

CAMEVET
Cod: Cal-BPM 001
TRÁMITE V
16 de octubre 2025

GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS

1.	Generalidades.....	5
1.1	Alcance.....	5
1.2	Generalidades.....	5
1.3	Definiciones.....	6
2.	Organización y personal.....	17
2.1.	Organización.....	17
2.2.	Personal.....	17
2.2.1.	Responsabilidades del personal Clave.....	18
2.2.1.1.	Director Técnico/Responsable Técnico.....	18
2.2.1.2.	Dirección de Producción.....	18
2.2.1.3.	Dirección de Control de la Calidad.....	19
2.2.1.4.	Dirección de Aseguramiento de la Calidad.....	19
2.2.2.	Responsabilidades compartidas de la dirección de producción y de la unidad de la calidad.....	20
2.3.	Capacitación.....	21
2.4.	Salud e higiene del personal.....	22
2.4.1.	Salud del Personal.....	22
2.4.2.	Higiene del personal.....	23
2.4.3.	Protección del personal.....	23
2.4.4.	Prohibiciones en las áreas de producción, almacenamiento y laboratorio de Control de Calidad.....	24
2.4.5.	Controles microbiológicos sobre el personal.....	24
3.	Edificios e Instalaciones.....	25
3.1.	Generalidades.....	25
3.2.	Planos y diagramas.....	26
3.3.	Mantenimiento.....	26
3.4.	Servicios y drenajes o desagüe.....	26
3.5.	Flujos y ubicación de los equipos y materiales.....	27
3.6.	Tipos de Áreas.....	27
3.6.1.	Áreas y su uso según la interrelación con su entorno.....	27
3.6.1.1.	Área segregada o separada.....	27
3.6.1.2.	Área autónoma o independiente.....	28
3.6.1.3.	Área autocontenida.....	28
3.6.2.	Áreas limpias o clasificadas.....	28
3.6.3.	Área Dedicada o exclusiva.....	29
3.7.	Instalaciones especiales.....	29
3.7.1.	Generalidades.....	29
3.7.2.	Requisitos para todas las instalaciones especiales.....	30
3.7.3.	Para Productos Biológicos, Citostáticos y Hormonales con efecto sobre la reproducción.....	30
3.7.4.	Para penicilánicos y cefalosporínicos (β-lactámicos).....	30
3.7.5.	Para Ectoparasiticidas.....	31
3.8.	Almacenes o Áreas de almacenamiento.....	33
3.9.	Áreas de recepción y despacho.....	34
3.10.	Área de cuarentena.....	34
3.11.	Área de muestreo.....	35
3.12.	Área de almacenamiento materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos.....	35
3.13.	Área de Almacenamiento de estupefacientes y psicotrópicos.....	35
3.14.	Área de almacenamiento de productos peligrosos e inflamables.....	35
3.15.	Área de Almacenamiento de material impreso.....	35
3.16.	Área de dispensado o pesada de materias primas.....	36
3.17.	Área en tránsito.....	36
3.18.	Áreas de producción.....	37
3.18.1.	Condiciones de las áreas de producción.....	37
3.18.2.	Área de acondicionamiento para empaque o envasado primario.....	37
3.18.3.	Área de lavado.....	38
3.18.4.	Área de equipos móviles, recipientes y utensilios limpios.....	38
3.19.	Áreas de acondicionamiento para empaque secundario.....	38
3.20.	Área de control de calidad.....	39
3.20.1.	Área para instrumentos sensibles.....	39
3.20.2.	Área de microbiología.....	40
3.21.	Áreas auxiliares.....	40

3.21.1.	Vestidores y servicios sanitarios.....	40
3.21.2.	Área de lavandería.....	41
3.21.3.	Área de comedor.....	41
3.21.4.	Área de mantenimiento y equipo sin uso.....	41
3.21.5.	Área de investigación y desarrollo.....	41
3.21.6.	Bioterio.....	42
4.	Equipos.....	44
4.1.	Generalidades.....	44
4.2.	Limpieza y mantenimiento de los equipos en condiciones de uso regulares.....	44
4.2.1.	Generalidades.....	44
4.2.2.	Identificación del equipo limpio y/o esterilizado.....	45
4.2.3.	Mantenimiento preventivo y correctivo del equipo.....	45
4.3.	Calibración y calificación.....	46
4.3.1.	Generalidades.....	46
4.3.2.	Patrones de referencia.....	46
4.3.3.	Programas de calificación/ calibración y control.....	46
4.4.	Sistema de agua.....	46
4.5.	Sistemas de aire.....	47
4.5.1.	Generalidades.....	47
4.5.2.	Controles microbiológicos.....	47
4.5.3.	Tuberías y cañerías.....	48
5.	Materiales y productos.....	49
5.1.	Generalidades.....	49
5.2.	De la identificación de materiales de empaque o acondicionamiento.....	50
5.3.	Materias primas.....	50
5.3.1.	Integridad e identificación de los recipientes.....	50
5.3.2.	Muestreo de materias primas.....	51
5.3.3.	Materias Primas. Casos especiales.....	51
5.3.4.	Trasvasado de la materia prima.....	52
5.3.5.	Fraccionamiento (Pesada).....	53
5.4.	Materiales de acondicionamiento.....	53
5.5.	Productos intermedios y graneles.....	54
5.6.	Productos terminados.....	54
5.7.	Materiales y productos rechazados u obsoletos.....	54
5.8.	Productos devueltos.....	55
6.	Documentación.....	56
6.1.	Generalidades.....	56
6.2.	Registro de datos en documentos.....	57
6.2.1.	Generalidades.....	57
6.2.2.	De la trazabilidad de los registros.....	58
6.2.3.	De la conservación de los registros.....	58
6.3.	Documentos exigidos.....	59
6.3.1.	Especificaciones.....	59
6.3.2.	Fórmula maestra y orden de producción (incluyendo orden de empaque).....	59
6.3.3.	Del registro y revisión de los lotes. (Batch Record).....	63
6.3.4.	Procedimientos.....	63
7.	Producción.....	64
7.1.	Generalidades.....	64
7.2.	Uso del área.....	64
7.3.	Muestreo para productos intermedios, graneles y terminados.....	64
7.4.	Prevención de la contaminación.....	65
7.4.1.	Contaminación microbiana para productos no estériles.....	65
7.4.2.	Contaminación cruzada.....	65
7.4.2.1.	Gestión de riesgo de contaminación cruzada.....	65
7.4.2.2.	Medidas para evitar la contaminación cruzada:.....	66
7.5.	Operaciones de producción.....	68
7.5.1.	Generalidades.....	68
7.5.2.	Desviaciones y rendimientos.....	68
7.5.3.	Controles durante el proceso.....	69
7.5.4.	Equipos.....	69

7.5.5.	Operaciones de Acondicionamiento o Envasado.....	70
7.5.5.1.	Envasado.....	70
7.5.5.2.	Etiquetado.....	70
7.5.5.3.	Control de los productos en la línea de envasado.....	71
7.5.6.	Reproceso.....	72
8.	Aseguramiento o Garantía de Calidad.....	73
8.1.	Generalidades.....	73
8.2.	Sistema de garantía de calidad.....	73
9.	Control de Calidad.....	75
9.1.	Generalidades.....	75
9.2.	Aprobación de los productos terminados.....	75
9.3.	Equipos e instrumentos analíticos.....	76
9.4.	Mantenimiento y calibración de equipos.....	76
9.5.	Documentación.....	76
9.6.	Muestreo para Control de Calidad.....	77
9.6.1.	Generalidades.....	77
9.6.2.	Procedimiento de muestreo.....	78
9.6.3.	Muestras de retención.....	78
9.7.	Metodología analítica.....	79
9.8.	Estándares y materiales de referencia.....	80
9.9.	Medios y cepas microbiológicas.....	81
9.10.	Animales utilizados en ensayos.....	81
10.	Producción, almacenamiento y/o análisis por contrato.....	82
10.1.	Generalidades.....	82
10.2.	Contratos a terceros.....	82
10.2.1.	Contenido del contrato.....	82
10.2.2.	De la inspección a las instalaciones del contratista.....	83
10.2.3.	De las responsabilidades del contratante.....	83
10.2.4.	De las responsabilidades del contratista (contratado).....	83
11.	Validación.....	84
11.1.	Generalidades.....	84
11.2.	Protocolos e informes.....	84
11.3.	Calificación y validación.....	84
12.	Quejas, reclamos y retiro de productos.....	86
12.1.	Generalidades.....	86
12.2.	Información a las autoridades competentes.....	86
12.3.	Reclamos.....	86
12.4.	Retiros de Productos del Mercado.....	87
13.	Auto inspección y auditorías de calidad.....	88
13.1.	Auto inspección.....	88
13.2.	Auditorías de la calidad.....	88

1. Generalidades

1.1 Alcance

Este documento aplica para cualquiera de las etapas de producción ya sean totales o parciales de los medicamentos veterinarios, incluyendo productos farmacológicos, biológicos, reactivos de diagnóstico y ectoparasiticidas de aplicación externa.

Se excluyen de esta GUÍA la elaboración de químicos de uso en instalaciones pecuarias para limpieza y desinfección, preparaciones magistrales veterinarias o kits de diagnósticos in vitro.

1.2 Generalidades

En la elaboración de medicamentos veterinarios, el control completo de la producción es indispensable para garantizar al consumidor la calidad e inocuidad de los productos que recibe y para resguardar la salud pública, la salud animal y el medio ambiente.

Ninguna operación debe dejarse al azar cuando los medicamentos veterinarios que se elaboran puedan ser decisivos para salvar, conservar o recuperar la salud animal.

A continuación, se describen algunas prácticas recomendadas para la producción de medicamentos veterinarios que garanticen la calidad deseada. Su aplicación, junto con los diversos controles implementados a lo largo de los procesos de manufactura, contribuirá significativamente a asegurar una calidad homogénea y elevada en los lotes de medicamentos veterinarios producidos.

El fabricante debe ser responsable de la calidad e inocuidad de los productos que se elaboran, pues solo él está en condiciones de evitar errores y contratiempos mediante una rigurosa vigilancia de sus procedimientos de elaboración y control.

La aplicación de los siguientes requisitos se extiende a cualquiera de las operaciones de producción, incluidos el envasado y la rotulación, siendo procesos propios o realizados en terceros, hasta que los productos alcanzan su forma de presentación definitiva a fin de asegurar la eficacia, seguridad y calidad de los mismos.

El laboratorio fabricante velará porque todas las operaciones de elaboración se lleven a cabo de conformidad con la información aprobada en la autorización de funcionamiento otorgada por la Autoridad Sanitaria del país.

1.3 Definiciones

Para los efectos de esta GUÍA se establecen las siguientes definiciones:

Agua Purificada Es el agua empleada en la manufactura o fabricación de productos farmacéuticos no estériles y de otros insumos, en la limpieza de algunos equipos o en las fases finales de síntesis de algunos principios activos, a menos que la monografía del producto especifique otra calidad de agua. Se prepara a partir de agua potable sometiéndola a procesos combinados de deionización, ablandamiento, decoloración, filtración, destilación, ósmosis inversa o cualquier otro proceso validado. No debe contener sustancias agregadas. Las especificaciones de calidad se encuentran descritas en farmacopea.

Agua para inyección de calidad farmacéutica Es el agua que se emplea como vehículo, solvente y/o excipiente en la manufactura o fabricación de productos estériles, así como en otras aplicaciones farmacéuticas tal como en los últimos pasos de la limpieza de áreas, equipos, tuberías, recipientes o componentes que entran en contacto con el producto estéril. Sus especificaciones de calidad se encuentran descritas en la farmacopea. Se prepara a partir de agua purificada sometiéndola a un proceso de destilación u otra tecnología equivalente o superior como son los sistemas basados en membranas. Estos sistemas deben estar diseñados para prevenir la contaminación microbiana y la formación de endotoxinas bacterianas. El proceso completo debe ser validado. Las especificaciones de calidad se encuentran descritas en farmacopea en la monografía respectiva.

Aprobado: Condición que se establece cuando los resultados de las pruebas cumplen con las especificaciones establecidas para que los componentes de la formulación, del empaque o productos en proceso puedan ser utilizados o que los productos semielaborados y productos terminados puedan ser distribuidos.

Aseguramiento de la calidad / Garantía de calidad. Es el conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el fin de asegurar que los productos farmacéuticos o servicios cumplen con los requisitos de calidad especificados para el uso al que están destinados y que, durante su elaboración todos los procedimientos establecidos han sido cumplido. Estos conjuntos de actividades deben asegurar que se aplican las prácticas adecuadas de manufactura y de control de la calidad. Es preciso que sea plenamente documentado y que su eficacia sea controlada.

Buenas Prácticas de Manufactura (BPM): Conjunto de procedimientos destinados a garantizar la producción uniforme de los lotes de medicamentos veterinarios para que cumplan las guías de calidad y su trazabilidad.

Buenas Prácticas de Laboratorio: Conjunto de guías, procedimientos operativos y prácticas, para garantizar que los datos generados por un laboratorio de Control de Calidad son íntegros, confiables, reproducibles y de calidad.

Calibración: Proceso de comparar los valores obtenidos por un instrumento de medición con la medida correspondiente de un patrón de referencia (o estándar). Los límites de aceptación del resultado de la medición deben estar establecidos.

Calidad: Conjunto de propiedades inherentes de un producto y la totalidad de sus atributos, las cuales determinan su idoneidad para los propósitos a los cuales se destina.

Calificación de equipo: Serie de verificaciones y testeos efectuados sobre un equipo para asegurar que el mismo cumple con las especificaciones de diseño, instalación, operación y funcionamiento, las cuales deben ser demostradas y documentadas.

Cargo: Posición jerárquica y responsabilidad general dentro de una organización que define el rol y sus responsabilidades.

Certificado de análisis o informe de análisis: Documento emitido por el laboratorio de control de calidad del fabricante u otro debidamente habilitado que certifica los resultados obtenidos del análisis de calidad de un lote de un producto específico.

Código o número de serie o número de lote: Combinación de letras, número o símbolos que sirven para la identificación de un lote, el cual permite realizar la trazabilidad de todos los documentos referentes a su manufactura y control.

Compendios oficiales: Aquellos reconocidos por los países mediante disposiciones reglamentarias vigentes. (ejemplo Farmacopeas).

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

Conciliación: Comparación entre la cantidad teórica de un producto o materiales producidos o usados y la cantidad real obtenida.

Contaminación: Introducción indeseada de impurezas de naturaleza química, física o microbiológica en toda fase del proceso de elaboración (incluidas las etapas de pesaje, formulación/producción, muestreo y acondicionamiento) ya fuera dentro o sobre materias primas, productos intermedios, graneles o terminados. Se incluyen las etapas de almacenamiento y/o distribución.

Contaminación cruzada: Contaminación de una materia prima, producto intermedio, granel, o producto terminado durante la manufactura o fabricación por la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables procedentes de otra materia prima, producto o proceso diferente, durante cualquier etapa del proceso de producción.

Contrato con terceros: Acuerdo privado entre partes que se obligan sobre materia determinada, y cuyo cumplimiento puede ser exigido. Es un acuerdo de voluntades que genera derechos y obligaciones para las partes.

Control de calidad: Sistema planificado de actividades cuyo propósito es verificar la calidad del muestreo, especificaciones y ensayos de un producto, así como los procedimientos de la organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y relevantes son llevados a cabo y que no se autorice el uso de materiales ni la expedición de productos para su distribución o venta, sin que se haya establecido que su calidad es satisfactoria.

Control de cambios: Programa o sistema para documentar cualquier cambio o variación que se realice sobre cualquier proceso alcanzado por las Buenas Prácticas de Manufactura.

Control de proceso: Pruebas, ensayos y mediciones realizados durante la producción incluyendo el acondicionamiento, destinado a asegurar que el producto resultante cumple con las especificaciones establecidas. El control del ambiente o del equipo puede considerarse también como parte del control durante el proceso.

Cuarentena: Situación de las materias primas o del material de acondicionamiento y de los productos intermedios, a granel o terminados, que se encuentran aislados físicamente o de otra forma efectiva mientras se toma la decisión de su aprobación o rechazo.

Desinfección: proceso destinado a eliminar la mayoría o todos los microorganismos patógenos (excepto las esporas bacterianas) en objetos inanimados.

Despacho: Proceso mediante el cual se gestiona la salida de la mercadería, a través de la generación de la documentación necesaria hasta el embarque del producto en el transporte correspondiente. La misma puede incluir diferentes productos y cada uno de ellos se puede conformar por diferentes lotes.

Desvío: Incumplimiento de requisitos determinados por el Sistema de Gestión de Calidad o necesarios para mantener la calidad, seguridad y eficacia de los productos.

Devolución: Retorno al fabricante o distribuidor de un medicamento que puede presentar o no un desvío de la calidad o de cualquier otra índole.

Eficacia: Capacidad de un medicamento para producir los efectos terapéuticos propuestos.

Elaboración, Fabricación, Manufactura o Producción: Conjunto de operaciones secuenciales y procesos de transformación de materiales y productos, que se realizan desde el ingreso de las materias primas a la planta hasta la liberación del producto debidamente acondicionado para su venta al público.

Elaboración en campañas: Planificación de la producción con dedicación de área en el tiempo. Se elaboran una serie de lotes del mismo producto/grupo de activo consecutivos.

Elaboración en tercero o Maquila: Acción que una empresa elaboradora (maquilador) realiza para otra empresa (maquilado), y que consiste en ejecutar una, varias o la totalidad de las operaciones del proceso de producción de un medicamento veterinario.

Envase o material de acondicionamiento: Material empleado en el acondicionamiento de un producto farmacéuticos, excluyendo cualquier otro envase exterior usado en el transporte. Los materiales de acondicionamiento pueden ser primarios o secundarios si están o no destinados a estar en contacto directo con el producto.

Esclusa: Espacio cerrado con dos o más puertas, interpuesto entre dos o más áreas, con el fin de controlar la circulación de aire y la limpieza de dichas áreas, cuando se pasa a las mismas. Las esclusas se diseñan para su uso por personas, materiales propios de la fabricación, objetos y equipos.

Especificaciones: Lista de requerimientos que deben cumplir los productos o materiales utilizados u obtenidos durante la elaboración.

Estabilidad: Mantenimiento de las especificaciones señaladas y aceptadas en la monografía de registro de un medicamento veterinario, desde su preparación y durante todo el tiempo de conservación del mismo en que estas condiciones no varíen, de forma de asegurar la calidad, seguridad y eficacia del producto durante su vida útil. Los estudios de estabilidad permiten establecer la fecha de vencimiento de un producto y su condición de almacenamiento.

Estándar o patrón de referencia primario: Aquella sustancia que ha demostrado, a través de una serie de análisis, ser un material de alta pureza obtenido de una fuente reconocida internacionalmente tales como los estándares farmacopeicos u otras marcas internacionales. Son ejemplos fármacos, impurezas, productos de degradación y reactivos altamente caracterizados y de elevada pureza. También son considerados estándares primarios las sustancias caracterizadas como tales por proveedores acreditados bajo la norma ISO 17034 (General requirements for the competence of reference material producers) e ISO 31 (Reference materials — Contents of certificates, labels and accompanying documentation) u otros proveedores de ensayos con reconocimiento oficial.

Estándar secundario, patrón de referencia secundario o patrón de trabajo: Sustancia de calidad y pureza establecida, la cual es comparable con un estándar de referencia primario o patrón primario.

Etiqueta – Rotulo. Identificación adherida, impresa o litografiada, bien sea como, caracteres pintados o grabados a calor, presión, o por otro método, aplicados directamente sobre recipientes, envases, empaques o envoltorios o cualquier otro protector.

Experto: Persona que posee educación científica y experiencia práctica que le permitan tener criterio profesional independiente, basado en la aplicación de principios científicos a los problemas prácticos que se presenten en la producción y control de la calidad de los productos farmacéuticos.

Fecha de fabricación o fecha de manufactura: Fecha colocada en el material de empaque primario y secundario de cada lote de producto, en la cual se refiere al mes y año en que se llevó a cabo la fabricación.

Fecha de expiración o vencimiento: Fecha colocada en el material de empaque de un producto por lote fabricado, para indicar la fecha hasta la cual el producto demuestre satisfacer las especificaciones de calidad.

Fecha de re-testeo: Fecha establecida por el fabricante de la materia prima/insumos, basada en estudios de estabilidad, después de la cual el material debe ser re analizado para asegurar que todavía se mantiene adecuado para el uso, conforme los ensayos de estabilidad definidos por el fabricante de la materia prima/insumo, manteniendo las condiciones de almacenamiento preestablecidas, siendo solamente aplicable cuando el plazo de validez no fue establecido por el fabricante de materia prima/insumo.

Re-análisis: Análisis requerido para verificar que la materia prima, material de acondicionamiento o producto terminado, cumple las especificaciones con las que fue aprobado originalmente, siempre que esté dentro de su plazo de vida útil.

Filtro HEPA: Filtro de aire particulado de alta eficiencia (High Efficiency Particulate Air, por sus siglas en inglés).

Forma farmacéutica: Estado físico o físico-químico, relacionado con la vía de administración, en que se presenta el medicamento para que pueda ser usado y produzca su efecto (terapéutico, diagnóstico, profiláctico o eutanásico).

Fórmula maestra/ fórmula patrón: Documento que establece los materiales de partida y las respectivas cantidades a ser usadas para producir y acondicionar un medicamento veterinario, incluida una descripción de las operaciones de producción (procedimiento) y detalles de los controles específicos a ser usados durante el proceso.

Fraccionador o maquilador: Establecimiento que se dedica a envasar y/ o empacar un medicamento veterinario, incluyendo acciones de reprocesos para estas actividades.

Impureza: Parámetro de calidad que cuantifica la existencia de sustancias que son ajenas a una determinada materia prima o producto. En el caso de productos biológicos se refiere, además, a la presencia de microorganismos o componentes ajenos a una determinada cepa o producto.

Laboratorio fabricante, elaborador o productor: Poseedor de una autorización para la fabricación de medicamentos de acuerdo a la reglamentación sanitaria de cada país, que se dedica a producir productos veterinarios o que participa en algunos de sus procesos. Se incluyen los fabricantes para terceros (maquiladores).

Licencia sanitaria, habilitación o autorización de funcionamiento: Documento emitido por la autoridad competente que autoriza al laboratorio fabricante para la manufactura de medicamentos veterinarios previo cumplimiento de los requisitos establecidos.

Limpieza: Es un procedimiento de aseo que se aplica para remover la suciedad y residuos visibles.

Lote, serie o partida: Cantidad definida de materia prima, producto terminado o material de envase, elaborado en uno o más procesos, que debe ser homogéneo e identificarse con una expresión numérica o alfanumérica impresa en rótulos y etiquetas (código o número de lote).

Maquila: Ver Elaboración en terceros.

Materia prima: Toda sustancia (activa o inactiva) de calidad definida empleada en la producción de un producto farmacéutico veterinario, ya sea que permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso.

Materiales: Toda materia prima, material de empaque o acondicionamiento que es empleado en la producción de un producto.

Medicamento veterinario: Toda preparación farmacéutica que contiene sustancias naturales o sintéticas o una mezcla de éstas que se destinan al uso en los animales, en forma individual o colectiva, directamente o mezclada con el alimento o agua de bebida, con fines de curación, alivio, eutanasia, diagnóstico y/o prevención de las enfermedades o de sus síntomas o al restablecimiento, corrección o modificación de las funciones fisiológicas, estimulación de la inmunidad activa o al otorgamiento de la inmunidad pasiva. Se incluyen farmacológicos, ectoparasiticidas y biológicos.

Muestra: Cantidad representativa de un producto o material tomado de un lote o proceso de producción con fines de análisis, control de calidad o validación. Las mismas pueden extraerse en cualquier parte del proceso.

Muestra de retención (Contra-muestra): Unidades representativa de cada lote de producto terminado, materia prima o material de envase, almacenada por un período de tiempo establecido.

Muestreo: Procedimiento establecido para realizar la toma de una muestra homogénea.

Operación crítica: Operación en el proceso de manufactura que puede causar una variación en la calidad del producto farmacéutico veterinario.

Orden de envasado y empaque: Documento que especifica las cantidades de material de envase y empaque que son utilizadas en el acondicionamiento de un lote.

Orden de producción: Documento en el que se registra la fórmula farmacéutica, las cantidades de cada ingrediente y la autorización de producción. Deben completarse con datos obtenidos durante la producción e incluir información de la fórmula maestra/fórmula de producción.

Persona autorizada: Persona reconocida por la autoridad como la responsable de asegurar que cada lote de producto terminado haya sido manufacturado, controlado y aprobado para su liberación de conformidad con las leyes y reglamentaciones vigentes del país. Puede denominarse Director Técnico o Responsable técnico.

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

Potencia Biológica. Medida del efecto terapéutico o preventivo de un Medicamento veterinario para producir una respuesta.

Principio activo /ingrediente activo /ingrediente farmacéutico activo: Sustancia o mezcla de sustancias con efecto farmacológico específico o bien que, sin poseer actividad farmacológica, al ser administrada al organismo adquieren dicha propiedad. Se incluyen aquellas sustancias utilizadas directamente en el organismo para el diagnóstico.

Procedimiento: Descripción de las operaciones que deben realizarse, las precauciones que deben tomarse y las medidas que deben aplicarse relacionadas directa o indirectamente con la producción de un medicamento.

Procedimiento operativo estándar: Documento escrito y autorizado que contiene instrucciones de las operaciones que deben realizarse, las precauciones que deben tomarse y las medidas que deben aplicarse relacionadas directa o indirectamente con la producción de un medicamento (por ejemplo, operación de equipos, mantenimiento y limpieza, control ambiental, muestreo e inspección).

Proceso aséptico: Aquel según el cual se extreman las medidas para evitar la contaminación microbiana de los productos, equipos y componentes que han sido previamente esterilizados o sanitizados.

Producto a granel: Producto que ha completado todas las etapas de producción, sin incluir el empaclado o envasado primario.

Producto intermedio o semielaborado: Producto elaborado parcialmente que debe pasar aún por otras fases de la producción antes de convertirse en producto a granel.

Producto terminado: Producto que cumplió con todas las etapas de producción, incluyendo el envasado primario y secundario.

Producto rechazado: Producto que no cumple con una o más especificaciones.

Protocolo de validación: Documento en el que se describen las actividades que se realizan en una validación, incluidos en los criterios de aceptación para la aprobación de un proceso o parte del mismo.

Puesto: Conjunto definido de tareas, responsabilidades y funciones asignadas a una persona en un determinado cargo. Diseñado para contribuir al logro de los objetivos de la empresa, asociado a competencias, habilidades y requisitos específicos.

Prueba de identidad: Prueba diseñada para mostrar de manera inequívoca que las muestras examinadas contienen el o los componentes de la fórmula según las especificaciones.

Pureza: Grado en que un principio activo veterinario o materia prima contiene otros materiales extraños.

Impureza: Parámetro de calidad que cuantifica la existencia de sustancias que son ajenas a una determinada materia prima o producto. En el caso de productos biológicos se refiere, además, a la presencia de microorganismos o componentes ajenos a una determinada cepa o producto.

Potencia Biológica. Medida del efecto terapéutico o preventivo de un Medicamento veterinario para producir una respuesta.

Kit de diagnóstico: Paquete de artículos, reactivos o sustancias químicas, enzimáticas, biológicas, naturales o sintéticas, que se utiliza con fines de diagnóstico in vitro de enfermedades animales en una prueba específica.

Reactivos para diagnóstico: Sustancia o preparación individual (biológica, química, enzimática) utilizada dentro de una prueba diagnóstica in vivo o in vitro que se utiliza en forma individual.

Recuperación o mezcla. Introducción total o parcial de un lote anterior con la calidad requerida, en otro lote en una fase determinada de la producción.

Registro de producción/registro de lote (batch record): Documento que recopila la historia de cada lote de producto y todas las demás circunstancias importantes que pueden afectar a la calidad del producto final.

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

Reproceso Tratamiento de un lote, total o parcial, de producto de calidad inaceptable, a partir de una fase determinada de la producción, de forma que esa calidad pueda hacerse aceptable mediante una o más operaciones adicionales.

Retrabajo: Someter un producto en proceso a una etapa de manufactura alternativa, debido a que no se llegaron a cumplir las especificaciones predeterminadas.

Sanitización es el proceso mediante el cual se reducen significativamente los microorganismos viables (como bacterias, virus y hongos) en superficies previamente limpias, hasta niveles que se consideran seguros para o adecuados para un entorno controlado, mediante el uso de agentes químicos o físicos.

Sistema Cerrado de Producción: Es aquel en el cual una sustancia o medicamento veterinario no está expuesto al ambiente de su entorno inmediato durante la producción. Esto disminuye los riesgos de contaminación cruzada.

Trazabilidad: Serie de procedimientos que permiten seguir la evolución histórica de un producto en cada una de sus etapas productivas (con sus pasos y componentes) etapas de almacenamiento y distribución hasta la venta al consumidor final.

Unidad de la Calidad: Unidad organizativa independiente de producción que cumple las responsabilidades de control y aseguramiento de la calidad. Puede ser bajo la

forma de unidades separadas de Aseguramiento de la Calidad y Control de la Calidad o como un único individuo o grupo, dependiendo del tamaño y estructura de la organización.

Validación: Proceso documentado que demuestra con alto grado de seguridad, que un procedimiento, método, sistema, equipo o proceso cumple consistentemente con las especificaciones y estándares predefinidos para este.

2. Organización y personal.

2.1. Organización.

La organización de la empresa debe estar documentada en un organigrama general que indique claramente la estructura jerárquica y que incluya organigramas específicos de las diversas subunidades que conforman el laboratorio y los departamentos. Estos deben estar controlados, codificados, actualizados y firmados por las personas responsables. El organigrama debe ser divulgado y conocido en toda la organización.

Los cargos deben estar acorde con lo indicado en la reglamentación vigente de cada país.

Debe existir una descripción escrita de las funciones, responsabilidades, autoridad y sustitución de cada cargo que se encuentre señalado en el organigrama y se debe especificar el grado académico, la formación, la experiencia y las habilidades que el personal debe tener para ocuparlos. Debe tener la suficiente autoridad para llevar a cabo sus responsabilidades y debe estar formalmente establecida y esta información debe ser archivada.

2.2. Personal.

Todo el personal debe ser competente en los principios de BPM que los afectan, debiendo recibir capacitación inicial y continúa.

El laboratorio fabricante debe disponer de personal con la calificación y/o experiencia práctica necesaria. Los profesionales calificados, responsables de las unidades de investigación y desarrollo, producción, control y garantía de la calidad deben tener competencia técnica para el puesto que ocupen. Los responsables por la producción y por el control de la calidad deben ser independientes uno de otro.

Toda persona que trabaje en la industria farmacéutica veterinaria debe tener preparación académica, capacitación y experiencia o una combinación de esas condiciones, para ocupar el puesto al que se le asigne.

El área encargada de los Recursos Humanos deberá de guardar y de actualizar junto con los Directores, Gerentes, Jefes y Supervisores de área los siguientes documentos:

- A. Los perfiles de puesto de todas las áreas productivas, de calidad, almacenes, y de investigación y desarrollo además de las áreas administrativas y comerciales.
- B. Los programas anuales de capacitación
- C. Los programas de inducción del personal
- D. Los organigramas
- E. Las políticas relacionadas con el personal.

F. Programa de exámenes médicos.

2.2.1. Responsabilidades del personal Clave.

2.2.1.1. Director Técnico/Responsable Técnico.

El laboratorio fabricante de medicamentos veterinarios debe tener una Dirección Técnica, cuyo puesto estará incluido dentro del organigrama general y debe ser informado al "Organismo Oficial Competente" conforme a la legislación de cada país.

En el organigrama se debe demostrar el acceso inmediato a la Gerencia y debe implementar mecanismos para mitigar el riesgo potencial de conflicto de interés.

Esta dirección es responsable de cuanto afecte la eficacia, seguridad y calidad de los productos que se formulen, elaboren, manipulen, fraccionen, almacenen y comercialicen, así como el cumplimiento de las disposiciones legales y reglamentarias que demande la operación del establecimiento y la liberación del lote.

La función de aprobación de la liberación de un lote de producto terminado puede ser delegado a una persona designada (persona autorizada) con calificación y experiencia adecuada que liberará el producto de acuerdo con un procedimiento aprobado.

La responsabilidad legal estará de acuerdo a la legislación de cada país. En casos de jornadas continuas o extraordinarias el Director Técnico debe garantizar los mecanismos de supervisión de acuerdo con la legislación de cada país.

2.2.1.2. Dirección de Producción:

La dirección de producción debe:

- a) Asegurar que los productos se fabriquen y almacenen en concordancia con la documentación aprobada, a fin de obtener la calidad prevista.
- b) Aprobar los documentos maestros relacionados con las operaciones de producción, incluyendo los controles durante el proceso y asegurar su estricto cumplimiento.
- c) Garantizar que la orden de producción esté completa y firmada por las personas designadas.
- d) Vigilar el mantenimiento del departamento en general, instalaciones y equipo.
- e) Garantizar que los procesos de producción se realizan bajo los parámetros definidos.

- f) Asegurar la aplicación de procesos adecuados para la validación y calibración de los equipos de control, garantizando que estos sean debidamente registrados y que sus reportes estén disponibles.
- g) Asegurar que los registros de producción sean llenados, evaluados, y firmados por la persona designada para este fin.
- h) Asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de producción y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.
- i) Otras funciones inherentes al puesto.

2.2.1.3. Dirección de Control de la Calidad:

La dirección de Control de Calidad debe:

- a) Aprobar o rechazar, según corresponda, las materias primas, materiales de envase y empaque, producto intermedio, a granel y terminado.
- b) Evaluar los registros de los lotes.
- c) Garantizar que todos los análisis o pruebas necesarias se lleven a cabo.
- d) Aprobar las especificaciones, instrucciones de muestreo, métodos de análisis y otros procedimientos de control de la calidad.
- e) Aprobar o rechazar los análisis que se realicen bajo contrato.
- f) Verificar el mantenimiento de las edificaciones del departamento y el equipamiento.
- g) Garantizar que se lleve a cabo la validación apropiada, incluyendo las de los procedimientos analíticos y las calibraciones del equipamiento de control.
- h) Garantizar que se realice el entrenamiento inicial y continuo del personal de control de la calidad, de acuerdo con sus necesidades.
- i) Otras funciones inherentes al puesto.

2.2.1.4. Dirección de Aseguramiento de la Calidad:

La Dirección de Aseguramiento de Calidad debe:

- a) Garantizar que se cumpla con las Buenas Prácticas de Manufactura recomendadas por esta guía, así como con las normas legales y técnicas de la Autoridad Sanitaria, que permitan fabricar y comercializar productos de calidad.
- b) Velar porque se elabore, mantenga y asegure un sistema de gestión de la calidad de manera que garantice la calidad de los productos y de los procesos.
- c) Elaborar, mantener y asegurar el cumplimiento del Plan Maestro de Validación, de acuerdo con lo establecido por esta guía

- d) Elaborar y revisar el cumplimiento de los programas establecidos dentro del sistema de gestión.
- e) Realizar auditorías internas o autoinspecciones para el cumplimiento del programa respectivo.
- f) Participar en el proceso de evaluación y aprobación de proveedores.
- g) Coordinar y responder por la atención e investigación de los reclamos sobre productos asegurando que sus resultados sean reportados a las autoridades competentes, cuando corresponda.
- h) Coordinar y responder por todo lo relacionado con retiro de productos del mercado.
- i) Elaborar y supervisar el sistema de gestión de la documentación.
- j) Liberar cada serie o lote de producción para su distribución al mercado si fue autorizado para esto por parte de la Dirección Técnica.

En aquellos casos donde no exista separación de la Dirección de Control de la Calidad y de Aseguramiento de la Calidad, sino que existe una Unidad de la Calidad, ésta deberá cumplir con la responsabilidad de ambas Direcciones.

2.2.2. Responsabilidades compartidas de la dirección de producción y de la unidad de la calidad.

Los responsables por la Producción y por la Unidad de la Calidad deben ser independientes entre sí y compartir o ejercer responsabilidades relativas a la calidad, las cuales son:

- a) Autorizar los procedimientos escritos y otros documentos, incluyendo sus modificaciones.
- b) Vigilar y controlar las áreas de producción.
- c) Vigilar la higiene de las instalaciones de las áreas productivas.
- d) Calificar y calibrar los equipos e instrumentos.
- e) Validar los procesos.
- f) Capacitar al personal.
- g) Participar en la selección, evaluación (aprobación) y control los proveedores de materiales, de equipo y otros involucrados en el proceso de producción.
- h) Aprobar y controlar la producción por terceros.
- i) Establecer y controlar las condiciones de almacenamiento de materiales y productos.
- j) Conservar la documentación.
- k) Vigilar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.
- l) Inspeccionar, investigar y muestrear con el fin de controlar los factores que puedan afectar a la calidad.

2.3. Capacitación

Todo empleado de nuevo ingreso o que cambie sus funciones o de puesto, debe recibir inducción en un plazo de tiempo pre establecido. No podrá asumir sus nuevas funciones y responsabilidades hasta tanto su inducción y entrenamiento hayan finalizado.

La asistencia a esta capacitación debe quedar documentada. La capacitación debe ser general en las Buenas Prácticas de Manufactura y específica de acuerdo con las funciones y atribuciones asignadas, antes de ingresar a su puesto de trabajo. El personal administrativo debe recibir inducción general en Buenas Prácticas de Manufactura.

Todo empleado regular que preste servicio al laboratorio en sus instalaciones, ya sea interno o externo, debe recibir capacitación continua y acorde con las funciones propias del puesto. La capacitación debe incluir las regulaciones y procedimientos de las Buenas Prácticas de Manufactura y todo aquello relacionado con el puesto de trabajo que ocupa. Esta capacitación debe quedar documentada.

La capacitación en Buenas Prácticas de Manufactura debe realizarse de acuerdo a una planificación establecida y aprobada y debe garantizar el conocimiento de dichas prácticas. Esta debe efectuarse como mínimo una vez al año.

Se debe realizar una evaluación del programa de capacitación y cada capacitación recibida. También debe evaluarse la ejecución de dicho programa y sus resultados, de acuerdo con una planificación establecida, quedando debidamente documentada. Se debe establecer un parámetro mínimo de aceptación.

Cuando los resultados de la evaluación aplicada no sean satisfactorios, el establecimiento debe tomar las acciones correctivas necesarias hasta que los mismos sean aceptables.

Se restringirá el acceso de los visitantes o del personal no específicamente capacitado a las áreas de producción y control de calidad. Si esto fuera inevitable, se les dará capacitación especialmente sobre higiene personal y uso de ropa protectora. Dicho ingreso debe ser objeto de supervisión.

Esta restricción se indicará mediante cartelera colocada visiblemente antes del ingreso a dichas áreas.

El visitante que preste servicios al laboratorio en sus instalaciones debe ser supervisado por personal de laboratorio. En caso de que ingrese sin acompañantes

debe estar calificado y ser capacitado en BPM antes de su ingreso; esta capacitación debe registrarse y archivar.

El personal que trabaje en instalaciones especiales, donde se manejen sustancias activas, tóxicas, infecciosas o sensibilizantes (β -lactámicos, citostáticos y hormonales), debe recibir capacitación específica, la cual debe evaluarse en forma periódica. Se deben mantener los registros y aplicar las acciones necesarias en caso de encontrar resultados no conformes durante las evaluaciones del personal

2.4. Salud e higiene del personal

2.4.1. Salud del Personal

Todo el personal al ser contratado y durante el tiempo de empleo debe someterse a exámenes médicos, de acuerdo con las áreas de desempeño, para asegurar que sus condiciones de salud no afectan la calidad del producto que se está fabricando. El fabricante será el responsable de que el personal presente anualmente o de acuerdo con la legislación de cada país, la certificación médica o su equivalente sobre su estado de salud, enfatizando si padece de alguna enfermedad infectocontagiosa que pueda afectar a los productos.

El personal que trabaja en áreas de producción de sustancias químicas o biológicas peligrosas, como β -lactámicos, Ectoparasiticidas, microorganismos potencialmente peligrosos, citostáticos, hormonales, así como agentes zoonóticos y antropozoonóticos, deben mantener controles especiales de salud de acuerdo a la legislación vigente en cada país para este tipo de sustancias, de manera que, se garantice la integridad física del mismo.

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

2.4.2. Higiene del personal.

Los procedimientos relacionados con la higiene personal incluyendo el uso de ropas protectoras y el equipo de protección personal, se aplican a todas las personas que ingresan a las áreas de producción y Unidad de la Calidad, incluyendo empleados temporales, permanentes y visitantes.

Las ropas usadas, si fuese necesario reutilizarlas, deben almacenarse en contenedores separados y cerrados hasta que sean debidamente lavados y si fuese necesario, sanitizados, esterilizados o inactivados.

El establecimiento debe contar con una lavandería para el lavado específico de las ropas protectoras (uniformes) que se reutilicen o contratar a una empresa que les tercerice el servicio. Para el caso de microorganismos peligrosos, estos deben ser inactivados previamente antes de lavarse o ser enviados a la empresa tercerizada.

Los uniformes del personal que trabaje en las áreas de alto riesgo, debe contar con equipo de lavado separado y garantizar que no se mezclen con los uniformes de uso convencional.

Los requerimientos de higiene del personal para cada tipo de área se deben definir por escrito.

Toda persona involucrada en el proceso de producción debe tener buenos hábitos higiénicos. Será obligación del personal lavarse las manos antes de ingresar a las áreas de producción, especialmente después de utilizar los servicios sanitarios, antes y después de comer. Se deben colocar rótulos visibles con instrucciones referentes a esta obligación.

2.4.3. Protección del personal.

Los requerimientos de indumentaria para cada tipo de área se deben definir por escrito. Se debe incorporar el uso de elementos de protección personal de acuerdo con un análisis de riesgo.

El personal dedicado a la producción, que esté en contacto directo con materias primas, intermedio o semielaborado, productos a granel, debe usar uniforme de manga larga, limpio, sin bolsillos, cómodo y confeccionado con un material que no desprenda partículas, botones escondidos; y protección como gorros que cubran la totalidad del cabello, mascarillas, cubre barba (cuando aplique) guantes y zapatos especiales (cerrados, suela antideslizante).

2.4.4. Prohibiciones en las áreas de producción, almacenamiento y laboratorio de Control de Calidad.

Se prohíbe comer, beber, fumar, vapear, masticar, así como guardar comida, plantas, bebidas, cigarrillos, vaporizadores, medicamentos u objetos personales en las áreas donde esas puedan influir negativamente en la calidad de los productos.

El personal no debe usar maquillaje, joyas, relojes, teléfonos celulares, radio-localizadores, ni ningún instrumento ajeno al uniforme, en áreas de riesgo para el producto. No debe llevar barba o bigote al descubierto, durante la jornada de trabajo en los procesos de dispensado, producción y fraccionamiento (envase/empaque). El uniforme de trabajo debe ser usado exclusivamente en las áreas para las que fue diseñado, según los procedimientos que lo definen. Esta prohibición debe indicarse mediante cartelería visible colocada previo al ingreso al área de producción.

2.4.5. Controles microbiológicos sobre el personal

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

3. Edificios e Instalaciones.

3.1. Generalidades.

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

Las instalaciones deben diseñarse y equiparse con la debida protección contra el ingreso de fauna nociva (animales y/o vectores).

La edificación debe estar diseñada para garantizar el flujo lógico de materiales y personas, evitando contaminación y contraflujos.

Donde se genere polvo, debe tomarse medidas para evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza.

Las áreas deben ser exclusivas para el uso previsto y evitar la presencia de materiales o equipos ajenos a las tareas que allí se desarrollan.

Se debe disponer de equipamiento para el cumplimiento de la seguridad industrial y ocupacional según la normativa de cada país.

Las instalaciones deben estar ubicadas en un ambiente tal, que, consideradas en conjunto con las medidas destinadas a proteger las operaciones de producción, ofrezcan el mínimo riesgo de contaminar materiales o productos.

Las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación no deben tener influencia negativa, directa o indirectamente, en los equipos o en los productos durante su producción o almacenamiento. Estas deben ser monitoreadas y controladas.

3.2. Planos y diagramas.

El laboratorio fabricante debe contar como mínimo con los siguientes planos y diagramas, codificados y actualizados (pueden unificarse según se considere).

- a. Planos de construcción y remodelaciones.
- b. Plano o diagrama de distribución de áreas.
- c. Diagrama de flujo de personal.
- d. Diagrama de flujo de materiales e independiente el de residuos peligrosos (ruta de residuos peligrosos o ruta sanitaria).
- e. Diagrama de flujo de procesos.
- f. Plano de servicios (aire, aire comprimido, aguas, desagües, aguas servidas, aguas negras, electricidad, vapor, vapor puro y gases). Se debe indicar el flujo y contenido de la tubería, de acuerdo con la legislación de cada país.
- g. Plano o diagrama de evacuación del personal en caso de emergencia
- h. Plano de ubicación de salidas de emergencia.
- i. Diagrama de ubicación de las duchas y lavados de ojos de emergencia.
- j. Plano del sistema de tratamiento de aguas para la producción.
- k. Diagrama de ubicación del control de plagas.
- l. Diagrama de ubicación de los extintores y salidas de agua.

3.3. Mantenimiento.

El laboratorio fabricante debe ser mantenido en adecuadas condiciones de uso, mediante el establecimiento, implementación y ejecución de un Programa Anual de Mantenimientos preventivos y restaurativos. Deben existir procedimientos y registros de los mantenimientos realizados periódicamente a las instalaciones y edificios.

3.4. Servicios y drenajes o desagüe.

Las tuberías, artefactos lumínicos, puntos de ventilación y otros servicios deben ser diseñados y ubicados de tal forma que no causen dificultades en la limpieza. Siempre que sea posible, su mantenimiento debe efectuarse fuera de las áreas productivas

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

3.5. Flujos y ubicación de los equipos y materiales.

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

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

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

Los equipos y materiales deberán de estar debidamente identificados e indicar su estatus de limpieza y de utilización.

3.6. Tipos de Áreas.

3.6.1. Áreas y su uso según la interrelación con su entorno.

Deben existir, según corresponda al tipo de producto, distintas categorías de áreas en la planta de elaboración de medicamentos veterinarios, con la finalidad de:

- Proteger la calidad del producto
- Proteger la salud de las personas
- Evitar la contaminación cruzada
- Evitar la contaminación del medio ambiente
- Minimizar el impacto sobre la resistencia antimicrobiana

Se definen a continuación, estas categorías según la interrelación con su entorno y la calidad del aire contenido, en secuencia de requisitos crecientes y ejemplificando en cada caso para mayor claridad.

3.6.1.1. Área segregada o separada.

A los fines de esta guía se define como un área separada de las demás por medio de barreras físicas completas. No implica edificios independientes, ni área autónoma, ya que puede compartir aspectos operativos (personal, equipos, aire, etc.) con otras áreas. Como ejemplos de uso de esta área son: área de granulación, área de comprimidos, área de soluciones orales, área de suspensiones, área de polvos.

3.6.1.2. Área autónoma o independiente.

A los fines de esta guía se define como un área segregada, con equipamiento dedicado. Debe estar provista de sistemas de contención para evitar la contaminación hacia el exterior. Debe contar con un sistema de manejo del aire que evite la contaminación hacia el exterior, además de tratamiento de efluentes líquidos y sólidos con ese mismo fin. No necesariamente implica área autocontenida.

3.6.1.3. Área autocontenida.

Instalaciones o locales que contienen separación total de todos los aspectos de una operación, personal, equipamiento móvil y sistema de aire.

Debe contar con procedimientos, controles y monitoreos propios y bien establecidos.

El diseño debe asegurar la ausencia de escape del aire hacia el ambiente exterior, así como también el ingreso no controlado del mismo, para la protección del producto. Ejemplos son el uso de diferencial de presiones y filtración absoluta. Debe contar con procedimientos apropiados de descontaminación de ropas. Requiere de tratamiento de los efluentes líquidos y sólidos que aseguren la inactivación de los mismos. Incluye barreras físicas, equipamiento y ropa del personal para uso propio. Debe poseer sistema de aire independiente, pero no implica necesariamente edificios separados. Es un área clasificada.

3.6.2. Áreas limpias o clasificadas.

A los fines de esta guía se define como un área que tiene un ambiente definido de control microbiano y de partículas; construida de modo de reducir la introducción, generación y retención de contaminantes en ella.

Esta categoría, es aplicable a cualquiera de los tipos de área descriptos en el punto 3.6. Los productos a ser elaborados bajo esta clasificación depende de los requisitos de la forma farmacéutica.

La clasificación del área se realiza en base a referencias internacionales **Ver anexo 2: Elaboración de Productos Estériles (en etapa de redacción).**

Debe contar con procedimientos, controles y monitoreos bien establecidos. Debe poseer una constancia de clasificación, según la legislación de cada país.

3.6.3. Área Dedicada o exclusiva.

El **área dedicada o exclusiva**, es aquella que se destina específicamente a la elaboración de un producto o grupo específico de productos. Se trata de una clasificación basada en el uso dado al área y puede aplicarse a cualquiera de los tipos de áreas descriptos en el punto 3.6. 1.

Estas áreas pueden a su vez, clasificarse según lo descripto en el punto 3.6.2 según los requisitos de las formas farmacéuticas a elaborar.

Estos grupos, pueden ser definidos por las características particulares específicas de sus principios activos (toxicidad, sensibilidad, labilidad).

Pueden utilizarse criterios de agrupación por tipos de compuestos o por sus usos, avalados por un análisis de riesgo.

Debe definirse claramente, el criterio de agrupación utilizado para los productos que se elaboren en esta área, salvo aquellos en donde los requisitos para su elaboración son asignados en esta guía como “Instalaciones especiales”.

3.7. Instalaciones especiales.

3.7.1. Generalidades.

Existen medicamentos veterinarios cuyos activos obligan al uso de instalaciones especiales para su elaboración.

Para concepto de esta guía se requiere:

- **Área autocontenida y exclusiva** para cada uno de los siguientes grupos:
 - Productos Biológicos.
 - Hormonales con efecto sobre la reproducción humana.
 - Citostáticos.
- **Área autocontenida** para β -Lactámicos.
- **Área autónoma y exclusiva** para Ectoparasitocidas.

A estos requisitos deben agregarse los requerimientos de áreas Limpias o Clasificadas según corresponda a la forma farmacéutica a elaborar.

3.7.2. Requisitos para todas las instalaciones especiales.

Deben demostrar que no hay contaminación cruzada y contaminación al exterior.

Los medicamentos veterinarios no deben ser elaborados en las mismas instalaciones que productos agroquímicos (herbicidas, plaguicidas, pesticidas, etc.) a excepción, de aquellos activos que son comunes a ambas industrias.

En este caso las instalaciones y procesos deben cumplir los requisitos para medicamentos veterinarios. Los productos de ambas industrias deben ser elaborados en campañas.

3.7.3. Para Productos Biológicos, Citostáticos y Hormonales con efecto sobre la reproducción.

Estos productos deben ser elaborados en instalaciones exclusivas, no permitiéndose la inclusión de ningún otro grupo, aun por campaña (dedicadas en el tiempo).

3.7.4. Para penicilánicos y cefalosporínicos (β -lactámicos).

Los productos conteniendo β -lactámicos no requieren de instalaciones exclusivas.

Se tomarán todas las medidas necesarias para evitar la contaminación cruzada y cualquier riesgo para la seguridad del trabajador de acuerdo con ésta guía.

Se seguirán los procedimientos de descontaminación y limpieza adecuados y validados.

Los productos no β -lactámicos que se incluyan en estas áreas se elaborarán por campañas.

3.7.5. Para Ectoparasitcidas.

Los requerimientos de instalaciones para Ectoparasitcidas toman en cuenta el alto riesgo asociado a su elaboración por la toxicidad de sus componentes tanto para la salud humana, animal y el medio ambiente.

También se contempla el riesgo asociado con el mayor tamaño de lote característico de estos productos, que incrementa las posibilidades de contaminación cruzada y de exposición del personal a estas sustancias.

Si bien esta categoría se denomina ectoparasitcidas, se comprende que el grupo de lactonas macrocíclicas se clasifican en endectocidas. Esta segregación, clasifica por grupo químico y no por acción farmacológica.

Es por ello que se definen dos sub-clasificaciones para su elaboración:

A. Ectoparasitcidas de aplicación externa en animales o su hábitat.

- Estos deberán ser formulados, envasados y rotulados en instalaciones, **autónomas y exclusivas**.
- En este sentido, se incluye en Cuadro 1, un listado de principios activos ectoparasitcidas cuya presencia en un medicamento veterinario los encuadra dentro de esta categoría.
- Se incluye en Cuadro 2, las excepciones que se contemplan.
-

B. Ectoparasitcidas en formulaciones de uso interno (oral o Inyectables).

- **Estos podrán ser elaborados en áreas generales**, por campañas, con validación de limpieza (ejemplos: avermectinas, benzoilureas, espinosinas, isoxazolinás, etc.)
- Ambos cuadros, serán revisados periódicamente. Los ejemplos citados, no corresponden a todos los casos posibles.

Cuadro 1. Listado Positivo de principios activos ectoparasiticidas que deben ser manipulados en instalaciones autónomas y exclusivas.

Los productos veterinarios que contengan al menos un principio activo incluido por su clasificación química en este listado deberán ser elaborados en instalaciones autónomas y exclusivas.	
Clasificación.	Ejemplos.
Amidinas – Dimidinas	Amitraz, Cimidazol
Carbamatos	Carbaril, Propoxur
Fenilpirazoles	Fipronil, Piriprol
Neonicotinoides	Imidacloprid, Tiametoxan
Organofosforados	Clorpirifós, Triclorfón, Diazinón, Diclorvós, Etión, Naftalofós.
Piretrinas y piretroides	Cipermetrina, Deltametrina, Permetrina, Tetrametrina, flumetrina.
Benzoilurea	Fluazuron.
Lactonas macrocíclicas de uso externo.	Eprinomectina, ivermectina, moxidectina, doramectina, selamectina.
Isoxazolinás.	Fluralaner, afoxalaner, sarolaner.

Cuadro 2. Se contemplan las siguientes excepciones.

Componente químico.	Condiciones.
Triclorfón	Cuando forma parte de productos a ser administrados por vía oral.
Naftalofós / Benzoilurea	Cuando forma parte de formulaciones inyectables.
Amitraz	Cuando forma parte de productos a ser administrados por vía otica.
Lactonas macrocíclicas y isoxazolinás.	La toxicidad de este grupo de activos permite realizarlo en líneas que elaboren otros grupos de activos.

3.8. Almacenes o Áreas de almacenamiento.

Deben tener suficiente capacidad para permitir el almacenamiento ordenado de diversas categorías de materiales y productos: materias primas, materiales de envase y empaque, productos intermedios, a granel, terminados, productos en cuarentena, aprobados, rechazados, devueltos o retirados del mercado.

Estas áreas deben cumplir con lo definido en el **punto 3.3** de la guía CAMEVET de Buenas Prácticas de Almacenamiento, transporte y distribución de productos de uso veterinario.

Pisos, paredes y techos deben estar en buenas condiciones de conservación, deben ser de fácil limpieza y no deben afectar la calidad de los materiales y productos que se almacenan en el sitio.

Cuando los materiales de empaque iniciales y primarios y los productos intermedios o a granel estén expuestos a las condiciones ambientales del área, las superficies interiores (paredes, pisos y techos) deben ser lisas y libres de grietas y juntas abiertas, no deben desprender partículas y deben permitir una limpieza fácil y efectiva y, si es necesario, sanitización y/o desinfección.

Las áreas de almacenamiento deben diseñarse o adaptarse para asegurar las buenas condiciones de almacenamiento. Deben mantenerse limpias, ordenadas, en temperatura y humedad de acuerdo con las especificaciones de los materiales y productos. Debe quedar registro del control de temperatura y humedad.

Cuando el área de almacenamiento corresponda al resguardo de productos peligrosos, se deben aplicar los mecanismos de contingencia requeridos según el tipo de producto y su potencial riesgo.

En los casos en que se requiera condiciones especiales de temperatura y humedad estas deben establecerse y controlarse.

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

Los materiales y productos deben identificarse y colocarse sobre tarimas o estanterías que impidan el anidamiento de plagas y que permitan la limpieza. A su vez, deben permitir el adecuado control de la limpieza y la presencia de plagas, permitiendo realizar la inspección física del área. Su gestión debe respetar las Buenas Prácticas de Almacenamiento

Las áreas de refrigeración y congelación en producción o almacenamiento de productos termosensibles, deberán contar con estudios del perfil térmico y termómetros. Los termómetros deberán contar con sistema informático o sistema alternativo para documentar la temperatura (software). En caso de desvíos el sistema debe permitir notificar al personal de la empresa en tiempo real, para tomar las acciones correspondientes. Estas áreas deberán de estar conectadas a una fuente de poder alterna (Planta eléctrica de emergencia) que permita mantener la corriente eléctrica en casos de emergencias.

Estas áreas incluyen las cámaras de estabilidad, cuando aplique.

3.9. Áreas de recepción y despacho.

En los lugares de recepción y despacho, los productos y materiales deben estar protegidos de las condiciones ambientales.

Las áreas de recepción deben diseñarse y equiparse de tal forma que los contenedores de materiales puedan limpiarse, si fuere necesario, antes de su almacenamiento.

Las áreas de recepción y despacho deben estar separadas, demarcadas y claramente identificadas.

3.10. Área de cuarentena.

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

3.11. Área de muestreo.

Debe existir un área separada de muestreo de las materias primas, de tal forma que se impida la contaminación cruzada, microbiológica y de otros tipos. El muestreo puede efectuarse en el área de pesaje o dispensado (dispensación).

En el caso de materias primas con requerimientos especiales podrá realizarse el muestreo en otras áreas adecuadas, contando con procedimientos específicos para tal fin.

3.12. Área de almacenamiento materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos.

El almacenamiento de materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos debe efectuarse en áreas separadas, identificadas, de acceso restringido, bajo llave y documentado. Los procedimientos y actividades relacionados se describen en el punto 5.7. y 5.8. Debe existir un inventario de los productos almacenados dentro de esa área.

3.13. Área de Almacenamiento de estupefacientes y psicotrópicos.

Deben existir áreas separadas, bajo llave, identificadas y de acceso restringido para almacenar materias primas y productos terminados que contengan psicotrópicos y estupefacientes. Además, debe aplicar los controles documentales necesarios que la autoridad sanitaria haya dispuesto para este tipo de productos.

3.14. Área de almacenamiento de productos peligrosos e inflamables.

Debe existir un área destinada al almacenamiento de sustancias peligrosas e inflamables que cumpla con las exigencias normativas específicas en la materia de cada país.

3.15. Área de Almacenamiento de material impreso.

Debe existir un área separada, identificada y de acceso restringido para almacenar el material impreso (etiquetas, estuches, insertos y envases). Se debe llevar un control de cantidades y movimientos de los mismos.

3.16. Área de dispensado o pesada de materias primas.

Debe existir un área específica, identificada como "área restringida", para llevar a cabo las operaciones de dispensado. Las paredes, pisos y techos deben ser lisos y con bordes sanitarios. Esta debe ser independiente, cerrada, limpia, iluminada y tener condiciones controladas de temperatura y humedad (cuando se requiera).

Para evitar contaminaciones y proteger al producto y al personal, esta área debe contar como mínimo con:

- Inyección de aire de calidad acorde a las materias primas a manipular.
- Extracción independiente, con los filtros apropiados para evitar la contaminación cruzada o ambiental.
- Diferencial de presión (si corresponde) El diferencial de presión debe ser controlado y registrado.
- Las áreas deben considerar previsiones para el control de polvos.

En caso de ser necesario, el soporte donde se encuentren las balanzas y otros equipos sensibles deben ser capaces de contrarrestar las vibraciones y cualquier otro factor que afectan su buen funcionamiento.

Debe estar equipada con balanzas y material volumétrico calibrados de acuerdo con el rango de medida de los materiales a dispensar. Las mesas utilizadas para la colocación de los equipos de medición deben ser lisas, que faciliten los procesos de limpieza y sanitización.

3.17. Área en tránsito.

Debe ser un área delimitada e identificada, adyacente al área de dispensado, en la que se colocarán las materias primas a pesar y las materias primas dispensadas a utilizar en la producción.

3.18. Áreas de producción.

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

El diseño debe tener una disposición que permita que la producción se lleve a cabo en áreas conectadas con un orden lógico, evitando al máximo los contraflujos, que se corresponda con la secuencia de las operaciones y con los niveles de limpieza requeridas.

3.18.1. Condiciones de las áreas de producción:

- a. Tener paredes, pisos y techos lisos, con bordes sanitarios (techo-pared, pared-piso, pared-pared), sin grietas ni fisuras. No utilizar madera ni otro tipo de materiales que impidan la limpieza y sanitización. Los materiales deben ser tales que se evite la liberación de partículas.
- b. Las tuberías y puntos de ventilación deben estar correctamente ubicados e identificados. Deben ser de materiales que permitan una fácil limpieza.
- c. Toma de gases y fluidos deben ser identificados de acuerdo con la normativa del país.
- d. Las ventanas de vidrio fijo, lámparas y difusores deben ser lisos y estar empotrados, de materiales y diseños de fácil limpieza que evite la acumulación de polvo.
- e. Tener inyección y extracción de aire, con equipo para control de temperatura, humedad y presión de acuerdo con los requerimientos o especificaciones de cada área.
- f. Las áreas de producción no deben utilizarse como áreas de paso.
- g. Estar libre de materiales y equipos que no estén involucrados en el proceso.

3.18.2. Área de acondicionamiento para empaque o envasado primario.

Deben existir cuando corresponda, áreas de acondicionamiento para empaque primario que cumplan con las condiciones establecidas en el punto 3.18.1 para este fin.

3.18.3. Área de lavado.

Debe existir un área exclusiva y separada físicamente, destinada al lavado de equipos móviles, recipientes y utensilios, evitando al máximo los contraflujos durante el proceso de lavado y la contaminación cruzada.

Esta área debe mantenerse en buenas condiciones de orden, limpieza. Deben utilizarse bordes sanitarios y servicios acordes al trabajo que allí se ejecuta. Todo el material y utensilios que se encuentran en esta área debe estar debidamente identificados en cuanto a su estatus de limpieza.

3.18.4. Área de equipos móviles, recipientes y utensilios limpios.

Debe existir áreas identificadas, limpias y ordenadas para colocar equipos móviles, recipientes y utensilios limpios que no se estén utilizando.

3.19. Áreas de acondicionamiento para empaque secundario.

Las áreas de empaque o acondicionamiento para empaque secundario deben tener un tamaño de acuerdo con su capacidad y línea de producción, con el fin de evitar confusiones y manteniendo el orden y limpieza.

El área debe tener las siguientes condiciones mínimas:

- a. Estar separada e identificada, con superficies que permitan su fácil limpieza.
- b. Toma de gases y fluidos identificados de acuerdo con la normativa de cada país (cuando aplique)
- c. Ventilación e iluminación que asegure condiciones confortables al personal y no afecte negativamente la calidad del producto.

3.20. Área de control de calidad.

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

Las áreas donde se empleen métodos de análisis biológico, microbiológico o de radioisótopos, deben estar separadas entre sí.

Si el fabricante no cuenta con un área de control de calidad propio, deberá contratar los servicios externos de un laboratorio de ensayo debidamente certificado por las autoridades regulatorias de cada país (cuando corresponda) y definir mediante contrato, las condiciones bajo las que se prestará el servicio, de tal manera que el fabricante pueda asegurar que los productos cumplen con las especificaciones técnicas establecidas.

El área de control de calidad del fabricante debe:

- a. Diseñarse de acuerdo con las operaciones que se realicen, contando con las siguientes áreas: fisicoquímica, instrumental, microbiología, lavado de cristalería y utensilios cuando apliquen.
- b. Estar separada e identificada, con paredes y pisos lisos que faciliten su limpieza, sin grietas ni fisuras.
- c. Disponer de suficiente espacio para evitar confusiones y contaminación cruzada.
- d. Disponer de áreas de almacenamiento en condiciones para las muestras y contramuestras de producto terminado y materias primas, reactivos, patrones de referencia, archivos, bibliografía y documentación.
- e. Contar con los requerimientos de seguridad ocupacional (tales como: duchas, campana extractoras, lava ojos y cualquier otro que se requiera o exija la legislación de cada país).
- f. Para los laboratorios microbiológicos y de radioisótopos, se necesitan unidades de tratamiento de aire por separado y otras previsiones tales como las enlistadas en el punto 3.20.2.

3.20.1. Área para instrumentos sensibles.

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

3.20.2. Área de microbiología.

En caso de existir, el área de microbiología debe estar separada de las otras áreas, los acabados deben ser de fácil limpieza y contar con paredes, techos y pisos lisos, con bordes sanitarios. El equipamiento (mesas de trabajo, ventanas, lámparas y otros) debe contar con superficies que sean igualmente lisas y de fácil limpieza. El sistema de aire debe ser independiente, o flujo laminar o cabina de seguridad biológica según corresponda.

En el caso de realizarse controles de esterilidad, debe contar con:

- Área para sembrado de estériles, de igual calidad en donde son producidos, (vestuario de ingreso, esclusa para entrada de materiales, diferencial de presión, etc).
- Área para sembrado de no estériles.

Dichas áreas deben ser independientes y compartimentadas.

3.21. Áreas auxiliares.

3.21.1. Vestidores y servicios sanitarios.

Los vestidores y servicios sanitarios deben tener las siguientes condiciones:

- a. Identificados correctamente.
- b. Un número de servicios sanitarios para hombres y para mujeres de acuerdo con el número de trabajadores y según lo establecido en la legislación de cada país.
- c. Mantenerse limpios y ordenados.
- d. Deben existir procedimientos y registros para la limpieza y sanitización.
- e. Los servicios sanitarios deben ser accesibles a las áreas de trabajo y no deben comunicarse directamente con las áreas de producción o almacenamiento. El diseño debe obligar al personal a realizar el cambio de ropa previo al ingreso o salida a los servicios sanitarios. El fabricante debe realizar una valoración y establecer procedimientos de cómo efectuar la salida y el ingreso del personal nuevamente a estas áreas.
- f. Deben contar con duchas provistas de agua fría y caliente donde se requiera.
- g. Disponer de espejos, toallas de papel o secador eléctrico de manos, jaboneras con jabón líquido desinfectante (adicionalmente, alcohol en gel) y papel higiénico.
- h. Los vestidores deben estar separados de los servicios sanitarios.

- i. Casilleros, zapateras y las bancas en suficiente cantidad, con superficies que permitan la fácil limpieza y eviten la acumulación de polvo. No utilizar madera ni otro material poroso.
- j. Rótulos o letreros que enfatizen la higiene personal.
- k. Se prohíbe mantener, guardar, preparar y consumir alimentos en esta área.
- l. Espejos para confirmar que la vestimenta está correctamente puestos.
- m. Deben poseer contenedores de residuos, de accionar de pedal o automático
- n. Deben contar con lavamanos de accionar de pedal o automático cuando corresponda. Debe contar con acceso a agua caliente si corresponde.

3.21.2. Área de lavandería.

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

Este servicio puede ser contratado de manera externa, de ser así, deben establecerse las condiciones de lavado y preparación de los uniformes a fin de garantizar que no haya contaminación cruzada de ningún tipo ni afectación hacia el personal externo o el medio ambiente.

3.21.3. Área de comedor .

Debe contar con un área para el comedor. Debe estar separada de las demás áreas acondicionada e identificada y en buenas condiciones de orden y limpieza para prevenir la proliferación de plagas.

3.21.4. Área de mantenimiento y equipo sin uso.

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

3.21.5. Área de investigación y desarrollo.

En caso de contar con un área destinada para la investigación y desarrollo de sus productos, debe tener paredes lisas que faciliten su limpieza y el equipo necesario para las operaciones que se realizan.

3.21.6. Bioterio.

Las instalaciones de Bioterio deben estar separadas de las demás áreas y deben estar provistas de sistemas de aire independiente. Otros requisitos se describen en **Anexo 3: Elaboración de Productos Biológicos – En etapa de Redacción.**

Las instalaciones de Bioterio deben poseer los siguientes sectores

- 1) Criadero y manutención, si corresponde:
 - a) Sector de cuarentena.
 - b) Sector de reproducción o maternidad.
 - c) Sector de crecimiento de los animales.
- 2) Higiene, dividido en:
 - a) Sector de limpieza incluyendo lavado, depósito de soluciones de limpieza, etc.
 - b) Depósito de residuos.
 - c) Sector de higiene personal, incluyendo vestuarios, lavatorios y sanitarios.
- 3) Administrativo, que comprende:
 - a) Sector de entrega de animales.
 - b) Oficina.
 - c) Depósito para almacenamiento de material. y medicamentos propios de los animales que se encuentren en el Bioterio
 - d) Depósito de alimento de animales, separado por especies
- 4) Laboratorios destinados a los ensayos biológicos.
 - a) Cuarentena.
 - b) Inoculación.
 - c) Manutención.
 - d) Sacrificio / Eutanasia. Se debe de contar con un protocolo para el sacrificio y disposición final de los animales de prueba como de los que mueran previos a su utilización.

Los diseños de construcción deben tener en consideración que:

- a. Las paredes, pisos y techos deben ser lisos, impermeables y estar revestidos con materiales lavables. Debe tener zócalos sanitarios (bordes redondeados curvas sanitarias]) entre las paredes, el techo y el piso.
- b. Las ventanas que conecten con el exterior deben tener mosquiteros y sistemas para controlar la luz solar.
- c. Las puertas deben tener visores de vidrio y sistema que las devuelvan a la posición original.

En las instalaciones debe disponerse de dispositivos para control de temperatura, humedad y ventilación debidamente calibrados. Además, debe existir registro de su control.

El nivel de ruido y vibraciones dentro de las instalaciones debe ser adecuado al bienestar de los animales allí alojados.

Los dispositivos de iluminación deben proveer intensidades controladas de luz.

Los animales de laboratorio deben ser adquiridos, mantenidos, reproducidos y sacrificados bajo condiciones de bienestar animal. Deben ser mantenidos en lugares adecuados y en las mismas condiciones hasta que sean sacrificados.

4. Equipos.

4.1. Generalidades.

Los equipos deben diseñarse, construirse y ubicarse de forma tal que facilite las operaciones relacionadas con su limpieza, mantenimiento y uso, a fin de evitar contaminación cruzada y todo aquello que pueda influir negativamente en la calidad de los productos. Se debe evitar el contacto entre el producto y las sustancias requeridas para el buen funcionamiento del equipo.

Las superficies de los equipos que tienen contacto directo con las materias primas o productos en proceso deben ser de acero inoxidable de acuerdo con su uso, o si se requiere de otros materiales, éstos no deben ser porosos, reactivos, aditivos o absorbentes para asegurar que no se alterará la calidad y seguridad de los productos.

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

Deben estar identificados con un código de identificación único y rotulados con el estado actual del equipo (estado de limpieza, apto o no apto para su uso, etc.).

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

4.2. Limpieza y mantenimiento de los equipos en condiciones de uso regulares.

4.2.1. Generalidades.

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

La limpieza y mantenimiento de los equipos, incluyendo utensilios y accesorios, debe realizarse de acuerdo con el programa establecido y siguiendo los procedimientos escritos y validados, conservando el registro de los mismos.

Los equipos de limpieza, lavado y secado deben ser elegidos y utilizados de tal forma que no sean una fuente de contaminación.

Se permitirá el lavado, sanitizado y esterilizado, cuando aplique, en el área de producción, cuando se utilizan equipos diseñados para realizar estas tareas automáticamente, es decir cuando se utilizan los sistemas de limpieza, sanitización o

esterilización en el lugar (CIP o SIP por sus siglas en inglés), o en el caso de que los equipos sean muy pesados para poder ser movilizados.

Los equipos no dedicados se deben limpiar según procedimientos de limpieza validados entre la elaboración de diferentes productos farmacéuticos para prevenir la contaminación cruzada.

En caso de modificaciones del procedimiento de limpieza, que se hayan catalogado como relevantes, mediante herramientas como análisis de riesgo o control de cambios, se deberá validar nuevamente el mismo a fin de asegurar que los cambios no influyeron de forma negativa sobre la calidad del producto.

Los equipos fuera de uso se deben retirar de las áreas productivas y de control de calidad. Si esto no es posible, deben ser claramente identificados como fuera de uso.

4.2.2. Identificación del equipo limpio y/o esterilizado.

La limpieza y esterilización debe registrarse con una etiqueta o sistema equivalente que indique lo siguiente:

- a. Identificación del equipo.
- b. Fecha cuando fue realizada la limpieza y esterilización, y su fecha de vencimiento (cuando aplique).
- c. Nombre y código o número de lote del último producto fabricado.
- d. Nombre y código o número de lote del producto a fabricar (cuando aplique).
- e. Nombre o firma del operario que realizó la limpieza y esterilización (cuando aplique) y de quien la verificó.
- f. El resultado del proceso, como “aprobado” o “rechazado” o leyenda similar, a fin de que sea visible si el equipo está apto o no para utilizarse

4.2.3. Mantenimiento preventivo y correctivo del equipo.

El mantenimiento preventivo de los equipos debe realizarse de forma periódica de acuerdo con un programa y procedimiento escrito. Debe mantenerse registros escritos del mantenimiento preventivo y correctivo.

Cuando se repare el equipo debe realizarse en ausencia del proceso de producción. El área debe estar debidamente identificada para evitar la contaminación de los productos. Cuando esto no sea posible, se deben extremar las medidas para evitar la contaminación del producto.

4.3. Calibración y calificación.

4.3.1. Generalidades.

Se debe realizar la calificación de equipos y calibración de instrumentos de medición y dispositivos de registro o cualquier otro, de modo de garantizar su correcto funcionamiento. Las actividades de calificación y/o calibración deben ser realizadas a intervalos convenientes y establecidos de acuerdo con un programa escrito que contenga como mínimo: frecuencias, límites de exactitud, precisión y previsiones para acciones preventivas y correctivas. Los equipos e instrumentos que no cumplan con las especificaciones establecidas no deben usarse y deben estar identificados como “fuera de uso”. Deben mantenerse registros escritos de esas inspecciones, verificaciones, calibraciones o calificaciones.

El equipo o instrumento de medición deben tener una identificación del estado de calificación o calibración que incluya fecha de la próxima calificación y/o calibración

En el caso de equipos nuevos, estos deben de ser calificados por la unidad de control y aseguramiento de la calidad.

Si los equipos ya en uso reciben un mantenimiento que pueda afectar la funcionalidad del equipo, este se debe gestionar a través del control de cambios.

4.3.2. Patrones de referencia.

Las calibraciones / calificaciones para cada equipo y dispositivos de medición deben realizarse usando patrones de referencia certificados que cuenten con la trazabilidad respectiva.

4.3.3. Programas de calificación/ calibración y control.

Se debe contar con un programa de calificación, calibración periódica y verificación de los equipos. En el caso de los instrumentos de medición utilizados en la producción, se debe establecer un sistema de control y verificación previa a su uso con patrones de referencia debidamente calibrados y trazables, que abarquen todo el rango de medición en el que se utilice el instrumento. Los resultados deben estar registrados.

4.4. Sistema de agua.

Ver Anexo 1: Agua para productos Farmacéuticos –(en elaboración)

4.5. Sistemas de aire.

4.5.1. Generalidades.

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

Los sistemas de aire deben evitar el riesgo de la contaminación cruzada entre los diferentes productos y procesos, para lo cual se debe incluir filtros, prefiltros y todo equipo necesario para garantizar el grado de aire en un área de producción.

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

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

Debe establecerse, mediante procedimiento escrito, la periodicidad para el cambio de filtros y prefiltros, con el fin de mantener su eficacia. Las operaciones de mantenimiento y reparación no deben presentar ningún riesgo para la calidad de los productos.

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

Deben existir procedimientos y registro para la destrucción de los residuos y filtros que se utilizaron en el sistema de inyección-extracción de aire, cumpliendo con la reglamentación ambiental vigente en cada país.

Debe existir un procedimiento para realizar la **prueba de integridad de los filtros**, en el cual se establezcan los criterios y periodicidad con que se realiza.

4.5.2. Controles microbiológicos.

Deben realizarse controles microbiológicos de acuerdo con el programa y procedimientos establecidos, para garantizar la calidad de aire de las áreas de producción y se deben mantener los registros respectivos.

4.5.3. Tuberías y cañerías.

Las tuberías fijas deben estar claramente identificadas en cuanto a su contenido y, donde sea posible, la dirección del flujo.

Todos los servicios de cañerías y dispositivos deben estar adecuadamente marcados y prestar especial atención para la provisión de conexiones y/o adaptadores no intercambiables para gases o líquidos peligrosos.

5. Materiales y productos.

5.1. Generalidades.

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

Debe haber procedimientos apropiados o medidas para asegurar la identidad de los contenidos de cada contenedor de materiales. Aquellos contenedores de los que se haya retirado muestras deben ser identificados.

Si una entrega de material está compuesta por diferentes lotes, cada lote debe considerarse por separado para efectos de muestreo, análisis y aprobación. Debe realizarse muestreo de todos los lotes de materiales recibidos.

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

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

Los recipientes o contenedores de materiales deben mantenerse cerrados y ubicarse en tarimas o estantes, rotularse y separarse de las paredes, dejando el espacio suficiente para asegurar una adecuada ventilación y realizar su limpieza e inspección.

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

Los materiales deben proceder solamente de proveedores aprobados. Las especificaciones establecidas por el laboratorio fabricante para los materiales se deben acordar con los proveedores.

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

Cada materia prima debe ser muestreada, examinada y analizada de acuerdo a procedimientos escritos. Si cumple con las especificaciones será aprobada y autorizada para su uso. De no ser así, la materia prima será rechazada.

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

5.2. De la identificación de materiales de empaque o acondicionamiento.

Cada recipiente o contenedor que conforma un lote del material estará debidamente identificado con una o varias etiquetas fácilmente visibles, por lo menos una en el cuerpo del envase.

La identificación debe incluir como mínimo:

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

Es aceptable el acceso a la información a través de medios electrónicos. Ejemplo: Códigos QR, Códigos de barra, etc.

La información que se maneje a través de medios electrónicos debe estar siempre disponible para la Autoridad Sanitaria.

5.3. Materias primas.

5.3.1. Integridad e identificación de los recipientes.

Cada lote de materia prima debe ser inspeccionado visualmente, para verificar su estado físico, al momento de recibirla.

El sistema de cierre debe garantizar la integridad y su inviolabilidad.

Cada recipiente o contenedor que conforma un lote de materia prima estará debidamente identificado con una o varias etiquetas fácilmente visibles que incluya como mínimo:

- a. Nombre de la materia prima.
- b. Código interno
- c. Número de Lote interno
- d. Nombre del fabricante.
- e. Nombre del proveedor.
- f. Cantidad del material ingresado.
- g. Número de lote del fabricante.
- h. Fecha de expiración.
- i. Condiciones de almacenamiento.
- j. Advertencias y precauciones.

- k. Fecha de análisis
- l. Fecha de re- análisis, siempre y cuando no haya expirado.
- m. Estado o situación (cuarentena, muestreado, aprobado o rechazado).
- n. Observaciones.

Las Materias Primas e ingredientes activos deben de ser acompañadas con su hoja de datos de seguridad.

En caso de que los sistemas de almacenamiento hayan sido totalmente computarizados, no es necesario que toda la información mencionada figure en la etiqueta en forma impresa, siendo obligatorio que los ítems a, c, g, h y m figuren siempre en forma impresa.

5.3.2. Muestreo de materias primas.

Se debe realizar un muestreo de cada contenedor de materias primas que compone el lote.

Puede realizarse un muestreo de una porción de los contenedores cuando se realice una toma de muestras representativa de cada lote y partida, con base a criterios estadísticos de variabilidad del insumo, niveles de confianza, historial de calidad del proveedor. Este método debe estar incluido en un procedimiento validado o análisis de riesgo que garantice con un nivel de riesgo aceptable que ninguno de los contenedores individuales haya sido incorrectamente etiquetado. Esta validación debe incluir como mínimo los siguientes aspectos:

- a. El cumplimiento de los elaboradores de materiales respecto a los requerimientos de BPM.
- b. El sistema de gestión de calidad de los proveedores de los materiales.
- c. Las condiciones de producción bajo las cuales son elaborados y controlados los materiales.
- d. La naturaleza de los materiales de partida y los productos para los cuales son destinados.

5.3.3. Materias Primas. Casos especiales.

Cuando la materia prima ha estado expuesta al aire, temperatura extrema, humedad o cualquier otra condición que pudiera afectarla negativamente, debe separarse e identificarse de inmediato según los procedimientos de manejo de materias primas.

Control de calidad debe proceder a la aprobación o rechazo, de acuerdo con los resultados obtenidos de análisis.

5.3.4. Trasvasado de la materia prima.

Si una materia prima es removida del envase original y trasvasado a otro envase para su almacenamiento, el nuevo recipiente debe cumplir como mínimo con las mismas especificaciones de calidad del recipiente original, además de los requisitos de identificación establecidos en este documento. Deberán de tener el mismo sistema de cerrado que el recipiente original.

El envase utilizado deberá ser de primer uso o que haya contenido la misma materia prima, siempre que, este haya sido limpiado y sanitizado previamente y no constituya en una fuente posible de contaminación del producto.

Estas actividades deben ser realizadas en un área apropiada para dispensado o pesada de materias primas (3.3 de este documento).

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

- a. Nombre de la materia prima.
- b. Código o número de lote o número de ingreso.
- c. Nombre del producto a fabricar.
- d. Código de lote del producto a fabricar.
- e. Contenido neto (SI sistema internacional de unidades de medida).
- f. Fecha de fraccionado.
- g. Nombre y firma de la persona que dispensó.
- h. Nombre y firma de la persona que revisó.
- i. Condiciones de almacenamiento especiales. (cuando corresponda).

En caso de que los sistemas de almacenamiento hayan sido totalmente automatizados, no es necesario que toda la información mencionada figure en la etiqueta en forma impresa, siendo obligatorio incluir los ítems a, b, c, e, i impresos en la etiqueta.

5.3.5. Fraccionamiento (Pesada)

Si se produce la subdivisión de un material para su utilización posterior en actividades de producción, el nuevo contenedor que recibe el material debe ser adecuado y debe ser identificado de manera que se tenga la siguiente información disponible.

- Nombre del material o código del artículo.
- Numero de control o recepción.
- Peso o medida del material en el nuevo contenedor.
- Fecha de re-análisis si corresponde.
- Número de orden de producción.

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

Los recipientes que se utilicen para fraccionar las materias primas, no deben ser reactivos con la materia prima que se va a depositar en ellos.

Una vez vacíos los recipientes de fraccionado, deberán ser lavados asegurando que no queden residuos. Dichos recipientes deberán ser siempre utilizados para la misma materia prima.

La operación de pesada o medida de materia prima debe ser verificada por personal designado con las competencias requeridas para la tarea. Esta operación debe seguir procedimientos escritos y esta verificación debe ser registrada.

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

5.4. Materiales de acondicionamiento.

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

Los envases y cierres primarios deben ser diseñados con un material que no sea reactivo, aditivo o absorbente y así evitar alteraciones en la seguridad, identidad, potencia o pureza del producto en todo momento. Los requerimientos de los envases y cierres primarios deben estar sustentados en los estudios de formulación, pruebas de estabilidad y aprobación de proveedores. Los envases, cierres y medidas dosificadoras, deben estar limpios y manipularse de acuerdo al procedimiento escrito.

Los materiales impresos se conservarán bajo llave y acceso restringido de forma que evite el ingreso de personas no autorizadas al mismo. Las etiquetas y material impreso deben manipularse de tal forma que se evite cualquier confusión.

En el caso de que hayan sobrado materiales previstos para un proceso de fabricación, debe existir un procedimiento documentado para incorporar nuevamente al inventario el material no utilizado.

La destrucción de materiales impresos debe realizarse bajo la supervisión, tutela y control del responsable técnico y dejarse debidamente documentado.

5.5. Productos intermedios y graneles.

Todos los productos intermedios y a granel, deben manipularse, identificarse, identificarse en su estatus y almacenarse de forma de evitar cualquier situación que ponga en riesgo la calidad de los productos.

5.6. Productos terminados.

Deben mantenerse en cuarentena, en las condiciones establecidas por el propietario del registro, hasta su aprobación final.

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

5.7. Materiales y productos rechazados u obsoletos.

Deben existir procedimientos escritos para la manipulación de materiales, productos intermedios a granel y productos terminados que han sido rechazados. Estos deben almacenarse según lo descripto en el punto 3.12.

Deben identificarse, manipularse, segregarse e inventariarse a fin de evitar la utilización equívoca de los mismos.

Los materiales rechazados serán devueltos a los proveedores o destruidos de acuerdo al procedimiento establecido dejando los respectivos registros. Los productos intermedios, granel o terminados que hayan sido rechazados serán destinados a destrucción o reproceso, dependiendo del análisis de riesgo realizado.

En todos los casos, para su destrucción deberá cumplirse con la normativa ambiental existente en cada país.

5.8. Productos devueltos.

Deben existir procedimientos escritos para la manipulación de productos devueltos. Estos deben almacenarse según lo descripto en el punto 3. 12.

Deben identificarse, segregarse e inventariarse a fin de evitar la utilización equívoca de los mismos.

Los productos devueltos del mercado que hayan salido del control del fabricante deben destruirse salvo que su calidad sea satisfactoria sin ninguna duda.

Estos productos pueden considerarse para la venta de nuevo, re-etiquetarse o recuperarse en un lote posterior, sólo después de haber sido evaluados de forma crítica por el departamento de control de calidad, conforme a un procedimiento escrito o como parte del sistema de gestión de desvíos o no conformidades, según se indique en el sistema de gestión utilizado.

En esta evaluación debe tenerse en cuenta la naturaleza del producto, cualquier condición especial de almacenamiento que requiera, su estado y antecedentes y el tiempo transcurrido desde su distribución.

En el caso de que surgiera alguna duda sobre la calidad del producto, éste no debe considerarse adecuado para su redistribución o reutilización. Cualquier medida adoptada debe registrarse adecuadamente.

El punto 5.8. no se aplica en ningún caso para productos vencidos.

6. Documentación.

6.1. Generalidades.

La documentación es parte esencial del Sistema de Garantía de Calidad, debe considerarse en todos los aspectos de las Buenas Prácticas de Manufactura. La documentación escrita claramente evita errores propios de la comunicación oral y permite seguir la historia de los lotes.

Asegura la estandarización de conceptos y procesos, sirve como elemento de capacitación al personal y promueve la mejora continua.

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

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

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

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

Se debe evitar la utilización de documentos invalidados u obsoletos. Éstos se deben retirar de todos los puntos de uso. El original del documento obsoleto se debe mantener en un archivo histórico identificado, por un tiempo previamente definido y acorde a la legislación vigente de cada país en caso de corresponder.

El mecanismo de cómo debe realizarse este manejo debe ser documentado en un procedimiento.

Para la documentación digital, el establecimiento debe asegurar la disponibilidad de los mismos en todo momento, así como realizar los respaldos y controles requeridos para asegurar la inviolabilidad de la información.

Los documentos deben:

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

- e. Ser trazables.

6.2. Registro de datos en documentos.

6.2.1. Generalidades

En caso de que los datos se ingresen de manera manual, los mismos deben ser escritos con letra clara, legible, con tinta indeleble.

En caso de que los datos se ingresen por medios electrónicos o por medio de otro sistema deben crearse controles especiales. Si la documentación es realizada por el método de procesamiento electrónico de datos, solo las personas autorizadas deben acceder o modificar los datos y debe existir un registro de los cambios y las eliminaciones; el acceso debe de estar restringido por contraseñas u otros medios y la entrada de los datos críticos debe ser verificada, incluyendo la protección de las planillas de datos y todo aquello relativo a la confiabilidad, integridad y seguridad de los mismos.

Los registros deben ser completados, a tiempo real, durante la ejecución de las funciones respectivas, debiendo quedar escritos y firmados de conformidad con el registro de firmas, inmediatamente después de su realización. Cualquier desviación de los procedimientos que pueda afectar la calidad del producto por un evento atípico, debe quedar registrada y justificada.

Ningún espacio del registro debe quedar en blanco. Se debe cerrar el llenado del registro mediante la indicación de última línea "UL" o trazar "-----".

Cualquier corrección realizada en un dato escrito de un documento debe firmarse y fecharse; la corrección no debe impedir la lectura del dato inicial. Cuando sea necesario, habrá que indicar la causa de la corrección.

Bajo ninguna circunstancia se debe permitir el uso de algún tipo de corrector. Se debe procurar que los datos escritos a mano sean utilizando tinta de un color diferente al de la impresión, de preferencia de color azul si la impresión es de color negro. Cuando no se usen los espacios de un documento, se debe utilizar una línea para identificar que ha finalizado el ingreso de información o datos.

En el caso de alguna corrección a lo escrito en el documento, se deberá de cruzar lo escrito e inmediatamente poner las siglas del ejecutor de la corrección y la fecha de corrección

6.2.2. De la trazabilidad de los registros.

Debe mantenerse registro de todas las acciones efectuadas o completadas de tal forma que haya trazabilidad de las actividades significativas relativas a la producción y control de los productos veterinarios. Todos los registros incluyendo lo referente a los procedimientos de producción, control y liberación de todos los lotes, deben mantenerse por un año, como mínimo, después de la fecha de expiración del producto terminado.

6.2.3. De la conservación de los registros.

Debe definirse claramente qué registro está asociado con cada actividad de producción y en qué lugar se archiva. Debe disponerse de controles seguros para garantizar la integridad del registro a través del periodo de conservación y que éstos estén validados si procede.

Para la documentación de un lote aplican requerimientos específicos dado que tiene que conservarse hasta, al menos, un año después de la fecha de caducidad del lote al que está asociada. Otros requerimientos de conservación de documentación pueden describirse en la legislación relativa a tipos específicos de productos y precisar que se apliquen periodos de conservación más largos para ciertos documentos.

Para otro tipo de documentos, el periodo de conservación dependerá de la actividad que la documentación sustente.

La documentación crítica, incluyendo los datos primarios (por ejemplo, los relativos a validación o estabilidad), que respaldan la información de la autorización de comercialización deben conservarse mientras la autorización sigue vigente. Puede considerarse aceptable retirar cierta documentación (por ejemplo, datos primarios para respaldar un informe de validación o de estabilidad) cuando los datos se hayan reemplazado por un nuevo set completo de datos. Se debe documentar una justificación para esto y tenerse en cuenta los requerimientos de conservación de la documentación de lote; por ejemplo, en el caso de datos de procesos de validación o estabilidad, los datos primarios acompañantes deben conservarse por un periodo al menos tan extenso como el de los registros de todos los lotes cuya liberación se apoya en ese ejercicio de validación.

6.3. Documentos exigidos.

6.3.1. Especificaciones.

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

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

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

Puede aceptarse que estos contenidos estén en distintos documentos, siempre que se encuentre completa y trazable para cada material.

6.3.2. Fórmula maestra y orden de producción (incluyendo orden de empaque).

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

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

La orden de producción, previamente autorizada, correspondiente a un lote debe ser una copia exacta del registro de la fórmula maestra (que al asignarle un código de lote se convierte en orden de producción).

La Fórmula Maestra debe incluir:

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

Además de lo indicado en la formula maestra, el registro de producción debe contener lo siguiente:

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

Toda documentación que se genere a lo largo del proceso de elaboración, como etiquetas de pesada, registros de limpieza de equipos o de áreas, resultado de controles en proceso y otros, deben ser anexadas a la orden de producción a medida que avanza el proceso de elaboración.

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

- a. Código o número de lote.
- b. Cantidad del producto a envasar o empacar.
- c. Fecha de inicio y finalización de las operaciones de acondicionamiento.
- d. Fecha de expiración del producto.
- e. Firma de las personas que autorizan la orden de envase y empaque.
- f. Número de lote de cada material de envase y empaque utilizado.
- g. Firma de la persona que despacha, recibe y verifica los insumos.
- h. Firma de las personas que intervienen y supervisan los procesos.
- i. Hojas para el registro de controles durante el proceso y espacio para anotar observaciones.
- j. Muestras del material de acondicionamiento impreso que se haya utilizado, incluyendo muestras con el número de lote, fecha de expiración y cualquier impresión suplementaria.
- k. Cantidades de los materiales impresos de acondicionamiento que han sido devueltos al almacén o destruidos y las cantidades de producto obtenido, con el fin de obtener el balance adecuado.
- l. Número de registro del producto emitido por la autoridad competente.
- m. Conciliación de materiales de empaque entre los entregados, los utilizados, inhabilitados y los destruidos.

6.3.3. Del registro y revisión de los lotes. (Bach Record).

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

La Unidad de Calidad debe revisar y aprobar todos los registros de producción y control de cada lote terminado, para verificar el cumplimiento de los procedimientos escritos y aprobados.

Cualquier desviación debe ser ampliamente investigada, analizada, documentada y corregida. Esta investigación debe extenderse a otros lotes afectados y a otros productos que puedan estar asociados con la discrepancia encontrada.

6.3.4. Procedimientos.

Deben disponerse de manuales, procedimientos, instrucciones o lineamientos, formularios o cualquier otra serie documental de forma escrita, así como los registros correspondientes de las actividades realizadas sobre:

- a. Elaboración y control documental.
- b. Auditorías internas.
- c. Servicio al cliente (manejo de quejas).
- d. Desarrollo del personal (incluye capacitación inicial y permanente).
- e. Mantenimiento, limpieza y sanitización de edificios e instalaciones.
- f. Uso, mantenimiento, limpieza y sanitización de equipos y utensilios.
- g. Sanitización y mantenimiento de tuberías y de las tomas de fluidos.
- h. Calificación y Calibración / verificación de equipos.
- i. Asignación de número de lote.
- j. Control de las condiciones ambientales.
- k. Prevención y exterminio de plagas.
- l. Recolección, clasificación y manejo de residuos.
- m. Muestreo.
- n. Validaciones.
- o. Liberación de lote (que incluya como se forma y aprueba el registro de lote).
- p. Procedimiento de retiro del producto del mercado (recall).
- q. Procedimiento de manejo de producto no conforme.
- r. Control de cambios de los procesos.
- s. Uso de uniformes del personal dependiendo el área en donde laboren
- t. Cualquier otro que sea necesario.
- u. Plan de capacitación, entrenamiento y calificación del personal para mostrar su competencia.

7. Producción.

7.1. Generalidades.

En las operaciones de producción se debe cumplir procedimientos claramente definidos, en concordancia con la documentación de registro para obtener productos que reúnan las condiciones de calidad exigidas.

Debe evitarse cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos. Cuando haya que efectuar alguna desviación, ésta debe ser específicamente aprobada por la persona asignada con participación de la unidad de Calidad y el responsable de la etapa del proceso.

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

Durante todo el proceso, los materiales, producto a granel, equipos y áreas utilizadas o líneas independientes, en caso que corresponda, deberán identificarse como mínimo con:

- nombre del producto que se esté elaborando.
- serie, partida o número de lote.
- fase del proceso.

7.2. Uso del área.

No deberán realizarse de forma simultánea o consecutiva en la misma área, operaciones con distintos productos, salvo que no haya peligro de confusión ni contaminación cruzada.

El principio de trabajo en campaña en las mismas instalaciones puede ser aceptado, siempre y cuando se provean de precauciones específicas y todas las validaciones necesarias (incluida la validación de limpieza).

7.3. Muestreo para productos intermedios, graneles y terminados.

La toma de muestra debe basarse en criterios estadísticos relacionados con la variabilidad del proceso, los niveles de confiabilidad y el grado de precisión que se requiere. Debe realizarse en la misma área de producción.

7.4. Prevención de la contaminación.

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

7.4.1. Contaminación microbiana para productos no estériles.

Para productos no estériles, se deben establecer y cumplir procedimientos escritos y validados, para evitar la contaminación con microorganismos patógenos y mantener los recuentos microbianos dentro de especificaciones.

7.4.2. Contaminación cruzada.

Debe evaluarse el riesgo de contaminación cruzada accidental resultante de la liberación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles, material genético u organismos procedentes de sustancias activas, de otros materiales de partida, y de productos en proceso, de residuos en los equipos, y de la ropa de los operarios.

La importancia de este riesgo varía con la naturaleza del contaminante y la del producto que está siendo contaminado.

Cualquier medida aplicada para la prevención de la contaminación cruzada y su efectividad debe revisarse periódicamente de acuerdo a los procedimientos establecidos.

Debe prestarse especial atención al diseño de los locales y los equipos. Esto debe respaldarse prestando atención al diseño del proceso y a la implementación de cualquier medida técnica u organizativa pertinente, que incluyan procesos eficaces y reproducibles de limpieza para controlar el riesgo de contaminación cruzada.

7.4.2.1. Gestión de riesgo de contaminación cruzada.

Los riesgos de contaminación cruzada deben ser evaluados y controlados, mediante un proceso de gestión de riesgo, que considere como mínimo su toxicidad.

Deben tenerse en cuenta también factores que incluyan: el diseño y el uso de la instalación/equipo, el flujo de personal y materiales, controles microbiológicos, características fisicoquímicas de la sustancia activa, características del proceso, procesos de limpieza y capacidades analíticas relativas a los límites pertinentes establecidos a partir de la evaluación de los productos.

El resultado del proceso de gestión de riesgos debe ser la base para determinar **la necesidad, y el alcance de la dedicación de las instalaciones y equipos a un determinado producto o familia de productos**. Esto puede incluir dedicar partes específicas en contacto con el producto o dedicar la instalación completa de producción.

El resultado del proceso de gestión de riesgos debe ser la base para determinar el **alcance de las medidas técnicas u organizativas requeridas** para controlar los riesgos de contaminación cruzada.

7.4.2.2. Medidas para evitar la contaminación cruzada:

Esto puede incluir, pero no se limita a lo siguiente:

- a. Instalaciones dedicadas de producción (locales y equipos).
- b. Áreas de producción autónomas que tengan equipos de proceso y sistemas de calefacción, ventilación y tratamiento de aire (HVAC) independientes. También puede ser deseable aislar ciertos servicios de aquellos utilizados en otras áreas.
- c. Diseño del proceso de producción, locales y equipos para minimizar las posibilidades de contaminación cruzada durante el proceso, mantenimiento y limpieza.
- d. Uso de "sistemas cerrados" para el procesamiento y transferencia de material/producto entre equipos.
- e. Uso de sistemas de barrera física, incluso aisladores, como medidas de contención.
- f. Eliminación controlada de polvo cerca de la fuente de contaminación, por ejemplo; a través de una extracción localizada.
- g. Dedicación de los equipos y de las partes en contacto con el producto o de las partes seleccionadas por más difíciles de limpiar (por ejemplo, filtros), dedicación de herramientas de mantenimiento.
- h. Uso de tecnologías desechables de un solo uso.
- i. Uso de equipos diseñados para facilitar la limpieza.
- j. Uso adecuado de esclusas y cascada de presiones para confinar el potencial contaminante transmitido por el aire dentro de un área especificada.

- k. Minimizar el riesgo de contaminación causada por recirculación o reentrada de aire sin tratar o insuficientemente tratado.
- l. Uso de sistemas de limpieza automática in situ de eficacia validada.
- m. Para las zonas comunes de lavado general, separación de las zonas de lavado de equipos, secado y almacenamiento.
- n. Dedicar completamente la instalación de producción o una zona autónoma de producción en base a producción por campañas (dedicada por separación en el tiempo), seguido de un proceso de limpieza de eficacia validada.

La verificación de la limpieza después de cada campaña de producto debe considerarse como una herramienta de detección para respaldar la eficacia de la aproximación de la gestión de riesgos de los productos que se consideren que presentan mayor riesgo.

- o. Dependiendo del riesgo de contaminación, la verificación de la limpieza de superficies sin contacto con el producto y la monitorización del aire dentro del área de producción y/o áreas contiguas con el fin de demostrar la eficacia de las medidas de control contra la contaminación transmitida por el aire o contaminación por transferencia mecánica.
- p. Mantener la ropa de protección específica dentro de las áreas donde se procesan los productos con alto riesgo de contaminación cruzada.
- q. Medidas específicas para el manejo de residuos, aguas de aclarado contaminadas y vestimenta sucia.
- r. Registro de derrames, acontecimientos accidentales o desviaciones de procedimientos.
- s. Diseño de los procesos de limpieza de locales y equipos de tal manera que los procesos de limpieza en sí mismos, no presenten un riesgo de contaminación cruzada.
- t. Diseño de registros detallados de los procesos de limpieza para asegurar la finalización de la limpieza de acuerdo con los procedimientos aprobados y uso de etiquetas del estado de limpieza en equipos y áreas de producción.
- u. Uso en base a campañas de zonas comunes de lavado general.
- v. Supervisión de la conducta de trabajo para asegurar la eficacia de la formación y el cumplimiento con los controles procedimentales pertinentes.

- w. Métodos analíticos validados para la detección de residuos de sustancias que lo requieran.

7.5. Operaciones de producción.

7.5.1. Generalidades.

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

Todas las operaciones de manejo de materiales y productos, tales como cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, despacho, procesado, envasado y distribución, deben efectuarse de conformidad con procedimientos o instrucciones escritas. Se debe mantener registro.

En todo momento durante el procesado, todos los materiales, recipientes con graneles o productos intermedios, equipos principales y cuando sea apropiado, las salas utilizadas deben ser identificadas con carteles o de otra forma, con indicación del producto o material que se está procesando, su actividad (si corresponde) y el número del lote aplicado a equipos y áreas. Si fuere apropiado, dicha indicación debe también mencionar la etapa en que se encuentra la producción.

El acceso al recinto donde se efectúa la producción debe limitarse al personal autorizado.

En las áreas de producción se debe de identificar el nombre del producto y número de lote que se va a elaborar y el nombre y número de lote del producto que se elaboró anteriormente.

7.5.2. Desviaciones y rendimientos.

Debe evitarse cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos. Cuando haya que efectuar alguna desviación, esta debe ser específicamente aprobada por el departamento asignado con participación de la Unidad de Calidad y el responsable del proceso.

Debe efectuarse el control de los rendimientos y la conciliación de las cantidades para asegurar que no haya discrepancias que superen los límites aceptables.

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

7.5.3. Controles durante el proceso.

Los controles durante el procesado se realizan mayormente dentro del área de producción y por personal capacitado. No deben presentar riesgo alguno para la calidad del producto. Las formas de ejecutar estos controles deben estar debidamente documentados y registrados. Se deben llevar a cabo y registrarse todos los controles durante el procesado y los controles ambientales.

Las áreas donde se procesan productos susceptibles deben ser sometidas periódicamente a operaciones de control microbiológico.

7.5.4. Equipos.

Deben adoptarse medidas destinadas a indicar la existencia de fallas en los equipos o servicios (la provisión de agua y gas para los equipos, por ejemplo). Los equipos defectuosos deben retirarse del uso hasta que el defecto haya sido corregido.

Los equipos de producción deben limpiarse de conformidad con procedimientos detallados por escrito y guardarse limpios y secos.

Los recipientes utilizados durante la producción o de algunos equipos a ser llenados deben limpiarse antes del llenado. Se debe prestar especial atención a la eliminación de contaminantes tales como fragmentos de vidrio y partículas metálicas.

Debe comprobarse que las tuberías y otros equipos destinados al transporte de productos de un área a otra estén conectados correctamente.

Las tuberías usadas para agua de calidad farmacéutica y, cuando sea apropiado, otras tuberías de agua deben ser sanitizadas y desinfectadas de conformidad con procedimientos escritos que detallen los límites de la contaminación microbiológica y las medidas que deban adoptarse.

Los equipos e instrumentos de medición, pesaje, registro y control deben someterse a servicios de mantenimiento y calibración a intervalos preestablecidos, y debe mantenerse un registro de estas operaciones.

Debe indicarse claramente las fechas en que se efectúan los trabajos de mantenimiento y calibración y las fechas en que se deba efectuar una re-calibración.

Las operaciones de mantenimiento y reparación no deben presentar ningún riesgo para la calidad de los productos. Para asegurar el funcionamiento satisfactorio de los instrumentos, éstos deben ser verificados diariamente o antes de su empleo. Con excepción de aquellos que formen parte de equipos que estuvieran previamente calificados

7.5.5. Operaciones de Acondicionamiento o Envasado.

7.5.5.1. Envasado.

Se debe reducir al mínimo el riesgo de contaminación cruzada o posibles mezclas de insumos en el trabajo con líneas de envasado en paralelo, mediante separación adecuada de las líneas y todas aquellas medidas requeridas para minimizar dichos riesgos.

Antes de iniciar las operaciones de envasado deben adoptarse medidas para asegurar que el área de trabajo, las líneas de envasado, las máquinas impresoras, y otros equipos estén limpios y libres de productos, materiales, o documentos previamente usados que no son necesarios para la nueva operación. Debe verificarse que dichas líneas estén aptas para su uso utilizando una lista de control apropiada. Esta operación debe registrarse.

El nombre y número de lote del producto que está manejando deben ser exhibidos en cada estación o línea de envasado. También se deben de exhibir el nombre y número de lote del producto que se envasó anteriormente

7.5.5.2. Etiquetado.

El etiquetado debe efectuarse lo más pronto posible después de las operaciones de envasado y cierre. Si se demora el etiquetado, se deben adoptar medidas apropiadas para asegurar que no haya confusión o error en el etiquetado.

Debe verificarse si es correcta la impresión (por ejemplo, de los códigos y fechas de caducidad), ya sea que se efectúe en forma independiente o como parte del proceso de envasado, y esa verificación debe registrarse. Si la impresión se efectúa manualmente, debe verificarse a intervalos regulares.

Se debe prestar especial atención cuando se utilizan etiquetas sueltas. Se prefiere las etiquetas en rollos.

El establecimiento debe verificar que durante el proceso de codificación no se efectúen sobreimpresiones, ni que las impresiones de esta información queden fuera de la línea del etiquetado.

Control de Calidad debe verificar que la etiqueta utilizada corresponda a la autorizada por la Autoridad Competente. Para los establecimientos que exporten medicamentos veterinarios, control de calidad debe asegurar que la etiqueta corresponda con la aprobada por la autoridad sanitaria del país destino.

Si bien la verificación por medios electrónicos automáticos de todas las etiquetas en la línea de producción puede ser útil para evitar errores, se debe controlar este sistema, cerciorándose de que los instrumentos de lectura electrónica de códigos, los contadores de etiquetas, u otros aparatos similares estén funcionando correctamente.

La información impresa o estampada en los materiales de envasado debe ser bien clara y no debe borrarse o desteñirse con facilidad.

7.5.5.3. Control de los productos en la línea de envasado.

Debe incluir como mínimo la verificación de lo siguiente:

- a. Si es apropiada la apariencia general de los envases.
- b. Si los envases están completos.
- c. Si se han usado los productos y materiales de envasado correctos.
- d. Si la sobreimpresión se ha hecho debidamente.
- e. Si es correcto el funcionamiento de los controles de línea.

Las muestras recogidas de la línea de envasado deben ser devueltas.

Los productos que se han visto involucrados en un acontecimiento inusual durante el envasado deben reintroducirse al proceso solamente después de que hayan sido inspeccionados, investigados y aprobados por personal autorizado. Se debe mantener un registro detallado de esta operación.

Si durante la conciliación se observa alguna discrepancia significativa o inusual entre la cantidad del producto a granel y los materiales de envasado impresos y el número de unidades producidas, el hecho debe investigarse hasta encontrar una explicación satisfactoria antes de autorizar la expedición de los productos.

Una vez completada una operación de envasado, todos los materiales de envasado que tengan el código del lote envasado deben ser eliminados según procedimiento y este hecho debe registrarse.

7.5.6. Reproceso.

Solo en casos excepcionales habrá de reprocesarse los productos de calidad inaceptable. Será permitido solamente si no se ve afectada la calidad del producto, si reúnen todas las especificaciones, y si se efectúa de conformidad con un proceso bien definido y autorizado, una vez realizada la evaluación de los riesgos existentes. Se debe registrar el reprocesado y asignarse un nuevo código o número al lote reprocesado.

8. Aseguramiento o Garantía de Calidad.

8.1. Generalidades.

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

8.2. Sistema de garantía de calidad.

El sistema debe asegurar que:

- a. Los productos veterinarios se diseñan y desarrollan de forma que se tenga en cuenta lo requerido por las Buenas Prácticas de Manufactura y las Buenas Prácticas de Laboratorio, disponiéndose de la documentación y registros correspondientes.
- b. Las operaciones de producción y control deben estar claramente especificadas y documentadas de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura.
- c. Las responsabilidades del personal directivo estén claramente especificadas, actualizadas, divulgadas y documentadas.
- d. Se tomen las medidas oportunas para que la producción, suministro, utilización de materias de primas y de materiales de acondicionamiento, y la selección y seguimiento de los proveedores sean correctos, y se verifique que cada entrega proviene de proveedores aprobados.
- e. Se realizan todos los controles necesarios de las materias primas y los productos intermedios y cualquier otro tipo de controles durante el proceso.
- f. El producto terminado se ha elaborado y controlado de forma correcta, según procedimientos definidos.
- g. Que cada lote de medicamento veterinario no se vende o suministra antes de que una persona autorizada lo haya liberado, de acuerdo a los requisitos de la autorización de comercialización.
- h. Que existen las medidas adecuadas para asegurar que los productos veterinarios sean almacenados y distribuidos de manera de que la calidad se mantenga durante todo el período de vida útil.

- i. Existe un procedimiento de auto inspección y auditoría de la calidad que evalúa periódicamente la efectividad y aplicabilidad del sistema de Aseguramiento de Calidad, así como la implementación de acciones que retornen al establecimiento a un estado de cumplimiento, en caso de desviación.
- j. Exista un plan maestro de validación y su cumplimiento.
- k. Contar con procedimientos de gestión de riesgo.
- l. Mantener la documentación relativa a los datos de origen utilizados en los procesos de los que sean responsables por el tiempo en que los productos o procesos estén vigentes. Por ejemplo: Validaciones, estudios de estabilidad, entre otros.
- m. El sistema de calidad deberá de abarcar a toda la empresa, por lo tanto, cada área, deberá contar con sus organigramas, procedimientos, programas de inducción y entrenamientos de su personal
- n. En todas las áreas, deberá de existir un plan de auditorías internas, los resultados de las auditorías y los reportes de seguimiento y cumplimiento de las desviaciones encontradas.

9. Control de Calidad.

9.1. Generalidades.

Control de calidad es la parte de las Buenas Prácticas de Manufactura que se refiere al muestreo, especificaciones y ensayos, como también a los procedimientos de la organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se realicen y que no se permita la circulación de materiales ni se autorice la venta o suministro de los productos hasta que su calidad sea confirmada como satisfactoria.

La evaluación de los productos terminados abarcará todos los factores pertinentes incluyendo las condiciones de producción, los resultados de los controles durante el proceso, revisión de la documentación de producción (acondicionamiento incluido), conformidad con la especificación del producto terminado y examen del producto acabado en su envase final.

Cada titular de una autorización de producción debe tener departamento o su equivalente de control de calidad.

Este departamento y su personal debe ser independiente de producción y estar bajo la autoridad de una persona con las cualificaciones y experiencia adecuadas y con uno o más laboratorios de control a su disposición.

Contará con los recursos adecuados para garantizar que todas las decisiones de control de calidad se realizan de forma efectiva y fiable.

Las principales obligaciones del jefe de control de calidad se resumen en el capítulo 2.

El personal de control de calidad tendrá acceso a las zonas de producción con fines de muestreo e investigación siempre que sea necesario.

9.2. Aprobación de los productos terminados.

La aprobación de cada lote de productos terminados, debe realizarlo el jefe del departamento de control de calidad, después de evaluar debidamente que dicho lote está conforme con las especificaciones establecidas.

Una vez aprobado el lote, la persona autorizada procederá a liberar el lote.

9.3. Equipos e instrumentos analíticos.

El departamento de control de calidad debe contar con el equipo necesario para realizar los análisis requeridos. En caso de no contar con equipo requerido para efectuar análisis específicos, debe contratar los servicios analíticos de un laboratorio externo debidamente autorizado.

9.4. Mantenimiento y calibración de equipos.

El departamento de control de calidad debe identificar los equipos que requiera control metrológico, debe establecer los equipos críticos y establecer la frecuencia de mantenimiento preventivo, verificación, calificación y calibración, a fin de asegurar su funcionamiento correcto y la validez de los resultados.

9.5. Documentación.

La documentación de laboratorio debe seguir los principios dados en el capítulo 6.

Cualquier documentación de control de calidad relativa a un lote debe conservarse como mínimo por un año luego de la fecha de vencimiento del producto fabricado, sea en forma física o digital.

El departamento de Control de Calidad debe tener a su disposición inmediata los siguientes documentos:

- a. Especificaciones.
- b. Procedimientos que describan el muestreo, el análisis, los registros (incluyendo las hojas de trabajo analíticas y/o cuadernos de laboratorio), el modo de registrar y de verificar, incluido el manejo de las contra-muestras del lote. Cuando corresponda, los procedimientos deben referenciar el origen del procedimiento.
- c. Procedimiento para la aprobación y rechazo de materiales y producto terminado.
- d. Procedimiento para el mantenimiento de instalaciones de control de calidad.
- e. Procedimientos y registros para la calibración/calificación de instrumentos y para el mantenimiento de los equipos.
- f. Procedimiento para la investigación de resultados fuera de especificaciones y fuera de tendencia.

- g. Informes y/o certificados analíticos.
- h. Datos del control ambiental (agua, aire y otros servicios), cuando sea necesario.
- i. Registros de validación de los métodos de ensayo, cuando sea aplicable. Algunos tipos de datos (por ejemplo, resultados de pruebas analíticas, rendimientos, controles ambientales) deben registrarse de una manera que permita realizar evaluación de tendencias. Cualquier resultado fuera de tendencia o fuera de especificaciones debe considerarse y ser objeto de una investigación.
- j. Además de la información incluida en la documentación del lote, deben conservarse otros datos originales como cuadernos y/o registros de laboratorio de forma que sea fácil su consulta.
- k. Procedimiento y programa de limpieza y sanitización de áreas del departamento.
- l. Cualquier otro procedimiento que sea necesario en el Departamento de Control de Calidad (procedimiento para el manejo y desecho de solventes, recepción, identificación, preparación, manejo y almacenamiento de reactivos y estándares, lavado de material de vidrio, etc.).
- m. Farmacopeas, espectros de referencia u otros textos de referencia.

9.6. Muestreo para Control de Calidad.

9.6.1. Generalidades.

Las muestras deberán ser representativas del lote de materiales o productos de los que se tomen. También podrán tomarse otras muestras para controlar la parte más delicada de un proceso (por ejemplo, inicio o final de un proceso).

El plan de muestreo usado debe justificarse basado en una evaluación de riesgos incluyendo criterios estadísticos. Para materias primas Ver 5.3.2. Muestreo de Materias Primas.

Los envases que contienen las muestras deben llevar una etiqueta que indique el contenido, el número de lote, la fecha de muestreo y los envases de los que se han tomado muestras. Deben estar firmadas por quien realizó el muestreo.

Deben manejarse de manera que se minimicen los riesgos de confusión y para proteger las muestras de condiciones de almacenamiento adversas.

9.6.2. Procedimiento de muestreo.

Debe describir como mínimo:

- a. El método de muestreo.
- b. El lugar en donde debe ser realizado el muestreo.
- c. La cantidad de muestra que debe tomarse.
- d. Tipo y condiciones del envase que debe utilizarse para la muestra.
- e. Identificación de los envases muestreados.
- f. Cualquier precaución especial a tener en cuenta en materiales con sensibilidades particulares. Ej. Muestreo de materiales estériles, sensibilizantes, tóxicos, etc.
- g. Traslado de la muestra.
- h. Los equipos que deben utilizarse.
- i. Instrucciones para la posible subdivisión de la muestra.
- j. Las condiciones de almacenamiento.
- k. Instrucciones de limpieza y almacenamiento de los equipos de muestreo.
- l. Disposición final de la muestra.

9.6.3. Muestras de retención.

Deben conservarse muestras de retención de cada lote de ingredientes activos y producto terminado hasta un año después de la fecha de expiración o por periodos más largos, según la legislación vigente en cada país, en cantidad suficiente para realizar dos análisis completos. Cualquier derogación del plazo debe ser justificada y acordada con la autoridad competente.

Los materiales de acondicionamiento deberán conservarse durante el periodo de validez del producto terminado.

Se deben conservar registros de trazabilidad de las muestras y deberán estar disponibles para su revisión por las autoridades competentes.

Los productos terminados (como se liberan a la venta) se conservarán en su empaque final y se mantendrán en las condiciones de almacenamiento según especificación del producto.

Para envases de producto terminado de volúmenes grandes, pueden conservarse muestras en envases más pequeños de las mismas especificaciones del envase original. Lo mismo se aplica, para muestras de retención de graneles o productos intermedios.

Para lotes con varias presentaciones puede conservarse la presentación de menor tamaño.

9.7. Metodología analítica.

Los métodos analíticos deberán estar validados.

Si el método utilizado es farmacopeico, deberá ser verificado.

Todas las operaciones de control descritas en la autorización de comercialización o en la documentación de registro deberán realizarse según fueron declarados. En caso de que la aplicación de la metodología de control de calidad la realice un laboratorio tercerista, deberá acordarse por contrato el método de análisis a aplicar.

Los resultados obtenidos se registrarán. Sobre los resultados de parámetros identificados como atributos de calidad o críticos deben evaluarse tendencias y deben comprobarse para asegurar que son coherentes entre sí. Todos los cálculos se examinarán detalladamente.

Los ensayos realizados quedarán registrados y los registros incluirán, al menos, los siguientes datos:

- a. Denominación del material o producto y, en su caso forma farmacéutica.
- b. Número de lote y, en su caso, fabricante y/o proveedor
- c. Referencias de las especificaciones y procedimientos de ensayos pertinentes
- d. Resultados de los ensayos, con observaciones y cálculos, y referencia a los certificados de análisis.
- e. Fechas de los ensayos.
- f. Iniciales de las personas que realicen y verifiquen los ensayos y los cálculos.
- g. Declaración inequívoca de aprobación o rechazo (u otra decisión sobre la consideración del producto), fecha y firma del responsable designado.
- h. Referencia a los equipos usados.

Todos los controles durante el proceso, incluso los realizados en la zona de producción por personal de producción, deberán llevarse a cabo de acuerdo a métodos aprobados por control de calidad y sus resultados quedarán registrados.

Deberá prestarse especial atención a la calidad de los reactivos de laboratorio, soluciones, material de vidrio, patrones de referencia y medios de cultivo. Estos materiales deben prepararse y controlarse de acuerdo a procedimientos escritos. El nivel de controles debe ser proporcional a su uso y a los datos de estabilidad disponibles.

Los reactivos de laboratorio, las soluciones, los patrones de referencia y los medios de cultivo se rotularán con la fecha de preparación y de apertura y la firma de la persona que los haya preparado. La fecha de caducidad de reactivos y medios de cultivo se reflejará en la etiqueta, junto con las condiciones específicas de almacenamiento. Además, en el caso de las soluciones volumétricas, se indicarán la última fecha de valoración y el último factor vigente.

Cuando sea necesario, deberá indicarse en el envase la fecha de recepción de cualquier sustancia utilizada en los ensayos (por ejemplo, reactivos, soluciones y patrones de referencia). Deberán seguirse las instrucciones de uso y almacenamiento. En algunos casos puede ser necesario realizar una prueba de identificación u otro ensayo para comprobar los reactivos en el momento de su recepción o antes de su utilización.

9.8. Estándares y materiales de referencia.

Debe establecerse que los estándares o materiales de referencia son adecuados para el uso al que se destinan.

Se debe declarar y documentar de manera clara su cualificación y su certificación para dicho uso.

Cuando existan patrones de referencia de compendio de un origen oficialmente reconocido (farmacopeicos), éstos deberán usarse preferentemente como patrones de referencia primarios, salvo que se justifique lo contrario de manera detallada (se permite el uso de patrones secundarios cuando su trazabilidad con patrones primarios se haya demostrado y documentado).

Los patrones secundarios, deben ser testeados con intervalos regulares para asegurar que aún cumplen con el proceso de estandarización aplicados. Debe definirse fechas de caducidad/re-análisis mediante procedimiento documentado y basado en bibliografía o datos científicos.

Los materiales de compendio (farmacopeicos) deben usarse según el propósito descrito en la monografía correspondiente, salvo que se autorice otro uso, por la autoridad nacional competente.

Patrones de referencia primarios preparados por el productor, deben ser testeados, liberados y almacenados como los patrones de referencia de origen oficial farmacopeicos.

Los estándares de referencia deben estar etiquetados por lo menos con:

- a. Nombre del material.
- b. Número de lote y codificación de control.
- c. Día de preparación (si corresponde).
- d. Periodo de validez.
- e. Potencia o pureza.
- f. Condiciones de almacenamiento de largo plazo.

Observación: Los estándares farmacopeicos u otros considerados primarios, pueden no tener la validez declarada en el rotulo, dado que su vigencia está determinada por las monografías oficiales y la información de los fabricantes.

9.9. Medios y cepas microbiológicas.

Los medios de cultivo deben prepararse de acuerdo con los requisitos del fabricante del medio, salvo que científicamente se justifique. La idoneidad de todos los medios de cultivo debe verificarse antes de su uso.

La caducidad al uso de los medios de cultivo debe establecerse, documentarse y justificarse científicamente.

Los medios y las cepas microbiológicas usados deben descontaminarse y/o inactivarse según un procedimiento normalizado y se eliminarán de manera que se prevenga la contaminación cruzada y se contengan los residuos.

El laboratorio debe asegurar que la disposición final de los medios y cepas, se realice de acuerdo a la normativa de cada país.

9.10. Animales utilizados en ensayos.

El uso de animales, quedará restringido a aquellas pruebas en que sea estrictamente necesario su uso y que no exista alguna prueba “in vitro” que pueda sustituirla. Los animales utilizados para comprobar componentes, materiales o productos, se mantendrán en cuarentena antes de su utilización, cuando así convenga. Estos animales se mantendrán y controlarán de forma que quede garantizada su idoneidad

para el uso previsto. Los animales estarán identificados y se llevarán registros adecuados que reflejen las circunstancias de su utilización. Todos los animales utilizados en ensayos de laboratorio deben ser tratados acorde a lo establecido por la OMSA y cumpliendo con lo que establece las reglas del bienestar animal.

10. Producción, almacenamiento y/o análisis por contrato.

10.1. Generalidades.

La producción, almacenamiento y análisis por contrato debe definirse, aprobarse y controlarse correctamente. Debe existir un contrato por escrito entre el contratante y el contratista (contratado) en el que se establezcan claramente las obligaciones de cada parte. El contratista deberá estar habilitado para la actividad que va a desempeñar.

10.2. Contratos a terceros.

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

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

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

10.2.1. Contenido del contrato.

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

- a. Las partes que se refieran a aspectos técnicos deben ser redactadas por personas competentes y autorizadas.
- b. Aceptación del cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura, almacenamiento, clínicas y/o de laboratorio.
- c. Debe especificar las responsabilidades del contratante y del contratista con relación a la adquisición, ensayo y expedición de los materiales; de la producción y control de calidad, incluyendo el control durante el proceso; y del muestreo y análisis.
- d. Debe describir el manejo de materias primas, material de acondicionamiento, gránulos y producto terminado, en caso de que sean rechazados.

- e. Permitir el ingreso del contratante a las instalaciones del contratista (contratado), para auditorias.
- f. Listar cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato.

10.2.2. De la inspección a las instalaciones del contratista.

En caso de análisis, producción y/o almacenamiento por contrato, el contratista (contratado) debe aceptar que puede ser inspeccionado por la Autoridad Competente.

10.2.3. De las responsabilidades del contratante.

El contratante debe asegurarse que el contratista (contratado):

- a. Cumpla con los requisitos legales, para su funcionamiento.
- b. Cumpla con las Buenas Prácticas de almacenamiento, de laboratorio y/o clínicas. Cuenten con instalaciones, condiciones, equipamiento y documentación apropiados. Cuenten con personal con conocimientos y experiencia para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo contratado.
- c. Posea certificado vigente o en proceso de renovación de Buenas Prácticas de Manufactura.
- d. Entregue los productos y los materiales cumpliendo con las especificaciones correspondientes y que han sido aprobados por una persona autorizada.

El contratante habrá de facilitar al contratista toda la información necesaria para llevar a cabo correctamente todas las operaciones previstas en el contrato, conforme a la autorización de la comercialización y cualquier otro requisito legal. El contratante debe asegurarse de que el contratista tiene pleno conocimiento de todos los problemas relacionados con el producto, el trabajo, y las pruebas, que pudieren poner en peligro las instalaciones, equipos, personal, otros materiales u otros productos.

10.2.4. De las responsabilidades del contratista (contratado).

- a. Cumpla con los requisitos legales, para su funcionamiento. Para que un fabricante pueda llevar a cabo la producción contractual de productos, debe contar con la autorización respectiva.
- b. El contratista debe contar con instalaciones, equipos, conocimiento y experiencia suficientes para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo que le asigne el contratante.
- c. El contratista no podrá ceder a un tercero en todo o en parte, el trabajo que se le ha asignado por contrato sin la previa evaluación y aprobación por el contratante. Los acuerdos entre el contratado y cualquier tercero deberán

asegurar que la información y conocimiento, incluyendo la que surja de evaluaciones de la adecuabilidad del tercero, estén disponibles de la misma manera que entre el contratante y contratado originales.

- d. El contratista debe abstenerse de llevar a cabo cualquier actividad que pueda modificar la calidad del producto fabricado y/o analizado para el contratante.

11. Validación.

11.1. Generalidades.

De acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura, cada organización debe identificar las tareas de calificación y validación necesarias para probar que los aspectos críticos de sus actividades específicas están controlados.

Los elementos clave de un programa de calificación y validación deben estar claramente definidos y documentados en un plan maestro de validación.

Los procesos y procedimientos deben establecerse en base a los resultados de la validación realizada.

Debe existir un comité responsable de coordinar e implementar el plan maestro y todas las actividades de validación y es recomendable que existan equipos conformados por expertos en los diferentes aspectos a validar.

La responsabilidad de realizar la validación debe estar claramente definida.

11.2. Protocolos e informes.

Deben existir protocolos de validación que describan el procedimiento a seguir para la realización de la validación y rango de cumplimiento con la referencia (si corresponde) y un informe final o dictamen que resuma los resultados y conclusiones obtenidas. Los mismos deben estar debidamente autorizados y archivados.

El compromiso de mantener el estado de validación continua debe estar establecido en los documentos relevantes de la organización, como el manual de calidad o el plan maestro de validación.

11.3. Calificación y validación.

La calificación y validación deben establecer y proporcionar evidencia documental de que:

- Las instalaciones, los servicios de apoyo y los equipos operan de acuerdo con sus especificaciones de diseño (calificación operativa u OQ).
- Un proceso específico produce consistentemente un producto que cumpla con sus especificaciones predeterminadas y atributos de calidad (validación de proceso o PV, también llamada calificación de desempeño).

Dentro de estas calificaciones y validaciones deben incluirse:

- a. Equipos de producción y control de calidad.
- b. Métodos analíticos.
- c. Procesos de producción de no estériles, procesos de producción de estériles y procedimientos de limpieza. Estos deben estar validados, siendo priorizados según análisis de riesgo.
- d. Sistemas de agua.
- e. Sistemas de aire.
- f. Sistemas de generación de vapor.
- g. Instalaciones.
- h. Sistemas informáticos, cuando aplique.

Cualquier aspecto de la operación, incluidos los cambios significativos en las instalaciones, servicios, equipos o procesos, que pueda afectar la calidad del producto, directa o indirectamente, debe ser calificado o validado según corresponda. Sin embargo, las validaciones existentes podrán utilizarse si cumplen con los estándares regulatorios para evitar redundancias.

La calificación y la validación no deben considerarse ejercicios únicos. Luego de la primera implementación, debe seguirse un programa de revisión periódica. La frecuencia se definirá, según requisitos del equipo, servicio o instalación.

12. Quejas, reclamos y retiro de productos.

12.1. Generalidades.

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

12.2. Información a las autoridades competentes.

Todas las medidas que considere aplicar un establecimiento, en caso de queja, reclamo o retiro que afecten la calidad, seguridad y eficacia del producto, debe ser informada por el titular del registro a la autoridad competente.

12.3. Reclamos.

Los procedimientos deben indicar el cargo del departamento responsable de atender las quejas y reclamos, y de decidir cuales medidas deben adoptarse en conjunto con personal de otros departamentos que la asistan en esta tarea.

El titular del registro debe contar con procedimientos escritos para el manejo de productos devueltos por quejas o reclamos. Este debe incluir como mínimo lo siguiente:

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

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

Todas las decisiones y las medidas tomadas como resultado de quejas o reclamos deben ser registradas y cuando sea aplicable, referenciadas a los registros de producción del lote.

Los registros de quejas y reclamos deberán revisarse periódicamente para buscar cualquier indicación de problemas específicos o repetitivos que requieran acción especial y el eventual retiro de productos comercializados.

12.4. Retiros de Productos del Mercado.

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

Debe asignarse un responsable de la coordinación independiente del departamento de ventas. La ejecución del retiro de productos se debe realizar de acuerdo a un procedimiento escrito. El responsable del retiro debe tener fácil acceso a los registros de distribución.

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

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

Se deben realizar ejercicios periódicos de simulacros a fin de verificar la validez y rapidez de los procedimientos de la empresa para el retiro del producto del mercado, la empresa debe realizar los ajustes necesarios para que se reduzca cada vez, el plazo de respuesta.

13. Auto inspección y auditorías de calidad.

13.1. Auto inspección.

Se debe definir un procedimiento y un programa de auto inspección para verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura y emitir un informe que incluya los hallazgos, resultados y conclusiones.

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

La auto inspección debe efectuarse en forma regular con frecuencia definida por análisis de riesgo y por lo menos una vez al año en áreas de Calidad y Producción. Se podrán hacer en forma parcial garantizando que, a lo largo del plazo definido, todos los departamentos de la empresa que tengan impacto en Buenas Prácticas de Manufactura han sido auditados

El personal asignado para realizar la auto inspección debe ser un grupo de expertos en sus respectivos campos y tener conocimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura con el fin de evaluar de forma objetiva todos los sistemas.

13.2. Auditorías de la calidad.

Como complemento de las auto inspecciones pueden realizarse auditorías de calidad.

La auditoría de calidad consiste en la evaluación de la totalidad o parte de un sistema de calidad con el propósito específico de mejorarlo.

De llevarse a cabo las auditorías de calidad, se debe definir un procedimiento y un programa de auditorías. Debe emitirse un informe que incluya los hallazgos, resultados y conclusiones.

Una auditoría de calidad suele ser realizada por especialistas externos o independientes o por un equipo designado por la dirección para este fin. Estas auditorías también pueden extenderse a los proveedores y contratistas, como mínimo a aquellos definidos como críticos.

Las competencias del personal asignado para realizar la auditoría deben estar claramente definidas y documentadas.