

**DIARIO OFICIAL 45.568**

**RESOLUCIÓN 001672**

**28/05/2004**

Por la cual se adopta el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales.

El Ministro de la Protección Social, en ejercicio de sus atribuciones legales, en especial las que le confieren el artículo 173 de la Ley 100 de 1993 y en desarrollo de lo dispuesto en el artículo 12 del Decreto 677 de 1995, y

**CONSIDERANDO:**

Que el Decreto 677 de 1995 por el cual se reglamenta parcialmente el régimen de registros, el control de calidad, así como el régimen de vigilancia sanitaria de medicamentos, entre otros, en su artículo 12 establece la obligatoriedad de la implementación y cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura por parte de los laboratorios farmacéuticos;

Que el artículo 9º del Decreto 549 de 2001, prohíbe la fabricación e importación de medicamentos provenientes de laboratorios fabricantes sin certificado de Buenas Prácticas de Manufactura;

Que los gases medicinales por ser preparados farmacéuticos que se utilizan en la prevención, diagnóstico, tratamiento, alivio o curación de las enfermedades o dolencias y en terapias de inhalación, anestesia, diagnóstico "in vivo" o en la conservación y transporte de órganos, tejidos y células destinados a la práctica médica, se clasifican como medicamentos;

Que si bien los gases medicinales son considerados medicamentos, la reglamentación vigente para medicamentos y su guía de inspección, no es aplicable a las plantas fabricantes de los mismos, ya que los procesos de fabricación de gases medicinales son totalmente diferentes a los utilizados en la producción de medicamentos;

Que la fabricación de gases medicinales, es un proceso industrial especializado que requiere de un diseño, capacidad de producción, almacenamiento, distribución, mantenimiento y suministro especial, haciéndose necesario definir las particularidades referentes a la fabricación y control de calidad de los mismos;

Que con base en las normas internacionales sobre producción y manejo de gases medicinales como son: NFPA99 (National Fire Production Association) de 1996, la ISO10083 ( National Standar Oxygen Concentrators for Use whith

Medical Gas Pipeline System) de 1992, el Informe número 32 de la Organización Mundial de la Salud, este Ministerio elaboró el documento correspondiente al Anexo Técnico de las Buenas Prácticas de Manufactura, el cual cuenta con el aval técnico de la Dirección General de Salud Pública de este Ministerio, contenido en oficio de fecha 30 de octubre de 2003;

Que en mérito de lo expuesto,

#### RESUELVE:

Artículo 1º. Adóptese el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales, el cual se encuentra contenido en el anexo técnico que hace parte integral de la presente resolución, que será de obligatorio cumplimiento y aplicación en los procesos de fabricación, control de calidad y comercialización de los gases medicinales por parte de la industria y las instituciones prestadoras de servicios de salud.

Artículo 2º. La aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura y el Control de Calidad en los procesos farmacéuticos relacionados con los gases medicinales, deberá estar bajo la dirección técnica de un químico farmacéutico en ejercicio legal de la profesión.

Artículo 3º. Para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura que se adoptan mediante la presente resolución, los fabricantes de gases medicinales que a la fecha de expedición de la presente resolución se encuentren produciendo gases medicinales, deberán elaborar dentro de los tres (3) meses siguientes a la fecha de entrada en vigencia de la presente resolución, un plan gradual de cumplimiento que permita la implementación, desarrollo y aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura.

El plan gradual de cumplimiento deberá establecer un cronograma donde se determinen las fechas límites anuales de control de cumplimiento, el cual será sujeto de verificación por el Invima.

El Invima podrá conceder a los establecimientos fabricantes un plazo máximo hasta de tres (3) años, previo estudio técnico del plan para el cumplimiento del mismo.

A las entidades de que trata el artículo 1º de la presente resolución que inicien procesos de fabricación, control de calidad y comercialización de gases medicinales con posterioridad a la fecha de entrada en vigencia de la presente resolución, el Invima previo cumplimiento de los requisitos técnico sanitarios, podrá otorgarles un plazo provisional improrrogable hasta de un año, vencido el cual, deberán acreditar la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura ante el Invima.

Parágrafo 1º. Vencidos los plazos mencionados para la implementación, desarrollo y aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura, las entidades de que trata el artículo 1º de la presente resolución que no cumplan, serán objeto de las medidas sanitarias de seguridad y sanciones previstas en el Decreto 677 de 1995.

Parágrafo 2º. Durante el plazo señalado en este artículo la autoridad sanitaria, en sustitución de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura, expedirá certificación en la cual conste que el establecimiento fabricante cumple las condiciones técnicas, sanitarias, higiénicas y de control de calidad que garanticen el buen funcionamiento del mismo y la calidad de los gases medicinales que allí se elaboran.

Artículo 4º. El Ministerio de la Protección Social adoptará la guía de inspección de Buenas Prácticas de Manufactura para la fabricación, llenado, y distribución de gases medicinales.

Artículo 5º. La presente resolución rige a partir de la fecha de su publicación.

Publíquese y cúmplase.

Dada en Bogotá, D. C., a 28 de mayo de 2004.

El Ministro de la Protección Social,

Diego Palacio Betancourt.

## **ANEXO TECNICO**

### **MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA**

#### **DE LOS GASES MEDICINALES**

##### **GLOSARIO**

**AIRE MEDICINAL COMPRIMIDO.** Mezcla sintética o natural de gases, principalmente oxígeno y nitrógeno el cual es suministrado desde cilindros, contenedores a granel o con compresores de aire medicinal.

**ALARMA DE OPERACION.** Alarma visual o sonora para indicar la necesidad de ajustar el suministro o corregir un mal funcionamiento.

**ALARMA DE EMERGENCIA.** Alarma visual o sonora para indicar que el suministro se encuentra por fuera de los límites de operación normales.

**ANALIZADORES MANUALES DE OXIGENO.** Son analizadores de oxígeno que operan con los principios de combustible, electroquímico, galvánico, paramagnéticos o de celda polarográfica y cuya calibración debe hacerse con estándares certificados.

**CAPACIDAD NOMINAL.** Flujo que el sistema concentrador de oxígeno puede mantener continuamente sin que el suministro secundario (si se tiene) o el suministro de reserva entren en operación

**CILINDRO.** Envase destinado a contener gases a baja o alta presión, comprimidos o licuados.

**CONCENTRADOR DE OXIGENO MEDICINAL.** Sistema con compresores exclusivos de aire, para producir aire enriquecido con oxígeno a partir del aire del ambiente, a través de dispositivos de tamiz molecular.

**DISPOSITIVO DE TAMIZ MOLECULAR.** Dispositivo que incrementa la concentración de oxígeno del aire del ambiente al adsorber nitrógeno y otros componentes gaseosos.

**CONTENEDORES.** Denominación genérica para los envases de gases.

**DISTRIBUIDOR.** Es aquel que recibe productos medicinales terminados, debidamente etiquetados, ya sea en envases criogénicos grandes y/o cilindros de alta presión y no manipula el producto ni las etiquetas de ninguna manera.

**ENVASE.** Termo criogénico, tanque o cilindro que esté en contacto con el gas medicinal. Los envases criogénicos o Dewards son contenedores portátiles usados para almacenar producto líquido a baja presión y baja temperatura. Los termos criogénicos son recipientes estacionarios o móviles, aislados al vacío para contener gas licuado. Los carrotanques pueden transportar gas licuado.

**ENVASADO DE GASES MEDICINALES.** Todas las operaciones, incluyendo las de llenado y etiquetado a las que tiene que ser sometido un gas medicinal a granel para que se convierta en un producto terminado.

**ENVASES CRIOGENICOS O DEWARS.** Son envases o contenedores portátiles usados para almacenar producto líquido a baja presión y temperatura, son similares en diseño a los termos aislados con vacío entre su parte interna y externa.

**ENVASES CRIOGENICOS PARA USO EN EL HOGAR.** Son envases diseñados para el almacenamiento de oxígeno líquido, destinados a la atención domiciliar del paciente.

**EQUIPOS DE CONTROL.** Dispositivos necesarios para mantener las variables de control dentro de los límites especificados.

**ESTABLECIMIENTO FABRICANTE DE GASES MEDICINALES.** Es aquel establecimiento farmacéutico que fabrique el producto tanto en su forma líquida o gaseosa y/o que llene líquido a líquido, líquido a gas o gas a gas.

**GAS MEDICINAL.** Medicamento constituido por uno o más componentes gaseosos apto para entrar en contacto directo con el organismo humano, de concentración conocida y elaborado de acuerdo a especificaciones farmacopéicas. Los gases utilizados en terapia de inhalación, anestesia, diagnóstico "in vivo" o para conservar o transportar órganos, tejidos y células destinados a la práctica médica, deben cumplir con las especificaciones de gases medicinales

**LOTE.** Cada cilindro, termo o envase criogénico llenado individualmente o conjunto de contenedores que corresponde a la fabricación en un período determinado de tal manera que el producto final se caracterice por la homogeneidad. En el caso de gases envasados en rampa o manifold, conforman el lote los contenedores llenados de manera ininterrumpida; y en cada carrotanque criogénico un lote se conforma por la mezcla resultante del producto residual contenido por este más el producto nuevo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción en el tiempo, que se caracterice por la homogeneidad del producto.

**MANIFOLD O RACK (RAMPA DE LLENADO).** Equipo utilizado para llenar uno o más contenedores de gas simultáneamente.

**OXIGENO MEDICINAL OBTENIDO POR LICUEFACCION DEL AIRE.** El medicamento en forma farmacéutica gaseosa o líquida, distribuido en recipientes criogénicos o comprimido en recipientes a alta presión.

**OXIGENO MEDICINAL OBTENIDO POR PROCESO DE TAMIZ MOLECULAR.** oxígeno en forma farmacéutica gaseosa, obtenido a través de concentradores de oxígeno.

**PRUEBA DE SONIDO O DE MARTILLO.** Prueba para determinar el grado de corrosión o daño interno de las paredes de un cilindro.

**PRUEBA HIDROSTATICA.** Prueba hidráulica aplicada a recipientes de alta presión requerida por razones de seguridad bajo especificaciones a fin de

verificar que los cilindros, ductos y tanques puedan ser utilizados a altas presiones.

**SECUENCIA CONTINUA DE LLENADO.** Es la operación de llenado sencilla, continua, sin interrupciones ni caídas o paradas del sistema durante el llenado. Este proceso no aplica para el llenado de los cilindros de alta presión en un manifold o rampa de llenado múltiple.

**SISTEMA CONCENTRADOR DE OXIGENO.** Método que produce aire enriquecido con oxígeno, desde el aire ambiente a través de compresores para aire y tamices moleculares, estos sistemas son conocidos como Pressure Swing Adsorption (sistemas PSA).

**SISTEMA DE TUBERIA (DE GAS MEDICINAL NO INFLAMABLE).** Sistema de suministro central con equipo de control, sistema de tubería de distribución y unidades terminales o de salida en el punto donde pueden ser suministrados gases medicinales no inflamables.

**SISTEMA DE DISTRIBUCION POR TUBERIA.** Aquella parte de un sistema de tubería que une la fuente de suministro con las unidades terminales, incluyendo válvulas de aislamiento de las ramificaciones y reguladores de presión adicionales requeridos para reducir la presión en alguna parte del sistema de distribución, después de la fuente de suministro.

**SUMINISTRO PRIMARIO.** Aquella parte del sistema concentrador de oxígeno medicinal que alimenta la línea de distribución.

**SUMINISTRO SECUNDARIO.** Aquella parte del sistema concentrador de oxígeno medicinal que automáticamente alimenta la línea de distribución cuando el suministro primario falla.

**SUMINISTRO DE RESERVA.** Aquella parte del sistema concentrador de oxígeno medicinal que automáticamente alimenta la línea de distribución en el evento que fallen el suministro primario y secundario.

**TANQUE ESTACIONARIO.** Es un recipiente estacionario de gran capacidad de almacenamiento de producto en forma líquida. Se localizan en el exterior de las instalaciones.

**VALVULA DE RETENCION.** Dispositivo mecánico cuya función es evitar el retorno de fluidos gaseosos, garantizando que el mismo se desplace en una sola dirección.

Consideraciones generales

A. Los gases medicinales deben ser elaborados por establecimientos cuyas labores de fabricación sean inspeccionadas periódicamente por las autoridades competentes. El Manual de las Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales se aplicará como guía indispensable para el cumplimiento de las condiciones exigidas para la fabricación y comercialización de los gases medicinales, con el fin de garantizar al usuario productos de calidad, seguros y eficaces.

B. Los establecimientos fabricantes, llenadores, almacenadores, distribuidores, y comercializadores de gases medicinales deberán dar cumplimiento a las normas oficiales vigentes en seguridad industrial y salud ocupacional.

## **1. Garantía de la calidad**

1.1 Principio. "Garantía de la Calidad" es un concepto muy amplio que abarca todos los aspectos que individual o colectivamente influyen en la calidad del producto. Es el conjunto de medidas adoptadas con el fin de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad necesaria para el uso al que están destinados. Por tanto, la garantía de la calidad incorpora las Buenas Prácticas de Manufactura BPM y otros factores, tales como el diseño y la elaboración del producto.

1.2 El Sistema de Garantía de la Calidad apropiado para la fabricación de productos farmacéuticos debe asegurar:

- a) Que los productos farmacéuticos estén diseñados y elaborados de tal forma que se tengan en cuenta los requisitos de las BPM;
- b) Que las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito y que se adopten los requisitos de las BPM;
- c) Que las responsabilidades de la gerencia estén claramente especificadas en las descripciones de trabajo;
- d) Que se tomen las medidas necesarias para la fabricación, provisión, y uso de materia prima y de envasado adecuados;
- e) Que se efectúen todos los controles necesarios de las materias primas, productos intermedios, y productos a granel, y otros controles, calibraciones, y comprobaciones durante el procesado;
- f) Que el producto acabado sea procesado y controlado correctamente y de acuerdo con los procedimientos definidos;
- g) Que los productos farmacéuticos no sean vendidos ni suministrados antes de que las personas autorizadas hayan certificado que cada lote de producción ha

sido fabricado y controlado de acuerdo con los requisitos establecidos por las autoridades encargadas de la comercialización y con otras reglamentaciones pertinentes a la producción, control y expedición de los productos farmacéuticos;

h) Que se hayan tomado medidas adecuadas para asegurar, en todo lo posible, que los productos farmacéuticos sean almacenados por el fabricante, distribuidos y subsiguientemente manejados de tal forma que la calidad se mantenga durante todo el período de actividad de dichos productos;

i) Que se establezca un procedimiento de auto-inspección o de auditoría interna de la calidad, mediante el cual se evalúe regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de garantía de la calidad.

1.3 El fabricante debe asumir la responsabilidad de la calidad de los gases medicinales, para garantizar que sean apropiados para el uso previsto, que reúnan los requisitos necesarios para autorizar su comercialización, y que no presenten riesgos para el paciente. Los niveles de dirección y administración de los establecimientos fabricantes son responsables del cumplimiento de este objetivo de calidad. Para que sea posible alcanzar el mencionado objetivo cualitativo, se debe contar con un Sistema de Garantía de la Calidad de amplio alcance y correctamente aplicado, que incorpore las Buenas Prácticas de Manufactura y de Control de la Calidad. Es preciso que sea plenamente documentado y que su eficacia sea controlada. Todas las partes del Sistema de Garantía de la Calidad deben ser atendidas por personal competente, y es necesario que se disponga de recintos, equipos e instalaciones adecuadas.

## **2. Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales (BPM)**

2.1 Dentro del concepto de garantía de la calidad, las Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales, constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. La reglamentación que rige las BPM tiene por objeto principal, disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no puedan prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos. Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada (en particular, por contaminantes imprevistos) y confusión (causada por la colocación de etiquetas equivocadas en los envases). El texto de las BPM exige:

a) Que todos los procesos de fabricación se definan claramente, se revisen sistemáticamente a la luz de la experiencia, y se compruebe que son el medio de fabricar productos farmacéuticos que tengan la calidad adecuada para cumplir con las especificaciones;

b) Que se comprueben las etapas críticas de los procesos de fabricación y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos;

c) Que se disponga de todos los medios necesarios, incluyendo los siguientes:

1. Personal adecuadamente calificado y capacitado.

2. Infraestructura y espacio apropiados.

3. Equipos y servicios adecuados.

4. Materiales, envases, y etiquetas correctos.

5. Procedimientos e instrucciones aprobados.

6. Almacenamiento y transporte apropiados, y

7. Personal, laboratorios, y equipos adecuados para efectuar los controles durante el proceso de producción, bajo la responsabilidad de la gerencia de producción;

d) Que las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sea específicamente aplicable a los medios de producción disponibles;

e) Que los operadores estén capacitados para efectuar correctamente sus labores;

f) Que se mantengan registros (en forma manual o por medio de aparatos de registro) durante la fabricación, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones definidas han sido en realidad efectuados y que la cantidad y calidad del producto son las previstas; cualquier desviación significativa debe registrarse e investigarse exhaustivamente;

g) Que los registros referentes a la fabricación y distribución, los cuales permiten averiguar la historia completa de un lote, se mantengan de tal forma que sean completos y accesibles;

h) Que el almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de disminución de la calidad;

i) Que se establezca un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto, sea en la etapa de suministro o de venta;

j) Que se estudie toda queja contra un producto ya comercializado, como también que se investiguen las causas de los defectos de calidad y se adopten

medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos para prevenir que los defectos se repitan.

### **3. Control de la calidad**

3.1 El control de la calidad es un componente de las BPM que tiene dentro de sus objetivos: efectuar el muestreo, verificar especificaciones, llevar a cabo los ensayos pertinentes, como también hacer seguimiento y verificación a los procedimientos de organización, documentación y autorización para garantizar que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúen, no se permita la circulación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos, hasta que su calidad haya sido aprobada como satisfactoria. El control de la calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar presente en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto.

3.2 Todo poseedor de una autorización como fabricante debe contar con un área o dependencia de control de la calidad o responsable del mismo si se realiza por contrato. Se considera de importancia fundamental que el control de la calidad sea independiente de la producción. El área o dependencia de control de la calidad debe ser también independiente de otras dependencias o áreas y estar bajo la autoridad de una persona calificada y experimentada, que tenga a su disposición uno o más laboratorios de control. Debe contar con recursos suficientes para asegurar que los procedimientos de control de la calidad puedan efectuarse con eficacia y confiabilidad. Los requisitos básicos del control de la calidad son los siguientes:

a) Contar con instalaciones adecuadas, personal capacitado, y procedimientos aprobados, a fin llevar a cabo el muestreo, la inspección, y el ensayo de materias primas, materiales de envasado, y productos intermedios, a granel, y acabados, y en caso que sea apropiado, para efectuar el control de las condiciones ambientales en relación con las BPM;

b) Disponer de muestras de materias primas, materiales de envasado, y productos intermedios, valiéndose de métodos y de personal aprobados por el departamento de control de la calidad;

c) Poseer métodos de ensayo validados;

d) Disponer de registros por métodos manuales o electrónicos que sirvan para probar que se han llevado a cabo todos los procedimientos de muestreo, inspección y ensayo y que cualquier desviación ha sido plenamente registrada e investigada;

e) Los productos terminados deben contener ingredientes que se adecuen a la composición cualitativa y cuantitativa del producto, conforme a su descripción en

la autorización de comercialización; los ingredientes deben tener la pureza exigida, los envases apropiados y las etiquetas correspondientes;

f) Deben registrarse los resultados de la inspección y ensayo de materiales y de productos intermedios, a granel y acabados, para verificar si cumplen con las especificaciones. El examen de un producto debe incluir la revisión y evaluación de la documentación de producción pertinente y un estudio de las desviaciones de los procedimientos especificados;

g) No se debe autorizar la venta o suministro de ningún lote de productos antes de su certificación por la(s) persona(s) autorizada(s) de tal forma que el lote esté conforme con los requisitos de la autorización de comercialización;

h) Debe retenerse un número suficiente de materia prima y productos para posibilitar un examen del producto en el futuro si fuere necesario; los productos retenidos deben guardarse en el paquete final, a menos que dicho paquete sea excepcionalmente voluminoso.

3.3 La dependencia o área de control de calidad o responsable del mismo, deberá establecer, comprobar y poner en práctica todos los procedimientos de control de calidad, evaluar, mantener y almacenar las sustancias de referencia normalizadas, asegurar el correcto etiquetado de los envases de materiales y productos, asegurar que se controle la estabilidad de los ingredientes farmacéuticos activos, participar en la investigación de las quejas relacionadas con la calidad del producto, y participar en la vigilancia del medio ambiente. Todas estas operaciones deben efectuarse conforme a los procedimientos escritos y en los casos en que sea necesario, deben registrarse.

3.4 La evaluación del producto terminado debe abarcar todos los factores pertinentes, incluyendo las condiciones de producción, los resultados de los ensayos realizados durante el proceso de producción, la fabricación (incluyendo el envasado), la documentación, el cumplimiento de las especificaciones del producto acabado, y el examen del paquete final.

3.5 El personal encargado del control de la calidad debe tener acceso a las áreas de producción para llevar a cabo los trabajos de muestreo e investigación.

#### **4. Saneamiento e higiene**

Cada uno de los aspectos de la fabricación de productos farmacéuticos debe ir acompañado de un elevado nivel de saneamiento e higiene, el cual debe abarcar al personal, instalaciones, equipos y aparatos, materiales y recipientes para la producción, productos de limpieza y desinfección y todo aquello que puede ser fuente de contaminación del producto. Todas las posibles fuentes de contaminación, deben ser eliminadas mediante un programa amplio de saneamiento e higiene.

## **5. Validación**

5.1 Los estudios de validación constituyen una parte esencial de las BPM y deben efectuarse conforme a protocolos definidos de antemano. Debe prepararse y archivarse un informe escrito que resuma, resultados y conclusiones registrados. Deben establecerse procesos y procedimientos sobre la base de un estudio de validación, los cuales se someterán periódicamente a una revalidación para asegurar que con ellos se pueda seguir obteniendo los resultados deseados. Se debe prestar especial atención a la validación de los procedimientos de procesado, pruebas y limpieza.

5.2 Validación del proceso. Los procesos de importancia crítica deben validarse prospectiva y retrospectivamente.

5.3 Siempre que se adopte una fórmula o método de preparación, se deben tomar medidas para demostrar que son adecuados para el procesado habitualmente empleado. Debe demostrarse que el proceso definido, utilizando los materiales y equipos especificados, da como resultado un producto que uniformemente posee la calidad exigida.

5.4 Se debe validar toda modificación importante del proceso de fabricación, incluyendo cualquier cambio en equipos o materiales que puedan influir en la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso.

## **6. Quejas**

6.1 Principio. Todas las quejas y otras informaciones relacionadas con productos potencialmente defectuosos deben examinarse cuidadosamente de conformidad con procedimientos establecidos por escrito.

6.2 Deberá designarse una persona que se responsabilice de atender todas las quejas y de decidir las medidas que deben adoptarse, contando con el apoyo de personal idóneo y suficiente para asistirle en esa tarea. Si la designación recae en una persona que no sea la misma "persona autorizada", entonces esta debe ser informada acerca de toda queja, averiguación, o retiro de productos.

6.3 Deberá contarse con procedimientos escritos que describan las medidas que deban adoptarse, incluyendo la necesidad de que un producto sea retirado, en caso de queja referente a posibles defectos del mismo.

6.4 Toda queja acerca de un defecto en un producto debe ser registrada, incluyendo todos los detalles originales, e investigada cuidadosamente. La persona responsable del control de la calidad debe participar permanentemente en el estudio de estos problemas.

6.5 Si se descubre un defecto en un lote o si se sospecha que un defecto existe, se debe tener en cuenta si otros lotes deben también controlarse para determinar si han sido afectados por dicho defecto.

6.6 Cuando sea necesario, debe efectuarse un seguimiento, que podría incluir el retiro del producto, luego de la investigación y evaluación de la queja.

6.7 Deberá tomarse nota de todas las decisiones y medidas adoptadas como resultado de una queja y referirlas a los registros correspondientes al lote en cuestión.

6.8 Los registros de quejas deben ser revisados periódicamente para ver si existe algún indicio de que se repite algún problema específico que deba recibir atención especial y que tal vez justifique que el producto sea retirado del comercio.

6.9 Se debe informar a las autoridades competentes si un fabricante tiene intenciones de adoptar alguna medida como resultado de un defecto del producto, su deterioro, o cualquier otro problema serio de calidad.

## **7. Retiro de un producto**

7.1 Principio. Debe existir un sistema para retirar del mercado en forma rápida y efectiva un producto cuando este tenga un defecto o exista sospecha de ello.

7.2 Debe designarse a una persona como responsable de la ejecución y coordinación de las órdenes de retiro de un producto, que tenga a su disposición el personal suficiente para manejar todos los aspectos del retiro con la debida celeridad. Dicha persona debe ser independiente de los departamentos o áreas de venta y organización. Si esta persona es diferente a la encargada de la autorización del producto, esta debe ser informada acerca de toda operación de retiro.

7.3 Se debe determinar por escrito el procedimiento de la operación de retiro, el cual debe ser revisado y actualizado periódicamente. La operación de retiro de un producto debe iniciarse con rapidez, al menos al nivel de instituciones prestadoras de servicios de salud.

7.4 Deberá notificarse inmediatamente a las autoridades competentes de todos los países en los que pudo haber sido distribuido un producto que ha sido retirado del mercado por tener un defecto real o sospechado.

7.5 Para que el retiro del producto sea efectivo, la persona responsable del retiro debe tener a su disposición los registros de distribución, los cuales deben contener información suficiente sobre los clientes mayoristas y los destinatarios de la distribución directa (incluyendo, en el caso de los productos exportados, los

destinatarios que han recibido muestras para ensayos clínicos y muestras médicas).

7.6 Debe registrarse el desarrollo del proceso de retiro y redactarse un informe sobre el mismo, como también conciliarse los datos relacionados con las cantidades de productos distribuidos y retirados.

7.7 Periódicamente debe efectuarse una revisión y evaluación de la eficiencia del sistema de retiro.

7.8. Deberán darse instrucciones en el sentido que los productos sujetos a retiro se almacenen en un lugar seguro y separado, hasta que se decida su destino final.

## **8. Producción y análisis por contrato**

8.1 Principio. La producción y el análisis por contrato de gases medicinales deben ser definidas, acordadas y controladas, con el fin de evitar malentendidos que puedan dar como resultado que un producto, trabajo o análisis sean de calidad insuficiente. Debe existir un contrato escrito entre el contratante y el contratista, en el cual se estipule claramente las obligaciones de cada una de las partes. En el contrato deberá establecerse claramente la forma en que la persona encargada de autorizar la circulación de cada lote de productos destinados a la venta o de expedir el certificado de análisis, debe cumplir plenamente con sus responsabilidades.

### **8.2 Generalidades**

8.2.1 Todas las gestiones contractuales relacionadas con la fabricación y análisis de gases medicinales, incluyendo cualquier cambio propuesto en las disposiciones técnicas o de otra índole, deben realizarse de acuerdo con la autorización de comercialización referente al producto en cuestión.

8.2.2 Deberá contarse con un contrato escrito que comprenda la fabricación y/o análisis de productos, como también toda gestión técnica relacionada con estos.

8.2.3 El contrato debe permitir que el contratante someta a auditoria las instalaciones del contratista.

8.2.4 En el caso del análisis por contrato, la persona autorizada es la responsable de dar la aprobación final antes de que se autorice la circulación del producto.

### **8.3 El Contratante**

8.3.1 El contratante es responsable de evaluar si el contratista es suficientemente competente para efectuar debidamente el trabajo o las pruebas requeridas, y de asegurar, por medio del contrato, que se cumplan las BPM descritas en este Manual.

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

8.3.3 El contratante deberá asegurarse de que tanto los productos procesados como los materiales entregados por el contratista, se encuentren conforme a todas las especificaciones técnicas correspondientes o en su defecto que la comercialización del producto haya sido aprobada por la(s) persona(s) autorizada(s).

#### 8.4 El Contratista

8.4.1 El contratista debe contar con instalaciones, equipos, conocimientos, y experiencia suficientes para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo que le asigne el contratante. Para que un fabricante pueda llevar a cabo la fabricación contractual de productos, debe contar con la autorización respectiva.

8.4.2 El contratista no podrá ceder a un tercero en todo o en parte el trabajo que se le ha asignado por contrato sin la previa evaluación y aprobación por el contratante. En todo acuerdo entre el contratista y un tercero se deberá asegurar que este tenga acceso a la misma información que el contratante, en lo que respecta a la fabricación o análisis de productos.

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

#### 8.5 El Contrato

8.5.1 Deberá suscribirse un contrato que especifique las responsabilidades del contratante y del contratista con relación a la fabricación y control del producto. Las partes contratantes deben manifestar su mutua conformidad con todas las disposiciones relacionadas con la producción y el análisis, las cuales deben estar de acuerdo con la autorización de comercialización.

8.5.2 En el contrato deberá estipularse la forma en que la persona responsable de autorizar la circulación del producto garantice que el lote ha sido fabricado

conforme a las exigencias de la autorización de comercialización y que ello ha sido comprobado.

8.5.3 En el contrato se deberá estipular claramente quiénes son la(s) persona(s) responsable(s) de la adquisición, ensayo, y expedición de los materiales; de la producción y control de calidad, incluyendo el control durante el procesado; y del muestreo y análisis. En lo que respecta al análisis, debe establecerse si el contratista obtendrá muestras dentro de las instalaciones del fabricante.

8.5.4 Los registros relacionados con la fabricación, análisis y distribución, deben permanecer en manos del contratante o bien estar a su disposición. En caso que se reciban quejas o haya indicios de la existencia de defectos en el producto, todo registro que guarde relación con la evaluación de la calidad del producto, debe estar especificado en los procedimientos del contratante relacionados con el retiro del producto del mercado por defectos de fabricación y deberá ser accesible para las partes contratantes.

8.5.5 En el contrato deberá describirse el manejo de las materias primas, y productos a granel, intermedios y acabados en caso de que sean rechazados. Igualmente, se deberá describir el procesamiento de información, cuando en el análisis efectuado se demuestre que el producto analizado debe ser rechazado.

## **9. Autoinspección y auditorías de calidad**

9.1 Principio. La autoinspección tiene por objeto evaluar el cumplimiento por parte del fabricante de las BPM en todos los aspectos de la producción y del control de calidad. El programa de autoinspección debe diseñarse de tal forma que sirva para detectar cualquier deficiencia en el cumplimiento de las BPM y recomendar las medidas correctivas necesarias. La autoinspección debe efectuarse en forma regular, pudiendo realizarse también en ocasiones especiales, tales como, cuando un gas medicinal sea retirado del mercado o rechazado repetidas veces, o bien cuando las autoridades oficiales de salud han anunciado una inspección. En el grupo encargado de la autoinspección deben incluirse personas que puedan evaluar el cumplimiento de las BPM en forma objetiva. Todas las recomendaciones referentes a medidas correctivas deben ponerse en práctica. El procedimiento de autoinspección debe documentarse, y debe instituirse un programa efectivo de seguimiento.

### **9.2 Puntos de la Autoinspección**

9.2.1 Deberán prepararse instrucciones escritas referentes a la autoinspección a fin de establecer un mínimo de normas y requisitos uniformes que comprendan como mínimo los siguientes aspectos:

a) Personal;

- b) Instalaciones, inclusive las destinadas al personal;
- c) Mantenimiento de edificios y equipos;
- d) Almacenamiento de materias primas y productos acabados;
- e) Equipos;
- f) Producción, y controles durante el procesado;
- g) Control de calidad;
- h) Documentación;
- i) Saneamiento e higiene;
- j) Programas de validación y revalidación;
- k) Calibración de instrumentos o sistemas de medición;
- l) Procedimientos de retiro de productos del mercado;
- m) Manejo de quejas;
- n) Control de etiquetas;
- o) Resultados de las autoinspecciones anteriores, y medidas correctivas adoptadas.

### 9.3 Equipo de autoinspección

9.3.1 Debe designarse un equipo de autoinspección formado por personas locales expertas en sus respectivos campos y conocedoras de las BPM. Pueden integrar dicho equipo personas de la entidad o institución, o ajenas a ella.

### 9.4 Frecuencia de la autoinspección

9.4.1 La frecuencia de la autoinspección dependerá de las necesidades de cada entidad o institución.

### 9.5 Informe de la autoinspección

9.5.1 Una vez terminada la autoinspección debe prepararse un informe sobre la misma, el cual incluirá:

- a) Resultados de la autoinspección;

b) Evaluación y conclusiones, y

c) Medidas correctivas recomendadas.

## 9.6 Seguimiento

9.6.1 La administración de la entidad o institución debe evaluar tanto la autoinspección como las medidas correctivas necesarias.

## 9.7 Auditoría de la calidad

9.7.1 La autoinspección se podrá complementar con una auditoría de calidad, que consiste en un examen y evaluación de todo o parte del sistema de calidad, con el propósito específico de mejorarlo. La auditoría de la calidad podrá realizarse a través de especialistas independientes ajenos a la entidad, instituciones o equipos de trabajo especializados designados específicamente por la misma entidad para tal fin. Dicha auditoría puede extenderse también a los proveedores y contratistas.

## 9.8 Auditoría de los proveedores

9.8.1 En la dependencia o área encargada del control de la calidad y en otras áreas pertinentes recaerá la responsabilidad de la aprobación de los proveedores a quienes se pueda confiar la responsabilidad de proveer materias primas y de envasado que reúnan las especificaciones establecidas.

9.8.2 Previamente a que un proveedor sea aprobado e incluido en las especificaciones, debe ser evaluado, teniendo en cuenta los antecedentes del proveedor y la naturaleza de los materiales requeridos. Si es necesaria una auditoría, en ella debe determinarse la capacidad del proveedor para cumplir con las normas de las BPM.

## 10. Personal

10.1 Principio. El establecimiento y mantenimiento de un sistema de garantía de la calidad adecuado, como también la apropiada fabricación y control de los medicamentos dependen de los recursos humanos. De ahí que sea necesario contar con el personal suficiente y calificado para que el fabricante pueda realizar las tareas de las cuales es responsable. Todas las personas involucradas deben comprender claramente sus responsabilidades, las cuales deben determinarse por escrito. Además deben conocer los principios de las BPM que les incumben.

## 10.2 Generalidades

10.2.1 El fabricante debe contar con un número suficiente de empleados calificados en los procesos que se realizan. Las responsabilidades encargadas a cada persona no deben ser tan numerosas que constituyan un riesgo para la calidad.

10.2.2 El fabricante debe establecer un organigrama y debe definir por escrito las funciones específicas de cada uno de los empleados. Además, cada uno debe poseer la suficiente autonomía para cumplir con sus funciones y responsabilidades. Las funciones podrán ser delegadas, siempre y cuando a quienes se delegue sean personas idóneas. La asignación de las funciones debe ser concreta sin que haya lugar a vacíos ni superposiciones en las responsabilidades del personal

10.2.3 Todo el personal debe conocer los principios que rigen las BPM con relación a su trabajo, y debe recibir adiestramiento inicial y continuado para satisfacer sus necesidades laborales, con especial énfasis en aspectos relacionadas con la higiene. Se debe motivar al personal para el cumplimiento de las normas de calidad adecuadas.

10.2.4 Deben adoptarse las medidas necesarias para impedir el ingreso de personas no autorizadas a las áreas de producción, almacenamiento, y control de la calidad. El personal que no trabaja en dichas áreas no debe utilizarlas como pasillos para ir a otras áreas.

### 10.3 Personal Principal

10.3.1 El personal principal incluye al director técnico con título profesional de Químico Farmacéutico, al jefe de producción, al jefe de control de la calidad, y la(s) persona(s) autorizada(s), quienes deberán permanecer tiempo completo en sus áreas de trabajo. El jefe de producción debe ser independiente del de control de la calidad. En instituciones muy grandes, se podrá delegar algunas de las funciones, más no la responsabilidad.

10.3.2 Los responsables de la garantía de calidad, de la producción y del control de calidad, deberán acreditar título profesional y demostrar idoneidad para el desarrollo de las funciones asignadas por la entidad o institución, en todo caso la liberación de cada lote de producto estará a cargo de un profesional Químico Farmacéutico.

10.3.3 Los jefes de las dependencias o áreas de producción y control de la calidad generalmente comparten algunas responsabilidades relacionadas con la calidad. Estas pueden incluir:

a) Autorización de procedimientos escritos u otros documentos, incluyendo modificaciones;

- b) Vigilancia y control del lugar de fabricación;
- c) Higiene de la planta;
- d) Validación del proceso y calibración de los instrumentos de análisis;
- e) Capacitación, abarcando los principios de la garantía de calidad y su aplicación;
- f) Aprobación y vigilancia de proveedores de materiales;
- g) Aprobación y vigilancia de los fabricantes contractuales;
- h) Establecimiento y vigilancia de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos;
- i) Retención de registros;
- j) Vigilancia del cumplimiento de las exigencias de las BPM;
- k) Inspección, investigación, y obtención de muestras, con el fin de controlar los factores que pudieran influir en la calidad de los productos.

10.3.4 El jefe del departamento de producción tiene generalmente las siguientes responsabilidades:

- a) Asegurar que los productos se fabriquen y almacenen en concordancia con la documentación apropiada, a fin de obtener la calidad exigida;
- b) Aprobar las instrucciones relacionadas con las operaciones de fabricación, incluyendo los controles durante el procesado, y asegurar su estricto cumplimiento;
- c) Asegurar que los registros de producción sean evaluados y firmados por la persona designada, antes de que se pongan a disposición del departamento de control de la calidad;
- d) Vigilar el mantenimiento del departamento en general, instalaciones y equipos;
- e) Asegurar que se lleve a cabo las debidas comprobaciones del procesado y las calibraciones de los equipos de control, como también que esas comprobaciones se registren y que los informes estén disponibles;
- f) Asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de producción, y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.

10.3.5 El jefe del departamento de control de la calidad por lo general tiene las siguientes responsabilidades:

- a) Aprobar o rechazar las materias primas, de envasado, intermedios, a granel, y productos acabados;
- b) Evaluar los registros de los lotes;
- c) Asegurar que se lleven a cabo todas las pruebas necesarias;
- d) Aprobar las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de pruebas, y otros procedimientos de control de la calidad;
- e) Aprobar y controlar los análisis llevados a cabo por contrato;
- f) Vigilar el mantenimiento del departamento, las instalaciones y los equipos;
- g) Asegurar que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo las correspondientes a los procedimientos analíticos, y de los equipos de control;
- h) Asegurar que se realice la capacitación inicial y continua del personal, y que dicha capacitación se adapte a las necesidades;

Otras funciones del departamento de control de la calidad se describen en el numeral 3.2.

## 10.4 Capacitación

10.4.1 El fabricante debe llevar a cabo la capacitación del personal sobre la base de un programa escrito preparado para todos los empleados cuyas responsabilidades incluyen el ingreso a las áreas de producción o los laboratorios de control (incluyendo el personal técnico, de mantenimiento y de limpieza), y también para todos aquellos cuyas actividades puedan influir en la calidad del producto.

10.4.2 Además de la capacitación básica acerca de la teoría y práctica de las BPM, el personal nuevo debe recibir capacitación adecuada de acuerdo con las responsabilidades que se le asignen. La capacitación debe ser continua y periódicamente debe evaluarse su efectividad. Los programas de capacitación deben estar al alcance de todo el personal, y deben ser aprobados por el jefe de producción o el de control de la calidad, según corresponda; asimismo, se deberá llevar un registro de dichos programas.

10.4.3 Deben ofrecerse programas especiales de capacitación para el personal que trabaja en áreas donde existe peligro de contaminación, como por ejemplo,

las áreas que deben permanecer limpias, y aquellas donde se manipulan materiales altamente activos, tóxicos, y sensibles.

10.4.4 Durante las sesiones de capacitación deben discutirse cuidadosamente el concepto de garantía de la calidad, y todas aquellas medidas que puedan elevar la comprensión y aplicación de dicho concepto.

10.4.5 Es preferible que a los visitantes y al personal no específicamente capacitado, no se les permita el ingreso a las áreas de producción y de control de calidad. Si ello es inevitable, esas personas deben ser bien informadas de antemano, especialmente acerca de las exigencias de higiene y de uso de ropas adecuadas.

## 10.5 Higiene Personal

10.5.1 Todo el personal, antes de ser contratado y durante el tiempo de empleo, debe someterse a exámenes médicos.

10.5.2 Todo el personal debe recibir adiestramiento en las prácticas de la higiene personal. Todas las personas involucradas en el proceso de fabricación deben observar un alto nivel de higiene personal. En especial, se debe instruir al personal a que se laven las manos antes de ingresar a las áreas de producción. Se deben colocar carteles alusivos a esa obligación y se deben cumplir las instrucciones.

10.5.3 Si una persona muestra signos de estar enferma o sufre lesiones abiertas, de tal forma que pueda verse afectada la calidad de los productos, no debe permitírsele manipular materias primas, de envasado, o de procesado, o bien productos farmacéuticos, hasta que se considere que la condición ha desaparecido.

10.5.4 Se debe encarecer a todos los empleados a que informen a su supervisor inmediato acerca de las condiciones (relativas a las instalaciones, equipos, o personal) que consideren que puedan influir negativamente en los productos.

10.5.5 Debe prohibirse el fumar, comer, beber, o masticar, como también el mantener plantas, alimentos, bebidas o elementos de fumar, o bien medicamentos personales en las áreas de producción, laboratorio y almacenamiento, o en cualquier otra área donde esas actividades puedan influir negativamente en la calidad de los productos.

10.5.6 Los procedimientos relacionados con la higiene personal, incluyendo el uso de ropas protectoras, se aplican a todas las personas que ingresan a las áreas de producción, ya se trate de empleados permanentes, temporales o, contratistas, visitantes, administradores o inspectores.

## 11. Instalaciones

11.1 Principio. Las instalaciones deben estar ubicadas, designadas, construidas, adaptadas y mantenidas de tal forma que sean apropiadas para las operaciones que se realizarán en ellas. Es necesario que en su planificación y diseño se trate de reducir al mínimo el riesgo de error y permitir una adecuada limpieza y mantenimiento del orden, a fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo, la suciedad y en general toda condición que pueda influir negativamente en la calidad de los productos. La fabricación de gases medicinales generalmente se realiza en equipos cerrados, por lo tanto, las instalaciones deberán estar diseñadas y construidas de tal forma que faciliten el saneamiento adecuado. Las instalaciones para la fabricación de oxígeno y aire medicinal no sintético deberán estar ubicadas en un ambiente tal que ofrezca la mínima contaminación del aire usado como materia prima.

### 11.2 Generalidades

11.2.1 Las áreas usadas para la producción, envasado, acondicionamiento secundario, control, almacenamiento y distribución de gases medicinales, deben tener un adecuado diseño de tal forma que se garantice una ubicación ordenada de equipos y materiales, deben mantenerse identificadas, delimitadas y ser suficientemente amplias para los procesos que en ellas se desarrollan.

11.2.2 Para efectos de lo dispuesto en este numeral se entenderá como áreas de manufactura de un establecimiento fabricante de gases medicinales, las siguientes áreas: producción, llenado, acondicionamiento secundario, control de calidad, garantía de calidad, almacenamiento y mantenimiento.

11.2.3 Las tuberías que conduzcan los diferentes tipos de fluidos en lo posible no deben pasar por las áreas de producción; y en todo caso deberán:

- a) Estar identificadas según un código de colores internacionalmente reconocido;
- b) Ser de fácil acceso para su limpieza.

Para los gases medicinales se deben utilizar tubos de cobre fosfórico desoxidado. Los tubos deben ser rígidos o flexibles de acuerdo al lugar de instalación, de acuerdo con sus códigos estándar y en las dimensiones indicadas en los planos.

11.2.4 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, deberán ubicarse de manera tal que no dificulten el paso de los operadores.

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

11.2.5 La provisión de electricidad y las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser tales que no influyan negativamente, ya sea directa o indirectamente, en los gases medicinales durante su fabricación y almacenamiento, o en el funcionamiento apropiado de los equipos.

11.2.6 Las instalaciones deben ser diseñadas y equipadas de tal forma que ofrezcan la máxima protección contra el ingreso de insectos y animales.

### 11.3 Areas Accesorias

11.3.1 Las áreas destinadas a descanso y refrigerio deben estar separadas de las demás.

11.3.2 Las instalaciones destinadas al cambio de ropa y su guarda, como también las de limpieza y arreglo personal deben ser fácilmente accesibles y adecuadas al número de usuarios. Los baños no deben comunicarse directamente con las áreas de producción o almacenamiento.

11.3.3 Si fuere posible, los talleres deben estar separados de las áreas de producción. Si las herramientas y repuestos se guardan en el área de producción, ellas deben guardarse en cuartos separados o en armarios destinados exclusivamente al efecto.

### 11.4 Areas de Almacenamiento

11.4.1 Las áreas deben estar identificadas. La disposición de las áreas de almacenamiento debe permitir la separación entre los gases medicinales y los gases industriales.

11.4.2 Durante el almacenamiento, los cilindros deberán estar protegidos del deterioro externo. El nivel de protección incluirá el almacenamiento bajo techo, la protección de los dispositivos de embalaje de cilindros y hasta la protección del cilindro individual.

11.4.3 Los cilindros no deben estar expuestos a una temperatura ambiente superior a 52° C.

11.4.4 Las áreas de almacenamiento deben tener dimensiones apropiadas para el fin al que se destinan, deben estar limpias, ordenadas, bien ventiladas y libres de materiales combustibles, para evitar confusiones, riesgos de contaminación y permitir una rotación ordenada de los inventarios.

11.4.5 Debe existir un mecanismo que garantice que las áreas de almacenamiento estén libres de la presencia de insectos, roedores u otros agentes externos.

11.4.6 Los pisos, paredes y techos, serán de material resistente, de fácil limpieza y mantenidos en buenas condiciones.

11.4.7 Deben existir procedimientos escritos que indiquen las condiciones para el almacenamiento de materias primas y productos terminados.

11.4.8 Deben existir 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.

11.5 Areas de pesada (pueden ser parte del área de almacenamiento o del área de producción).

11.5.1 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 el polvo, por ejemplo.

11.6 Area de producción

11.6.1 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.

11.6.2 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; asimismo, deben reunir las condiciones exigidas de limpieza.

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

11.6.4 Las instalaciones de envasado de gases medicinales deben estar diseñadas y planificadas de tal forma que se eviten confusiones y contaminaciones cruzadas.

11.6.5 Las áreas de producción deben estar bien iluminadas, especialmente donde se efectúan los controles en línea de producción.

## 11.7 Area de Control de Calidad

11.7.1 Los laboratorios de control de calidad deben estar separados de las áreas de producción.

11.7.2 Los laboratorios de control deben estar diseñados de conformidad con las operaciones que en ellos se habrán de efectuar. Se debe contar con un sitio específico para el almacenamiento de patrones de referencia.

11.7.3 En el diseño del laboratorio debe contemplarse el empleo de materiales de construcción adecuados. Además, se debe prever una adecuada ventilación y prevenir la formación de vapores nocivos.

## 12. Equipos

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

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

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

12.4 Todas las cañerías y otros artefactos de servicios deben marcarse debidamente y, cuando se trata de gases y líquidos, debe prestarse especial

atención para que se empleen conexiones o adaptadores que no sean intercambiables entre sí.

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

12.6 Los equipos de producción deben ser diseñados, mantenidos y ubicados de tal forma que puedan usarse para los fines previstos.

12.7 El diseño de los equipos de producción debe ser tal que permita la limpieza fácil y completa sobre la base de un cronograma fijo.

12.8 Los equipos e instrumentos del laboratorio de control deben ser adecuados para los procedimientos de análisis previstos.

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

12.10 Siempre que sea posible, los equipos defectuosos deben ser eliminados de las áreas de control de la calidad, o al menos identificados claramente como tales.

12.11 No debe haber conexiones removibles entre los conductos por los cuales circulan los diferentes gases.

12.12 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 la confusión.

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

12.14 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.

12.15 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 y se deben registrar tanto los controles como las revisiones. Dichas válvulas deben ser sometidas a estudios de validación para garantizar que mantiene las especificaciones establecidas.

12.16 Se debe realizar prueba hidrostática a las líneas de abastecimiento, tuberías y conexiones, y periódicamente se debe verificar la hermeticidad de las mismas.

### **13. Materiales**

#### 13.1 Generalidades

13.1.1 Todos los materiales que ingresan a la fábrica deben ser sometidos a cuarentena inmediatamente después de su recepción o procesamiento, hasta que sea autorizado su uso o distribución.

13.1.2 Todos los materiales y productos deben almacenarse en condiciones apropiadas establecidas por el fabricante, y en un orden tal que pueda efectuarse la segregación de los lotes y la rotación de las existencias, según la regla de que los primeros que llegan son los primeros que salen.

#### 13.2 Materias Primas

13.2.1 La adquisición de las materias primas es un procedimiento importante que debe ser realizado por personal idóneo y calificado que posea conocimientos acerca de los productos y sus proveedores.

13.2.2 Las materias primas deben adquirirse solamente de los proveedores que figuran en la especificación respectiva, y siempre que sea posible, directamente del productor. Se recomienda que el tema de las especificaciones establecidas por el fabricante para las materias primas sea discutido por este con los proveedores. Es conveniente que el fabricante y los proveedores deliberen acerca de todos los aspectos de la producción y del control de materias primas, incluyendo la manipulación, etiquetado, requisitos de envasado, como también los procedimientos que deben observarse en caso de queja o rechazo.

13.2.3 En cada envío se deben revisar los contenedores para comprobar que el envase y el sello no hayan sido alterados, y que haya concordancia entre el pedido, la nota de envío, y las etiquetas del proveedor.

13.2.4 Se deben revisar todos los materiales recibidos, para asegurar que el envío cor responda al pedido. Los contenedores deben limpiarse si fuere necesario y deben incluirse los datos correspondientes en las etiquetas.

13.2.5 Cualquier daño en los contenedores u otro problema que pueda influir negativamente en la calidad de un producto, debe registrarse y comunicarse al departamento de control de calidad para su debida investigación.

13.2.6 Si un envío de materiales está compuesto de diversos lotes, cada lote debe considerarse independientemente para el muestreo, ensayo, y autorización.

13.2.7 Las materias primas del área de almacenamiento deben ser etiquetadas adecuadamente. Las etiquetas deben contener la siguiente información, como mínimo;

a) El nombre con que ha sido designado el producto, y cuando fuere aplicable, el código de referencia;

b) El(los) número(s) de lote(s) asignado(s) por el proveedor, y si lo(s) hubiere, el (los) número(s) de lote(s) asignado(s) por el fabricante al recibirlo(s);

c) Siempre que sea apropiado, la condición de los contenidos (en cuarentena, en prueba, autorizados, rechazados, devueltos, o retirados, por ejemplo);

d) Cuando corresponda, la fecha de caducidad, o la fecha después de la cual se hace necesaria una nueva prueba.

13.2.8 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.

13.2.9 Deben adoptarse procedimientos o medidas adecuadas para asegurar la identidad del contenido de cada recipiente de materia prima. Asimismo, se deben identificar los recipientes de material a granel de los cuales se han retirado muestras.

13.2.10 Se deben utilizar exclusivamente materias primas autorizadas por el departamento de control de la calidad, y que estén dentro de su tiempo de conservación.

13.2.11 Las materias primas deben ser suministradas solamente por las personas designadas, de conformidad con un procedimiento escrito, a fin de asegurar que los materiales respectivos sean correctamente pesados y medidos, y colocados en envases limpios y adecuadamente etiquetados.

13.2.12 El peso y volumen de cada material suministrado deben ser controlados y esta operación debe registrarse.

13.2.13 Los materiales expedidos para cada lote del producto final deben mantenerse juntos, y deben ser visiblemente etiquetados como tales.

13.3 Materiales de envasado

13.3.1 La adquisición, manipulación, y control de los materiales de envasado impresos debe efectuarse de la misma manera que las materias primas.

13.3.2. Se debe prestar especial atención a los materiales de envasado impresos; deben mantenerse almacenados en condiciones seguras, a fin de impedir que personas no autorizadas tengan acceso a ellos. Para evitar confusión, las etiquetas sueltas y otros materiales sueltos deben almacenarse y transportarse en contenedores cerrados independientes. Los materiales de envasado deben suministrarse solamente a las personas designadas, conforme a un procedimiento aprobado y documentado.

13.3.3 A cada envío o lote de material impreso o de material primario de envasado, se le debe asignar un número especial de referencia o marca de identificación.

13.3.4 Todo material de envasado primario o material de envasado impreso desactualizado u obsoleto debe ser destruido, y debe registrarse el destino que se le asigna.

13.3 .5 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 su cantidad, identidad, y conformidad con las respectivas instrucciones de envasado.

13.3.6 La limpieza de los envases debe ser realizada de acuerdo con procedimientos establecidos para prevenir que alguna contaminación o impureza ingrese a los mismos.

13.3.7 Los envases para gases medicinales deben contar con especificaciones técnicas en donde se indique la referencia de las mismas.

13.3.8 Para la identificación de los envases de gases medicinales, deberá seguirse el código de colores establecido en las Normas Farmacológicas vigentes.

13.3.9 Se debe 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.

13.3.10 Para oxígeno y 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 deberá enviar el cilindro a mantenimiento.

13.3.11 Cada actividad de mantenimiento a un cilindro debe quedar registrada.

13.3.12 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.

13.3.13 Para los cilindros de gases medicinales deben establecerse procedimientos para realizar la prueba de presión hidrostática y verificarse la vigencia de la misma en cada cilindro antes de su uso. Dicha verificación debe registrarse.

13.3.14 Las válvulas asociadas a los cilindros deben ser específicas para cada gas y en las mismas se debe garantizar la ausencia de partículas, aceite o grasa. Debe estar documentado el procedimiento de inspección de válvulas indicando la referencia seguida, adicionalmente dicha revisión debe incluir:

- 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.

13.3.15 En los términos usados para gases medicinales se deberá 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: etiquetas de identificación del gas, marcas permanentes con el nombre del gas contenido. 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 deben ser 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.

13.3.16 Todos los aditamentos para los cilindros de oxígeno y demás gases oxidantes deberán conservarse sin grasa o aceite.

13.3.17 Las válvulas de los cilindros no deberán ser removidas o reparadas sino por el envasador responsable del gas.

13.3.18 En todo cilindro se debe inscribir en forma indeleble y fácilmente visible la clase de gas, presión máxima de carga permitida, peso de cilindro vacío, capacidad máxima del gas y nombre del envasador. No se debe remover, cambiar o alterar marcas o números de identificación de los cilindros.

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

#### 13.4 Productos intermedios y a granel

13.4.1 Los productos intermedios y a granel deben ser mantenidos en condiciones que garanticen las especificaciones de calidad y seguridad del producto.

13.4.2 Al ser recibidos, los productos intermedios y a granel adquiridos como tales deben ser manejados como si fueran materias primas.

#### 13.5 Productos Acabados

13.5.1 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.

#### 13.6 Materiales rechazados

13.6.1 Los materiales y productos rechazados deben ser identificados como tales y almacenados separadamente en áreas restringidas. Deben ser devueltos a los proveedores o cuando sea apropiado eliminados. Cualquiera sea la determinación adoptada, esta debe ser aprobada por la persona autorizada y debidamente registrada.

### 13.7 Productos retirados

13.7.1 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.

### 13.8 Productos devueltos

13.8.1 Los productos provenientes del mercado que hayan sido devueltos deben ser eliminados.

### 13.9 Reactivos

13.9.1 Todos los reactivos deben registrarse al recibirse o al prepararse.

13.9.2 Los reactivos hechos en el laboratorio deben prepararse de conformidad con procedimientos escritos y deben etiquetarse debidamente. En la etiqueta se debe indicar 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.

### 13.10 Patrones de referencia

13.10.1 Los patrones de referencia pueden estar disponibles en forma de patrones de referencia oficiales. Los patrones de referencia preparados por el fabricante deben ser analizados, autorizados y almacenados como patrones de referencia oficiales. Asimismo, deben mantenerse en un área segura bajo la responsabilidad de una persona designada para el efecto.

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

13.10.3 Para garantizar la normalización de los patrones secundarios o de trabajo se deben realizar pruebas y controles adecuados a intervalos regulares. Todo patrón secundario o de referencia preparado en la misma fábrica debe basarse en los patrones de referencia oficiales, cuando estos estén disponibles.

13.10.4 Todo patrón de referencia debe almacenarse y emplearse de tal forma que no se vea afectada su calidad.

### 13.11 Materiales de desecho

13.11.1 Deben adoptarse las medidas necesarias para el almacenamiento apropiado y seguro de los materiales de desecho a ser eliminados. Las sustancias tóxicas y los materiales inflamables deben almacenarse en contenedores de diseño adecuado, separados, y cerrados, de conformidad a la normatividad vigente sobre la materia.

13.11.2 No se debe permitir la acumulación de materiales de desecho, deberán recolectarse en recipientes adecuados para su traslado a los puntos de retiro fuera de los edificios y eliminados en forma inocua y sanitaria a intervalos regulares y frecuentes.

### 13.12 Miscelánea

13.12.1 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.

13.12.2 Los envases, sus válvulas asociadas, materias primas y rótulos, deben asegurar la identidad, seguridad, eficacia y pureza de los gases medicinales, por lo que deben ser inspeccionados antes de su uso. Particularmente los envases de esta clase de medicamentos son usados más de una vez.

## 4. Documentación

14.1 Principio. La buena documentación es una parte esencial del sistema de garantía de la calidad y, por lo tanto, debe estar relacionada con todos los aspectos de las BPM. Tiene por objeto definir las especificaciones de todos los materiales y métodos de fabricación e inspección; asegurar que todo el personal involucrado en la fabricación sepa lo que tiene que hacer y cuándo hacerlo; asegurar que todas las personas autorizadas posean toda la información necesaria para decidir acerca de la autorización de la venta de un lote de medicamentos; y proporcionar a la auditoria 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.

### 14.2 Generalidades

14.2.1 Todos los documentos deben ser diseñados, revisados, y distribuidos cuidadosamente. Deben cumplir con las exigencias pertinentes enunciadas en las autorizaciones de fabricación y comercialización.

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

14.2.3 El contenido de los documentos debe estar libre de expresiones ambiguas: deben expresarse claramente el título, la naturaleza y el propósito. Deben redactarse en forma ordenada y deben ser fáciles de verificar. Las copias de los mismos deben ser claras y legibles. Los documentos de trabajo reproducidos a partir de los originales no deben contener errores originados en el proceso de reproducción.

14.2.4 Los documentos deben revisarse regularmente y mantenerse actualizados. Si se modifica un documento, se debe establecer un sistema por el cual se impida el uso accidental de documentos que ya hayan sido modificados.

14.2.5 Cuando en un documento deben ingresarse datos, estos deben ser claros, legibles, e indelebles. Debe haber suficiente espacio para el ingreso de todos los datos solicitados.

14.2.6 Si se modifica un documento, la modificación debe ser firmada y fechada, y debe poder ser leída la información original que ha sido modificada. En caso que sea apropiado, debe expresarse el motivo de la modificación.

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

14.2.8 Está permitido registrar datos por medio de sistemas electrónicos de procesamiento de datos, o bien por sistemas fotográficos u otros medios confiables. Las fórmulas maestras y los procedimientos estandarizados de operación detallados que se refieran al sistema en uso deben estar disponibles, y debe verificarse la exactitud de los registros. Si la documentación se maneja a través de métodos de procesamiento de datos, sólo las personas autorizadas podrán ingresar nuevos datos a la computadora o modificar los existentes y se debe mantener un registro de las modificaciones y supresiones; para el acceso al sistema debe establecerse una clave u otro medio de restricción y el ingreso de datos importantes debe verificarse independientemente. Los registros de lotes archivados electrónicamente deben ser protegidos 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.

### 14.3 Documentos exigidos

#### 14.3 1 Etiquetas

14.3.1.1 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 (en cuarentena, aceptado, rechazado, por ejemplo).

14.3.1.2 Todos los productos farmacéuticos acabados deben ser identificados mediante la etiqueta, de la forma exigida en la normatividad sanitaria vigente, la cual deberá 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), con indicación de la cantidad de cada uno, y una declaración de los contenidos netos, como por ejemplo, el número de unidades farmacéuticas, peso, o volumen;

c) Número de lote asignado por el fabricante;

d) Fecha de caducidad, en forma no codificada;

e) Condiciones especiales de almacenamiento o manipulación que pudieran ser necesarias;

f) Indicaciones de uso, y advertencias o precauciones que pudieran ser necesarias, y

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

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

#### 14. 4 Especificaciones y procedimientos de prueba

14.4.1 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.

14.4.2 Deben establecerse especificaciones adecuadamente 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.

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

14.4.4 Deben efectuarse revisiones periódicas de las especificaciones de los gases medicinales de conformidad con las nuevas ediciones de las farmacopeas oficiales en el país.

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

#### 14.5 Especificaciones para las materias primas y de envasado

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

- a) Nombre designado (la denominación común internacional, cuando corresponda) y el código de referencia interna;
- b) Referencia, si la hubiere, a una monografía de la farmacopea, y
- c) Normas de calidad y cantidad, con los límites de aceptación.

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

- d) Datos referentes al proveedor y al productor original de los materiales;
- e) Una muestra de los materiales impresos;
- f) Instrucciones para el muestreo y las pruebas, o una referencia a los procedimientos;
- g) Condiciones de almacenamiento y precauciones que deben tomarse;
- h) El tiempo máximo de almacenamiento permitido antes de un nuevo examen.

Los materiales de envasado deben estar conforme con las especificaciones aprobadas oficialmente, destacando la importancia de que dichos materiales sean compatibles con el producto farmacéutico que contienen. Los materiales deben examinarse para verificar que no tengan defectos que puedan afectar la integridad y calidad del producto, que correspondan a las marcas que los identifican.

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

#### 14.6 Especificaciones para productos intermedios y a granel

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

#### 14.7 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.

#### **14.8 Instrucciones de envasado**

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

14.8.2 El gas residual contenido en los cilindros que retornan previo al llenado, deberá 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.

14.8.3 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.

14.8.4 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 dedicados exclusivamente para uso medicinal;
- c) Disponer de una válvula anti-retorno en la línea de suministro de la zona de llenado de oxígeno industrial.

14.8.5 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.

14.8.6 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, debiendo ser incluidos como mínimo los siguientes datos:

- a) Nombre comercial;
- b) Fecha y la 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 y 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 deberán 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.

14.8.7 Cada recipiente se deberá rotular, con una etiqueta de identificación del producto de acuerdo a 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 fecha de vencimiento del producto.

14.8.8 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.

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

#### 14.9 Registro del Procesado de Lotes

14.9.1 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.

14.9.2 Antes de comenzar una operación de procesamiento deberá 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.

14.9.3 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, deberán registrarse 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 diversas etapas más importantes de la producción y, cuando corresponda, de la (s) persona (s) que verificó (verificaron) cada una de estas operaciones (control de peso por ejemplo);

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 relacionados con el procesado y los equipos utilizados;

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

i) Cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas pertinentes de la fabricación (rendimiento), juntamente con comentarios o explicaciones acerca de las desviaciones significativas del rendimiento esperado;

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

#### 14.10 Registro del Envasado de Lotes

14.10.1 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.

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

14.10.3 La siguiente información deberá registrarse en el momento de efectuarse 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, la cantidad real obtenida y la 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) Los controles efectuados con el fin de verificar la identidad y conformidad con las instrucciones de envasado, incluyendo los resultados de los controles durante el procesado;

f) Los detalles de las operaciones de envasado efectuadas, incluyendo referencias 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.

#### 14.11 Procedimientos de Operación y Registro (Estandarizado)

14.11.1 Deberá establecerse procedimientos de operación y registro estandarizados para la recepción de cada envío de materias primas y de materiales primarios y de envasado impresos.

14.11.2 Los registros de recepción deberán 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 recibida, y el número de recipientes recibidos;

g) Número asignado al lote después de su recepción;

h) Observaciones pertinentes.

14.11.3 Deberán establecerse procedimientos de operación estandarizados para el etiquetado interno, la cuarentena, el almacenamiento de las materias primas, envasado y otros según se requieran.

14.11.4 Deberán establecerse procedimientos escritos y estandarizados de operación para cada instrumento y equipo.

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

14.11.6 Las instrucciones referentes al muestreo deberán 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 subdivisión de la muestra;
- f) Tipo de recipientes a emplearse para recolección de la muestra, indicándose el grado de desinfección o limpieza.

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

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

14.11.9 La asignación de números a los lotes debe registrarse inmediatamente, en un libro diario de operaciones, incluyendo la fecha de asignación, la identidad del producto y el tamaño del lote.

14.11.10 Deberá 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.

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

- a) Nombre del material o producto, y cuando corresponda, de 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 (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), y la fecha y la firma de la persona designada como responsable.

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

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

14.11.14 Deberán 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.

14.11.15 Deberán 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.

14.11.16 Deberán registrarse debidamente y en orden cronológico el uso de los equipos importantes e indispensables y las áreas donde han sido procesados los productos.

14.11.17 Deberán 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.

## 15. Buenas Prácticas de Producción

15.1 Principio. De conformidad con las autorizaciones de fabricación y comercialización, en las operaciones de producción se deben cumplir procedimientos claramente definidos, con el objeto de obtener productos que reúnan las condiciones de calidad exigidas.

### 15.2 Generalidades

15.2.1 Todas las operaciones de manejo de materiales y productos, como cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, despacho, procesado, envasado y distribución, deben efectuarse de conformidad con procedimientos o instrucciones escritas y cuando sea necesario, se registrarán.

15.2.2 Siempre que sea posible, 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, con participación del departamento o área encargada del control de calidad, cuando sea pertinente.

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

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

15.2.5 En circunstancias normales en las áreas donde se fabrican gases medicinales o con equipos destinados a la producción de estos, no deberán fabricarse productos diferentes a los mismos.

15.2.6 Los controles durante el procesado no deben presentar riesgo alguno para la calidad del producto, por tal razón estos deberán realizarse en lo posible dentro del área de producción.

### 15.3 Producción

15.3.1 Las operaciones automatizadas que sean controladas por el sistema computarizado con su 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 o prospectivamente.

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

15.3.3 La ventilación de las áreas de producción debe ser suficiente y adecuada.

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

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

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

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

15.4 Prevención de la Contaminación Cruzada y de la Contaminación Bacteriana en la Producción.

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

15.4.2 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 y de la ropa y de la piel de los operarios, etc. La importancia de dicho riesgo varía según el tipo de contaminante y el producto que se contamine. En estos productos la contaminación será más significativa por ser administrados en grandes dosis y/o por largo tiempo.

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

- a) La producción debe llevarse a cabo en áreas separadas;
- b) Utilización de vestuario apropiado en las áreas donde se procesan los productos;
- c) Empleo de procedimientos de limpieza y descontaminación de eficiencia conocida, ya que la limpieza incorrecta de los contenedores o envases constituye una fuente común de contaminación;
- d) Realización de pruebas para verificar que no queden residuos, en los contenedores o envases;
- e) Utilización de etiquetas que indiquen el estado de limpieza de los equipos.

15.4.4 Deberá verificarse periódicamente la eficacia de las medidas destinadas a prevenir la contaminación cruzada. Dicha verificación se debe hacer de conformidad con procedimientos de operación estandarizados.

#### 15. 5 Operaciones de procesado: Productos intermedios y a granel

15.5.1 Antes de iniciar una operación de procesamiento, deberán 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.

15.5.2 Se deberán registrar todos los controles realizados durante el procesado, incluyendo los controles ambientales.

15.5.3 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.

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

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

15.5.6 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 en análisis. Debe indicarse claramente las fechas en que se efectúan los trabajos de mantenimiento y calibración y las fechas en que se deba efectuar una recalibración.

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

#### 15.6 Operaciones de envasado

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

15.6.2 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 que no son necesarios para la nueva operación. Mediante una lista de control apropiada debe verificarse que dichas líneas estén listas y esta operación deberá registrarse.

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

15.6.4 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 deben adoptar medidas apropiadas para asegurar que no haya confusión o error en el etiquetado.

15.6.5 Debe verificarse 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 y esa verificación debe registrarse. Si la impresión se efectúa manualmente, debe verificarse a intervalos regulares.

15.6.6 Se debe prestar especial atención cuando se utilizan etiquetas sueltas, y cuando se efectúa una sobreimpresión fuera de la línea de envasado.

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

15.6.8 El control de los productos en la línea de producción debe incluir como mínimo la verificación de lo siguiente:

- 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, y

e) El funcionamiento de los controles de línea.

15.6.9 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 deberá investigarse hasta encontrar una explicación satisfactoria antes de autorizar la expedición de los productos.

15.6.10 Una vez terminada una operación de envasado, todos los materiales de envasado que tengan el código del lote envasado deben ser eliminados y este hecho debe registrarse. Si los materiales impresos no codificados son devueltos al inventario, se debe seguir un procedimiento escrito.

## 16. Buenas Prácticas en el Control de Calidad

### 16.1 Generalidades

En el control de calidad se encuentran involucrados el muestreo, las especificaciones y las 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, sino que 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.

### 16.2 Control de Calidad

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

16.2.2 La calidad del producto debe controlarse frente a las especificaciones establecidas.

16.2.3 El gas a granel que se use como materia prima debe ser aprobado y liberado antes de su utilización en un próximo llenado.

16.2.4 Deberá emitirse y conservarse un certificado de análisis por cada carga de producto y cada entrega de gas medicinal deberá estar respaldada por un certificado de análisis.

16.2.5 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.

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

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

16.2.8 Los productos rechazados, deben airearse y destruirse conforme a procedimientos escritos y en condiciones ambientalmente seguras. Esta actividad debe ser registrada y aprobada por la persona autorizada.

16.2.9 Todos los envases de gases medicinales devueltos al fabricante sin sellos de seguridad, deben ser identificados como productos rechazados y airear su contenido. Esta actividad debe ser registrada y aprobada por la persona autorizada.

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

16.2.11. Cuando se trate de un solo gas medicinal envasado en cilindros uno por uno, mediante operaciones de llenado individuales o por rampas de llenado, se debe identificar y analizar al menos un cilindro por cada ciclo ininterrumpido de llenado.

16.2.12. Si el producto terminado corresponde a una mezcla de dos 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.

16.2.13 Cuando el producto terminado corresponda a una mezcla de tres gases diferentes, se debe identificar y cuantificar dos 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.

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

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

16.2.16 Deberán 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.

### 16.3. Control de Materias Primas y de Productos Intermedios, a Granel y Acabados

16.3.1 Todas las pruebas deberán cumplir las instrucciones dadas en el procedimiento escrito para cada material o producto. El resultado debe ser verificado por el supervisor antes de que el material o producto sea autorizado o rechazado.

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

16.3.3 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.

16.3.4 Durante el muestreo se debe tener especial cuidado en evitar la contaminación o confusión de los materiales sometidos al muestreo. Deben estar limpios todos los equipos y utensilios de muestreo que tengan contacto con los materiales. Es probable que deban tomarse precauciones especiales con algunos materiales excepcionalmente peligrosos o potentes.

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

16.3.6 Cada contenedor de muestra deberá 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.

### 16.4 Requisitos Exigidos en las Pruebas

#### 16.4.1 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.

16.4.2 De cada contenedor de materia prima se deberá tomar una muestra para ser analizada.

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

16.4.4 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 auditoria in situ de la capacidad del proveedor. Los certificados deben ser originales, no fotocopias, a no ser que estas se encuentren debidamente autenticadas. Los certificados deben contener como mínimo la siguiente información:

- a) Identificación del proveedor, firma del funcionario competente y declaración de la Idoneidad del primero;
- b) Nombre y número de lote del material sometido a prueba;
- c) Indicación de las especificaciones y métodos empleados;
- d) Indicación de los resultados obtenidos en las pruebas y fecha de las mismas.

#### 16.5 Control Durante el Procesado

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

#### 16.6 Productos Acabados

16.6.1 Antes de la autorización de cada lote de productos farmacéuticos, deberá verificarse por la persona responsable que dicho lote se encuentra conforme a las especificaciones establecidas para los productos acabados.

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

#### 16.7 Examen de los Registros de Producción

16.7.1 Los registros de producción y control deben ser examinados; si un lote no cumple con las especificaciones establecidas, deberá someterse a una investigación completa. Esta investigación deberá, si es preciso, extenderse a otros lotes del mismo producto y de 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.

## 16.8 Estudios de Estabilidad

16.8.1 El departamento de control de calidad deberá 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.

16.8.2 El departamento de control de calidad deberá establecer fechas de caducidad y especificaciones sobre el tiempo de conservación, sobre la base de pruebas de estabilidad referentes a las condiciones de almacenamiento.

16.8.3 Deberá prepararse por escrito y ponerse en práctica un programa permanente para la determinación de estabilidad, que incluya como mínimo lo siguiente:

- a) Descripción completa del medicamento objeto del estudio;
- b) 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;
- c) Disposición de que se incluya un número suficiente de lotes;
- d) Cronograma de pruebas para cada medicamento;
- e) Disposición de que las muestras para estudios de estabilidad sean llenadas en los mismos contenedores en donde se comercializará el producto;
- f) Disposición de que se retengan muestras apropiadas;
- g) Resumen de todos los datos obtenidos, incluyendo las evaluaciones y conclusiones del estudio.

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

## 17. Distribución

17.1. Los camiones de distribución de cilindros deberán tener espacios definidos y separados tanto para gases medicinales como para los de grado industrial; así mismo se deberá evitar la confusión entre envases vacíos y llenos.

17.2. El gas medicinal así como el gas industrial licuado podrán ser transportados en el mismo carro-tanque. Si se hacen entregas combinadas para uso medicinal e industrial, el vehículo de transporte, deberá poseer un sistema anti-retorno que garantice en todo momento la calidad del producto allí contenido.

17.3. 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 debe ser registrada.

17.4. Las condiciones de transporte deberán garantizar que se mantienen las especificaciones de liberación del producto establecidas por el fabricante.

17.5. Los vehículos empleados para la distribución de gases medicinales deben cumplir con los requisitos de identificación y adecuación establecidos en las normatividad vigente para estos fines.

## **18. Producción de oxígeno medicinal en sitio por proceso de tamiz molecular**

La producción de oxígeno medicinal mediante el proceso del tamiz molecular, deberá cumplir, además de las pautas descritas anteriormente que le apliquen, de acuerdo con las áreas a certificar los siguientes requisitos específicos:

18.1 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.

18.2 El sistema concentrador de oxígeno y el oxígeno producido deberán cumplir los requerimientos de Buenas Prácticas de Manufactura para la operación, estándares de calidad, disponibilidad, pureza y control de impurezas, aquí descritos.

18.3 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 y un sistema de suministro de reserva que deberá ser diseñado para una operación automática.

18.4 Cada sistema PSA primario debe contener como mínimo:

a) Un compresor;

- b) Un dispositivo de tamiz molecular;
- c) Un analizador de oxígeno, y
- d) Dispositivos de seguridad adecuados.

18.5 No obstante lo establecido en el numeral 18.3 y 18.4 un sistema PSA podrá comprender un sistema de suministro primario, un sistema de suministro secundario y un sistema de suministro 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 a otro dispositivo de tamiz molecular en el evento de una falla de su propio tamiz molecular.

18.6 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.

18.7 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 establecidos en las especificaciones.

18.8 El suministro de reserva debe tener una capacidad nominal igual o mayor a la capacidad nominal del sistema concentrador de oxígeno y debe ser capaz de suministrar la capacidad nominal como mínimo una hora.

18.9 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 licuefacción del aire.

18.10 Debe instalarse una válvula antirretorno 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 antirretorno.

18.11 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.

18.12 El sistema de control y monitoreo debe incluir un analizador de oxígeno para monitorear y registrar en forma continua la concentración del oxígeno medicinal. Este dispositivo debe incluir compensación por temperatura y por variaciones de presión barométrica para asegurar una precisión de  $\pm 1\%$  del valor medido en todas las condiciones de operación.

18.13 Para el monitoreo y control de las impurezas establecidas para el oxígeno medicinal deberá contarse con un sistema de análisis y establecer la frecuencia del monitoreo.

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

18.15 Deberá contar con un segundo analizador de oxígeno independiente para monitorear y registrar continuamente la concentración final del oxígeno medicinal del sistema de reserva, el cual deberá cumplir especificaciones farmacopeicas dependiendo del método de obtención del oxígeno medicinal.

18.16 Si el oxígeno medicinal del suministro de reserva es obtenido por licuefacción del aire, al entrar a sustituir al oxígeno medicinal obtenido por proceso de tamiz molecular, la institución prestadora de servicios de salud deberá establecer un procedimiento que permita definir claramente la responsabilidad del fabricante en caso que se presente alguna reacción adversa a los usuarios.

18.17 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, deberá cortar automáticamente el suministro, permitiendo que sea el sistema de reserva el que abastezca de producto.

18.18 Alarmas: Independientemente de la conformación del sistema concentrador de oxígeno, deberán 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.

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

18.20 El fabricante de oxígeno medicinal debe contar con equipo para llenado del sistema de reserva, este deberá cumplir con las especificaciones definidas, así como con los requerimientos establecidos para el llenado de gases medicinales.

18.21 El sistema de llenado del sistema de reserva debe contar con una válvula de alivio de sobre presión.

18.22 El manifold de alta presión deberá ser diseñado para resistir 1.5 veces la presión máxima de suministro y deberá 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 o compresores del sistema concentrador de oxígeno.

18.23 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°C, 101.3 kPa);

b) Instrucciones para instalación, uso y mantenimiento;

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

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

18.24 El fabricante deberá 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.

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

## **19. Producción de aire medicinal en sitio por compresor**

19.1 La producción de aire medicinal por este método, además de las pautas descritas anteriormente, deberá cumplir dependiendo de las áreas a certificar, con los siguientes requisitos:

19.1.1 El aire medicinal debe cumplir con las condiciones y especificaciones descritas en las farmacopeas vigentes oficiales en el país y el monitoreo de la calidad del aire debe ser continuo y de registro permanente.

19.1.2 El compresor utilizado en la producción de aire medicinal deberá cumplir con las siguientes condiciones:

- a) Eliminación del aceite en algún lugar en el compresor;
- b) Configuración libre de aceite;
- c) Separación de la sección lubricada y de la que contiene el aceite de la cámara de compresión;
- d) Permitir la inspección visual.

19.1.3 La ubicación y diseño de las instalaciones deberán evitar que el aire que alimenta al compresor no adicione contaminantes en forma de partículas, olores y otros gases.

## 19. 2 Descripción del sistema y de la instalación.

19.2.1 Se deberán instalar dos o más compresores, previendo su operación alternada o simultánea dependiendo de las necesidades.

19.2.2 Cada compresor debe tener un interruptor de desconexión y un dispositivo arrancador con protección de sobrecarga.

19.2.3 Los sistemas de compresores estarán provistos de un control automático que permita el funcionamiento alternativo de las unidades, repartiendo el consumo entre ellas. Debe existir un sistema automático que active las unidades adicionales de compresión cuando la unidad en servicio no pueda mantener la presión adecuada.

19.2.4 Los compresores deben tener filtros coalescentes con un elemento indicador de la saturación del mismo que permita establecer la vida útil y un filtro de carbón con un colorímetro indicador de hidrocarburos, así como los correspondientes filtros bacteriológicos indicados para los parámetros de operación .

19.2.5 Los sistemas de compresión de aire medicinal deberán estar equipados con filtros ubicados cerca al lugar de succión del aire de alimentación,

posenfriadores, secadores de aire, tanques recibidores y filtros en línea para una adecuada separación de partículas y aceite.

19.2.6 Los sistemas de secado deberán efectuarse como mínimo por duplicado; durante la operación normalmente solo un secador debe permanecer abierto al flujo de aire mientras que el otro se regenera o está listo para entrar a operar.

19.2.7 Cuando se requiera de posenfriadores se deberá disponer de los mismos por duplicado.

19.2.8 Los filtros de final de línea deberán ser duplicados, con las válvulas apropiadas para permitir el servicio sin interrupción.

19.2.9 Los compresores de aire medicinal que se usan como fuente de suministro de aire ambiente, no deben ser utilizados para suministrar aire con otros propósitos.

### 19.3 Dirección técnica y control de calidad

19.3.1 Cuando el proceso de obtención de gases medicinales por el método de filtración de aire molecular y el de aire medicinal por método de compresor in situ se realice en una Institución Prestadora de Servicios de Salud, la Dirección Técnica podrá ser ejercida por el Químico Farmacéutico encargado del Servicio Farmacéutico de la Institución.

19.3.2 El control de calidad del aire medicinal y de los gases medicinales producidos en una Institución Prestadora de Servicios de Salud, se podrá llevar a cabo en el área o dependencia de control de calidad de la IPS, cuando el mismo no se haya contratado.

El Ministro de la Protección Social,

Diego Palacio Betancourt.

(C.F.)