



**RED PANAMERICANA DE ARMONIZACIÓN DE LA REGLA-  
MENTACIÓN FARMACÉUTICA**

**GRUPO DE TRABAJO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFAC-  
TURA**

**Noviembre, 2008**



## RED PANAMERICANA PARA LA ARMONIZACIÓN DE LA REGULACIÓN FARMACÉUTICA

### Árbol de Decisiones para la puesta en práctica de la Guía de Verificación de Buenas Prácticas de Manufactura<sup>1</sup>

#### Antecedentes / Justificación

La IV Conferencia Panamericana de la Red recomendó a las Autoridades reguladoras la elaboración de un Plan Nacional de Implementación de los aspectos previstos en la Guía de Verificación de BPM, lo que llevará al país a asegurar la aplicación de las normas internacionales de BPM legalmente adoptadas. La implementación de la Guía de Verificación apoya el cumplimiento de las normas de BPM de OMS según Informe #32 y actualizaciones al 2003, fecha de elaboración de la Guía.

También fue recomendado que el Plan Nacional se realice a través de consultas públicas con la participación de todos los actores en particular a la industria farmacéutica. Esto se hace necesario por cuanto este es el sector que deberá aplicar los requerimientos tecnológicos para dar cumplimiento a las normas de BPM legalmente adoptadas por el país. Es recomendable también la participación del sector educativo debido a que la implementación de los avances tecnológicos requiere de recursos humanos actualizados técnica y científicamente. Las universidades, los colegios de profesionales y otras instituciones educativas son las mejores aliadas, tanto de las autoridades reguladoras como de la misma industria, en la formación y en la actualización de los recursos humanos a través de planes de estudio y en la estructuración y desarrollo de cursos, seminarios, talleres de carácter educativo. Otros sectores tales como asociaciones de pacientes o de consumidores aportan puntos de vista útiles tanto al diseño del Plan como a establecer prioridades.

La Conferencia también recomendó que dicho Plan forme parte de una política industrial de desarrollo local y de una política nacional de salud. La planificación del Plan Nacional en el marco de una política industrial nacional y regional analizará la posibilidad de otorgar créditos blandos, de exoneraciones arancelarias, u otras formas de apoyo financiero según sea el plan industrial de ese sector en el país y en la región. Deberá tomarse en cuenta la participación y tamaño del mercado nacional así como las posibilidades de participar en mercados internacionales. Se hace indispensable que este Plan Nacional sea desde su principio concebido en el

<sup>1</sup> La Guía de Verificación de BPM fue adoptada por la Red PARF en la IV Conferencia.

marco de una política nacional de salud. Las prioridades de salud pública, de acceso por parte de la población a medicamentos de calidad, así como el compromiso del Estado de garantizar la calidad de todo medicamentos que se fabrique en el país, es la base de sustentación del Plan Nacional para implementar las normas de BPM. Otros factores considerados en las políticas de salud que aportan condiciones que influyen el logro o fracaso de un Plan Nacional, esta la política de precios de los medicamentos, las estrategias de compras nacionales principalmente para abastecer la red oficial de servicios de salud, y la normativa regulatoria en áreas adicionales a las BPM, tales como la farmacovigilancia, la Bioequivalencia, la promoción y publicidad.

Finamente se recomendó que el Plan Nacional cuente con tiempos definidos para su implementación. El otorgamiento de plazos para el cumplimiento de las BPM deben tomar en cuenta dos factores principales: la salud de la población y su derecho a tener acceso a medicamentos de calidad, seguros y eficaces. El segundo factor son las presentes condiciones del sector industrial. Estos dos factores permiten definir prioridades en la implementación de la Guía de Verificación de BPM.

El GT/BPM, considerando las diferencias entre los niveles de desarrollo de la industria farmacéutica en la región y entre las realidades políticas y económicas de los países de las Américas, consideró necesario definir un Árbol de Decisiones que oriente a los países en como aplicar estas normas y a definir prioridad de las acciones a seguir. El documento esta orientado a guiar a las ARN y a la industria farmacéutica en priorizar las exigencias de las normas. Sin embargo, se estima que la aplicación de las prioridades según se presentan en este documento tenga la flexibilidad que la realidad nacional requiera.

Este documento esta basado en una propuesta realizada en Venezuela y en la resolución 01267 del 2/8/2001 de Colombia. El documento, preparado por los miembros del GT de BPM de la RED PARF, fue aprobado en la VI reunión del grupo (marzo 2006) y actualmente está disponible en la página web de la RED PARF. Los comentarios que se reciban de público serán considerados por el GT en la elaboración de la versión final.<sup>2</sup>

### **Árbol de Decisión**

Esta propuesta parte de la base de que un sistema de gerencia de calidad existe sólo cuando todos los elementos del Plan Nacional para implementar la Guía de Verificación se han llevado a cabo. Para ello, toda empresa debe adoptar definiciones internacionales de conceptos básicos tales como: Sistema de calidad, Garantía o aseguramiento de calidad, Control de calidad y Política de calidad.<sup>3</sup>

---

<sup>2</sup> La versión final será sometida a consideración de la V Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica estimada para Noviembre 2007

<sup>3</sup> Ver GLOSARIO de términos.

Hay dos elementos básicos de la función gerencial de una empresa farmacéutica que deben ser considerados: Una infraestructura de trabajo y un sistema de calidad. La estructura organizacional incluye los procedimientos, procesos y recursos. Una empresa necesita tener un plan para desarrollar todos estos elementos y una afirmación de su intención de llevar a cabo ese plan. Cualquier empresa u organización que fabrique productos farmacéuticos debe mostrar que cuenta con una estructura y una organización dedicada a fabricar los productos correctamente. Esta estructura debe tener el respaldo del personal directivo de mayor jerarquía en la empresa para estar seguro que tendrá éxito.

La implementación de las acciones de una política de calidad en forma sistemática en una empresa la llevará a garantizar la calidad, la que debe convertirse en un instrumento de gestión. Una parte importante de las acciones sistemáticas es la disponibilidad de un sistema completo de los procedimientos operativos estándar, conocidos como POEs. Estos procedimientos describen todas las medidas que necesitan tomarse de una manera estandarizada, lo cual significa que todos los que participan en la fabricación farmacéutica tienen un manual de los procedimientos que les indica la manera en que deben hacer su trabajo.

Se sugiere que la implementación del plan de adecuación de los requerimientos de la Norma de BPM a empresas que ya están en funcionamiento (operando) a cumplirse en dos fases. Este Plan de adecuación no es aplicable a empresas que se inician en la manufactura farmacéutica ya que en estos casos las exigencias de ambas fases se convierten en una sola y todos los requerimientos deben darse antes de iniciar operaciones.

### **Primera fase**

La primera fase cubre aspectos del Sistema de Calidad Farmacéutica, de la Infraestructura y de un Plan Maestro de Validación. Los ítems descritos se proponen sean implementados en la primera fase de adecuación. Los tiempos para implementar esta primera fase varían según la situación de la industria en los países; sin embargo todos deben fijar plazos para su cumplimiento.

#### **1. Sistema de Calidad Farmacéutica**

Responsabilidad de la Alta Dirección de la calidad de los medicamentos que fabrica y distribuye la Empresa (Política de Calidad, objetivos y metas de calidad) que avale el compromiso formal del Director General de la empresa;

La política, los objetivos y las metas de calidad deben ser un compromiso de toda la plantilla de ejecutivos: directores, gerentes y ser difundidos a todos los niveles de la organización.

Nombramiento de un profesional idóneo (con experiencia) para gestionar el Sistema de Calidad dedicado a tiempo completo a la Gestión de Calidad.

El Gerente a cargo de la Gestión de Calidad, debe establecer, hacer seguimiento continuo y evaluar periódicamente el Sistema de Calidad.

Incluir en la evaluación la medición de objetivos y metas de calidad y los resultados deben difundirse a la alta dirección y a los demás involucrados.

Debe existir completa independencia entre el responsable de Control de Calidad y el responsable de la Producción.

Contratar personal calificado y experimentado para los puestos claves relacionados con la Producción, el Control de Calidad y el Aseguramiento de la Calidad.

Capacitación inicial y continua del Personal a todos los niveles de la Organización.

Realizar auto inspecciones periódicas contar con un cronograma de acciones correctivas, dar seguimiento e informar a la alta dirección sobre el estado de cumplimiento de las BPM.

Realizar auditorias a proveedores (Insumos y Productos) antes de considerarlos aprobados como suplidores.

Realizar auditorias a los terceros (fabricación y/o control de calidad) antes de ser aprobados como contratistas.

Realizar un cronograma de actividades que incluya un plan maestro de validación el cual deberá actualizarse al menos cada seis meses.

Conformidad de los documentos maestros (Fabricación, Empaque, Control de calidad) con los documentos respectivos aprobados para el otorgamiento de la licencia de comercialización (registro farmacéutico/autorización de comercialización).

Todos los documentos generados en la empresa deben estar aprobados por los expertos responsables y mantenerse vigente: fórmulas maestras, métodos maestros, instrucciones de trabajo, Procedimientos operativos estándar "POEs" y otros relacionados.

Todos los POEs e instrucciones de trabajo deben ser difundidos a los responsables involucrados y a los usuarios (ver listado anexo como orientación).

Debe existir una lista aprobada de los responsables y usuarios de cada documento.

Todos los procesos, procedimientos, actividades y controles deben realizarse según los documentos correspondientes y ser objeto de anotaciones, cálculos, etc.; en el momento preciso de realizarlos, dejando registros de los mismos con la firma del operador y la fecha de realización.

Cualquier desviación observada durante los procesos de manufactura debe ser objeto de una investigación antes de proceder a realizar cualquier cambio.

Todos los cambios relacionados con la calidad de los medicamentos (procesos, métodos, fórmulas, equipos de producción y control, instalaciones, Sistemas de apoyo crítico etc.) deben ser objeto de un "Control de Cambio".

Todos los cambios deben ser aprobados por personal autorizado y el responsable de la gestión de calidad.

Cualquier desviación, reproceso, rendimiento, resultados analíticos, y registros en general relacionados con un lote de producto debe formar parte de la historia técnica del lote.

Ningún producto debe ser liberado para su distribución y/o comercialización si antes no fue revisado y considerado conforme la historia técnica del lote y de acuerdo a especificaciones autorizadas para la comercialización en el registro sanitario.

Debe existir un registro de distribución de cada lote que haya salido de la empresa para ubicar con facilidad el lugar donde fue distribuida cada unidad del mismo.

Debe existir un sistema idóneo para recolección inmediata de productos cualquiera sea el lugar donde haya sido distribuido incluyendo diferentes países.

El Ministerio de Salud debe ser informado de inmediato sobre cualquier defecto de un producto que ponga en riesgo la calidad seguridad y eficacia de este.

Sistema de Agua Validado a fin de mantenerlo dentro de las especificaciones físico-químicas y microbiológicas requeridas para cada tipo de agua.

Debe haber un sistema de validación de los procesos asépticos: fabricación de productos estériles, que incluya la calificación de los equipos y la prueba del media fill de acuerdo con la farmacopea oficial.

Debe haber un proceso de validación de procesos de limpieza y de sus métodos de análisis para determinación de trazas.

## 2. Infraestructura

Las siguientes son características de las áreas de producción con la que se debe cumplir en la primera etapa.

Techos paredes y pisos lisos, de materiales que no desprendan partículas, fácilmente lavables y sanitizables, drenajes antireflujo, ángulos sanitarios.

Áreas aisladas mediante: ventanas cerradas, esclusas para materiales y productos, esclusas para personal, vestuarios para el personal.

Sistema de ventilación que provea aire de la calidad requerida (aire filtrado de acuerdo al tipo de área asignada),

Circuitos específicos para materiales y productos.

Circuitos específicos para el personal, acorde con el tipo de producto y proceso a realizar.

Temperatura y humedad regulada de acuerdo al tipo de productos e insumos.

Control ambiental: partículas viables y no viables dentro de las especificaciones.

Calibración de los instrumentos de medición.

## 3. Plan Maestro de Validación

La Planta debe hacer un plan de validación y re-validación periódica o cuando haya un cambio importante para asegurar que se pueda obtener los resultados deseados. Este cronograma comienza en la 1era fase y continúa aún después de la última fase ya que es un mejoramiento continuo. Se debe hacer seguimiento al cumplimiento del cronograma que se presente a las autoridades prioritariamente en los aspectos siguientes:

Calificación del personal.

Planificación e inicio de la validación de métodos analíticos.

Validación y re-validación del proceso aséptico (Media Fill), a ser cumplido cada año.

Validación de la limpieza (métodos analíticos, trazas) a ser revisados cada año.



## **RED PANAMERICANA PARA LA ARMONIZACIÓN DE LA REGLAMENTACIÓN FARMACÉUTICA**

### **GRUPO DE TRABAJO EN BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA**

#### **INFORME SOBRE ACTIVIDADES EDUCATIVAS PRESENTADO A LA V CONFERENCIA PANAMERICANA SOBRE ARMONIZACIÓN DE LA REGLAMENTACIÓN FARMACÉUTICA**

##### **ANTECEDENTES**

1. La II Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica realizada en noviembre 1999, concluyó que: las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) eran una actividad prioritaria a desarrollar en los países de las Américas y en esta misma reunión con el apoyo de FDA se institucionalizó el programa de capacitación sobre BPM.
2. A la III Conferencia ( 2002) El Grupo de Trabajo de BPM (GT/BPM) presentó en informe sobre las actividades realizadas:
  - 2.1. 2 talleres a nivel regional, utilizando como material educativo las guías de la FDA traducidas al español y presentaciones elaboradas por los docentes de FDA y la Universidad de Puerto Rico.
  - 2.2. 8 Talleres nacionales de BPM utilizando los módulos educativos desarrollados por la OMS., basados en el informe 32.

En la III Conferencia Sanitaria Panamericana se reconoció el esfuerzo realizado por el Grupo de Trabajo de Buenas Prácticas de Manufactura) GT/BPM) y se solicitó continuar con las actividades de capacitación como prioridad para la implementación de las BPM. Así mismo reconoció que el cumplimiento de las BPM continúa siendo un reto para la armonización en toda América, recomendando a los grupos subregionales con el fin de facilitar las negociaciones y optimizar el proceso de capacitación solicitar al Grupo de Trabajo de BPM su contribución en sus procesos de armonización.

3. El grupo de trabajo de BPM (GT/BPM), presentó a la IV Conferencia, (2 a 4 de marzo de 2005). Las actividades realizadas entre otras:

- 3.1. Diez y ocho (18) cursos nacionales sobre Buenas Prácticas de Manufactura en el mismo número de países latinoamericanos y uno (1) a nivel subregional, en el Caribe.
- 3.2. 4 Cursos sobre Validación de procesos (Guatemala, Dominicana, Cuba y Chile)
- 3.3. El documento *Guía de Verificación de Buenas Prácticas de Manufactura para la industria farmacéutica*, y la Conferencia recomendó la adopción del mismo tal como fue presentado por el Grupo de Trabajo de BPM de la Red PARF

## ACTIVIDADES EDUCATIVAS REALIZADAS EN EL PERÍODO

### 4. Informe para la V Conferencia

Las actividades realizadas en este período, bajo la dirección de la Doctora Rosario D'Alessio, estuvieron enmarcadas dentro de las recomendaciones dadas en la IV Conferencia al GT/BPM entre otras:

- *”Continuar apoyando el desarrollo de programas de capacitación en BPM dirigidos a inspectores e industria, principalmente en el uso y aplicación de la Guía de Verificación de BPM y de otros aspectos específicos de interés de las BPM, de acuerdo con un plan regional aprobado por el CD de la Red PARF;*
- *Incluir en su Plan de Trabajo el prestar asesoría directa a los países que manifiesten compromiso en la adopción de la Guía de Verificación de BPM ;*
- *Elaborar un árbol de decisiones para la puesta en práctica de la Guía;*
- *Que de seguimiento a la adopción y evaluación de la incorporación de la guía en la normativa nacional de los países y su adopción en los grupos de trabajo sub-regionales, ”*

#### 4.1. Actividades realizadas

- Reunión en julio de 2005 de docentes y miembros del GT/BPM, organizada por la Doctora Rosario D'Alessio, con dos objetivos:
- Construir un programa educativo para difundir la Guía tomando en consideración la Guía misma, los módulos educativos de BPM de la OMS, los de la FDA y otro material que aporten los docentes.

El logro de este objetivo fue del 100%

- Diseñar la estrategia que se utilizará para implementar el programa educativo y un cronograma de implementación del mismo a nivel nacional.
- Una vez estructurado el curso se hizo una prueba piloto en Guatemala y se programaron 13 cursos más.

Entre 2006 y 2007 se realizaron 12 cursos, logrando la meta en un 86%.

Este curso fue muy bien evaluado y considerado como excelente para la formación de inspectores de BPM.

- Se trabajó en la estructura de un curso sobre IFA en conjunto con la ICH, que debería ser realizado en marzo del 2007. El logro fue parcial, se entregó una propuesta de material didáctico para ser revisado por la contraparte y desconozco si hubo o no retroalimentación a la propuesta.
- Se dio apoyo parcial a cursos nacionales organizados conjuntamente por la academia y el sector regulatorio, caso de Chile y Bolivia que replican los cursos de BPM y Validación de procesos con regularidad.
- El árbol de decisiones para la implementación de BPM y utilización de la guía, se presentó ante las autoridades regulatorias como documento de prueba para recibir aportes y comentarios, antes de elaborar la versión final.

Este documento en Bolivia fue analizado y revisado y enviaron sus opiniones, es un documento importante para las empresas que se inician en el proceso de BPM y para los países cuyas AR deben fijar plazos para el cumplimiento de BPM.

- En lo relacionado con el *seguimiento a la adopción y evaluación de la incorporación de la guía en la normativa nacional de los países y su adopción en los grupos de trabajo sub-regionales,* en dos países Bolivia y Venezuela, la guía fue adoptada como un documento oficial. En la mayoría de los países se utiliza como un documento de consulta y apoyo a las guías nacionales, porque es un muy coherente y armónico que permite hacer la inspección desde un punto de vista general y con un cubrimiento amplio de los aspectos fundamentales considerados en el informe 32 Anexo 1 sobre BPM.

Validación de Productos Críticos (a determinar de acuerdo al tipo de acción farmacológica, el volumen de venta; la reactividad del principio activo; etc.). Realizarla según lo establecido en el Informe 34.

Toma de medidas correctivas después de la Validación, para el control completo de los procesos ya validados: ajustes de áreas, equipos, métodos de manufactura, métodos de análisis, métodos de limpieza, documentos.

## **Segunda Fase**

La segunda fase abarca la adecuación de sistemas de ventilación, calificación de equipos y validación; y los sistemas críticos. Esta fase no debe entenderse que se realiza una vez finalizada la primera ya que muchos de estos aspectos son críticos y pueden implementarse en paralelo a lo previsto en la primera fase. También se sugiere acordar tiempos de cumplimiento. La segunda fase incluye:

### 1. Adecuación del Sistema de Ventilación; Calificación y Validación.

Sistema de ventilación que provea aire de la calidad requerida (aire filtrado de acuerdo al tipo de área asignada), control ambiental dentro de especificaciones.

Calificación de los equipos

Control ambiental dentro de especificaciones.

Calificación de los sistemas de apoyo crítico. La calificación de agua se inicio en la primera fase. Continuar con aire, vapor puro (si aplica) y luego aire comprimido.

Validación de métodos analíticos que se programaron en la 1era fase y continuarán hasta después de la última fase dándole prioridad a los productos que se consideren críticos.

La priorización de los productos debe ser dada por el tipo de producto que fabrica cada empresa. Se sugiere el siguiente orden de prioridad en este grupo de productos. La prioridad puede cambiar en función de la existencia (producción) de otros productos:

- Penicilínicos estériles,
- Parenterales de gran volumen,
- Productos estériles parenterales de pequeño volumen (10ml o menos),
- Productos estériles no parenterales (oftálmicos, implantes, tabletas estériles),
- Penicilínicos no estériles,
- Sustancias endocrinas de tipo sexual (andrógenos y estrógenos),
- Citostáticos-citotóxicos,
- Biológicos,

- Cefalosporinas,
- Esteroides (glucocorticoides, mineralocorticoides),
- Aerosoles,
- Semisólidos (cremas, lociones, ungüentos supositorios y óvulos),
- Líquidos orales no estériles (soluciones, jarabes emulsiones suspensiones elixires),
- Formas sólidas (polvos, granulados, comprimidos, capsulas, grageas, tabletas vaginales,
- Cápsulas de gelatina blanda.

Validación de los procesos de producción estériles y luego a los no estériles.

Validación de los Procesos de Producción de los demás productos.

Validación de Procesos Asépticos (Media Fill). Esta validación se repite en la segunda fase pues debe hacerse al menos dos veces cada año.

Toma de medidas correctivas después de la Validación, para el control completo de los procesos ya validados: ajustes de áreas, equipos, métodos de manufactura, métodos de análisis, métodos de limpieza, documentos.

## 2. Sistemas de apoyo crítico

Mientras se realizan los ajustes necesarios, la empresa debe tener los sistemas de apoyo crítico bajo control fisicoquímico, microbiológico y otros, de manera tal de no afectar la calidad de los productos.

### Sistema de agua:

Materiales de construcción

Circuito cerrado: tipo de válvulas, abrazaderas, codos, clams, soldaduras, manómetros, medidores de temperatura etc.

Capacidad de producción.

Sistema para agua purificada.

Sistema para agua para Inyectables (Agua PPI)

Tanques con recirculación y temperaturas adecuadas para minimizar el crecimiento microbiano.

Control sistemático de iones y microorganismos.

Mantenimiento preventivo.

### Sistemas de aire

Sistema de ventilación que provea aire de la calidad requerida (aire filtrado a través de filtros de alta eficiencia de acuerdo al tipo de clasificación asignada).

Diferenciales de presión adecuados (presión negativa o positiva en cascada, según lo crítico de la operación).

Las áreas de producción farmacéutica deben cumplir al menos la clasificación siguiente de acuerdo al número de partículas individuales por volumen de aire:

- Clase 100: conteo de partículas no es mayor de 100/pie cúbico de un tamaño mayor o igual a 0.5 micras
- Clase 10.000.: conteo de partículas no es mayor de 10.000/pie cúbico de aire, de un tamaño mayor o igual a 0.5 micras y no más de 70 mayores o iguales a 5.0 micras
- Clase 100.000: conteo de partículas no es mayor de 100.000/pie cúbico de aire de un tamaño mayor o igual a 0.5 micras y no mas de 700 partículas mayores o iguales de 5 micras.

Las áreas de producción farmacéutica deben cumplir las especificaciones de temperatura y humedad requerida de acuerdo al tipo de producto a fabricar.

#### Vapor puro.

Debe ser fabricado según las especificaciones del mismo.

#### Aire comprimido

Sistema de aire comprimido libre de aceite, agua y microorganismos.

#### Métodos Analíticos

Validación de los métodos analíticos y de los procesos de producción dándoles prioridad a los más críticos.

#### Fabricación de productos especiales

Áreas especiales y/o condiciones diferentes para la manufactura de productos según lo indica en el informe 32 (y actualizaciones) de OMS.

En el evento en que el laboratorio farmacéutico no disponga de edificaciones separadas, se podrá manufacturar en la misma edificación, pero en áreas totalmente segregadas del resto de productos de la empresa, entendiéndose que éstas son instalaciones físicas independientes de otras áreas de producción, incluidos sistema y manejo de aire independiente y acceso de personal y de materiales independientes, manejo de vestimenta y entrenamiento apropiado, que incluya normas, procedimientos y precauciones para el personal que labora en dichas áreas.

Adicionalmente, deberán existir áreas independientes para el envasado (empaque) de los productos; áreas para el almacenamiento de materias primas activas y excipientes, materiales de envasado, y almacenamiento de Productos Terminados.<sup>4</sup>

---

<sup>4</sup> En algunos países ya se está pidiendo completa independencia (es decir edificaciones autónomas) para estos productos.

Para la fabricación de sustancias endocrinas de tipo sexual (andrógenos y estrógenos), citostáticos, inmunosupresores, productos biológicos, debido al alto riesgo de contaminación que representa su elaboración, además de que deben tener áreas específicas para cada uno de estos grupos farmacológicos, deben tener entrenamiento adecuado que incluya normas procedimientos, precauciones a tomar para el personal que labora en dichas áreas con el fin de evitar la contaminación cruzada con otros productos y para protección de la salud del personal involucrado en este proceso.<sup>5</sup>

La fabricación de los productos hormonales de tipo no sexual (glucocorticoides mineralocorticoides y hormonas tiroideas) se realizará por campañas en áreas comunes con otros productos que no requieran áreas especiales de manufactura, estableciéndose procedimientos de limpieza validados y determinación de trazas para garantizar que no se presente contaminación cruzada.

Para la fabricación de productos efervescentes, higroscópicos y aerosoles se requieren áreas con condiciones ambientales controladas.

---

<sup>5</sup> El término "áreas técnicas" en muchos países se refiere a las áreas donde se colocan equipos o sistemas de apoyo para la producción, que por lo general son ordenadas y de apariencia limpia, pero son consideradas áreas negras. (no están establecidos parámetros de limpieza); sin embargo, las áreas de Envasado deben cumplir un Programa de Limpieza, aunque éstas no tienen una Clasificación de Áreas Limpias, pero que deben estar dentro de las áreas de producción.

**ANEXO 1**  
**LISTADO DE LOS PRINCIPALES DOCUMENTOS DE PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS STANDARS (POS) QUE DEBEN TENERSE PARA TENER UN SISTEMA DE CALIDAD.**

**DOCUMENTOS**

1. POE para verificar que los documentos sean comprensibles, completos, actualizados y aplicables a los medios de producción disponibles.
2. POE para verificar etapas críticas de fabricación y todo cambio significativo y producido en dicho proceso.
3. Registro de evaluación que demuestre que el personal conoce los principios que rigen las BMP en relación a su trabajo.
4. POE para la verificación de limpieza y sanitización de áreas y equipos.
5. POE para la corrección de errores.
6. Documento sobre la política de calidad de la empresa la cual sea conocida por todo el personal.
7. POE que establezcan la forma de implementación, aprobación y control de cambios de documentos.
8. POE para la elaboración de las formulas maestras.
9. Listado de POEs con la indicación de a quiénes se le distribuyeron.
10. La empresa verifica que el personal operativo conoce y entiende los procedimientos escritos en lenguaje claro y concreto para su fácil comprensión.
11. POE de limpieza del área de empaque en el que se indique las técnicas empleadas para la limpieza de pisos, paredes, ventanas mesones, etc.
12. POE de limpieza y cambio de filtros del sistema de ventilación y extracción.
13. POE de limpieza del área de pesada.
14. POE de limpieza de campana d flujo laminar y de filtros HEPA de las diferentes áreas.
15. Normas escritas que indiquen la prohibición de comer, beber, masticar chicle y fumar en áreas de producción y zonas adyacentes.
16. Normas que indiquen que el personal no debe portar prendas, maquillaje, excesivo, barba, bigote al descubierto, durante la jornada de trabajo.

17. Normas escritas de higiene y Saneamiento para todas las áreas de producción que indiquen las técnicas empleadas, frecuencia y sustancias empleadas
18. POEs escritos que establezcan cómo, cuándo y quien puede autorizar la modificación de un procedimiento establecido.
19. POE de limpieza del área de materia prima (esteroides antibióticos no esteroides antimicrobiana no esteroides o antimicrobiano donde se identifique las técnicas empleadas para la limpieza e inactivación de pisos, paredes, puerta, mesones, utensilios, balanzas, sistemas de ventilación.
20. Documento sobre sistema que garantice la detección de metales para las formas farmacéuticas, sólidos, tabletas, grageas, cápsulas.
21. Procedimiento que regula el sistema de re-análisis de los ingredientes activos farmacéuticos y el material de empaque.
22. Cuaderno con paginas numeradas para registro de preparación de soluciones reactivas, valoradas, tampón indicadoras en el cual se especifique:
  - i. Nombre de la sal
  - ii. Peso o Volumen
  - iii. Disolución
  - iv. Cantidad preparada
  - v. Determinación del titulo
  - vi. Ensayo de sensibilidad
  - vii. Firma del analista
  - viii. Firma del gerente de Control de calidad
23. POE que indique que las medidas a tomar cuando hay desviaciones de los procedimientos estandarizados.
24. Certificación de los proveedores de insumo.
25. Documento sobre criterios definidos para el muestreo y la clasificación de defectos en las etiquetas y empaques.
26. POEs para la determinación de ausencia de trazas que puedan haber quedado en el equipo después de la utilización de los productos de limpieza y desinfección, así como del producto anterior.
27. Documento sobre muestreos para la prueba de manos con placas de superficies con el medio adecuado (inyectables).
28. Documentación sobre control de los patrones estándares químicos y biológicos.
29. Procedimiento sobre controles periódicos y registro que se hacen al aire comprimido que entra en contacto con el producto, para determinar ausencia de aceite, humedad y herrumbre (si procede).
30. POE de limpieza y desinfección de tanque subterráneo.

31. Programa documentado para el control del sistema de agua indicado los controles fisicoquímicos microbiológicos de los cambios de filtros la regeneración desinfección y la esterilización.
32. Procedimiento de muestreo (hisopado placa de superficie, etc.) del área y equipo en el que se indican el sitio de muestreo y hora.
33. Procedimiento de control ambiental indicando los lugares en los cuales se colocan las placas de exposición (¿existe un plano?).
34. Documento en el que se establece por escrito el tiempo máximo que transcurre entre las diferentes fases de preparación y llenado para los diferentes productos.
35. Registro y monitoreo de partículas en las diferentes áreas.
36. Registro de monitoreo microbiológico de ambiente humedad relativa y temperatura.
37. Descripción de métodos analíticos actualizados de acuerdo a la bibliografía vigente.
38. POE para devolución de almacenes de las etiquetas y empaque sobrante que no han sido codificados.
39. Registro de determinación de ausencia de trazas de productos en los uniformes después de lavados (Cefalosporínicos, penicilínicos, esteroides).
40. Diseño del equipo de tratamiento de agua con los puntos de muestreo señalado
41. POE sobre acciones a tomar cuando ocurren fallas en el suministro de aire, gas u otro que pueda afectar la calidad final del producto.
42. Preparación de patrones secundarios se indica la referencia del patrón USP utilizado (registros).
43. Para endocrinos se realizan pruebas de trazas sobre áreas adyacentes y equipos adyacentes de comenzar una nueva fabricación.
44. Registros que certifiquen ausencia de trazas de esteroides (hormonas). Que hayan quedado en los uniformes que utilice el personal que trabaja en la fabricación de este tipo de producto.
45. Registros que certifiquen ausencia de trazas de antibióticos.
46. En caso de presentarse una modificación significativa de la fórmula y el proceso de manufactura y empaque existe un POS para la realización de nuevos estudios de estabilidad (se documenta). La evaluación incluye todos los factores de producción.
47. Funciones o procedimientos de trabajo en el laboratorio de Control de Calidad.
48. Especificaciones de :
  - M.P (F2 y microbiológico)
  - M. envase

- M. empaque
  - P. terminado
49. Expedientes de lo aparatos de laboratorio procedimiento de utilización y mantenimiento.
  50. Medidas de seguridad den el Laboratorio de control de calidad.
  51. Lista de proveedores aprobados.
  52. Condiciones de aceptación almacenamiento de ingredientes farmacéuticos activos y producto terminado.
  53. Política de destrucción de productos.
  54. Programa de calibración de equipos de control de calidad.
  55. Política para la realización de ensayos de estabilidad
  56. POEs para muestreo de :
    - Materias primas
    - Productos en proceso
    - Productos Terminados
    - Condiciones de muestreo
    - Re-muestreo
    - Técnicas de toma de muestra
    - Magnitud de la muestra
    - Registro
  57. Normas escritas que establezcan que la toma de muestra se realiza al 100%.
  58. POEs para el muestreo de material de:
    - envase
    - empaque
    - registro
  59. POE de toma demuestra de producto en proceso, que establezca los intervalos en los cuales se realizan la toma de muestra durante las fases de fabricación y envase.
  60. POE de cómo se toma la muestra de producto terminado.
  61. Normas escritas que indiquen las condiciones a seguir para evaluar sin riesgo y destruir los desechos provenientes de las actividades del área de control de calidad.
  62. POE para la realización de nuevos estudios de estabilidad en caso de presentarse una modificación significativa de la formulación y el proceso de manufactura y empaque.

63. La evaluación incluye todos los factores de producción (condiciones de los controles en proceso, envasado, documentación etc.).
64. POE que defina el proceso de retiro de productos del mercado y la responsabilidad de las personas involucradas.
65. POE sobre registro de notificación inmediata a las autoridades competentes del país (países) en los que se haya distribuidos el producto (que deba ser retirado del mercado por tener un defecto real o sospechoso).
66. Investigación, causa, informe de conciliación entre la calidad producida y la distribución y retirada del mercado.
67. Cálculo de los rendimientos y se efectúa la conciliación de las cantidades de materiales utilizados y se investigan las discrepancias si la hubiera.
68. Investigación y registro de cualquier desviación significativa del rendimiento esperado.
69. POE para la codificación de fecha de expiración y el número de lote en etiquetas y empaques y su almacenamiento posterior se documenta y se registra.
70. Procedimiento para, cuando proceda, hacer la conciliación entre el número de etiquetas y empaques marcados y el registro del almacén y se registra.
71. POE para la destrucción de los materiales sobrantes y determinados (etiquetas, empaque, codificado) después de terminado el lote correspondiente, se documenta.
72. POE que identifique los pasos a seguir en el reprocesamiento y recuperación de lote. Se documenta, aparece en la historia técnica del lote control de calidad aprueba cualquiera de estas operaciones.
73. POE que establezca la forma de implementación aprobación y control d cambios en la documentación.
74. Programa para la preparación y actualización periódica de los procedimientos escritos.
75. Sistema que impida el uso accidental de documentos que hayan sido modificados.
76. POE para la numeración de lote que aseguren que cada producto intermedio a granel o acabado se identifique con un número de lote específico y que no se repitan los números de lotes. Los Productos reprocesados, recuperados y re-trabajados, deberán tener una letra o número adicional que los identifique.
77. Procedimiento para asegurar que la numeración de los lotes que se apliquen a las etapas del procesado envasado estén relacionados entre si.
78. POEs para la codificación en los empaques, de fechas de elaboración expiración y N° de lotes en la etiqueta y empaque y control hasta su

|

utilización final actividad, cuando la impresión de los materiales (código, fecha caducidad) es realizada fuera de la línea de empaque.

79. POEs para limpieza de tanques subterráneos y registros.

BORRADOR