamaño adecuado.								1				
	c) Esta limpio y ordenado								1				
	d) Es exclusiva y no esta invadida por otros materiales								1				
	PUNTAJE TOTAL 9 PUNTOS												
	AREA DE GRANELES												
3.5 8	¿Existe un área de almacenamiento de Graneles con las siguientes condiciones?												
	a) Debidamente identificada								1				
	b) Tamaño adecuado								1				
	c) Debe estar limpia y ordenada								1				
	d) El material de la construcción y su estado no afectan la calidad de los productos que se almacenan.								1				
	e) ¿Las condiciones de pisos, ventanas, paredes y techos son adecuadas?								1				
	f) El área es exclusiva y no esta invadida por otros materiales								1				
	g) Tiene iluminación y ventilación adecuada								1				
3.5 9	¿Están los materiales a Granel debidamente identificados por:												
	a) Nombre								1				
	b) Número de lote								1				
		mezc	Gran	Seca	Molid	Com	Gran	Enc					
		.		do	o	pr		ap					
	a) Identificación adecuada								1				
	b) Paredes, techos, pisos,								15				

recubiertos Con material liso, impermeabl e con Curva sanitaria y de fácil limpieza													
c) Ventanas adecuadas									2				
d) Laparas y defusores adecuados									5				
e) Orden y limpieza									2				
f) Iluminación adecuada									2				
g) Sistema eficiente de inyección y extracción de aire de 85% de eficiencia									5				
h) Inyección extracción (rejillas) Conveniente mente ubicadas									5				
i) Control de Temperatur a y HR									5				
j) Posee sistema balanceado de presión negativa.									2				
k) Posee colectores adicionales de polvo.									1				
l) Espacio adecuado para los procesos									1				
m) Inexistencia de tuberías expuestas									2				
n) Toma de gases y fluidos identificadas									2				

	ñ) Sumidero de tipo sanitario									1				
	o) Área de lavados y suministros.									1				
	p) Procedimiento de limpieza y Sanit.									5				
	q) Contiene únicamente equipo necesario									1				
	r) No se introducen en el área productos que puedan desprender fibras (tarimas de madera, cartón, etc.)									1				
	s) Inexistencia de riesgo de contaminación Cruzada									1				
	t) Inexistencia de áreas de paso									3				
PUNTAJE TOTAL 59 PUNTOS														
PUNTAJE TOTAL 59 PUNTOS														
ÁREAS DE PRODUCCIÓN DE FORMAS FARMACEUTICAS LIQUIDAS Y SEMI-LIQUIDAS														
3.6	¿Cumple las áreas anteriores con los siguientes requisitos?													
1														
	(El puntaje por ítem será el promedio de la calificación por áreas que se dispongan, calificándose cada una de acuerdo a los puntos máximos por ítem, el total no debe de ser mayor a 59 puntos)													
		Liqui dos	Llen ado	Lava do	Semi sol	Llen ado	Lava do							
	a) Identificación adecuada									1				
	b) Paredes, techos, pisos, recubiertos con material									15				

liso, impermeables con curva sanitaria y de fácil limpieza.													
c) Ventanas adecuadas								2					
d) Lámparas y difusores adecuados								5					
e) Orden y Limpieza								2					
f) Iluminación adecuada								2					
g) Sistema eficiente de inyección y extracción de aire de 85% de eficiencia								5					
h) Inyección extracción (rejillas) Convenientemente ubicadas.								5					
i) Control de Temperatura								2					
j) Posee presión positiva								2					
k) Espacio adecuado para los procesos								1					
l) Inexistencias de tuberías expuestas								2					
m) Toma de gases y fluidos identificadas								2					
n) Sumidero de tipo sanitario								1					
ñ) Área de lavados y suministros								1					

	o) Procedimientos de limpieza y Sanit.									1				
	p) Contiene únicamente equipo necesario									1				
	q) Suministro de agua potable, desionizada, potable, caliente y vapor									4				
	r) No se introducen en el área productos que puedan desprender fibras (tarimas de madera, cartón etc.									1				
	s) Inexistencia de riesgo de contaminación cruzada									1				
	t) Inexistencia de áreas de paso									3				
SISTEMA DE AGUA (CRITICO) PUNTAJE TOTAL 115 PUNTOS														
3.6 2	¿Existen tanque de almacenamiento de agua potable o natural?									5				
3.6 3	¿Hay programa y procedimientos escritos de lavado, desinfección de los tanques para almacenamiento de agua y existe un registro al día de los mismos?									20				
	Especifique sustancias utilizadas													
3.6 4	¿Cuál de los procesos siguientes es aplicado?													
	a) Desionización									2				
	b) Destilación									2				
	c) Osmosis inversa									2				
	d) Otros									2				
3.6 5	¿Se cuenta con procedimientos escritos para el mantenimiento de los equipos en donde se efectúan los procesos anteriores, se lleva registro, de los mismos y están al día?									5				
3.6	¿Existe un procedimiento para la regeneración de la resina de									5				

6	intercambio y están al día?					
3.6 7	¿Se dispone de tanques de almacenamiento para?					
	a) Agua purificada	5				
	b) Agua destilada	5				
3.6 8	¿Los tanques de almacenamiento para el agua purificada y destilada? Tienen las Características: Capacidad_____ Material de construcción_____ Ubicación_____ Tiempo de Almacenamiento._____	5				
3.6 9	¿El tipo de agua que se utiliza en los procesos de producción es?	5				
	a) Purificada b) Destilada					
3.7 0	¿Con que frecuencia se realizan los siguientes análisis del agua?					
	a) Control Físicoquímico	5				
	b) Control Microbiológico	5				
3.7 1	¿Existe un programa o procedimientos escritos para los mismos, se tienen los registros y están al día? ¿Cumplen con las especificaciones de los libros oficiales vigentes?	10				
3.7 2	¿Para la fabricación de parenterales de gran volumen se somete el agua al ensayo de LAL están registrados y al día los resultados y con que frecuencia se realizan?	5				
3.7 3	¿Hay procedimiento escritos para el manejo, mantenimiento y control de los sistemas de agua y vapor, se tienen registros de los mismos y están al día?	5				
3.7 4	Es de acero inoxidable u otro material resistente a la sanitización las tuberías de agua para:					
	a) Productos estériles	2				
	b) Líquidos	2				
	c) Semisólidos	2				
	d) Otros	2				
3.7 5	¿Existen procedimientos escritos para la limpieza y desinfección de las tuberías, así como también procedimientos validos a fin de garantizar que el agente de desinfección se ha eliminado en forma efectiva, hay registros y están al día.?	5				
3.7 6	¿Existe un procedimiento escrito y puntos adecuados para el muestreo del agua, hay registros y están al día?	2				
3.7 7	¿Utilizan vapor de agua en sus procesos y se controla la calidad del mismo?	5				
3.7 8	¿Las aguas de desechos son removidas en forma higiénica, se les da tratamiento de desactivación?	2				
	SISTEMAS DE AIRE (Critico) PUNTAJE TOTAL 63 PUNTOS					
3.7 9	Existe un sistema de suministro y extracción de aire en las áreas de?					
	a) Pesado de materia prima (85% de eficiencia)	2				
	b) Producción de Estériles. (99.99% de eficiencia)	2				

	c) Producción de no estériles (85% de eficiencia)	2				
	d) Envasado (85% de eficiencia)	2				
	e) Empaque.	2				
	f) Bodegas.	2				
	g) Laboratorio de Control de Calidad.	2				
	h) Corredores de circulación	2				
	i) Con filtros HEPA terminales para penicilínicos (85% de eficiencia)	10				
3.8 0	¿El sistema de aire garantiza la calidad del mismo en las áreas de trabajo?	10				
3.8 1	¿Se manejan diferenciales de presión interna para cada área?	5				
3.8 2	¿Se llevan registros de temperatura, humedad relativa cuando sea necesario para la elaboración, empaque, o tenencia de un producto farmacéutico y están al día?	5				
3.8 3	¿Existen manuales de procedimientos para el mantenimiento de los sistemas de aire, hay registros del mismo y están al día?	5				
3.8 4	¿Cómo se garantiza la aplicación de manuales de procedimiento para mantener la calidad del aire que circula en las áreas?	5				
3.8 5	Existe un procedimiento y registro para la destrucción de los residuos de los filtros de los extractores?	10				
	PUNTAJE TOTAL 246 PUNTOS					
4	PRODUCTOS FARMACÉUTICOS ESTERILES					
4.0 1	¿Existe un área definida e identificada adecuadamente con rotulo que indique la entrada restringida a personal no autorizado?	5				
4.0 2	¿Es la entrada del personal adecuado para evitar la posibilidad de contaminación del exterior?	2				
4.0 3	¿Está el área visiblemente limpia y ordenada?	2				
4.0 4	¿Cumplen las áreas con las siguientes condiciones?					
	a) ¿Paredes, pisos, techos y/o cielos falsos tiene superficie lisa, uniforme, impermeable, no permite el desprendimiento de partículas, son fácilmente lavables y resistentes a la acción de desinfectantes?	15				
	b) ¿Tienen las uniones pared-pisos, pared-techo y pared- pared curvas sanitarias?	5				
	c) No hay posibilidad de acumulación de polvo en paredes y marcos de ventana y puertas	5				
	d) Lámparas y ventanas de diseño adecuado que no acumulen polvo y fácil de limpiar	5				
	e) Cierre adecuado de puertas	2				
	f) Presión positiva	2				
	g) Iluminación adecuada	2				
	h) Inexistencia de drenajes lavaderos en el área aséptica y de	2				

	llenado					
	i) El personal en el área debe ser mínimo para el proceso que se efectúa	2				
	j) Facilitar la inspección y control desde el lado externo.	2				
	k) ¿Están identificados adecuadamente las tomas de fluidos y electricidad?	2				
	l) Filtros de aire HEPA (99.99%) fabricación y llenado	2				
4.0 5	¿Son los vestidores diseñados como exclusas y tiene las siguientes características:					
	a) Existe preparación para los diferentes cambios de ropa	1				
	b) Aire filtrado (99.99%) en tercera exclusiva.	1				
	c) Banca de acero inoxidable.	1				
	d) Repisa para ropa y uniformes estériles	1				
4.0 6	¿Cumplen los uniformes con la siguiente característica?					
	a) Cubrir toda la superficie del cuerpo (inclusive pies y cabeza)	1				
	b) Son confortables	1				
	c) Esterilizables por autoclave (no deben desprender partículas)	1				
4.0 7	¿Se utiliza cada vez que se ingresa al área aséptica un uniforme previamente esterilizado?	2				
4.0 8	¿Cumple todo el personal que ingresa al área aséptica con los siguientes requisitos?					
	a) Lavarse las manos con solución antiséptica	1				
	b) Posee entrenamiento especial sobre procesos en el área	2				
4.0 9	¿Hay separación física para evitar posibles contaminaciones en los procesos de?					
	a) Preparación de soluciones inyectables	5				
	b) Lavado de envases y material auxiliar	5				
	c) Llenado de líquidos	5				
	d) Llenado de polvos en viales	5				
	e) Llenado de polvos no penicilínicos	5				
	f) Llenado de soluciones masivas	5				
4.1 0	¿Existe un programa de procedimientos escritos para la limpieza desinfección del equipo y área en general se indica la rotación de los desinfectantes y están estos documentados al día?	5				
4.1 1	¿Cuenta con un programa y procedimientos escritos para el control microbiológico del área y están estos documentados y al día?	5				
4.1 2	¿Tienen área de Productos Estériles el suministro de aire de acuerdo al tipo de proceso que se efectúa en cada una de ellas?	5				
4.1 3	¿Existe un programa y procedimientos escritos para la realización de pruebas periódicas de la eficiencia de los filtros instalados y están documentadas y al día?	5				

4.1 4	¿Existe un gradiente de presión positiva del área más limpia al área menos limpia y es fácilmente detectable?	5				
4.1 5	¿Existe un procedimiento escrito para el conteo microbiológico que garantice la calidad y limpieza del aire, esta documentado y al día?	5				
4.1 6	¿Existe un sistema que impida abrir las puertas de acceso al área simultáneamente	5				
4.1 7	¿Se elaboran y llenan las vacunas bajo las mismas condiciones que los productos asépticos y en áreas separadas?	5				
4.1 8	¿Son todos los materiales o instrumental llevados al área aséptica esterilizados y/o desinfectados previamente?	5				
4.1 9	¿Son todos los recipientes que contienen o no productos a fraccionar dentro del área esterilizados y desinfectados antes de ser llevados a ella?	5				
4.2 0	¿Existe un tiempo valido fuera del cual los envases primarios ya esterilizados no deban utilizarse?	5				
4.2 1	¿Es el agua destilada utilizada diariamente en la manufactura de inyectables sometidas a los siguientes controles?					
	a) PH	1				
	b) Conductividad	1				
	c) Materia orgánica (sustancias oxidables)	1				
	d) Cloruros	1				
	e) Sólidos totales	1				
4.2 2	¿Se comprueban los procedimientos de esterilización de los productos farmacéuticos por métodos adecuados (Validación)?	5				
4.2 3	¿Existe un registro de temperatura y tiempo de esterilización para cada carga del auto-clave y forma parte de la documentación del producto?	5				
4.2 4	¿Existe un programa de procedimientos escritos para la verificación periódica de los equipos de esterilización (autoclave, homo, etc.) y existen registros de ello?	5				
4.2 5	¿Existe para cada carga de productos esterilizados o por operación de llenado en condiciones asépticas, registros del sometimiento de muestras para ensayo de?					
	a) Esterilidad	2				
	b) Pirogenos	2				
4.2 6	¿Es la temperatura dentro del homo uniforme y se guardan los registros correspondientes para cada carga?	5				
4.2 7	¿Son materiales esterilizados introducidos al área aséptica por un sistema que garantice su esterilidad?	5				
4.2 8	¿Corresponde la temperatura y tiempo de esterilización a las características fisicoquímicas de los componentes de la formulación del producto?	2				
4.2 9	¿Son los recipientes y equipo a utilizar construidos con materiales resistentes a los procesos de lavado y desinfección?	5				
4.3 0	¿Existen procedimientos escritos para el lavado y desinfección de los recipientes y utensilios usados en la manufactura por	5				

	productos estériles?					
4.3 1	¿Existe un área específica para la revisión de producto estéril?	2				
4.3 2	¿Es la inspección de los productos inyectables al 100%?	5				
4.3 3	Se realizan y registran pruebas periódicas del agua destilada destinada a la manufactura de productos estériles, relacionados con:					
	a) Control microbiológico	5				
	b) Apirogenicidad	5				
4.3 4	¿Cuánto tiempo y bajo que condiciones se almacena el agua destilada destinada a la preparación de inyectables?	5				
4.3 5	¿Existe un procedimiento para evitar la mezcla o confusión de productos ya esterilizados con los productos que se van a esterilizar; además de su correcta identificación?	5				
4.3 6	¿Están las áreas dispuestas en forma tal que permita un flujo adecuado de materiales y personas?	2				
4.3 7	¿Tienen las áreas de producción el espacio adecuado para la disposición ordenada de equipos, materiales y personas?	2				
4.3 8	¿Están todas las áreas identificadas adecuadamente con el nombre del producto que se esta procesando?	1				
4.3 9	¿Están las líneas de servicio de agua, vapor, electricidad, aire comprimido y otros, adecuadamente identificadas?	4				
4.4 0	¿Están las terminales de los servicios anteriores empotradas en la pared?	4				
4.4 1	¿Las tuberías y manguera son de material resistente a la sanitización y esterilización y hay procedimientos escritos para estos procesos?	2				
4.4 2	¿Se realiza prueba de integridad de los filtros bacteriológicos antes y al final de su utilización dejando evidencia del mismo adjuntando el filtro a la orden de la fabricación?	2				
4.4 3	¿Existen procedimientos escritos para la limpieza correcta del envase primario previo a su esterilización?	2				
4.4 4	¿Se le esteriliza o se le da algún tratamiento especial a los uniformes que han sido usados en procesos con penicilínicos o vacunas con organismos, al sacarlos del área?	2				
	PUNTAJE TOTAL 84 PUNTOS					
	EQUIPO					
5.0 1	¿Es el equipo adecuado para todos los procesos que se efectúan en la planta y esta adecuadamente identificado?	5				
5.0 2	Están los equipos diseñados e instalados de manera que:					
	a) Se facilite su adecuado mantenimiento, limpieza y sanitización.	2				
	b) Permite el flujo de personal y material.	2				
	c) Se evite la posibilidad de contaminación cruzada.	2				
	d) Esta construido de acero inoxidable u otro material sanitario.	2				

5.0 3	¿Se identifica adecuadamente el equipo durante su uso?	2				
5.0 4	¿Se calibran y ajustan periódicamente las balanzas e instrumental de medición?	10				
5.0 5	¿Existe un programa de mantenimiento preventivo y calibración externa y se lleva un registro del mismo?	10				
5.0 6	¿Tienen los equipos de Fabricación dispositivos de seguridad adecuados?	5				
5.0 7	¿Tiene el equipo colocada una etiqueta o tarjeta indicando si esta limpio y en condiciones de ser utilizado? Indica esta etiqueta:					
	a) La fecha cuando fue realizada la limpieza	1				
	b) Nombre del último producto manufacturado y número de lote.	1				
	c) Nombre de operario que realizo la limpieza y quien lo verificó	1				
	d) Se adjunta la Historia Técnica del siguiente producto a manufacturar	1				
5.0 8	¿Existen manuales de Procedimientos para mantenimiento, limpieza y sanitización de Equipo?	15				
5.0 9	¿Se lleva un registro cronológico de uso, mantenimiento, limpieza y Sanitización del equipo? ¿Esta este registro firmado por las personas responsables de estos y se encuentran al día?	15				
5.1	¿Se verifica la limpieza del equipo inmediatamente antes de su uso?	2				
5.1 1	¿Existe un procedimiento escrito del uso correcto de cada equipo?	5				
5.1 2	¿Se mantienen extinguidores de incendio, en las áreas donde existe esa posibilidad, y se verifica o se documenta el mantenimiento del mismo?	3				
	PUNTAJE TOTAL 62 PUNTOS					
	EMPAQUE					
6.0 1	¿Cumplen las áreas de empaque con los siguientes requisitos?					
	a) Identificación correcta.	1				
	b) Paredes, techos, pisos, recubiertos con material liso, impermeable con curva sanitaria y de fácil limpieza.	15				
	c) Ventanas adecuadas.	2				
	d) Lámparas y difusores adecuados.	5				
	e) Orden y limpieza.	2				
	f) Iluminación adecuada de acuerdo al tipo de trabajo.	2				
	g) Sistema eficiente de inyección/ y extracción de aire de 85% de eficiencia (áreas de empaque primarios)	5				
	h) Inyección y extracción (rejillas) convenientemente ubicadas	5				
	i) Control de temperatura y HR (áreas de empaque primarios).	2				
	j) Posee presión positiva o negativa (donde aplique)	2				
	k) Espacio adecuado para los procesos.	5				

	l) Inexistencia de tuberías expuestas.	2				
	m) Toma de gases y fluidos identificadas.	2				
	n) Sumideros de tipo sanitario.	1				
	ñ) Área de lavado y suministros de limpieza.	1				
	o) Procedimiento de limpieza y Sanit.	5				
	p) Contiene únicamente equipo necesario.	1				
	q) Inexistencia de riesgo de comunicación Cruzada.	1				
	r) Inexistencias de áreas de paso.	3				
	PUNTAJE TOTAL 137 PUNTOS					
7	OPERACIONES DE CALIDAD					
7.0 1	¿Posee la empresa una organización propia que tenga Control de Calidad y garantía de Calidad?	6				
7.0 2	¿Es control de calidad un departamento autónomo? ¿A quien reporta?	5				
7.0 3	¿Dispone operaciones de calidad, de locales adecuados y separados de las áreas de producción?	5				
7.0 4	¿Reúne las áreas de control de calidad los siguientes requisitos?					
	a) Identificación adecuada	1				
	b) Paredes, techos, pisos, recubiertos con material liso, impermeable y de fácil limpieza.	15				
	c) Ventanas adecuadas.	2				
	d) Lámparas y difusores adecuados.	5				
	e) Orden y limpieza.	2				
	f) Iluminación adecuada.	5				
	g) Ventilación adecuada.	5				
	h) Aire acondicionado si el instrumental lo requiere (control de Temperatura y HR)	2				
	i) Procedimiento para el manejo y eliminación de desechos químicos y biológicos	3				
	j) Posee presión positiva o negativa (donde aplique).	1				
	k) Espacio adecuado para los procesos.	1				
	k) Inexistencia de tuberías expuestas.	2				
	m) Toma de gases y fluidos identificadas.	2				
	n) Sumideros o reposaderas de tipo santario.	1				
	ñ) Área de lavado y suministros	1				
	o) Procedimientos de limpieza y Sanitización del área.	5				
	p) Dispositivos de primeros auxilios (Regaderas, lava ojos, mantas, etc)	2				
7.0 5	¿Dispone de las siguientes áreas de trabajo?					

	a) Análisis fisicoquímicos	5				
	b) Análisis microbiológicos.	5				
	c) Instrumental	5				
	d) Investigación y Desarrollo	5				
	e) Retención de materias primas y producto terminado.	5				
7.0 6	¿Retiene control de calidad Muestras de materia prima y productos terminados en cantidad suficiente y en condiciones adecuadas de almacenamiento por un período no menor de su fecha de vencimiento?	10				
7.0 7	¿Se sirve la empresa de una organización externa de Control de Calidad para aquellos ensayos que no se puedan realizar por falta de instrumental propio?	5				
7.0 8	¿Existe un procedimiento de selección de proveedores?	5				
7.0 9	¿Existe un listado de proveedores clasificados y aprobados?	5				
7.1 0	¿Se suministran a los proveedores las especificaciones de las materias primas y empaques que se quieren comprar?	5				
7.1 1	¿Son proporcionadas las especificaciones por el control de calidad?	5				
7.1 2	¿Se reciben los certificados de análisis de los productos que ingresan a las bodegas de materias primas?	5				
	PUNTAJE TOTAL 30 PUNTOS					
8	MANTENIMIENTO					
8.0 1	¿Dispone la empresa de un área físicamente delimitada y reservada al taller de mantenimiento?	5				
8.0 2	¿Es el área de mantenimiento suficiente para las operaciones que se ejecutan?	5				
8.0 3	¿Son adecuadas las condiciones de limpieza, orden, ruido, temperatura y humedad?	5				
8.0 4	¿Cuenta la empresa con personal de planta idóneo y/o externo para el mantenimiento de equipo, maquinaria, instrumentación y servicios?	5				
8.0 5	¿Existen para cada equipo, de todas las áreas procedimientos escritos a fin de realizar, controlar y registrar el mantenimiento preventivo y correctivo de los mismos?	5				
8.0 6	¿Lleva mantenimiento hojas de control mecánico para cada equipo donde figure la fecha de la última revisión, tipo de trabajo efectuado y nombre del responsable?	5				
	PUNTAJE TOTAL 329 PUNTOS					
9	PROCEDIMIENTOS, DOCUMENTOS E INFORMACIÓN (PRODUCCIÓN 130 PUNTOS)					
9.0 1	¿Posee la empresa la bibliografía necesaria de acuerdo a sus necesidades?	10				
9.0 2	¿Existe un procedimiento escrito para la redacción, revisión, aprobación y emisión de las formulas maestras de producción?	5				
9.0	¿Tienen todos los productos una fórmula maestra que contenga					

3	la información siguiente?					
	a) Nombre completo, código y número de producto.	1				
	b) Fecha de emisión.	1				
	c) Forma Farmacéutica y Vida útil del producto.	1				
	d) Fórmula unitaria	1				
	e) Fórmula Industrial;	1				
	f) Descripción cualitativa y cuantitativa de los componentes.	1				
	g) Código o referencia de la materia prima.	1				
	h) Exceso de principios activos. (Si procede).	1				
	i) Nombres y firmas de las personas calificadas involucradas en la emisión, revisión y aprobación de la misma (por lo menos dos).	1				
	j) Fecha de revisión de la fórmula.	1				
	k) Número de registro sanitario.	1				
	l) Indicaciones de los procesos (validados) para la fabricación del producto.	1				
	m) Hojas (formas) para el registro de especificaciones del producto durante el proceso de fabricación (peso, dureza, friabilidad, cerrado de cápsulas, desintegración, viscosidad, etc.) hechas por producción y control de calidad.	5				
9.0 4	¿Coinciden las formulas maestras de todos los productos, con las formulas presentadas en la documentación para la obtención del registro sanitario?	10				
9.0 5	¿Están disponibles los expedientes completos de los registros sanitarios y las certificaciones de los mismos y están al día?	5				
9.0 6	¿Existe un procedimiento escrito para que la combinación de números y letras que conforman la identificación del lote sea segura y correcta?	5				
9.0 7	Se tiene una orden de fabricación con la siguiente información mínima?					
	a) Nombre completo y código del producto?	1				
	b) Número de lote.	1				
	c) Forma farmacéutica y concentración por unidad.	1				
	d) Tamaño del lote standard de acuerdo a la capacidad del equipo.	1				
	e) Nombre y cantidad de la Materia prima que se va a usar.	1				
	f) Potencia de cada uno de los principios activos.	1				
	g) Cálculos de excesos en función del proceso y de la pureza del Principio Activo.	1				
	h) Volumen o cantidad a granel (teórico).	1				
	i) Fecha de emisión.	1				
	j) Lugar para escribir la fecha de inicio y finalización del proceso.	1				
	k) Fecha de vencimiento del producto.	1				
	l) Número de la formula maestra a la cual corresponde.	1				

	m) Formula cualitativa y cuantitativa. (expresada en el sistema métrico)	1				
	n) Número de lote de cada materia prima a utilizar.	1				
	ñ) Número de código de cada materia prima.	1				
	o) Firmas de las personas calificadas que autorizan la manufactura.	1				
	p) Firma de la persona que ha despachado las materias primas y de la que los ha verificado.	1				
	q) Firma de la persona que ha recibido las materias primas.	1				
	r) Procedimiento detallado de fabricación y equipo a utilizar.	1				
	s) Precauciones y/o medidas especiales durante el proceso de fabricación y equipo a utilizar.	1				
	t) Lugar para las firmas del operario, supervisor e inspector de control de Calidad durante el transcurso de todos los procesos.	1				
	u) Espacio para Resultados de Análisis del Producto en proceso.	1				
	v) Espacio para escribir el Rendimiento real del lote a granel.	1				
	w) Espacio adecuado para anotaciones que deba hacer control de calidad.	1				
	x) Observaciones: (Espacio para anotar cualquier información o desviación)	1				
	y) Hojas (formas) para el registro de especificaciones del producto durante el proceso de fabricación (peso, dureza, friabilidad, cerrado de cápsulas, desintegración viscosidad etc.) hechas por producción y control de calidad.	5				
9.0 8	¿Posee la empresa etiquetas para identificar las materias primas dispensadas por la bodega, y estas contiene la siguiente información mínima?					
	a) Nombre completo y código de la materia prima	1				
	b) Número de lote.	1				
	c) Nombre del producto en que será usado.	1				
	d) Número de lote del producto.	1				
	e) Cantidad expresada en unidades del sistema métrico decimal.	1				
	f) Firma de la persona que ha pesado o medido la materia prima.	1				
	g) Firma de la persona que ha verificado la cantidad.	1				
	h) Fecha de pesado.	1				
9.0 9	¿Se archivan las etiquetas de identificación anteriores como parte de la documentación del producto?	2				
9.1 0	¿Tiene la empresa una orden de empaque con la siguiente información mínima?					
	a) Nombre completo y código del producto.	1				
	b) Número de lote.	1				
	c) Unidades de la presentación de la forma farmacéutica.	1				
	d) Fecha de emisión.	1				

	e) Fecha de inicio	1				
	f) Fecha de terminación	1				
	g) Fecha de vencimiento para cada lote, asignado por Control de Calidad.	1				
	h) Número de la formula maestra a la cual corresponde.	1				
	i) Código y descripción de cada materia de empaque.	1				
	j) Número de lote de cada materia de empaque.	1				
	k) Cantidad de Materia de empaque a requerir	1				
	l) Firma de la persona responsable de la operación de empaque.	1				
	m) Firma de la persona que ha despachado el material de empaque y de quien lo ha verificado.	1				
	n) Firma de la persona que ha recibido el material de empaque.	1				
	o) Procedimiento detallado de dicha operación.	1				
	p) Firma del Inspector de Control de Calidad durante los procesos.	1				
	q) Rendimiento de la Operación de empaque.	1				
	r) Observaciones. (Espacio adecuado para anotar cualquier información o desviación.)	1				
	s) Hojas (formas) para el registro de especificaciones del producto durante el proceso de empaque (verificaciones del inicio de proceso, pruebas de sellado, cerrado de frascos, volúmenes de llenado, No. de lote, fechas de exp. Etc.) hechas por personal de empaque y control de calidad.	5				
9.1 1	¿Se verifica el despeje de línea antes de la iniciación de un proceso de empaque y queda este registrado y forma parte de la documentación del producto?	5				
9.1 2	¿Se guarda una muestra de los materiales de empaque autorizados debidamente firmados por el operador y quien lo supervisa, como parte de la documentación de lote procesado?	5				
9.1 3	¿Hay procedimiento donde se clasifiquen los defectos de etiquetado y empaque?	5				
	PUNTAJE TOTAL 100 PUNTOS					
	CONTROL DE CALIDAD					
9.1 4	¿Cuenta control de calidad con especificaciones de todos las materias pimas y productos terminados?	20				
9.1 5	¿Cuenta control de calidad con los procedimientos escritos siguientes para el control y/o análisis cual/cuantitativo de todas las materias primas?					
	a) Muestreo	5				
	b) Manejo de instrumental	5				
	c) Análisis cuali cuantitativo	5				
	d) Aprobación y rechazo de materias primas y productos terminado	5				
	e) Análisis cuali cuantitativo microbiológico	5				

	f) Seguridad e higiene en manejo de instrumental y uso de reactivos	5					
	g) Manejo de desechos solventes	5					
	h) Condiciones de almacenamiento de reactivos	5					
	i) De garantía de reactivos químicos y estándares	5					
9.1 6	¿Emite control de calidad (interno o externo) certificados de control de calidad de todas las materias primas y productos terminado para su aprobación y rechazo?	5					
9.1 7	¿Se incluyen gráficas, cálculos y otros documentos complementarios, así como la norma que se aplica en los ensayos de éstos, y los certificados están firmados por la persona que los efectúa y la persona que los verifica y prueba?	5					
9.1 8	¿Existe un programa de procedimientos escritos para el control de materia prima que necesita re-análisis, así como para verificación de los componentes, envases y cierres, aprobados a fin de detectar cualquier signo de deterioro?	5					
9.1 9	¿Existe un procedimiento de cumplimiento o para la recopilación de toda la documentación de un lote de producto que se ha finalizado?	5					
9.2 0	¿Se mantienen todos los documentos y registros correspondientes a un lote por lo menos 1 año después de su fecha de vencimiento?	5					
9.2 1	¿Existen procedimientos escritos relacionados con el destino de las materias primas, productos, envases, o cierres rechazados?	5					
9.2 2	¿Existen procedimientos escritos que establece los pasos a seguir para reprocesar un lote que no cumple con especificaciones?	5					
PUNTAJE TOTAL 35 PUNTOS							
MUESTRAS DE REFERENCIA							
9.2 3	¿Se almacenan en forma adecuada las muestras de referencia de principios activos y de los productos finales?	10					
9.2 4	La cantidad que se tienen de ellas es técnicamente suficiente para hacer los ensayos de un programa de control de calidad en un futuro?	5					
9.2 5	¿Se examinan visualmente y en forma periódica las muestras de referencia de productos terminado para determinar cualquier signo de deterioro y se documenta?	5					
9.2 6	¿Cuándo se detecta algún signo de deterioro en una muestra se investiga exhaustivamente para determinar la causa, y tomar las medidas del caso?	5					
9.2 7	¿Se mantienen muestras de referencia de los productos terminados el tiempo necesario para cubrir el período de usos de	5					

	los lotes que representan?					
9.2 8	¿Se mantienen registros de todos los componentes incluyendo envases, cierres, materiales de etiquetado y empaque el tiempo necesario para cubrir el período de uso de los lotes que los incluyen?	5				
	PUNTAJE TOTAL 34 PUNTOS					
	PRUEBAS DE ESTABILIDAD					
9.2 9	¿Existe un procedimiento para definir las características de estabilidad de todos los productos y se cuenta con el protocolo respectivo?	5				
9.3	¿Se considera los siguientes factores en las pruebas de estabilidad?					
	a) Temperatura	1				
	b) Luz	1				
	c) Contacto con tapones	1				
	d) Otros	1				
9.3 1	¿Se realizan todas las pruebas físicas, químicas y microbiológicas a todos los productos durante el estudio de estabilidad?	10				
9.3 2	¿Existen registros escritos y gráficas a largo plazo de las pruebas de estabilidad?	10				
9.3 3	¿Es la vida útil del producto determinada por las pruebas de estabilidad?	5				
	PUNTAJE TOTAL 10 PUNTOS					
	BODEGA O ALMACEN DE PRODUCTO TERMINADO					
9.3 4	¿Existen procedimientos escritos que regulan la distribución de los productos?	5				
9.3 5	¿Permiten estos procedimientos localizar de inmediato el destino de los productos distribuidos?					
	PUNTAJE TOTAL 20 PUNTOS					
	QUEJAS, RECLAMOS, PRODUCTOS DEVUELTOS Y RECUPERABLES					
9.3 6	¿Tiene la empresa procedimientos en los cuales se indica el manejo de las quejas y reclamos?	5				
9.3 7	¿Control de calidad investiga exhaustivamente cada queja o reclamo y se informa a la administración sobre los resultados de la misma?	5				
9.3 8	Tiene la empresa un archivo ordenado de toda la documentación relacionada con cada queja o reclamo?	5				
9.3 9	Existen procedimientos escritos para el manejo de productos devueltos por dudas o quejas acerca de su identidad, seguridad, calidad o pureza?	5				
10	PUNTAJE TOTAL 20 PUNTOS					
	SEGURIDAD INDUSTRIAL					
10. 01	¿Existe un plan de respuesta a una Emergencia?	5				

	SANEAMIENTO																			
3	EDIFICIOS E INSTALACIONES	546																		
4	PRODUCTOS ESTERILES	246																		
5	EQUIPO	84																		
6	EMPAQUE	62																		
7	OPERACIONES DE CALIDAD	136																		
8	MANTENIMIENTO	30																		
9	PROCEDIMIENTOS Y DOCUMENTOS	329																		
10	SEGURIDAD INDUSTRIAL	20																		
11	AUTO-INSPECCIÓN	55																		
	CALIFICACION TOTAL	1763																		

ANEXO 8 DE LA RESOLUCIÓN No. 93-2002 (COMIECO-XXIV)

CAUSAS PARA LA CANCELACIÓN DEL RECONOCIMIENTO DEL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS

Se acuerdan las siguientes causas para cancelación del reconocimiento de registro sanitario:

1. Que el producto resulte ser nocivo o no seguro en las condiciones normales de empleo, de acuerdo a información científica, debidamente documentada, comprobada e internacionalmente aceptada.
2. Que el producto contenga o declare en el etiquetado, ingredientes activos no autorizados en el registro que dio origen al reconocimiento.
3. Que el producto resulte no ser terapéuticamente eficaz.
4. Cuando haya reincidencia comprobada en fallas graves de calidad que afecten la salud del paciente.
5. Que se cancele el registro que dio origen al reconocimiento.

6. Por falsificación o alteración de los documentos utilizados en la solicitud de reconocimiento de registro.

7. Por cualquier otra causa justificada y demostrada que suponga un riesgo para la salud o seguridad de las personas.