

ARTÍCULO 38. TUBERÍAS. Las tuberías que transporten fluidos que puedan representar riesgo para el proceso de producción, estarán fuera del área de producción. En todo caso, todas las tuberías de producción deben:

a) Contar con un código de identificación, color y dirección del flujo, según las normas nacionales o internacionalmente reconocidas, en su defecto.

b) Permitir su limpieza externa y mantenimiento. Para los gases medicinales se deben utilizar tubos de cobre fosfórico desoxidado y/o materiales aprobados o referenciados en normas internacionales de la NFPA99 – National Fire Protection Association y la ISO10083 – National Standard Oxygen Concentrators for Use with Medical Gas Pipeline System, en sus versiones vigentes. Los tubos serán rígidos o flexibles de acuerdo al lugar de instalación, según los códigos estándar y en las dimensiones indicadas en los planos.



ARTÍCULO 39. INSTALACIÓN DE TANQUES CRIOGÉNICOS. La instalación de tanques criogénicos de almacenamiento y manifolds para efectos de distribución, debe calificarse de acuerdo a procedimientos específicos. Los cables de electricidad y las mangueras que forman parte de los equipos en general, se ubicarán de manera que no dificulten el paso de los operadores.

Las instalaciones se mantendrán en buen estado de conservación, para garantizar que las operaciones de mantenimiento y reparación no pongan en peligro la calidad de los productos; debiendo limpiarse adecuadamente de acuerdo a procedimientos detallados por escrito.

La provisión de electricidad y las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben generar un impacto que asegure la conservación de las condiciones de calidad de los gases medicinales, de tal forma que directa o indirectamente no se altere su composición durante los procesos de fabricación y almacenamiento; así, como asegurar el funcionamiento apropiado de los equipos.

Las instalaciones serán diseñadas y equipadas de forma que ofrezcan la máxima protección contra el ingreso de insectos, roedores y animales en general.



ARTÍCULO 40. AREAS ACCESORIAS. Las áreas destinadas a descanso y refrigerio deben estar separadas de las demás.

Las instalaciones destinadas al cambio de ropa y los guardarropas, como también las de limpieza y arreglo personal deben ser fácilmente accesibles y adecuadas al número de usuarios.

Los baños para hombres y mujeres, no deben comunicarse directamente con las áreas de producción o almacenamiento.

Los talleres de mantenimiento estarán separados de las áreas de producción. Si las herramientas y repuestos se guardan en el área de producción, deben guardarse en cuartos separados o en armarios destinados exclusivamente para el efecto.



ARTÍCULO 41. AREAS DE ALMACENAMIENTO. Todas las áreas deben estar identificadas. La disposición de estas permitirá la separación entre los gases medicinales y los gases industriales, cumpliendo con los siguientes aspectos:

1. Durante el almacenamiento los cilindros deben estar protegidos de cualquier deterioro externo. El nivel de protección incluye el almacenamiento bajo techo, la protección de los dispositivos de embalaje de cilindros y hasta la protección del cilindro individual.
2. Los cilindros no deben estar expuestos a una temperatura ambiente superior a 52 oC.
3. Las áreas de almacenamiento deben tener dimensiones apropiadas para el fin al que se destinan, de acuerdo con la capacidad de producción, estar limpias, ventiladas y ordenadas, permitiendo la rotación ordenada de los inventarios; igualmente, estar libres de materiales combustibles para evitar confusiones, riesgos de contaminación.
4. Contar con un mecanismo que garantice que las áreas de almacenamiento estén libres de la presencia de insectos, roedores u otros agentes externos.
5. Los pisos, paredes y techos, serán de material resistente, de fácil limpieza, mantenidos en buenas condiciones.
6. Disponer de manuales que contengan los procedimientos que indiquen las condiciones para el almacenamiento de materias primas y productos terminados.
7. Contar con las siguientes áreas o zonas de almacenamiento debidamente delimitadas:
 - a) Materias primas.
 - b) Insumos y materiales de empaque.
 - c) Clasificación de envases vacíos.
 - d) Envases vacíos aptos para el llenado.
 - e) Envases llenos en cuarentena.
 - f) Productos terminados aprobados.
8. Las áreas de pesaje, pueden ser parte de las de almacenamiento o de producción.
9. El pesaje de las materias primas y la estimación de su rendimiento mediante dicha operación, generalmente se realizan en áreas separadas destinadas al pesaje, con dispositivos especiales para controlar contaminantes, como el polvo.



ARTÍCULO 42. AREAS DE PRODUCCIÓN. Las condiciones que deben cumplir las áreas de producción son las siguientes:

1. Con el objeto de reducir al mínimo los riesgos para la salud causados por la contaminación cruzada, se debe contar con instalaciones independientes y autónomas para la fabricación de gases medicinales, con excepción de la obtención de oxígeno y nitrógeno por el método de licuefacción del aire.
2. Es preferible que las instalaciones estén ubicadas de tal forma que la producción pueda llevarse a cabo en un orden lógico y concordante con la secuencia de las operaciones de producción; así mismo, deben reunir las condiciones de limpieza exigidas en la presente resolución.

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

4. Las instalaciones de envasado de gases medicinales deben estar diseñadas y planificadas de manera que se eviten confusiones y contaminaciones cruzadas.

5. Las áreas de producción deben ser iluminadas, especialmente donde se efectúan los controles en línea de producción.



ARTÍCULO 43. AREA DE CONTROL DE CALIDAD. Las condiciones que deben cumplir los laboratorios de control de calidad son:

1. Estar separados de las áreas de producción.

2. Diseñados de conformidad con las operaciones que en ellos se habrán de efectuar.

3. Contar con un sitio específico para el almacenamiento de patrones de referencia.

4. En el diseño del laboratorio debe contemplarse el empleo de materiales de construcción adecuados.

5. Se debe prever una adecuada ventilación y prevenir la formación de vapores nocivos.



ARTÍCULO 44. EQUIPOS. Los equipos se deben diseñar, construir, adaptar, ubicar y mantener de acuerdo con las operaciones a realizar. Su diseño y ubicación deben ser tales que se reduzca al mínimo el riesgo de cometer errores, que se pueda efectuar eficientemente la limpieza y mantenimiento de los mismos, con el fin de evitar la contaminación cruzada, polvo, suciedad y en general, todo aquello que pueda influir negativamente en la calidad de los productos.

Las condiciones relacionadas con los equipos son:

1. La instalación de los equipos se debe hacer de tal manera que el riesgo de error y contaminación sea mínimo.

2. La cañería fija debe tener carteles que indiquen su contenido y si es posible, la dirección del flujo.

3. Todas las cañerías y otros artefactos de servicios deben marcarse debidamente y cuando se trate de gases y líquidos, prestarse especial atención para que se empleen conexiones o adaptadores que no sean intercambiables entre sí.

4. Para llevar a cabo las operaciones de producción y control, se debe contar con balanzas y otros equipos de medición, dotados del alcance y precisión adecuados, los cuales serán calibrados conforme a un cronograma fijo.

5. Los equipos de producción estarán diseñados, mantenidos y ubicados de forma que puedan utilizarse para los fines previstos.

6. El diseño de los equipos de producción debe permitir la limpieza fácil y completa sobre la

base de un cronograma fijo.

7. Los equipos e instrumentos del laboratorio de control serán adecuados para los procedimientos de análisis previstos.

8. Los equipos de producción no deben presentar riesgos para los productos. Las partes de los equipos que entran en contacto con el producto no deben ser reactivos, aditivos, ni absorbentes, hasta el punto que puedan influir en la calidad del medicamento.

9. Los equipos defectuosos serán eliminados de las áreas de control de la calidad o, al menos identificados claramente como tales.

10. No debe haber conexiones removibles entre los ductos por los cuales circulan los diferentes gases.

11. Los manifolds o rampas de llenado, termos, carrotanques y cilindros estarán provistos de conexiones de llenado que correspondan a los establecidos para los diferentes gases medicinales, a fin de evitar confusión.

12. Las conexiones de las válvulas en las rampas de llenado deben ser específicas para cada gas, con el fin de evitar intercambiabilidad de las diferentes derivaciones particulares de estos.

13. Deben documentarse las especificaciones técnicas de las válvulas de conexión para los diferentes gases medicinales y estar a disposición del personal en las áreas donde se requieran.

14. Las válvulas de retención que se usen para prevenir el retorno de material extraño, contaminación o intercambio de producto dentro de los sistemas de producción y distribución, deben ser evaluadas antes y durante su uso, registrando los controles y las revisiones. Dichas válvulas deben ser sometidas a estudios de validación para garantizar que mantiene las especificaciones establecidas.

15. Realizar la prueba hidrostática a las líneas de abastecimiento, tuberías, conexiones y periódicamente, verificar la hermeticidad de las mismas.

CAPITULO XII.

MATERIALES, MATERIAS PRIMAS Y MATERIAL DE ENVASADO.



ARTÍCULO 45. MATERIALES. Los materiales empleados en la fabricación de los gases medicinales deben ser sometidos a cuarentena inmediatamente después de su recepción o procesamiento, hasta que sea autorizado su uso o distribución y se almacenarán en las condiciones apropiadas establecidas por el fabricante, en orden que pueda efectuarse la segregación de los lotes y rotación de las existencias, según la regla de que los primeros que llegan son los primeros que salen.



ARTÍCULO 46. MATERIAS PRIMAS. La adquisición de las materias primas es un procedimiento que debe ser realizado por personal capacitado que posea conocimientos acerca de los productos y sus proveedores.

Dentro de los requisitos para la adquisición de las materias primas se encuentran:

1. Adquirir solamente de los proveedores que figuran en la especificación respectiva y siempre que sea posible, directamente del productor. Se recomienda que el tema de las especificaciones establecidas por el fabricante para las materias primas, sea discutido por este con los proveedores y que deliberen acerca de todos los aspectos de la producción y del control de materias primas, incluyendo la manipulación, etiquetado, requisitos de envasado, como también de los procedimientos que deben observarse en caso de queja o rechazo.
2. Revisar en cada envío los contenedores para comprobar que el envase y el sello no han sido alterados y que haya concordancia entre el pedido, la nota de envío y las etiquetas del proveedor.
3. Revisar todos los materiales recibidos, para asegurar que el envío corresponda al pedido. Los contenedores deben limpiarse si fuere necesario e incluirse los datos correspondientes en las etiquetas.
4. Cualquier daño en los contenedores u otro problema que pueda influir negativamente en la calidad de un producto, debe registrarse y comunicarse al departamento de control de calidad de la empresa o institución para su debida investigación.
5. Si un envío de materiales está compuesto de diversos lotes, cada lote debe considerarse independientemente para el muestreo, ensayo y autorización.
6. Las materias primas del área de almacenamiento serán etiquetadas.
7. Las etiquetas deben contener la siguiente información, como mínimo:
 - a) El nombre con que ha sido designado el producto y cuando fuere aplicable, el código de referencia.
 - b) El(los) número(s) de lote(s) asignado(s) por el proveedor y si lo(s) hubiere, el (los) número(s) de lote(s) asignado(s) por el fabricante al recibirlo(s).
 - c) Siempre que sea apropiado, la condición de los contenidos, a saber: en cuarentena, prueba, autorizados, rechazados, devueltos, o retirados.
 - d) Cuando corresponda, la fecha de caducidad o, la fecha después de la cual se hace necesaria una nueva prueba.
8. En caso de que los sistemas de almacenamiento hayan sido totalmente computarizados, no es necesario que toda la información mencionada figure en la etiqueta en forma legible.
9. Adoptar los procedimientos o medidas adecuadas para asegurar la identidad del contenido de cada recipiente de materia prima. Así mismo, se deben identificar los recipientes de material a granel de los cuales se han retirado muestras.
10. Utilizar exclusivamente materias primas autorizadas por el departamento de control de la calidad y que cuenten con el tiempo de conservación.
11. Las materias primas deben ser suministradas solamente por el personal designado, de conformidad con un procedimiento escrito, a fin de asegurar que los materiales respectivos sean correctamente pesados, medidos y colocados en envases limpios y etiquetados.
12. El peso y volumen de cada material suministrado deben ser controlados, operación que se registrará.

13. Los materiales expedidos por cada lote del producto final deben mantenerse juntos y ser visiblemente etiquetados como tales.



ARTÍCULO 47. MATERIALES DE ENVASADO. La adquisición, manipulación y control de los materiales de envasado impresos debe efectuarse de la misma manera que las materias primas; son requisitos, los siguientes:

1. Prestar especial atención a los materiales de envasado impresos.
2. Mantenerse almacenados en condiciones seguras, a fin de impedir que el personal no autorizado tenga acceso a ellos.
3. Para evitar confusión, las etiquetas sueltas y otros materiales sueltos deben almacenarse y transportarse en contenedores cerrados independientes.
4. Los materiales de envasado deben suministrarse solamente a las personas designadas, conforme a un procedimiento aprobado y documentado.
5. A cada envío o lote de material impreso o de material primario de envasado, se le debe asignar un número especial de referencia o marca de identificación.
6. Todo material de envasado primario o material de envasado impreso desactualizado u obsoleto debe ser destruido y registrarse el destino que se le asigna.
7. Antes de ser utilizados todos los productos y materiales de envasado deben ser examinados, previo su envío al departamento de envasado, en lo que respecta a la cantidad, identidad y conformidad con las respectivas instrucciones de envasado.
8. La limpieza de los envases debe ser realizada de acuerdo con procedimientos establecidos para prevenir que alguna contaminación o impureza ingrese a los mismos.
9. Los envases para gases medicinales contarán con especificaciones técnicas en donde se indique la referencia de las mismas.
10. Para la identificación de los envases de gases medicinales, debe seguirse el código de colores establecido en las Normas Farmacológicas vigentes.
11. Realizar una inspección externa de cada cilindro, observando abolladuras, quemaduras de arco, golpes, presencia de aceite, grasa, u otros signos de daño externo, incluido fuego o daño térmico que puedan causar que un cilindro no esté aceptable o sea inseguro para su uso. Esta inspección debe hacerse en la etapa de clasificación de cilindros vacíos y quedará registrada como señal de aprobación o rechazo de los cilindros inspeccionados. Los cilindros rechazados una vez que han sido acondicionados para el uso podrán ser incorporados nuevamente al proceso.
12. Para el oxígeno y el aire medicinal, se debe realizar una prueba de olor para detectar la presencia de algún olor extraño. En caso de detectarse un olor no característico, se debe enviar el cilindro a mantenimiento.
13. Cada actividad de mantenimiento a un cilindro debe quedar registrada.
14. Se debe realizar una prueba de sonido como indicador de la corrosión interna de los cilindros.

Este procedimiento no debe ser realizado sobre cilindros de aluminio u otros cilindros en los que sus materiales de construcción no lo permitan.

15. Para los cilindros de gases medicinales deben establecerse procedimientos para realizar la prueba de presión hidrostática y verificar la vigencia de la misma en cada cilindro antes de su uso. Dicha verificación quedará registrada.

16. Las válvulas asociadas a los cilindros deben ser específicas para cada gas y en las mismas se garantiza la ausencia de partículas, aceite o grasa. El procedimiento de inspección de válvulas, indicando la referencia de la misma, quedará documentado y adicionalmente dicha revisión incluirá:

- a) Verificación de hilos de rosca dañados en la válvula o en la parte superior del vástago.
- b) Verificación del estado de la manija y el vástago de la válvula a fin de establecer que no estén doblados o presenten otros signos de daño.
- c) Observación de signos visibles de desgaste y corrosión en la válvula y daños visibles producidos por excesivo calor o daño causado por fuego.
- d) Verificar que la válvula sea la correcta según el gas medicinal a ser llenado.

17. En los termos usados para gases medicinales se debe establecer especificaciones para realizar las siguientes inspecciones antes de ser llenados:

- a) Inspección externa del recipiente para detectar daños externos.
- b) Inspección de todas las conexiones de entrada y salida.
- c) Las conexiones correctas para cada tipo de gas, deben estar soldadas de forma permanente de tal modo que se eviten cambios no autorizados de los conectadores.
- d) El uso de acoples de adaptación en las conexiones no es permitido.
- e) Inspección básica al sistema de medición de referencia del contenido.
- f) Inspección del rotulado de los envases, conteniendo: etiquetas de identificación del gas y marcas permanentes con el nombre del mismo. Todos los envases deben tener el nombre del gas cerca de las conexiones de ingreso y salida.
- g) Las etiquetas deben ser de material lavable, seguro y fácilmente legible.
- h) Todas las etiquetas dañadas serán removidas.
- i) Los envases criogénicos para gases medicinales deben tener instaladas válvulas o dispositivos de no retorno en la línea de salida del gas antes de la conexión exterior o, en su defecto, en el punto más próximo posible a la conexión entre el envase y la red de tubería en el lado de la red de distribución del cliente, para asegurar que el gas no es contaminado por los procesos del cliente.

18. Todos los aditamentos para los cilindros de oxígeno y demás gases oxidantes deben conservarse sin grasa ni aceite.

19. Las válvulas de los cilindros no serán removidas o reparadas sino por el envasador

responsable del gas.

20. Todo cilindro debe tener estampado en bajo relieve: el nombre del propietario del cilindro; la presión máxima de servicio o la presión de prueba; el peso tara del cilindro siempre que se trate de gases licuados; el volumen del cilindro en litros de agua; fecha de la última prueba hidrostática, indicando mes, año, logotipo del laboratorio de prueba hidrostática; norma técnica de fabricación del cilindro y número serial de identificación del mismo. No se deben remover, cambiar o alterar marcas o números de identificación de los cilindros.

Todos los cilindros nuevos deben contar con las marcas señaladas en el presente literal. En caso que un cilindro en uso, no cuente con la totalidad de esta información los datos faltantes deben incorporarse en la siguiente prueba hidrostática, excepto la norma técnica de fabricación.

21. No se deben usar sitios subterráneos para el almacenamiento de gases comprimidos.

CAPITULO XIII.

PRODUCTOS INTERMEDIOS, A GRANEL Y ACABADOS.



ARTÍCULO 48. CONSERVACIÓN DE LOS PRODUCTOS INTERMEDIOS Y A GRANEL. Los productos intermedios y a granel deben ser mantenidos en condiciones que garanticen las especificaciones de calidad y seguridad del producto.

PARÁGRAFO. Los productos intermedios y a granel, adquiridos como tales, deben ser manejados como si fueran materias primas.



ARTÍCULO 49. PRODUCTOS ACABADOS. Los productos acabados deben mantenerse en cuarentena hasta su expedición final, después de lo cual deben almacenarse como existencia utilizable en las condiciones establecidas por el fabricante.

CAPITULO XIV.

MATERIALES RECHAZADOS, PRODUCTOS RETIRADOS Y DEVUELTOS.



ARTÍCULO 50. IDENTIFICACIÓN DE MATERIALES RECHAZADOS. Los materiales y productos rechazados deben ser identificados como tales, almacenados separadamente en áreas restringidas y ser devueltos a los proveedores o, cuando sea apropiado eliminarlos. Cualquiera sea la determinación adoptada, esta debe ser aprobada por la persona autorizada, debiendo registrar el procedimiento realizado.



ARTÍCULO 51. PRODUCTOS RETIRADOS. Los productos retirados deben ser identificados y almacenados separadamente en un área segura, hasta que se decida su destino. Esta decisión debe adoptarse en el menor tiempo posible por la persona autorizada, debiendo registrar el procedimiento realizado.



ARTÍCULO 52. PRODUCTOS DEVUELTOS. Los productos provenientes del mercado que hayan sido devueltos deben ser eliminados.

CAPITULO XV.

REACTIVOS Y PATRONES DE REFERENCIA.



ARTÍCULO 53. REGISTRO DE REACTIVOS. Todos los reactivos deben registrarse al recibirse y al prepararse.



ARTÍCULO 54. REACTIVOS PREPARADOS EN EL LABORATORIO. Los reactivos hechos en el laboratorio deben prepararse de conformidad con procedimientos escritos y etiquetarse debidamente, indicando en el rótulo la concentración, el factor de normalización, el tiempo de conservación, la fecha en que debe efectuarse la renormalización y las condiciones de almacenamiento. La etiqueta debe estar firmada y fechada por la persona que haya preparado el reactivo.



ARTÍCULO 55. PATRONES DE REFERENCIA. Los patrones de referencia pueden estar disponibles en forma de patrones de referencia oficiales; cuando son preparados por el fabricante deben ser analizados, autorizados, almacenados y conservados en un área segura bajo la responsabilidad de una persona designada para el efecto.

Los patrones de referencia oficiales deben utilizarse sólo para el propósito descrito en la monografía correspondiente.

Para garantizar la normalización de los patrones secundarios o de trabajo, se deben realizar pruebas y controles adecuados a intervalos regulares.

Todo patrón de referencia y secundario preparado en la misma fábrica debe basarse en los patrones de referencia oficiales, cuando estos estén disponibles.

Todo patrón de referencia se debe almacenar y emplear de tal forma que no se vea afectada su calidad.

CAPITULO XVI.

MATERIALES DE DESECHO.



ARTÍCULO 56. ALMACENAMIENTO Y ELIMINACIÓN DE MATERIALES DE DESECHO. Se deben adoptar las medidas necesarias para el almacenamiento apropiado y seguro de los materiales de desecho a ser eliminados y en relación con las sustancias tóxicas y los materiales inflamables, se almacenarán en contenedores de diseño adecuado, separados, y cerrados, de conformidad con la normatividad vigente sobre la materia.



ARTÍCULO 57. RECOLECCIÓN DE MATERIALES DE DESECHO. No se debe permitir la acumulación de materiales de desecho, los cuales se recolectarán en recipientes adecuados para su traslado a los puntos de retiro fuera de los edificios y se eliminarán en forma inocua y sanitaria a intervalos regulares y frecuentes.

CAPITULO XVII.

RIESGOS DE CONTAMINACIÓN E INSPECCIÓN ANTES DE SU USO.



ARTÍCULO 58. AGENTES CONTAMINANTES. No se debe permitir que insecticidas, agentes de fumigación y materiales de saneamiento contaminen equipos, materias primas, materiales de envasado, materiales de procesado o productos acabados.



ARTÍCULO 59. INSPECCIÓN DE MATERIALES. Los envases, sus válvulas asociadas, materias primas y rótulos, deben asegurar la identidad, seguridad, eficacia y pureza de los gases medicinales, por lo que serán inspeccionados antes de su uso.

Particularmente los envases de esta clase de medicamentos son usados más de una vez.

CAPITULO XVIII.

DOCUMENTACIÓN.



ARTÍCULO 60. DOCUMENTACIÓN. La documentación es parte esencial del Sistema de Garantía de Calidad y por lo tanto, debe estar relacionada con todos los aspectos de las BPM, definiendo las especificaciones de todos los materiales y métodos de fabricación e inspección; con el fin de asegurar que el personal involucrado en la fabricación tenga conocimiento sobre lo que tiene que hacer y cuándo hacerlo; asegurar que las personas responsables posean la información necesaria para decidir acerca de la autorización de la venta de un lote de medicamentos y proporcionar a la auditoría los medios necesarios para investigar la historia de un lote sospechoso de tener algún defecto. El diseño y la utilización de un documento dependen del fabricante.



ARTÍCULO 61. GENERALIDADES DE LA DOCUMENTACIÓN. Todos los documentos deben ser diseñados, revisados y distribuidos cuidadosamente y cumplir con las exigencias pertinentes enunciadas en las autorizaciones de fabricación y comercialización.

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



ARTÍCULO 62. CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS. El contenido de los documentos debe estar libre de expresiones ambiguas: expresar claramente el título, naturaleza y propósito, redactarse en forma ordenada y ser fáciles de verificar. Las copias de los mismos serán claras y legibles. Los documentos de trabajo reproducidos a partir de los originales no deben contener errores originados en el proceso de reproducción.



ARTÍCULO 63. REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE LOS DOCUMENTOS. Los documentos deben revisarse regularmente y mantenerse actualizados. Si se modifica un documento, se establecerá un sistema por el cual se impida el uso accidental de documentos que hayan sido modificados.

PARÁGRAFO 1o. Cuando en un documento deben ingresarse datos, estos serán claros, legibles e indelebles con suficiente espacio para el ingreso de todos los datos solicitados.

PARÁGRAFO 2o. Si se modifica un documento, este será firmado y fechado y debe leerse la información original que ha sido modificada. En caso que sea apropiado, se expresará el motivo de la modificación.

PARÁGRAFO 3o. Se mantendrá un registro de todas las acciones efectuadas o cumplidas, de forma que se pueda tomar conocimiento de las actividades importantes relacionadas con la fabricación de productos farmacéuticos. Todos los registros, incluyendo los referentes a los procedimientos estandarizados de operación, se deben mantener por un año como mínimo, después de la fecha de caducidad del producto acabado.



ARTÍCULO 64. REGISTRO DE DATOS. Se permite registrar datos por medio de sistemas electrónicos de procesamiento de datos, o bien por sistemas fotográficos u otros medios confiables. Las fórmulas maestras y los procedimientos estandarizados de operación detallados que se refieran al sistema en uso deben estar disponibles y verificarse la exactitud de los registros. Si la documentación se maneja a través de métodos de procesamiento de datos, sólo el personal autorizado podrá ingresar nuevos datos a la computadora o modificar los existentes y mantener un registro de las modificaciones y supresiones; para el acceso al sistema se establecerá una clave u otro medio de restricción y el ingreso de datos importantes se verificará independientemente. Los registros de lotes archivados electrónicamente se protegerán mediante una grabación de reserva en cinta magnética, microfilm, impresos u otros medios. Es especialmente importante que, durante el período de retención, pueda disponerse fácilmente de los datos pertinentes.



ARTÍCULO 65. DOCUMENTOS EXIGIDOS. Los documentos exigidos son:

1. Etiquetas

1.1 Las etiquetas colocadas en los recipientes, equipos o instalaciones deben ser claras e inequívocas y preparadas de conformidad con el formato establecido por la compañía o institución. Es conveniente que en las etiquetas se usen colores, además de palabras, para indicar la condición en que se encuentra el producto, tal es el caso de: cuarentena, aceptado, rechazado.

1.2 Todos los productos farmacéuticos acabados serán identificados mediante la etiqueta, de la forma exigida en la normatividad sanitaria vigente, la cual debe contener como mínimo la siguiente información:

- a) Nombre del producto farmacéutico.
- b) Lista de los ingredientes activos, con sus respectivas denominaciones comunes internacionales, cuando corresponda, indicando la cantidad de cada uno y la declaración de los contenidos netos, tales como: número de unidades farmacéuticas, peso o volumen.
- c) Número de lote asignado por el fabricante.
- d) Fecha de caducidad, en forma no codificada.
- e) Condiciones especiales de almacenamiento o manipulación que pudieran ser necesarias.
- f) Indicaciones de uso y advertencias o precauciones que pudieran ser necesarias.

g) Nombre y dirección del fabricante, compañía, institución o persona responsable de colocar el producto en el mercado.

1.3 Para los patrones de referencia, la etiqueta o documento adjunto debe indicar la concentración, fecha de fabricación y de caducidad, fecha en que el cierre se abre por primera vez y condiciones de almacenamiento, en los casos apropiados.

2. Especificaciones y procedimientos de prueba

2.1 Los procedimientos de prueba descritos en los documentos deben ser comprobados en el contexto de las instalaciones disponibles antes de que sean adoptados para las pruebas correspondientes.

2.2 Debe establecer especificaciones adecuadas, autorizadas y fechadas, incluyendo pruebas de identidad, contenido, pureza y calidad, tanto para las materias primas y de envasado como para los productos acabados; cuando sea apropiado, se establecerán también especificaciones para los productos intermedios o a granel.

2.3 Cada especificación debe ser aprobada y mantenida por la unidad de control de la calidad.

2.4 Efectuar revisiones periódicas de las especificaciones de los gases medicinales de conformidad con las nuevas ediciones de las farmacopeas oficiales en el país.

2.5 El laboratorio de control de calidad debe disponer de las farmacopeas oficiales en el país, patrones y espectros de referencia y otros materiales de referencia cuando así se requiera.

3. Especificaciones para las materias primas y material de envasado

3.1 Las especificaciones para las materias primas, envasado o materiales de envasado impresos, deben contener una descripción de los materiales, que incluya:

3.1.1 Nombre designado: denominación común internacional, cuando corresponda y el código de referencia interna.

3.1.2 Referencia, si la hubiere, a una monografía de la farmacopea.

3.1.3 Normas de calidad y cantidad, con los límites de aceptación.

3.1.4 Según las prácticas de la compañía o institución, pueden agregarse otros datos a las especificaciones, como:

a) Datos referentes al proveedor y al productor original de los materiales.

b) Una muestra de los materiales impresos.

c) Instrucciones para el muestreo y las pruebas, o una referencia a los procedimientos.

d) Condiciones de almacenamiento y precauciones que deben tomarse.

e) El tiempo máximo de almacenamiento permitido antes de un nuevo examen.

Los materiales de envasado estarán conforme con las especificaciones aprobadas oficialmente, destacando la importancia de que dichos materiales sean compatibles con el producto farmacéutico que contienen; deben examinarse para verificar que no tengan defectos que puedan

afectar la integridad, calidad del producto y que correspondan a las marcas que los identifican.

3.2 En los documentos que describen los procedimientos de prueba se debe indicar la frecuencia exigida para la revaloración de cada una de las materias primas, según lo determine su estabilidad.

4. Especificaciones para productos intermedios y a granel

Cuando se parta de productos intermedios o a granel se debe contar con las especificaciones de los mismos o con los datos que permitan la evaluación del producto final. Dichas especificaciones serán similares a las especificaciones para las materias primas o las establecidas para los productos acabados según corresponda.

5. Especificaciones para productos acabados

Las especificaciones para productos acabados deben incluir como mínimo la siguiente información:

- a) Nombre del producto y el código de referencia, si corresponde.
- b) Nombre(s) del(los) ingrediente(s) activo(s) (y si corresponde, la(s) denominación(es) común(es) internacional(es)).
- c) Fórmula maestra o una referencia a la fórmula maestra.
- d) Descripción de la forma farmacéutica y detalles del envase.
- e) Instrucciones para efectuar el muestreo y las pruebas, o una referencia a estos procedimientos.
- f) Normas de calidad y de cantidad, con los límites de aceptabilidad.
- g) Condiciones de almacenamiento y precauciones cuando sea aplicable.
- h) Tiempo de vida útil.

6. Instrucciones de envasado

6.1 Se deben establecer procedimientos y controles apropiados para asegurar que los envases han sido llenados correctamente en cuanto a cantidad y calidad.

6.2 El gas residual contenido en los cilindros que retornan previo al llenado, debe ser eliminado por los métodos de “purga y venteo” o por “vacío”. Un cilindro no podrá ser llenado hasta tanto se garantice la evacuación total del gas remanente proveniente de un lote anterior.

6.3 Todas las operaciones de transferencia de gases medicinales desde un almacenamiento primario inicial deben estar de acuerdo con procedimientos escritos, diseñados para evitar cualquier contaminación.

6.4 Se acepta llenar oxígeno industrial y oxígeno medicinal al mismo tiempo desde la misma línea de llenado, en sistemas identificados, siempre y cuando se cumplan las siguientes condiciones:

- a) Contar con materia prima, que cumpla las especificaciones de calidad establecidas para uso medicinal.

- b) Utilizar cilindros aptos y con uso exclusivo para uso medicinal.
- c) Disponer de una válvula antirretorno en la línea de suministro de la zona de llenado de oxígeno industrial.

6.5 Los cilindros de oxígeno medicinal deberán llenarse de acuerdo a un procedimiento escrito, en el que se incluyan al menos las siguientes operaciones:

- a) Evacuar el gas remanente contenido en el cilindro por medio de vacío, utilizando una bomba de succión capaz de crear un nivel de vacío dentro del cilindro de 25 pulgadas de mercurio al nivel del mar (150 milibares de presión absoluta) o por procedimiento de purga y venteo, antes de proceder al llenado del cilindro.
- b) Verificar la temperatura de compresión en cada cilindro del lote durante el llenado.
- c) Realizar la prueba de fugas en cilindros.
- d) Comprobar la presión final de llenado y llevar un registro de este proceso.

6.6 Los datos incluidos en los registros de llenado deben permitir efectuar en cualquier momento del proceso el seguimiento y la identificación de aspectos significativos en las operaciones de llenado y serán incluidos como mínimo, los siguientes datos:

- a) Nombre comercial.
- b) Fecha y hora de las operaciones de llenado.
- c) Registros de la inspección a los cilindros de alta presión y recipientes criogénicos.
- d) Referencia de la estación de llenado y de los equipos usados.
- e) Nombre del gas y número de lote asignado.
- f) Desarrollo de las operaciones previas al llenado.
- g) Número de serie, tamaño y cantidad de los cilindros que van a ser llenados.
- h) Registros de temperatura y presión resultantes del llenado.
- i) Iniciales de los operadores para cada etapa significativa.
- j) Resultados de las pruebas de control de calidad.
- k) Para equipos de análisis es necesario registrar la fecha de la última calibración, la especificación del gas de referencia y los resultados de la calibración.
- l) Una muestra de la etiqueta que tenga impreso el número de lote.
- m) En el evento que se presenten desviaciones deben ser documentadas y autorizadas por el responsable asignado.
- n) Indicaciones de conformidad, con la fecha y firma del supervisor responsable de la operación de llenado.

6.7 Cada recipiente se debe rotular, con una etiqueta de identificación del producto de acuerdo con las disposiciones vigentes para medicamentos, incluyendo la siguiente información adicional:

- a) Para el oxígeno medicinal producido por licuefacción del aire se debe indicar en la etiqueta dicho proceso.
- b) Instrucciones, precauciones y advertencias de manipulación.
- c) Pictogramas de seguridad.
- d) Número internacional de las Naciones Unidas para identificación del producto.
- e) Mediante etiqueta adicional adherida en forma firme, segura y en lugar visible del recipiente se indicará el número de lote, fecha de fabricación y de vencimiento del producto.

6.8 Las etiquetas de identificación no necesitan ser retiradas si se encuentran en buen estado y coinciden con el producto que va a ser llenado. Sólo serán retiradas aquellas que correspondan a números de lotes anteriores. No es permitido sobreponer etiquetas.

6.9 Las conexiones de salida de las válvulas de los envases deben estar dotadas de un sello de seguridad que garantice la integridad del contenido.

7. Registro del procesado de lotes

7.1 Debe mantenerse para cada lote fabricado un registro del proceso. El método de elaboración de tales registros debe diseñarse de forma tal que se eviten los errores de transcripción.

7.2 Antes de comenzar una operación de procesamiento debe verificarse que los equipos y el lugar de trabajo se encuentren libres de productos, documentos o materiales correspondientes al proceso anterior, que ya no se requieren para el proceso que está por iniciarse y que los equipos estén limpios y preparados para el uso. Dicha verificación debe registrarse.

7.3 Una vez culminado el procesamiento de un gas medicinal dicho registro debe ser firmado y fechado por la persona responsable del mismo. Durante el proceso y en el momento en que se lleva a cabo cada actividad, se registrarán los datos que se indican a continuación:

- a) Nombre del producto.
- b) Número del lote que se está fabricando.
- c) Fechas y horas de inicio de las etapas intermedias importantes y de la finalización de la producción.
- d) Nombre de la persona responsable de cada etapa de producción.
- e) Las iniciales del(los) operador(es) de las etapas más importantes de la producción y cuando corresponda, de la(s) persona(s) que verificó(ron) cada una de estas operaciones, tales como, control de peso.
- f) Número de lote y/o número de análisis de control y las cantidades de cada una de las materias primas que se hayan pesado.
- g) Cualquier operación o hecho relacionado con el procesado y los equipos utilizados.

h) Controles efectuados durante el procesado y las iniciales de la(s) persona(s) que lo(s) haya(n) efectuado, como también los resultados obtenidos.

i) Cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas pertinentes de la fabricación, es decir, el rendimiento; al igual que los comentarios o explicaciones acerca de las desviaciones significativas del rendimiento esperado.

j) Notas detalladas acerca de problemas especiales, incluyendo una autorización firmada referente a toda desviación de las especificaciones.

7.4 Registro del envasado de lotes

7.4.1 Debe mantenerse un registro del envasado cada lote o partes de lotes procesados. Dicho registro debe basarse en las instrucciones pertinentes de envasado y el sistema de preparación del mismo, con el objeto de evitar errores de transcripción.

7.4.2 Antes de comenzar una operación de envasado, se verificará que los equipos y el lugar de trabajo estén libres de productos anteriores, documentos y materiales que no se requieren para el proceso que está por iniciarse y que los equipos estén limpios y preparados para el uso. Dicha verificación debe registrarse.

7.4.3 La siguiente información se debe registrar en el momento de efectuar cada acción, identificando claramente la persona responsable mediante su firma o contraseña:

a) Nombre del producto, número del lote y cantidad de material a granel a ser envasado, así como el número de lote y la cantidad de producto acabado que se espera obtener, cantidad real obtenida y conciliación o rendimiento.

b) Fecha(s) y hora(s) de las operaciones de envasado.

c) Nombre de la persona responsable que efectúa la operación de envasado.

d) Las iniciales de los operadores de cada una de las etapas significativas.

e) Controles efectuados para verificar la identidad y conformidad con las instrucciones de envasado, incluyendo los resultados de los controles durante el procesado.

f) Los detalles de las operaciones de envasado efectuadas, incluyendo referencias de los equipos, líneas de envasado utilizadas y de ser necesario, las instrucciones para dejar el producto sin envasar, o bien un registro de la devolución al área de almacenamiento de aquellos productos de los cuales no se haya completado su envase.

g) De ser posible, muestras de los materiales impresos utilizados en el envasado, incluyendo muestras con el número de lote, fecha de caducidad y cualquier otro dato sobreimpreso.

h) Observaciones referidas a problemas específicos, incluyendo detalles de cualquier desviación de las instrucciones de envasado, con la autorización escrita de la persona responsable.

i) Cantidades y números de referencia o identificación de todos los materiales impresos usados en el envasado y los productos a granel expedidos, utilizados, eliminados o devueltos al inventario y las cantidades de producto obtenidas, con el fin de hacer posible una adecuada conciliación.

8. Procedimientos de operación y registro estandarizados

8.1 Deben establecerse procedimientos de operación y registro estandarizados para la recepción de cada envío de materias primas, materiales primarios y de envasado impresos.

8.2 Los registros de recepción deben incluir como mínimo la siguiente información:

- a) Nombre del material que consta en la nota de envío y en los recipientes.
- b) Nombre y código asignado al material en el lugar de recepción, si es diferente a la señalada en el literal a) del presente numeral.
- c) Fecha de recepción.
- d) Nombre del proveedor y de ser posible, el del fabricante.
- e) Número de lote o referencia usado por el fabricante.
- f) Cantidad total y número de recipientes recibidos.
- g) Número asignado al lote después de su recepción.
- h) Observaciones pertinentes.

8.3 Se deben establecer procedimientos de operación estandarizados para el etiquetado interno, la cuarentena, el almacenamiento de las materias primas, envasado y otros según se requiera.

8.4 Deben establecerse procedimientos escritos y estandarizados de operación para cada instrumento y equipo.

8.5 Deben establecerse procedimientos estandarizados de operación para el muestreo, especificando la(s) persona(s) autorizada(s) para la recolección de las muestras.

8.6 Las instrucciones referentes al muestreo deben incluir como mínimo la siguiente información:

- a) Método y plan de muestreo.
- b) Equipo a utilizar.
- c) Precauciones que deben adoptarse para evitar la contaminación del material o el deterioro de su calidad.
- d) Cantidad de muestra a ser recogida.
- e) Instrucciones referentes a la subdivisión de la muestra.
- f) Tipo de recipientes a emplearse para recolección de la muestra, indicándose el grado de desinfección o limpieza.

8.7 Con el objeto de asegurar que cada lote de producto intermedio, a granel, o acabado se identifique con un número de lote específico se debe establecer un procedimiento estandarizado de operación que incluya un sistema de numeración de lotes.

8.8 Al establecer un procedimiento estandarizado de operación para la numeración de los lotes debe asegurarse que no se repitan los mismos números.

8.9 La asignación de números a los lotes se registrará inmediatamente, en un libro diario de operaciones, incluyendo la fecha de asignación, identidad del producto y tamaño del lote.

8.10 Deben establecerse por escrito los procedimientos para los análisis que se efectúan con materiales y productos en las distintas etapas de la fabricación, describiendo los métodos y equipos empleados, registrándose las pruebas efectuadas.

8.11 Los registros de los análisis deben incluir, como mínimo la siguiente información:

- a) Nombre del material o producto, cuando corresponda la forma farmacéutica.
- b) Número del lote y cuando corresponda, el nombre del fabricante y/o del proveedor.
- c) Referencias a las especificaciones y procedimientos de análisis pertinentes.
- d) Resultados de los análisis, incluyendo observaciones y cálculos y referencia a las especificaciones o límites.
- e) Fechas de los análisis.
- f) Iniciales de las personas que efectuaron los análisis.
- g) Iniciales de las personas que verificaron los análisis y los cálculos, cuando corresponda.
- h) Indicación clara de la autorización o rechazo o alguna otra disposición sobre la condición del material o producto, fecha y firma de la persona designada como responsable.

8.12 Deben establecerse por escrito los procedimientos de autorización y rechazo de los materiales y productos, especialmente el procedimiento para la autorización de venta de un producto acabado por la persona autorizada.

8.13 Deben mantenerse los registros de la distribución de cada lote de un producto, a fin de facilitar el retiro del lote si fuese necesario.

8.14 Deben establecerse procedimientos estandarizados de operaciones y registros de las acciones efectuadas, como también, cuando sea pertinente las conclusiones sobre los siguientes aspectos:

- a) Ensamblaje de equipos y su comprobación.
- b) Aparatos de análisis y su calibración.
- c) Mantenimiento, limpieza y saneamiento.
- d) Condiciones relativas al personal, incluyendo idoneidad, capacitación, vestuario e higiene.
- e) Control de animales e insectos.
- f) Quejas.
- g) Retiros de productos del mercado.

h) Devoluciones.

8.15 Deben mantenerse libros diarios de operaciones con los equipos importantes e indispensables, registrándose en ellos correctamente: las comprobaciones, calibraciones, mantenimiento, limpieza o reparaciones, incluyendo fechas e identidad de las personas que llevan a cabo esas operaciones.

8.16 Deben registrarse en orden cronológico, el uso de los equipos importantes e indispensables y las áreas donde han sido procesados los productos.

8.17 Deben establecerse por escrito los procedimientos mediante los cuales se asigne la responsabilidad del saneamiento, describiendo detalladamente los horarios de limpieza, métodos, equipos y materiales a ser empleados y las instalaciones objeto de la limpieza, los cuales serán de obligatorio cumplimiento.

CAPITULO XIX.

BUENAS PRÁCTICAS DE PRODUCCIÓN.



ARTÍCULO 66. BUENAS PRÁCTICAS DE PRODUCCIÓN. De conformidad con las autorizaciones de fabricación y comercialización, en las operaciones de producción se deben cumplir procedimientos definidos, con el objeto de obtener productos que reúnan las condiciones de calidad exigidas.



ARTÍCULO 67. GENERALIDADES DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE PRODUCCIÓN. Tendrán las siguientes características:

1. Todas las operaciones de manejo de materiales y productos, como cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, despacho, procesado, envasado y distribución, deben efectuarse de conformidad con los procedimientos o instrucciones escritas en los manuales respectivos.
2. Debe evitarse cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos. Cuando haya que efectuar alguna desviación, esta debe ser aprobada por escrito por la persona designada por el laboratorio fabricante o institución de salud con participación del departamento o área encargada del control de calidad, cuando sea pertinente.
3. Se debe efectuar el control de los rendimientos y la conciliación de las cantidades para asegurar que no haya discrepancias que superen los límites aceptables.
4. El acceso al área donde se efectúa la producción debe limitarse al personal autorizado.
5. En las áreas donde se fabrican gases medicinales o con equipos destinados a la producción de estos, en circunstancias normales no se deben elaborar productos diferentes a los indicados.
6. Los controles durante el procesado no deben presentar riesgo alguno para la calidad del producto, por tal razón estos deben realizarse dentro del área de producción.



ARTÍCULO 68. PRODUCCIÓN. Condiciones del proceso productivo:

1. Las operaciones automatizadas que sean controladas por el sistema computarizado en el

software asociado requieren la validación respectiva, como lo es el sistema computarizado utilizado para el control de las variables de presión, temperatura y pureza del producto. Estos sistemas deben validarse retrospectivamente y prospectivamente.

2. El proceso de fabricación asegurará que se evite el riesgo de contaminación cruzada cuando se fabriquen simultáneamente gases diferentes en un mismo ambiente. Todo producto debe estar identificado, indicando la etapa, el nombre del gas y el número del lote que se está procesando.

3. La ventilación de las áreas de producción debe ser continua y adecuada.

4. Deben existir procedimientos escritos y registros correspondientes que describan cada etapa de los procesos de fabricación, llenado y etiquetado.

5. Cada operación será firmada por la persona responsable de su ejecución y avalada por el responsable del área.

6. Cualquier desviación detectada durante la fabricación debe ser comunicada al responsable del área, para que tome las medidas correctivas en cada caso.

7. En todo lote fabricado deben estar identificados el nombre del producto, el volumen o peso, número de lote y la fecha de elaboración, por medio de etiquetas u otros mecanismos en los recipientes o envases.



ARTÍCULO 69. PREVENCIÓN DE LA CONTAMINACIÓN CRUZADA Y BACTERIANA EN LA PRODUCCIÓN. Se debe prevenir la contaminación cruzada y bacteriana con el control de los siguientes aspectos:

1. Cuando en la producción se emplean materiales secos, deben tomarse precauciones especiales para prevenir la generación de polvo y su diseminación.

2. Se debe evitar la contaminación de una materia prima o de un producto con otra materia prima o producto. Este riesgo de contaminación cruzada accidental surge de la generación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles u organismos provenientes de materiales y productos durante las operaciones de procesado, como también de residuos que quedan en los equipos; de insectos que se introducen en el lugar y de contaminantes provenientes de la ropa o de la piel de los operarios, etc. La importancia de dicho riesgo varía según el tipo de contaminante y el producto que se contamine. En estos productos la contaminación será más significativa cuando son administrados en grandes dosis y/o por largo tiempo.

3. Se debe evitar la contaminación cruzada mediante la adopción como mínimo, de las siguientes medidas técnicas y administrativas:

a) La producción debe llevarse a cabo en áreas separadas.

b) La utilización de vestuario apropiado en las áreas donde se procesan los productos.

c) El empleo de procedimientos de limpieza y descontaminación de eficiencia conocida, ya que dicha limpieza incorrecta de los contenedores o envases constituye una fuente común de contaminación.

d) La realización de pruebas para verificar que no queden residuos en los contenedores o envases.

e) La utilización de etiquetas que indiquen el estado de limpieza de los equipos.

4. Se debe verificar periódicamente la eficacia de las medidas destinadas a prevenir la contaminación cruzada, de conformidad con procedimientos de operación estandarizados.

5. Operaciones de procesado: Productos intermedios y a granel

5.1 Antes de iniciar una operación de procesamiento, deben adoptarse las medidas necesarias para asegurar que el área de trabajo y los equipos estén limpios y libres de residuos de productos, etiquetas, materias primas o documentos y de otros productos que no sean necesarios para la nueva operación.

5.2 Se deben registrar todos los controles realizados durante el procesado, incluyendo los ambientales.

5.3 Deben adoptarse medidas destinadas a indicar la existencia de fallas en los equipos o servicios tales como provisión de agua, gas y electricidad para los equipos.

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

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

5.6 Los equipos e instrumentos de medición, pesaje, registro y control, deben someterse a servicios de mantenimiento y calibración a intervalos preestablecidos y mantenerse un registro de estas operaciones. Para asegurar el funcionamiento satisfactorio de los instrumentos, estos deben ser controlados diariamente o antes de su empleo e indicarse las fechas en que se efectúan los trabajos de mantenimiento, calibración y en las que se deba efectuar una recalibración.

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

6. Operaciones de envasado

6.1 Al establecer un programa de envasado, se debe reducir al mínimo el riesgo de la contaminación cruzada, de confusiones y sustituciones. El envasado de un producto no debe efectuarse muy cerca del envasado de otro distinto, a menos que se trate de lugares separados o vigilados por medios electrónicos.

6.2 Antes de iniciar las operaciones de envasado deben adoptarse medidas para asegurar que el área de trabajo, las líneas de envasado y otros equipos, estén limpios y libres de productos, materiales o documentos previamente usados no son necesarios para la nueva operación. Mediante una lista de control se verificará que dichas líneas estén listas y esta operación se registrará en el documento establecido para ello.

6.3 El nombre y número de lote del producto que se está envasando deben ser exhibidos en cada estación o línea de envasado.

6.4 En condiciones normales, el etiquetado debe efectuarse lo más pronto posible después de las operaciones de envasado y cierre. Si se demora el etiquetado, se adoptarán las medidas apropiadas para asegurar que no haya confusión o error en el mismo.

6.5 Verificar si es correcta la impresión de los códigos y fechas de caducidad, ya sea que se efectúe en forma independiente o como parte del proceso de envasado; verificación que debe registrarse. Si la impresión se efectúa manualmente, se confrontará a intervalos regulares.

6.6 Prestar especial atención cuando se utilizan etiquetas sueltas y cuando se efectúa una sobreimpresión fuera de la línea de envasado.

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

6.8 El control de producto en la línea de producción incluirá como mínimo la verificación de los siguientes aspectos:

- a) Apariencia general de los envases.
- b) Cantidad de los envases.
- c) Productos y materiales de envasado.
- d) Si la impresión se ha efectuado debidamente.
- e) Funcionamiento de los controles de línea.

6.9 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, dicha circunstancia debe investigarse hasta encontrar una explicación satisfactoria antes de autorizar la expedición de los productos.

6.10 Una vez terminada una operación de envasado, todos los materiales que tengan el código del lote de ese proceso deben ser eliminados y registrarse esta situación. Cuando los materiales impresos no se encuentran codificados y son devueltos al inventario, se debe seguir el procedimiento escrito para devolución de material impreso no codificado.

CAPITULO XX.

BUENAS PRÁCTICAS DE CONTROL DE CALIDAD.



ARTÍCULO 70. BUENAS PRÁCTICAS DE CONTROL DE CALIDAD. Todo fabricante de gases debe tener acceso a un laboratorio de control de calidad, con el personal y equipos necesarios para efectuar todas las pruebas de control de calidad.

1. Generalidades. En el control de calidad se encuentran involucrados el muestreo, especificaciones y pruebas, como también los procedimientos de organización, documentación y autorización que aseguran que se lleven a cabo todas las pruebas pertinentes y que no se autorice el uso de materiales ni el despacho de productos para su venta o provisión, sin que se haya establecido que su calidad es satisfactoria. El control de calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, debe estar involucrado en todas las decisiones vinculadas con la calidad del producto; se considera fundamental que el control de calidad, sea independiente de la producción.

2. Control de Calidad. El 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 organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos necesarios realmente se efectúen y que no se permita la circulación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos hasta que su calidad sea aprobada como satisfactoria, para lo cual debe cumplir con lo siguiente:

2.1 Los gases medicinales deben cumplir con las especificaciones de las farmacopeas oficiales en el país.

2.2 La calidad del producto se debe controlar frente a las especificaciones establecidas.

2.3 El gas a granel que se use como materia prima debe ser aprobado y liberado antes de su utilización en el siguiente llenado.

2.4 Se debe emitir y conservar un certificado de análisis por cada carga de producto y la entrega de gas medicinal estará respaldada por un certificado de análisis.

2.5 El contenido de todos y cada uno de los carrotanques criogénicos utilizados en el transporte de gases medicinales licuados, debe ser analizado en cuanto a su identidad y pureza antes y después de ser llenado. De este análisis se emitirá el correspondiente certificado de control analítico.

2.6 Durante el llenado directo desde un carrotanque criogénico a tanques estacionarios, no se requiere análisis del producto, siempre y cuando el lote venga acompañado del correspondiente certificado de análisis emitido por el fabricante.

2.7 Los gases que se utilizan como patrones en la calibración o ajuste de equipos de análisis, deben mantenerse identificados en forma adecuada y tener su respectivo certificado de análisis de acuerdo con las especificaciones indicadas.

2.8 Todos los productos rechazados, deben destruirse conforme a los procedimientos escritos y en condiciones ambientales seguras. Esta actividad será registrada y aprobada por la persona autorizada.

2.9 Todos los envases de gases medicinales devueltos al fabricante sin sello de seguridad deben ser identificados como productos rechazados y hacer la disposición final del producto de acuerdo con los procedimientos establecidos, según la naturaleza del gas medicinal.

2.10 A su ingreso a la planta, todo insumo contará con un certificado de análisis, así como con los controles de calidad para verificar las especificaciones, cuando se requiera. Debe documentarse y registrarse el procedimiento de recepción.

2.11 Cuando se trate de un sólo gas medicinal envasado en cilindros uno por uno, mediante operaciones de llenado individuales o por rampas de llenado, se identificará y analizará por lo menos un cilindro por cada ciclo ininterrumpido de llenado.

2.12. Si el producto terminado corresponde a una mezcla de dos (2) gases diferentes en un cilindro se debe identificar y cuantificar uno de los gases de cada cilindro e identificar el otro gas en al menos un cilindro por cada ciclo de llenado, así como el grado de impurezas del producto.

2.13 Cuando el producto terminado corresponda a una mezcla de tres (3) gases diferentes, se debe identificar y cuantificar dos (2) de los gases de cada cilindro, identificar el tercer gas en al

menos uno de los cilindros de cada ciclo de llenado, así como el contenido de impurezas en el producto.

2.14 Si el producto terminado corresponde a una mezcla de gases llevada a cabo en la misma tubería antes del llenado, se debe realizar el análisis continuo de la mezcla durante tal actividad de llenado.

2.15. Se debe analizar el contenido de los recipientes criogénicos que contienen gas licuado, incluyendo la cuantificación de impurezas.

2.16 Deben existir estudios de estabilidad que soporten el tiempo de vida útil de los gases medicinales y procedimientos específicos para la asignación de la misma a cada lote.

3. Control de materias primas, productos intermedios a granel y acabados

3.1 Todas las pruebas deben cumplir las instrucciones dadas en el procedimiento escrito para cada material o producto. El resultado se verificará por el supervisor antes de que el material o producto sea autorizado o rechazado.

3.2 Las muestras deben ser representativas de los lotes de material que han sido recogidas de conformidad con el procedimiento escrito aprobado.

3.3 El muestreo se debe llevar a cabo de tal forma que se evite la contaminación u otros problemas que puedan influir negativamente en la calidad del producto.

3.4 Durante el muestreo se debe tener especial cuidado en evitar la contaminación o confusión de los materiales a él sometidos. Deben estar limpios todos los equipos y utensilios de muestreo que tengan contacto con los materiales. Igualmente, deben tomarse precauciones especiales con algunos materiales excepcionalmente peligrosos o potentes.

3.5 Los equipos empleados en el muestreo deben limpiarse, antes y después de cada uso y almacenarse en forma separada de los demás equipos de laboratorio.

3.6 Cada contenedor de muestra debe tener una etiqueta que indique:

- a) Nombre del material sometido a muestreo.
- b) Número del lote.
- c) Número del contenedor de donde se ha recogido la muestra.
- d) Firma de la persona que ha recogido la muestra.
- e) Fecha del muestreo.

4. Requisitos exigidos en las pruebas

4.1 Materias primas y envasado.

Antes de autorizar el uso de materias primas o de envasado, el jefe de control de calidad debe cerciorarse que se ha comprobado que los materiales reúnen las especificaciones referentes a la identidad, actividad, pureza y otros indicadores de la calidad y se cumplirán los siguientes requisitos.

4.1.1 De cada contenedor de materia prima se debe tomar una muestra para ser analizada.

4.1.2 Cada lote de materiales de envasado impresos debe ser examinado inmediatamente después de su recepción.

4.1.3 En reemplazo de la prueba efectuada por el fabricante, puede aceptarse un certificado de análisis suministrado por el proveedor, siempre que el fabricante establezca la confiabilidad de dicho análisis mediante una comprobación periódica de los resultados de las pruebas efectuadas por el proveedor y una auditoría en sitio de la capacidad de dicho proveedor. Los certificados deben ser originales o en su defecto se aceptan las fotocopias si se encuentran debidamente autenticadas, los cuales contendrán como mínimo la siguiente información:

a) Identificación y declaración de la Idoneidad del proveedor, firma del funcionario competente del análisis

b) Nombre y número del lote del material sometido a prueba.

c) Indicación de las especificaciones y métodos empleados en la fabricación de la materia prima.

d) Indicación de los resultados obtenidos en las pruebas y fecha de las mismas.

5. Control durante el procesado

Deben mantenerse registros de los controles efectuados durante el procesamiento, los cuales formarán parte de los registros de los lotes.



ARTÍCULO 71. VERIFICACIÓN DE CADA LOTE DE PRODUCTO TERMINADO. Antes de la autorización de cada lote de productos farmacéuticos, debe verificarse por la persona responsable que dicho lote se encuentra conforme con las especificaciones establecidas para los productos acabados.

PARÁGRAFO. Los productos que no se encuentren conforme a las especificaciones establecidas o a los criterios de calidad pertinentes deben ser rechazados.



ARTÍCULO 72. EXÁMEN DE LOS REGISTROS DE PRODUCCIÓN. Los registros de producción y control deben ser examinados; si un lote no cumple con las especificaciones establecidas, se someterá a una investigación completa y de ser preciso, se extenderá a otros lotes del mismo producto y otros productos que pudieran haber tenido alguna vinculación con el defecto o la discrepancia. La investigación efectuada debe registrarse por escrito, incluyendo las conclusiones de la misma y su seguimiento.



ARTÍCULO 73. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD. El departamento de control de calidad del establecimiento fabricante debe llevar a cabo una evaluación de los productos farmacéuticos acabados y cuando fuere necesario de los materiales de envase y empaque, así como de los productos intermedios y establecerá las fechas de caducidad y especificaciones relacionadas con tiempo de conservación, sobre la base de las pruebas de estabilidad referentes a las condiciones de almacenamiento.

Debe prepararse por escrito y ponerse en práctica un programa permanente para la determinación de estabilidad, que incluya como mínimo los siguientes aspectos:

1. Descripción completa del medicamento objeto de estudio.
2. Parámetros y métodos completos de las pruebas, que describan todos los ensayos de actividad, pureza y características físicas, como también evidencias documentadas de que esas pruebas indican estabilidad.
3. Disposición de que se incluya un número suficiente de lotes.
4. Cronograma de pruebas para cada medicamento.
5. Disposición de que las muestras para los estudios de estabilidad sean llenadas en los contenedores del mismo material en donde se comercializará el producto.
6. Disposición de que se retengan muestras apropiadas.
7. Resumen de todos los datos obtenidos, incluyendo las evaluaciones y conclusiones del estudio.

PARÁGRAFO. La estabilidad debe determinarse antes de la comercialización y también después de cualquier información significativa de los procesos, equipos, materiales de envasado, etc.

CAPITULO XXII. <sic, es XXI>

DISTRIBUCIÓN.



ARTÍCULO 74. DEFINICIÓN DE ESPACIOS EN LOS CAMIONES DE DISTRIBUCIÓN. Los camiones de distribución de cilindros deben tener espacios definidos y separados tanto para gases medicinales como para los de grado industrial y así mismo para los envases vacíos y llenos.

Además tales vehículos deben cumplir con:

1. El gas medicinal así como el gas industrial licuado podrán ser transportados en el mismo carro-tanque. Para las entregas combinadas de tales gases, el vehículo de transporte debe poseer un sistema anti-retorno que garantice en todo momento la calidad de los productos allí contenidos.
2. Se debe disponer de un procedimiento escrito correspondiente al cambio de producto, cuando un carro-tanque usado en el transporte de un determinado gas medicinal, se habilita para el transporte de otro gas medicinal. Esta actividad se registrará en el formato establecido para ello.
3. Las condiciones de transporte deben garantizar que se mantienen las especificaciones de liberación del producto establecidas por el fabricante.
4. Los vehículos empleados para la distribución de gases medicinales deben cumplir con los requisitos de identificación y adecuación establecidos en la normatividad vigente para estos fines.

CAPITULO XXIII. <sic, es XXII>

PRODUCCIÓN DE OXÍGENO MEDICINAL EN SITIO POR PROCESO DE TAMIZ MOLECULAR.



ARTÍCULO 75. CONSIDERACIONES GENERALES. Además de las pautas descritas anteriormente que le apliquen, las plantas generadoras de oxígeno medicinal deben tener en cuenta los siguientes requisitos:

1. Las plantas generadoras deben contar con un director técnico profesional químico farmacéutico responsable que conozca el proceso de generación, manipulación de cilindros, mantenimiento preventivo y correctivo de la planta y el control del gas oxígeno medicinal producto de la separación del aire por absorción.
2. Todo el personal conocerá las buenas prácticas de fabricación y control para el oxígeno medicinal obtenido mediante este proceso y será consciente de los aspectos críticos involucrados.
3. El gas oxígeno medicinal obtenido por este proceso debe cumplir con las especificaciones técnicas de calidad exigidas en las farmacopeas oficialmente aprobadas en el país.
4. El suministro de oxígeno en sitio mediante el proceso de tamiz molecular debe observar características especiales en cuanto a seguridad y reservas, que garanticen una conformación a prueba de fallas.
5. La generación de gas oxígeno medicinal producto de la separación del aire medicinal por proceso de tamiz molecular, se desarrollará en un circuito cerrado, diseñado y construido específicamente para tal efecto. Debe comprobarse la homogeneidad de los lotes mediante registros de validación del proceso de obtención de dicho gas medicinal.
6. El sistema concentrador de oxígeno y el oxígeno producido debe cumplir los requerimientos de Buenas Prácticas de Manufactura para la operación, estándares de calidad, disponibilidad, pureza y control de impurezas, descritos en la presente resolución.
7. La seguridad en el suministro constante de los sistemas concentradores de oxígeno está dada por la instalación de un sistema primario que comprende un Sistema PSA – Pressure Swing Adsorption y uno de suministro de reserva que debe ser diseñado para una operación automática.
8. Cada Sistema PSA primario constará, como mínimo con:
 - a) Un compresor.
 - b) Un dispositivo de tamiz molecular.
 - c) Tanques de almacenamiento.
 - d) Dos analizadores de oxígeno.
 - e) Dispositivos de seguridad adecuados.

La información que se utilice en el diseño y selección del Sistema PSA debe quedar consignada en la hoja de vida del mismo. La institución garantizará el suministro constante de gas medicinal.

9. No obstante lo establecido en los numerales 7 y 8 un Sistema PSA podrá comprender un sistema de suministro primario, secundario y de reserva. La conformación del sistema secundario será igual a la descrita anteriormente para el sistema de suministro primario.

En este caso cada compresor debe tener una conexión que le permita suministrar gas medicinal a

otro dispositivo de tamiz molecular en el evento de una falla de su propio tamiz molecular.

10. Independientemente de que la institución tenga uno o dos Sistemas PSA, debe garantizar el suministro constante de oxígeno medicinal.

11. Para las instituciones existentes, el suministro primario debe ser dimensionado para proveer un mínimo de dos (2) veces la demanda promedio de oxígeno basada en los consumos del mismo durante el año inmediatamente anterior.

12. Para las instituciones nuevas el suministro primario debe ser dimensionado de acuerdo a los consumos de otras instituciones prestadoras de servicios de salud existentes, de tamaños similares.

13. Los componentes de los sistemas concentradores de oxígeno, incluyendo cualquier componente conectado a un dispositivo de tamiz molecular que se encuentre en contacto con aire enriquecido con oxígeno, deben ser compatibles con oxígeno 99% V/V bajo todas las condiciones de funcionamiento y estar libres de aceite, grasa y partículas sólidas.

14. Después del dispositivo de tamiz molecular se debe instalar un filtro tipo coalescente de 0.3 micras, de 99% de eficiencia para asegurar que el producto gaseoso cumple con los requerimientos de partículas establecidas en las especificaciones.

15. El volumen del almacenamiento para el suministro de reserva debe corresponder a por lo menos 48 horas de demanda promedio y dicha reserva operará de manera inmediata ante una falla del sistema en las condiciones óptimas de funcionamiento. En todo caso la institución garantizará el abastecimiento del gas medicinal.

16. En caso de que falle el sistema de suministro primario, concentrador de oxígeno, debe entrar en operación el sistema de suministro de reserva automáticamente. El sistema de suministro de reserva debe estar compuesto por recipientes de presión, como cilindros, termos o tanques criogénicos, llenados con oxígeno medicinal obtenido por proceso de tamiz molecular o por liquefacción del aire.

17. Instalar una válvula antiretorno en la línea de suministro del sistema concentrador de oxígeno. El suministro de reserva debe descargar gas a la red de distribución, después de la válvula antiretorno.

18. El sistema concentrador de oxígeno debe tener un sistema doble de regulación de presión, que provea una presión estable y nominal de 50 psig y con válvulas de alivio de presión diseñadas para abrirse a 75 psig.

19. El sistema de control y monitoreo debe incluir un analizador de oxígeno para monitorear y registrar en forma continua e inmodificable la concentración del oxígeno medicinal. Este dispositivo debe incluir compensación por temperatura y por variaciones de presión barométrica para asegurar una precisión de $\pm 0.1\%$ del valor medido en todas las condiciones de operación.

20. Para el monitoreo y control de las impurezas establecidas para el oxígeno medicinal se contará con un sistema de análisis y se establecerá la frecuencia del monitoreo.

21. El sistema concentrador de oxígeno debe contar con filtros microbiológicos indicados para los parámetros de operación, a fin de permitir el aseguramiento de la calidad microbiológica del gas a la salida del sistema concentrador.

22. El sistema de control y monitoreo debe efectuar cambio automático del suministro de PSA al sistema de suministro de reserva en el evento de falla por presión o concentración.

23. Debe contar con un segundo analizador de oxígeno independiente para monitorear y registrar continuamente, de manera permanente, automática e inmodificable la concentración final del oxígeno medicinal fabricado. Este dispositivo debe incluir compensación para variaciones en la temperatura y en la presión barométrica para asegurar una exactitud de $\pm 0.1\%$ del valor medido en todas las condiciones de operación.

24. El sistema de reserva debe ser usado solo cuando el sistema de la fuente principal falle. No se debe permitir el suministro simultáneo de la fuente principal y reserva a una misma red.

Indistintamente de la fuente de su sistema de reserva, la responsabilidad sobre la seguridad por el uso del oxígeno medicinal recae sobre la institución.

25. Cuando el analizador de oxígeno independiente, detecte que el aire enriquecido con oxígeno proveniente del concentrador de oxígeno tiene una pureza inferior a la especificada, debe cortar automáticamente el suministro, permitiendo que sea el sistema de reserva el que abastezca el producto.

26. Alarmas: Independientemente de la conformación del sistema concentrador de oxígeno, deben existir dispositivos de alerta como alarmas visuales y sonoras de operación y emergencia para indicar:

- a) Cambio del suministro primario al secundario.
- b) Que el suministro de reserva esté en operación.
- c) Sistema secundario de reserva en operación.
- d) Activación de los dispositivos para el monitoreo de fallas incluidos dentro del sistema.
- e) Reducción en el suministro de reserva por debajo del 50% de su presión normal.
- f) Disminución de la concentración de oxígeno por debajo de sus especificaciones.
- g) Baja presión del sistema de distribución de oxígeno (45 psig) en la red de distribución.

27. Si el sistema concentrador de oxígeno cuenta con un equipo para el llenado del sistema de reserva, este debe cumplir con las especificaciones definidas, así como con los requerimientos para el llenado de gases medicinales.

28. El sistema de llenado del sistema de reserva debe contar con una válvula de alivio de sobrepresión.

29. El manifold de alta presión debe ser diseñado para resistir 1.5 veces la presión máxima de suministro y debe estar equipado con una válvula de alivio ajustada para operar al 130% de la presión máxima de trabajo y con una capacidad equivalente a la descarga de la totalidad de la salida del compresor(es) del sistema concentrador de oxígeno.

30. El fabricante de oxígeno medicinal debe disponer de la siguiente información:

- a) Capacidad nominal de la planta expresada en litros por minuto, corregida a condiciones

estándares (0 oC, 101.3 kPa).

b) Instrucciones para instalación, uso y mantenimiento.

c) Rango de presión, temperatura y humedad del aire de entrada.

d) Condiciones de temperatura ambiente para la cual la planta está diseñada.

31. El fabricante debe contar con una certificación del proveedor que soporte que el sistema concentrador de oxígeno opera continuamente en un período mínimo de setenta y dos (72) horas cumpliendo con las especificaciones de diseño y operación cuando así se requiera.

32. El gas producido en el sistema concentrador de oxígeno debe cumplir con las especificaciones establecidas en las farmacopeas oficiales vigentes.

33. El local a ser utilizado para la instalación de la planta, será para uso exclusivo y con ventilación e higiénicamente mantenido.

El sistema concentrador de oxígeno debe estar ubicado en un sitio donde la fuente de aire esté libre de gases tóxicos o inflamables tales como gases de motores, residuos de almacenamiento de combustibles, descargas de sistemas de vacío quirúrgico, material particulado u olor de cualquier tipo de contaminantes que pudieran representar un riesgo para el proceso o para el medicamento. La toma de aire debe estar localizada en el exterior, por encima del nivel de techo, a una distancia mínima de 3 metros (10 pies) de cualquier puerta, ventana, descarga de gases, otra toma, u abertura del edificio y a una distancia mínima de 6 metros (20 pies) sobre el nivel del terreno.

El gas remanente de la producción de oxígeno mediante tamiz molecular debe dirigirse al exterior del sitio de producción, mediante un sistema de tubería de desfogue a la atmósfera.

El rotulado de los tanques o cilindros con que cuente la institución, independiente de la forma de obtención del gas medicinal, debe responder a las condiciones establecidas en la presente resolución.



Disposiciones analizadas por Avance Jurídico Casa Editorial Ltda.

Normograma de la Administradora Colombiana de Pensiones - Colpensiones

ISSN 2256-1633

Última actualización: 31 de diciembre de 2017

